

# 基于FAERS数据库的依折麦布单药与复方制剂不良事件信号挖掘



黄 妍, 于 洋

江汉大学附属医院武汉市第六医院药剂科 (武汉 430012)

**【摘要】目的** 挖掘并分析依折麦布单药与含依折麦布单片复方制剂的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供依据。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度上述药物的 ADE 报告数据, 采用报告比值比法、比例报告比值法、英国药品和医疗保健产品管理局的综合标准法、贝叶斯置信度递进神经网络法和多项式伽马泊松分布缩减法等方法进行信号挖掘和分析。**结果** 共纳入依折麦布相关 ADE 报告 17 674 份, 其中单方制剂 12 660 份, 单片复方制剂 5 014 份。单方制剂和单片复方制剂的 ADE 信号数分别为 234 和 142 个, 涉及 27 个系统 / 器官分类 (SOC), 其中肌肉骨骼及结缔组织疾病报告数最多。在报告数排名前十位的 ADE 中, 肌痛、肌痉挛、关节痛、肢体疼痛、血肌酸磷酸激酶升高和横纹肌溶解为阳性信号。呼吸困难、步态障碍、急性肾损伤等 ADE 未在药品说明书中记载。依折麦布单方制剂与单片复方制剂的风险信号总体保持一致。与单方制剂相比, 单片复方制剂新增了急性肾损伤的风险信号, 而胃肠道相关 ADE (如腹痛、上腹痛和腹部不适) 未提示风险。**结论** 依折麦布单药与单片复方制剂总体安全性相似, 临床实践中, 需警惕依折麦布与他汀类药物联用可能带来的肌肉毒性累积风险, 并加强对呼吸困难、步态障碍和急性肾损伤等说明书未记载 ADE 的主动监测。

**【关键词】** 依折麦布; 含依折麦布单片复方制剂; 联合用药; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

**【中图分类号】** R95 **【文献标识码】** A

Adverse drug event signal mining of ezetimibe monotherapy and compound preparations based on the FAERS database

HUANG Yan, YU Yang

Department of Pharmacy, The Sixth Hospital of Wuhan, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430012, China

Corresponding author: YU Yang, Email: 164324908@qq.com

**【Abstract】Objective** To mine and analyze the adverse drug event (ADE) signals of ezetimibe monotherapy and its single tablet compound preparation, to provide a basis for clinical medication safety. **Methods** Extract reports of ADE for the specified medications from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, covering the period from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024. Signal detection and analysis will be conducted using the following methods: the reporting odds ratio (ROR), the proportional reporting ratio (PRR), the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's (MHRA)

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504037

通信作者: 于洋, 硕士, 副主任药师, Email: 164324908@qq.com

<https://ywlxbx.whuznhmedj.com/>

algorithm, the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and the multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS). **Results** A total of 17,674 ADE reports associated with ezetimibe were included, comprising 12,660 reports for the monotherapy formulation and 5,014 reports for the single tablet compound preparation. The ADE signal numbers for monotherapy formulation and single tablet compound preparation were 234 and 142, involving 27 system-organ classes (SOC), with musculoskeletal and connective tissue disorders being the most frequently reported SOC. Among the top ten ADE by report count, myalgia, muscle spasms, arthralgia, limb pain, blood creatine phosphokinase increase, and rhabdomyolysis were identified as positive signals. ADE such as dyspnea, gait disturbance, and acute kidney injury were not documented in the drug labeling. The risk signal profiles of ezetimibe monotherapy and its single tablet compound preparation were generally consistent overall. However, compared to the monotherapy, the single tablet compound preparation showed an additional positive signal for acute kidney injury, while gastrointestinal ADE (e.g., abdominal pain, upper abdominal pain, and abdominal discomfort) did not emerge as signals for the compound preparation. **Conclusion** The overall safety profile of ezetimibe monotherapy and its single tablet compound preparation is comparable. In clinical practice, it is essential to remain vigilant for the potential cumulative risk of muscle toxicity when ezetimibe is co-administered with statins, and to enhance active monitoring for unlabeled adverse drug events such as dyspnea, gait disturbance, and acute kidney injury.

**【Keywords】** Ezetimibe; Single tablet compound preparation containing ezetimibe; Combination therapy; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance

依折麦布 (ezetimibe) 作为高选择性胆固醇吸收抑制剂, 通过精准结合小肠刷状缘 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) 蛋白的甾醇结合域, 抑制胆固醇跨膜转运, 有效阻断肠道胆固醇的吸收途径<sup>[1]</sup>。基于早期随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的系统评价和 Meta 分析<sup>[2]</sup>显示, 依折麦布可使低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平呈现剂量依赖性下降 [中位降幅 18.58%, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) (17.48%, 19.67%)], 同时对甘油三酯 (triglyceride, TG) 和小而密低密度脂蛋白颗粒 (small dense low-density lipoprotein, sdLDL) 具有双向调节作用, 显著改善动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者的残余心血管风险。依折麦布 2002 年获欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准, 现已被美国心脏协会 / 美国心脏病学会 (American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC) 血脂管理指南<sup>[3]</sup>推荐, 适应证覆盖原发性高胆固醇血症、纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 及他汀类药物不耐受患者。然而, 依折麦布的长期用药安全性仍存在关键证据缺口: 疗程超过 24 个月的观察性研究数

据匮乏, 罕见 / 迟发性药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 监测体系尚未完善。

目前国内依折麦布安全性研究多源于单中心回顾性研究或基于 RCT 的二次文献分析<sup>[4]</sup>, 鲜有聚焦于联合用药 (尤其与他汀类药物) 的安全性分析。2023 年 10 月加拿大卫生部发布了一项关于依折麦布致药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 和严重的皮肤不良反应 (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 的风险警示<sup>[5]</sup>, 建议将原先仅针对与他汀类药物或非诺贝特联合用药患者肝功能检查的范围扩展到包括依折麦布单药治疗在内的所有患者, 以及指导患者出现 SCARs 时停药及时就医。因此, 本研究基于美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 数据库, 采用比例失衡分析法结合多元算法进行 ADE 信号挖掘, 对依折麦布单药与含依折麦布单片复方制剂进行对比分析, 聚焦药物安全性差异, 为制定个体化用药监测方案提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 数据库, 提取 2004 年第

1 季度至 2024 年第 4 季度的数据文档, 导入 SAS 9.4 软件中, 筛选首要怀疑 (primary suspect, PS) 药物为依折麦布 (通用名 “EZETIMIBE”)、其单方制剂商品名 “EZETROL” 和 “ZETIA”, 以及含依折麦布单片复方制剂 (包括依折麦布/辛伐他汀, 商品名 “VYTORIN”; 依折麦布/阿托伐他汀, 商品名 “ATORIA”, 通用名组合 “EZETIMIBE/ATORVASTATIN”) 的 ADE 报告。进一步筛选依折麦布单方制剂报告, 将其区分为联用他汀类药物 (基于预定义的通用名包括阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀) 与未联用他汀类药物的 ADE 报告。

## 1.2 数据处理

根据 FAERS 数据库的操作指引, 对导入的数据进行数据清洗: ①去除重复条目, 当案件的编号 (CASEID) 相同时, 保留 FDA 接受案件日期 (FDA\_DT) 最大的数据; ②删除无效条目, 依据 “删除报告列表” 中的 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID) 排除相关报告。按报告中的合并药物转存至 Microsoft Excel 2010 软件备用。将文档中 “不良事件” 项按《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26.1 版 ADE 术语集中的首选术语 (preferred term, PT) 进行标准化编码, 并对首选系统/器官分类 (system-organ classification, SOC) 进行映射处理。

## 1.3 信号挖掘方法

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法、英国药品和医疗保健产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称 “MHRA 法”)、贝叶斯置信度递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法和多项式伽马泊松分布缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法 5 种方法分别对标准化后的数据进行联合检验<sup>[6-8]</sup>。各种方法阳性信号判定标准如下: ROR 法中依折麦布的目标 ADE 报告数  $a \geq 3$ 、ROR 的 95%CI 下限  $> 1^{[6]}$ ; PRR 法中报告数  $a \geq 3$ 、PRR 的 95%CI 下限  $> 1^{[7]}$ ; MHRA 法中报告数  $a \geq 3$ 、PRR  $> 2$ , 且  $\chi^2 > 4^{[8]}$ ; BCPNN 法中报告数  $a \geq 3$ 、信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限

( $IC_{025}$ )  $> 0^{[7]}$ ; MGPS 法中报告数  $a \geq 3$ 、贝叶斯几何平均数的 95%CI 下限 ( $EBGM_{05}$ )  $> 2^{[6]}$ 。本研究筛选同时满足以上 5 种检测方法阈值的 ADE 信号并进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告基本情况

共纳入依折麦布单方制剂 ADE 报告 12 660 份和含依折麦布单片复方制剂 ADE 报告 5 014 份, 见表 1。单方制剂报告数女性稍多于男性, 而单片复方制剂性别差异不大; 单方制剂和单片复方制剂的中位年龄分别为 66 岁和 65 岁, 分布主要集中在 65 岁以上, 分别为 4 386 份 (34.64%) 和 1 701 份 (33.93%); 报告国家以美国为首, 其次为英国、德国、法国等; 从患者转归情况来看, 单方制剂与单片复方制剂基本一致, 主要集中在其他重要医学事件和导致入院或延长住院时间方面; 单方制剂与单片复方制剂报告年份报告数增减趋势基本一致, 均呈波动状态, 年报告数变化情况见图 1。

### 2.2 基于 SOC 的 ADE 信号情况

单方制剂和单片复方制剂报告例次数分别为 34 726 和 149 374 例次, 风险信号数分别为 234 和 142 个, 映射到 27 个 SOC。单方制剂信号数较高的 SOC 是各类检查 (46 个信号)、肝胆系统疾病 (29 个信号) 和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (27 个信号); 而单片复方制剂信号数较高的 SOC 是各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (30 个信号)、各类检查 (29 个信号) 和肝胆系统疾病 (21 个信号)。单方制剂和单片复方制剂报告数均集中在各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (6 104 例次, 17.58% vs. 2 942 例次, 19.70%) 和全身性疾病及给药部位各种反应 (5 019 例次, 14.45% vs. 2 060 例次, 13.79%)。值得注意的是, 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) 在单片复方制剂 (7 个信号, 315 例次, 2.11%) 中的信号数和报告数占比明显多于单方制剂 (2 个信号, 271 例次, 0.78%), 具体见图 2。

### 2.3 基于 PT 的 ADE 信号情况

依折麦布单方制剂的 ADE 报告数排序前 30 位 PT 结果见表 2。各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的肌痛、关节痛、肌痉挛报告数量最多, 全身性

表1 FAERS数据库依折麦布相关ADE报告的基本信息[n ( % ) ]  
Table 1. Baseline characteristics of ezetimibe-related ADE reports in FAERS database [n ( % ) ]

项 目	依折麦布单方制剂 ( n=12 660 )	含依折麦布单片复方制剂 ( n=5 014 )
性别		
男性	5 105 ( 40.32 )	2 355 ( 46.97 )
女性	5 952 ( 47.01 )	2 291 ( 45.69 )
不详	1 603 ( 12.66 )	368 ( 7.34 )
年龄 ( 岁 )		
<18	52 ( 0.41 )	11 ( 0.22 )
18~44	497 ( 3.93 )	219 ( 4.37 )
45~64	3 080 ( 24.33 )	1 375 ( 27.42 )
≥65	4 386 ( 34.64 )	1 701 ( 33.93 )
不详	4 645 ( 36.69 )	1 708 ( 34.06 )
报告者		
医师	5 018 ( 39.64 )	2 007 ( 40.03 )
药师	1 930 ( 15.24 )	496 ( 9.89 )
消费者	3 300 ( 26.07 )	1 608 ( 32.07 )
其他健康专业人员	1 367 ( 10.80 )	508 ( 10.13 )
律师	27 ( 0.21 )	70 ( 1.40 )
报告类型		
严重报告	7 620 ( 60.19 )	3 927 ( 78.32 )
非严重报告	5 040 ( 39.81 )	1 087 ( 21.68 )
转归		
危及生命	562 ( 4.44 )	454 ( 9.05 )
导致入院或延长住院时间	2 406 ( 19.00 )	1 701 ( 33.93 )
残疾	938 ( 7.41 )	531 ( 10.59 )
死亡	275 ( 2.17 )	187 ( 3.73 )
先天性畸形	17 ( 0.13 )	5 ( 0.10 )
需要干预以预防永久性损伤	78 ( 0.62 )	100 ( 1.99 )
其他重要医学事件	5 107 ( 40.34 )	2 232 ( 44.52 )
来源国家 ( 前5位 )		
美国	4 131 ( 32.63 )	2 877 ( 57.38 )
英国	1 532 ( 12.10 )	134 ( 2.67 )
德国	857 ( 6.77 )	336 ( 6.70 )
加拿大	693 ( 5.47 )	10 ( 0.20 )
法国	568 ( 4.49 )	425 ( 8.48 )

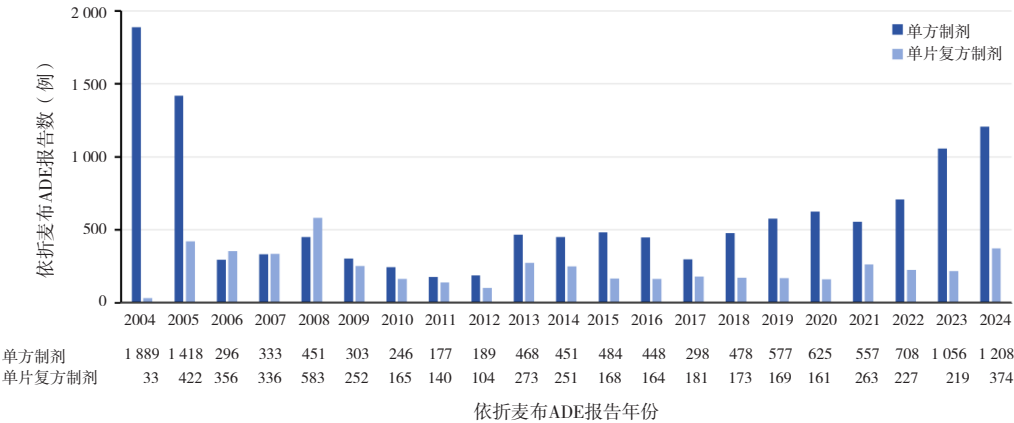


图1 FAERS数据库依折麦布相关ADE报告的年份分布  
Figure 1. Annual distribution of ezetimibe-related ADE reports in FAERS database



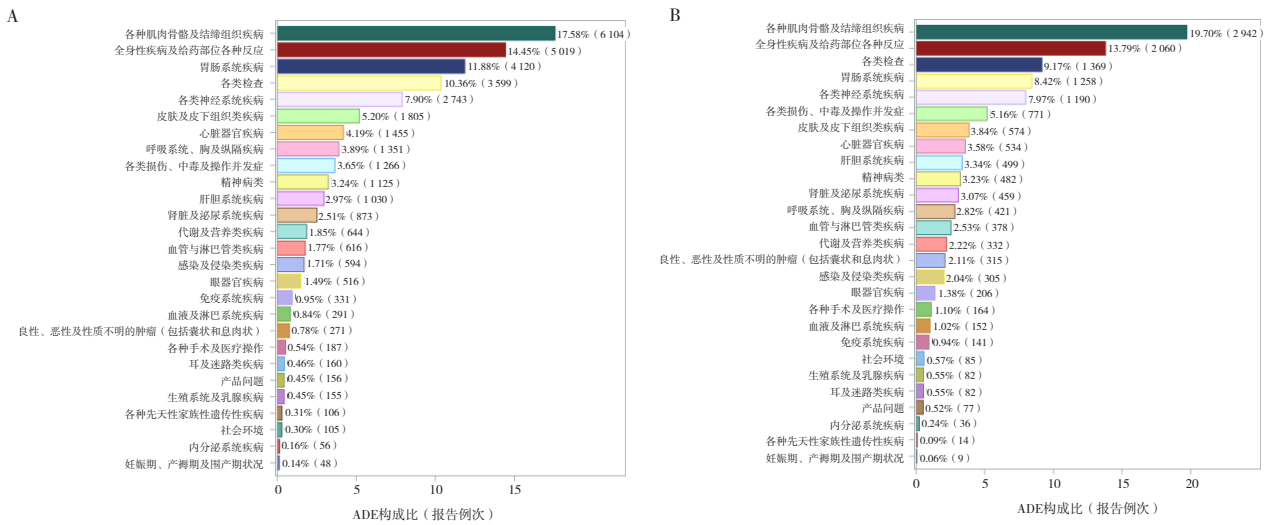


图2 依折麦布ADE报告的SOC分布

Figure 2. Distribution of ezetimibe-related ADE reports by SOC

注：A. 单方制剂；B. 单片复方制剂。

表2 FAERS数据库中依折麦布单方制剂报告数前30位的ADE

Table 2. Top 30 most frequently reported ADE for ezetimibe monotherapy in FAERS database

序号	PT	报告数	ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	$\chi^2$	IC (IC <sub>025</sub> )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )
1	肌痛	1 776	19.60 ( 18.68 )	18.65 ( 17.82 )	29 407.42	4.21 ( 4.12 )	18.45 ( 17.58 )
2	疲劳	618	1.44 ( 1.33 )	1.43 ( 1.32 )	80.01	0.51 ( 0.39 )	1.43 ( 1.32 )
3	肌痉挛	580	5.61 ( 5.17 )	5.53 ( 5.10 )	2 152.43	2.46 ( 2.33 )	5.52 ( 5.08 )
4	关节痛	574	2.54 ( 2.34 )	2.51 ( 2.32 )	525.11	1.33 ( 1.20 )	2.51 ( 2.31 )
5	肢体疼痛	524	3.13 ( 2.87 )	3.10 ( 2.85 )	748.37	1.63 ( 1.50 )	3.10 ( 2.84 )
6	恶心	502	1.14 ( 1.04 )	1.14 ( 1.04 )	8.41	0.19 ( 0.06 )	1.14 ( 1.04 )
7	血肌酸磷酸激酶升高	501	30.05 ( 27.49 )	29.63 ( 27.14 )	13 615.01	4.86 ( 4.65 )	29.11 ( 26.63 )
8	头晕	473	1.69 ( 1.55 )	1.69 ( 1.54 )	132.73	0.75 ( 0.62 )	1.68 ( 1.54 )
9	腹泻	451	1.27 ( 1.16 )	1.27 ( 1.16 )	26.15	0.34 ( 0.21 )	1.27 ( 1.16 )
10	横纹肌溶解	416	18.25 ( 16.55 )	18.04 ( 16.39 )	6 624.61	4.16 ( 3.96 )	17.85 ( 16.19 )
11	头痛	408	1.16 ( 1.05 )	1.15 ( 1.05 )	8.50	0.21 ( 0.06 )	1.15 ( 1.05 )
12	肌无力	392	6.17 ( 5.59 )	6.11 ( 5.54 )	1 673.47	2.61 ( 2.44 )	6.09 ( 5.52 )
13	虚弱	386	1.83 ( 1.65 )	1.82 ( 1.65 )	142.83	0.86 ( 0.71 )	1.82 ( 1.64 )
14	疼痛	361	1.03 ( 0.93 )	1.03 ( 0.93 )	0.33	0.04 ( -0.11 )	1.03 ( 0.93 )
15	呼吸困难 <sup>a</sup>	359	1.13 ( 1.02 )	1.13 ( 1.02 )	5.14	0.17 ( 0.02 )	1.13 ( 1.02 )
16	皮疹	322	1.28 ( 1.15 )	1.28 ( 1.14 )	19.35	0.35 ( 0.19 )	1.28 ( 1.14 )
17	腹痛	320	2.48 ( 2.22 )	2.46 ( 2.21 )	279.03	1.30 ( 1.13 )	2.46 ( 2.21 )
18	背痛	319	2.43 ( 2.18 )	2.42 ( 2.17 )	265.45	1.27 ( 1.10 )	2.41 ( 2.16 )
19	难受	310	1.23 ( 1.10 )	1.23 ( 1.10 )	13.58	0.30 ( 0.13 )	1.23 ( 1.10 )
20	瘙痒	263	1.24 ( 1.10 )	1.24 ( 1.10 )	12.33	0.31 ( 0.13 )	1.24 ( 1.10 )
21	肝酶升高	247	6.85 ( 6.04 )	6.81 ( 6.01 )	1220.32	2.76 ( 2.54 )	6.78 ( 5.99 )
22	上腹痛	245	2.16 ( 1.90 )	2.15 ( 1.90 )	151.06	1.10 ( 0.91 )	2.15 ( 1.89 )
23	丙氨酸转氨酶升高	212	6.09 ( 5.32 )	6.06 ( 5.30 )	893.37	2.59 ( 2.36 )	6.04 ( 5.28 )
24	步态障碍 <sup>a</sup>	211	1.89 ( 1.65 )	1.89 ( 1.65 )	88.14	0.92 ( 0.71 )	1.89 ( 1.65 )
25	肝功能检查异常	207	12.18 ( 10.62 )	12.12 ( 10.57 )	2 096.49	3.59 ( 3.31 )	12.03 ( 10.49 )
26	腹部不适	204	2.15 ( 1.87 )	2.14 ( 1.87 )	124.67	1.10 ( 0.89 )	2.14 ( 1.87 )
27	天冬氨酸转氨酶升高	203	6.73 ( 5.86 )	6.70 ( 5.84 )	981.03	2.74 ( 2.50 )	6.68 ( 5.81 )
28	呕吐	202	0.77 ( 0.67 )	0.78 ( 0.68 )	13.26	-0.37 ( -0.57 )	0.78 ( 0.68 )
29	急性肾损伤 <sup>a</sup>	197	1.78 ( 1.55 )	1.78 ( 1.55 )	67.24	0.83 ( 0.62 )	1.78 ( 1.54 )
30	胰腺炎	184	6.21 ( 5.37 )	6.18 ( 5.35 )	796.18	2.62 ( 2.37 )	6.16 ( 5.33 )

注：<sup>a</sup>依折麦布药品说明书中未记载的ADE。

疾病及给药部位各种反应的疲劳报告数量次之，其次为胃肠道系统症状和体征的恶心、腹泻和酶检查的血肌酸磷酸激酶升高。排序前 10 位的 PT 中，肌痛、肌痉挛、关节痛、肢体疼痛、血肌酸磷酸激酶升高和横纹肌溶解提示为阳性信号，而疲劳、恶心、头晕和腹泻未提示风险信号。呼吸困难、步态障碍、急性肾损伤等 ADE 未在依折麦布药品说明书中记载。见表 2。

2.4 单用或联合他汀治疗对比分析

基于 5 种运算方法，依折麦布单方及单片复方制剂的风险信号基本保持一致，报告数排序靠前的阳性风险信号有肌痛、肌痉挛、关节痛、血肌酸磷酸激酶升高、横纹肌溶解、肌无力等。通过对比分析，依折麦布单方制剂（未联用他汀治

疗方案）未提示急性肾损伤风险信号，而依折麦布单方制剂联用他汀类药物以及单片复方制剂呈现阳性风险信号，临床需谨慎关注。而胃肠道相关 ADE（如腹痛、上腹痛和腹部不适）依折麦布单方制剂联用他汀类药物以及单片复方制剂未提示风险信号。见表 3。

3 讨论

3.1 依折麦布ADE人群特征

作为胆固醇吸收抑制剂，依折麦布在高胆固醇血症患者他汀类药物不耐受或降脂目标未达成时的联合治疗方案中具有重要地位<sup>[9]</sup>。本研究发现依折麦布相关 ADE 存在显著人群聚集性特征。65 岁及以上人群 ADE 报告构成比达到 34.64%，显著

表3 依折麦布单方及单片复方制剂风险信号对比  
Table 3. Comparison of risk signals for ezetimibe monotherapy and its single tablet compound preparation

排序	PT	依折麦布单方制剂			依折麦布单片复方制剂
		合计（n=12 660）	未联用他汀（n=8 822）	联用他汀（n=3 838）	（n=5 014）
1	肌痛	Y	Y	Y	Y
2	疲劳	N	N	N	N
3	肌痉挛	Y	Y	Y	Y
4	关节痛	Y	Y	N	Y
5	肢体疼痛	Y	Y	N	Y
6	恶心	N	N	N	N
7	血肌酸磷酸激酶升高	Y	Y	Y	Y
8	头晕	N	N	N	N
9	腹泻	N	N	N	N
10	横纹肌溶解	Y	Y	Y	Y
11	头痛	N	N	N	N
12	肌无力	Y	Y	Y	Y
13	虚弱	N	N	N	N
14	疼痛	N	N	N	N
15	呼吸困难	N	N	N	N
16	皮疹	N	N	N	N
17	腹痛	Y	Y	N	N
18	背痛	Y	Y	N	N
19	难受	N	N	N	N
20	瘙痒	N	N	N	N
21	肝酶升高	Y	Y	Y	Y
22	上腹痛	N	Y	N	N
23	丙氨酸转氨酶升高	Y	Y	Y	Y
24	步态障碍	N	N	N	Y
25	肝功能检查异常	Y	Y	Y	Y
26	腹部不适	N	Y	N	N
27	天冬氨酸转氨酶升高	Y	Y	Y	Y
28	呕吐	N	N	N	N
29	急性肾损伤	N	N	Y	Y
30	胰腺炎	Y	Y	Y	Y

注：5种方法同时提示风险信号阳性标记为Y，否则标记为N。

高于患者 65 岁以下人群。该现象受药物适应证人群年龄分布影响，也与老年人普遍存在的肝肾功能生理性减退密切相关。年龄增长所带来的药物代谢与排泄能力下降，可能导致依折麦布及其活性代谢产物血药浓度升高，半衰期延长，从而提高了 ADE 的发生风险<sup>[10]</sup>。从制剂类型来看，依折麦布单方制剂与含依折麦布单片复方制剂的严重 ADE 报告比例分别高达 60.19% 和 78.32%，提示该药相关 ADE 具有较高的临床严重性，对其安全性的持续监测和评价显得尤为重要。

### 3.2 SOC与PT信号特征及临床启示

与已发表文献<sup>[11]</sup>结果类似，本研究 SOC 层级信号分布特征揭示，肌肉骨骼及结缔组织疾病和肝胆系统疾病为重要风险区域，与依折麦布说明书记载的 ADE 谱具有较高一致性<sup>[12]</sup>，其中肌痛和横纹肌溶解风险信号，提示依折麦布可独立或协同增加肌肉相关 ADE 的风险。因此临床实践中应考虑建立特定生化指标（如肌酸激酶）的定期监测方案，以早期识别和处理肌肉毒性。尤为值得关注的是，本研究还识别出 3 个现行药品说明书未记载的 ADE 风险信号，包括呼吸困难、步态障碍及急性肾损伤。

### 3.3 单药或联合用药风险的对比分析

既往 Meta 分析<sup>[13]</sup>显示，含依折麦布单片复方制剂可通过减少服药频率，显著提高患者长期用药依从性达 34%。RCT 研究<sup>[14]</sup>亦表明，在他汀类药物基础上联合依折麦布并未显著增加肌肉相关 ADE 的发生率。然而，本研究基于真实世界数据发现了新的矛盾现象：联合用药组（单方制剂联合他汀类药物和单片复方制剂）出现了急性肾损伤的新发风险信号，而单药治疗提示胃肠道反应风险，联合用药（单方制剂联合他汀类药物和单片复方制剂）却未提示胃肠道反应风险。目前针对该结果相关的机制研究较少，尚无文献支持。据推测其潜在机制可能与药物间药效动力学-药代动力学相互作用有关：①他汀类药物通过对 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）/核因子- $\kappa$ B（nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）通路、Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）等炎症通路，并增强肠道屏障功能，从而间接缓解依折麦布引起的胃肠道不适<sup>[15]</sup>；②肾损伤的发生可能涉及横纹肌溶解后

的肌红蛋白释放，通过铁离子介导的氧化应激及肾小管毒性最终导致急性肾损伤<sup>[16]</sup>。因此建议对接受联合降脂治疗的患者实施肌力评估与肾功能（如血肌酐、估算肾小球滤过率）的联合监测策略，尤其在治疗初期的 3 周内进行每周一次的密切监测。

### 3.4 研究局限性

本研究存在一定局限性：① FAERS 数据库的自发报告性质不可避免地存在漏报、报告偏倚和信息不完整等局限，可能对结果产生一定偏倚；②本研究发现存在地域报告不平衡现象：亚洲人群病例仅占全部报告的 9.7%，然而遗传药理学研究<sup>[17]</sup>显示，UGT1A1\*28 等位基因在亚洲人群中的携带频率 13.7%，该基因多态性可导致依折麦布葡萄糖醛酸化过程减慢，使其血药浓度上升约 35%，因此，不同种族人群对依折麦布的安全性问题可能存在差异，后续需开展更多前瞻性研究以明确种族因素对安全性的影响；③从临床角度看，使用依折麦布复方制剂的患者往往基线病情更重、合并用药更多，这些混杂因素可能提高某些 ADE 的风险；④本研究数据挖掘产生的信号仅代表统计学上的关联，并不等同于因果关系，其结果仍需通过设计严谨的流行病学研究和基础实验进一步验证。

综上所述，本研究通过对 FAERS 数据库 17 674 例依折麦布相关 ADE 报告的分析，表明其单药与联合他汀类药物的总体安全性相似。但仍需高度重视与他汀类药物联用（包括单方制剂联合他汀类药物和单片复方制剂）的协同性肌肉毒性风险，以及现有说明书中未记载的 ADE（如呼吸困难、急性肾损伤等）。临床实践中应加强识别与监测，同时进一步开展机制性研究以明确其因果关系及潜在分子机制。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(23): 8132-8137. DOI: 10.1073/pnas.0500269102.
- 2 Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Intern Med, 2009,

- 265(5): 568–580. DOI: [10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x).
- 3 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082–e1143. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000625](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625).
- 4 Battaggia A, Donzelli A, Font M, et al. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124587. DOI: [10.1371/journal.pone.0124587](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124587).
- 5 Health Canada. Ezetrol (ezetimibe) and the risks of drug-induced liver injury and severe cutaneous adverse reactions[EB/OL]. (2023–10–17) [2025–09–12]. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/ezetrol-ezetimibe-and-risks-drug-induced-liver-injury-and-severe-cutaneous-adverse>.
- 6 Shu YM, He XC, Liu YX, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789–802. DOI: [10.2147/CLEP.S365513](https://doi.org/10.2147/CLEP.S365513).
- 7 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
- 8 张雯, 李敏, 刘二平, 等. 基于 FAERS 数据库的仑卡奈单抗不良事件信号挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(2): 166–174. [Zhang W, Li M, Liu EP, et al. Signal mining and analysis of adverse events for lecanemab based on the FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(2): 166–174.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202411039](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202411039).
- 9 Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the statin residual cardiovascular disease risk and peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists and ezetimibe for its treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3418. DOI: [10.3390/ijms23073418](https://doi.org/10.3390/ijms23073418).
- 10 Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, et al. Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1585–1594. DOI: [10.1210/je.2019-00195](https://doi.org/10.1210/je.2019-00195).
- 11 Han Y, Cheng S, He J, et al. Safety assessment of ezetimibe: real-world adverse event analysis from the FAERS database[J/OL]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024: 1–11. DOI: [10.1080/14740338.2024.2446411](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2446411).
- 12 Merck & Co., Inc. Zetia (ezetimibe) prescribing information[EB/OL]. (2023) [2024–11–04]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.
- 13 Wei Q, Zhou J, Li H, et al. Medication adherence with fixed-dose versus free-equivalent combination therapies: systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1156081. DOI: [10.3389/fphar.2023.1156081](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1156081).
- 14 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387–2397. DOI: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489).
- 15 Vital KD, Cardoso BG, Lima IP, et al. Therapeutic effects and the impact of statins in the prevention of ulcerative colitis in preclinical models: a systematic review[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023, 37(3): 493–507. DOI: [10.1111/fcp.12859](https://doi.org/10.1111/fcp.12859).
- 16 McCullough KR, Akhter J, Taheri MJ, et al. Functional consequence of myeloid ferritin heavy chain on acute and chronic effects of rhabdomyolysis-induced kidney injury[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 894521. DOI: [10.3389/fmed.2022.894521](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.894521).
- 17 Bae JW, Choi CI, Lee JH, et al. Effects of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on the pharmacokinetics of ezetimibe in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(1): 39–45. DOI: [10.1007/s00228-010-0899-x](https://doi.org/10.1007/s00228-010-0899-x).
- 收稿日期: 2025 年 04 月 08 日 修回日期: 2026 年 01 月 05 日  
本文编辑: 冼静怡 杨 燕