·论著·一次研究·

他克莫司相关肾损伤不良事件信号挖掘与发生时间特征：基于FAERS发现与EudraVigilance外部验证

邓海燕[1]，张　江[2]，吉敏娇[1]

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院护理部（上海 200127）
2. 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科（上海 200127）

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）挖掘他克莫司（TAC）相关肾损伤信号，并采用EudraVigilance（EV）进行外部验证，分析代表性肾损伤首选术语（PT）的发生时间（TTO）特征。**方法** 提取FAERS数据库2004年第1季度至2026年第1季度TAC相关报告，去重并按MedDRA 27.0进行标准化，采用报告比值比法（ROR）、比例报告比值法（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络法（BCPNN）和多项式伽马泊松分布缩减法（MGPS）进行信号检测；并计算代表性PT的TTO。通过EV公开Line Listing检索肾脏及泌尿系统相关个例，对FAERS前20位稳健信号进行病例层面外部验证，并以European Economic Area来源病例作敏感性验证。**结果** 共纳入TAC相关独立报告65 247份，肾脏及泌尿系统疾病共12 054例次，ROR为3.33［95%CI（3.26，3.39）］，该系统器官分类（SOC）下共224个PT，其中93个同时满足4种算法阳性标准。报告频数居前的信号包括急性肾损伤、肾功能损害、肾衰竭、中毒性肾病和肾小管坏死；肾纤维化、肾小管损伤和肾小管萎缩的ROR分别为56.37、54.85和53.76。EV截止期内获得可纳入外部验证的6 557份肾脏及泌尿系统相关病例，FAERS报告频数前20位稳健肾脏PT在EV总体及EEA来源病例中均有重复报告。代表性事件中，急性肾损伤、肾功能损害、肾衰竭和中毒性肾病在EV中分别有1 371、1 373、910和585份病例，肾小管坏死、肾纤维化、肾小管损伤及肾小管萎缩分别有229、100、69和68份病例。共有1 662条FAERS药物–PT事件记录具有有效TTO，中位TTO为110 d（IQR：19~648 d）；32.6%发生于30 d内，31.9%发生于1年后。**结论** FAERS信号挖掘与EV外部验证均支持TAC相关肾损伤以急性肾功能恶化、肾小管损伤及慢性结构性损伤等表型为主要药物警戒关注点，跨数据库重复出现增强了核心信号的可重复性。上述结果均来源于自发报告系统，不能等同于真实发生率或证明因果关系；临床应结合基础肾功能及用药阶段开展持续监测。

【关键词】他克莫司；肾损伤；肾毒性；FAERS；EudraVigilance；药物警戒；外部验证；发生时间

【中图分类号】R692　　**【文献标志码】**A

Signal mining and time-to-onset characteristics of tacrolimus-associated renal injury adverse events: detection based on FAERS and external validation using EudraVigilance

DENG Haiyan[1], ZHANG Jiang[2], JI Minjiao[1]

1. Department of Nursing, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202607090
通信作者：吉敏娇，主管护师，Email：Renji_jiminjiao@163.com

2. Department of Liver Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
Corresponding author: JI Minjiao, Email: Renji_jiminjiao@163.com

【Abstract】Objective To identify signals of tacrolimus (TAC)-associated renal injury using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), externally validate these signals using EudraVigilance (EV), and characterize the time-to-onset (TTO) characteristics of representative renal injury preferred terms (PTs). Methods TAC-related reports in FAERS from Q1 2004 to Q1 2026 were extracted, deduplicated, and standardized according to MedDRA version 27.0. Signal detection was performed using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS). TTO was calculated for representative PTs. Renal and urinary disorder cases were retrieved from the publicly available EV Line Listing. The top 20 robust signals by reporting frequency in FAERS were externally validated at the case level, with cases originating from the European Economic Area (EEA) used for sensitivity validation. Results A total of 65,247 independent TAC-related reports were included from FAERS, comprising 12,054 renal and urinary system disorders, with a ROR of 3.33 [95%CI (3.26, 3.39)]. Among 224 PTs under the system organ class (SOC), 93 were robust signals that met the positivity criteria of all four algorithms. The most frequently reported signals included acute kidney injury, renal impairment, renal failure, toxic nephropathy, and renal tubular necrosis. Renal fibrosis, renal tubular injury, and renal tubular atrophy showed RORs of 56.37, 54.85, and 53.76, respectively. By the EV data cutoff, 6,557 eligible renal and urinary disorder cases were available for external validation. All top 20 robust renal PTs ranked by reporting frequency from FAERS were repeatedly reported in both the overall EV dataset and the subset of EEA-origin cases. Among representative events, acute kidney injury, renal impairment, renal failure, and toxic nephropathy were reported in 1,371, 1,373, 910, and 585 EV cases, respectively, whereas renal tubular necrosis, renal fibrosis, renal tubular injury, and renal tubular atrophy were reported in 229, 100, 69, and 68 cases, respectively. A total of 1,662 FAERS drug-PT event records had valid TTO data. The median TTO was 110 days (IQR: 19-648 days); 32.6% of events occurred within 30 days, whereas 31.9% occurred more than 1 year after treatment initiation. Conclusion Signal detection in FAERS and external validation using EV consistently suggest that acute deterioration of renal function, renal tubular injury, and chronic structural renal damage are key pharmacovigilance concerns associated with TAC. The recurrence of these core signals across databases strengthens their reproducibility. Nevertheless, as these results originate from spontaneous reporting systems, they should not be interpreted as true incidence rates or as evidence of causality. In clinical practice, continuous renal monitoring should be tailored according to baseline renal function and treatment stage.

【Keywords】Tacrolimus; Renal injury; Nephrotoxicity; FAERS; EudraVigilance; Pharmacovigilance; External validation; Time to onset

他克莫司（tacrolimus，TAC）是临床常用的钙调磷酸酶抑制剂，通过抑制活化T细胞核因子相关信号发挥免疫抑制作用，广泛用于实体器官移植后的抗排斥治疗，也用于膜性肾病、肾病综合征及部分自身免疫性疾病[1-3]。其治疗窗窄、药代动力学个体差异大，血药暴露易受年龄、肝肾功能、CYP3A4/CYP3A5活性、P-糖蛋白以及合并用药等因素影响[4-6]。

肾毒性是限制TAC长期应用的重要安全性问题，可表现为一过性血清肌酐升高、急性肾损伤、肾小管损害及慢性肾小管间质纤维化。临床上，药物性肾损伤与移植肾排斥、缺血再灌注损伤、感染及基础肾脏疾病常相互交织，早期识别存在困难[7-10]。既往FAERS研究已对TAC相关肾

脏不良事件及发生时间（time to onset，TTO）进行评价[11-12]。在此基础上，本研究更新FAERS观察窗口，并对可能受适应证/基础疾病影响的首选术语（preferred term，PT）进行解释分层，进一步引入EudraVigilance开展独立外部验证，形成“FAERS信号发现—EV病例层面验证”框架，以评价核心肾损伤表型的跨数据库可重复性，并结合TTO提供分阶段监测线索。

1 资料与方法

1.1 数据来源和处理

下载FAERS数据库2004年第1季度至2026年第1季度的季度数据，包括DEMO、DRUG、REAC、THER、OUTC等数据表。按FDA推荐规则去重：相同CASEID保留FDA_DT最新的报告；CASEID和FDA_DT相同时保留PRIMARYID最大的报告。对药品名称进行标准化，并筛选TAC作为首要怀疑药物（primary suspect，PS）的报告。

1.2 EudraVigilance外部验证

通过欧洲药品管理局公开ADRreports.eu门户获取EudraVigilance个例Line Listing[13]。以活性成分“TACROLIMUS”检索，Reaction Groups限定为“Renal and urinary disorders”，人口学条件不作限制；按Gateway Date逐年导出2004—2026年病例，并将共同观察截止日统一限定为2026年3月31日。以EU Local Number作为独立病例单位，解析“Suspect/Interacting Drug List”中TAC的Drug Char，仅保留标记为S（suspect）的病例，I（interacting）但非S者不纳入外部验证。以FAERS报告频数前20位且满足4种算法阳性标准的肾脏PT作为预设验证集合，统计其在EV中的病例层面重复出现情况；同时将Geographic Origin为European Economic Area（EEA）的病例作为地区敏感性验证，以降低不同报告体系地区构成差异对解释的影响。公开EV Line Listing不提供构建完整背景四格表所需的全部分母，因此无法开展报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）、比例报告比值法（proportional reporting ratio，PRR）、贝叶斯置信传播神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）、多项式伽马泊松分布缩减法（multi-item gamma Poisson shrinker，MGPS）信号检测，也不直接比较两数据库信号强度，仅评价预设PT的病例层面可重复性。

1.3 统计单位与不良事件编码

本研究区分“独立报告数”和“PT事件例次”两个统计层级：独立报告数指按PRIMARYID去重后的TAC相关报告，同一报告仅计1份；PT事件例次指同一独立报告中每个不同PT分别计1条，因此同一报告包含多个PT时可形成多条事件记录，系统器官分类（system organ class，SOC）和PT例次不等同于独立患者数。采用MedDRA 27.0版PT描述具体不良事件并按SOC归类，以“肾脏及泌尿系统疾病”SOC作为肾脏安全性扫描框架。

1.4 信号检测及适应证相关PT处理

以FAERS中其他药物报告作为背景，采用ROR、PRR、BCPNN、MGPS 4种算法进行比例失衡分析，判定标准见附件表1[14-17]；同时满足4种算法阳性标准的PT定义为稳健信号。为避免在信号计算前预先剔除，初始扫描保留肾脏及泌尿系统SOC内全部PT。结果解释阶段依据TAC已知治疗适应证及PT临床属性，对局灶性节段性肾小球硬化症、IgA肾病、肾病综合征、肾积水及“肾病”等可能代表原发疾病、疾病进展或治疗失败的PT进行标注，不将其作为药物性肾损伤的主要证据；主要药物警戒解释聚焦急性肾损伤、中毒性肾病、肾小管坏死/损伤/萎缩、肾纤维化以及尿量下降等药物损伤属性较明确的PT。该分层仅降低解释层面的适应证偏倚，不能完全消除混杂。

1.5 发生时间分析

以不良事件发生日期减去TAC开始用药日期计算TTO。排除开始用药日期或事件发生日期缺失、TTO≤0，以及TTO>3 650 d（10年）的记录。TTO以中位数和四分位数间距［M（IQR）］表示，并分为≤30 d、31~90 d、91~180 d、181~365 d和>365 d。TTO分析单位为药物-PT事件记录，同一独立报告若包含多个纳入PT可贡献多条TTO记录。

1.6 统计学分析

采用R软件进行数据整理和统计分析。分类变量以例数和构成比［n（%）］表示，连续变量以M（IQR）表示。FAERS用于比例失衡信号挖掘和TTO分析；EudraVigilance用于预设FAERS肾脏PT的病例层面外部验证，不进行EV侧比例失衡估计。FAERS与EudraVigilance均为公开匿

名数据库，本研究不涉及个人可识别信息，无需伦理审批和知情同意。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入TAC相关不良事件报告65 247份。报告人群以男性和18~64岁成人为主，医师是最主要的报告者；美国报告占比最高。严重报告57 495份（88.1%），其中住院或住院时间延长17 897份，死亡9 019份。年度报告数总体呈上升趋势，2018年达到峰值，2026年第1季度共纳入1 157份报告，因非完整自然年度，未纳入年度趋势比较（表1、附件图1）。

2.2 SOC信号分布

TAC相关不良事件涉及27个SOC。肾脏及泌尿系统疾病共12 054例次，在各SOC中位列第7；其ROR为3.33［95%CI（3.26，3.39），PRR为3.19，EBGM05为3.11，IC025为1.64，4种算法均达到阳性标准。除该SOC外，感染及侵染类疾病、免疫系统疾病、血液及淋巴系统疾病以及妊娠期、产褥期及围产期状况亦同时满足4种算法阳性标准（表2）。

2.3 肾脏及泌尿系统PT信号

肾脏及泌尿系统疾病SOC共包含224个PT，其中131个至少满足1种算法阳性标准，93个PT满足4种算法阳性标准。信号谱中，急性肾损伤、肾功能损害和肾衰竭的报告频数居前；中毒性肾病和肾小管坏死兼具较高报告数和较强信号；肾纤维化、肾小管损伤及肾小管萎缩的ROR均超过50，提示不成比例报告程度较高。与此同时，局灶性节段性肾小球硬化症、肾病综合征、肾积水、肾病和IgA肾病等PT可能受到TAC治疗适应证、基础肾病或疾病进展影响，虽保留于完整信号扫描，不作为药物性肾损伤的主要证据（表3）。

2.4 EudraVigilance外部验证

共获得EudraVigilance Gateway Date 7 202份肾脏及泌尿系统相关个例；其中6 557份病例中TAC在Suspect/Interacting Drug List中标记为S

表1 全部TAC相关不良事件报告的基本特征

Table 1. Basic characteristics of all tacrolimus-related adverse event reports

特征	例数	构成比（%）
性别		
男	32 157	49.3
女	25 607	39.2
缺失	7 483	11.5
年龄（岁）		
<2	999	1.5
2~11	3 107	4.8
12~17	2 167	3.3
18~64	32 741	50.2
65~85	10 021	15.4
>85	177	0.3
缺失	16 035	24.6
报告者		
医师	18 907	29.0
消费者	14 133	21.7
其他卫生专业人员	13 848	21.2
药师	5 303	8.1
缺失	13 056	20.0
主要报告国家		
美国	28 875	44.3
日本	7 396	11.3
法国	2 954	4.5
英国	2 952	4.5
中国	2 181	3.3
严重性		
严重不良事件	57 495	88.1
非严重不良事件	7 752	11.9
死亡	9 019	13.8
住院或住院时间延长	17 897	27.4
危及生命	1 448	2.2
残疾	673	1.0

注：表中严重不良事件及死亡、住院或住院时间延长、危及生命、残疾等结局均基于65 247份全部TAC相关独立报告，而非肾损伤病例特异结局；同一报告可同时记录多个OUTC结局，因此各具体结局类别并非互斥、比例不可直接相加。

表2 同时满足4种算法阳性标准的SOC信号

Table 2. SOC signals that simultaneously meet the positive criteria of all 4 algorithms

SOC	例次	ROR（95%CI）	PRR	EBGM05	IC025
感染及侵染类疾病	36 069	3.73（3.69，3.77）	3.27	3.21	1.68
肾脏及泌尿系统疾病	12 054	3.33（3.26，3.39）	3.19	3.11	1.64
免疫系统疾病	9 570	4.28（4.19，4.37）	4.13	4.01	2.00
血液及淋巴系统疾病	8 125	2.33（2.28，2.38）	2.28	2.22	1.15
妊娠期、产褥期及围产期状况	2 639	3.05（2.93，3.17）	3.02	2.89	1.53

表3 TAC相关肾脏及泌尿系统稳健信号PT报告频数前20位

Table 3. Top 20 most frequently reported renal and urinary PTs meeting all 4 signal criteria for tacrolimus

排名	PT	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	EBGM（EBGM05）	IC（IC025）
1	急性肾损伤	2 200	4.31（4.13，4.50）	4.28（5 458.26）	4.23（4.05）	2.08（2.02）
2	肾功能损害	1 438	5.12（4.86，5.40）	5.09（4 654.09）	5.02（4.77）	2.33（2.25）
3	肾衰竭	1 067	2.32（2.18，2.46）	2.31（787.12）	2.30（2.16）	1.20（1.11）
4	中毒性肾病	673	18.94（17.52，20.48）	18.89（10 681.88）	17.76（16.42）	4.15（4.00）
5	肾脏疾病†	445	2.79（2.54，3.07）	2.79（505.60）	2.77（2.52）	1.47（1.33）
6	肾小管坏死	345	10.55（9.47，11.75）	10.53（2 869.54）	10.19（9.15）	3.35（3.15）
7	蛋白尿	326	5.12（4.59，5.72）	5.12（1 061.07）	5.04（4.52）	2.33（2.16）
8	肾纤维化	282	56.37（49.60，64.07）	56.30（12 751.16）	47.03（41.38）	5.56（5.15）
9	局灶性节段性肾小球硬化症†	239	51.52（44.88，59.14）	51.46（9 988.40）	43.62（38.00）	5.45（5.01）
10	小管间质性肾炎	231	3.65（3.20，4.15）	3.64（437.27）	3.61（3.17）	1.85（1.64）
11	终末期肾脏疾病†	231	3.67（3.23，4.18）	3.67（443.34）	3.64（3.19）	1.86（1.66）
12	肾病综合征†	198	8.63（7.49，9.95）	8.63（1 295.15）	8.40（7.29）	3.07（2.81）
13	肾小管酸中毒	178	26.27（22.52，30.63）	26.24（3 951.70）	24.08（20.65）	4.59（4.19）
14	肾小管损伤	174	54.85（46.62，64.53）	54.81（7 685.59）	45.99（39.09）	5.52（4.96）
15	肾积水†	164	6.49（5.56，7.57）	6.48（743.44）	6.36（5.45）	2.67（2.40）
16	肾病†	145	4.54（3.85，5.35）	4.54（393.30）	4.48（3.80）	2.16（1.89）
17	无尿	144	4.86（4.12，5.73）	4.86（433.94）	4.79（4.07）	2.26（1.98）
18	肾小管萎缩	136	53.76（44.75，64.59）	53.73（5 903.54）	45.23（37.65）	5.50（4.83）
19	IgA肾病†	117	23.30（19.30，28.14）	23.29（2 304.32）	21.58（17.87）	4.43（3.92）
20	少尿	103	4.89（4.02，5.94）	4.88（312.76）	4.82（3.96）	2.27（1.93）

注：†表示该PT可能受TAC治疗适应证、基础肾病或疾病进展影响，存在适应证混杂/反向因果解释的可能。上述PT保留用于完整信号扫描和透明报告，但不作为药物性肾损伤的主要证据；ROR、PRR、EBGM和IC反映报告不成比例程度，不代表发生率或因果风险。按PRIMARYID去重后，共9 407份TAC相关独立报告至少包含1个肾脏及泌尿系统PT，其中9 240份（98.2%）为严重报告。死亡、住院或住院时间延长、危及生命和残疾分别见于1 227份（13.0%）、4 846份（51.5%）、823份（8.7%）和153份（1.6%）报告。由于同一报告可记录多个OUTC结局，上述具体结局类别并非互斥。

（suspect），纳入外部验证。纳入病例中1 695份来源于EEA。FAERS报告频数前20位且满足4种算法阳性标准的肾脏PT在EV总体病例中均有重复报告，在EEA来源病例中亦均可重复观察。核心药物损伤表型中，急性肾损伤、肾功能损害、肾衰竭和中毒性肾病在EV中分别有1 371、1 373、910和585份病例；肾小管坏死、肾纤维化、肾小管损伤及肾小管萎缩分别有229、100、69和68份病例（表4）。

2.5 发生时间特征

共有1 662条肾脏及泌尿系统药物-PT事件记录具有有效TTO，中位发生时间为110 d（IQR：19~648 d）。其中542例（32.6%）发生于30 d内，530例（31.9%）发生于1年后。主要PT的TTO呈明显差异：无尿、肾小管坏死和急性肾损伤的中位TTO分别为25.00、31.00和50.50 d；肾小管萎缩和肾纤维化分别为209.00和291.00 d，提示不同肾损伤表型具有不同的报告时间分布（表5）。

表4 FAERS预设肾损伤稳健信号在EudraVigilance中的病例层面外部验证

Table 4. Case-level external validation of prespecified robust FAERS kidney-injury signals in EudraVigilance

PT	EV病例数	EV-EEA病例数
急性肾损伤	1 371	425
肾功能损害	1 373	308
肾衰竭	910	315
中毒性肾病	585	209
肾脏疾病†	279	30
肾小管坏死	229	58
蛋白尿	243	70
肾纤维化	100	18
局灶性节段性肾小球硬化症†	112	23
小管间质性肾炎	142	29

续表4

PT	EV病例数	EV-EEA病例数
终末期肾脏疾病†	126	19
肾病综合征†	127	29
肾小管酸中毒	57	17
肾小管损伤	69	5
肾积水†	87	15
肾病†	97	16
无尿	91	33
肾小管萎缩	68	11
IgA肾病†	68	13
少尿	74	24

注：本表所列PT均来自FAERS报告频数前20位且满足4种算法阳性标准的预设验证集合。为避免跨数据库数值的非必要直接比较，本表仅展示EudraVigilance内部病例层面的重复报告情况，不并列FAERS例次或ROR。EV病例数以EU Local Number为独立病例单位，并要求Tacrolimus在Suspect/interacting Drug List中标记为S（suspect）；EV-EEA为Geographic Origin标记为European Economic Area的病例。EV公开Line Listing缺乏完整背景报告分母，因此上述结果不代表EV侧ROR阳性、发生率或因果风险。

表5 主要TAC相关肾损伤PT的发生时间特征

Table 5. Time-course characteristics of PT occurrence in major tacrolimus-related kidney injuries

PT	有效TTO例数	中位发生时间/d（IQR）	≤30 d/（%）	≤90 d/（%）
急性肾损伤	194	50.50（14.00，258.80）	39.20	61.30
肾功能损害	259	83.00（10.50，471.50）	38.60	52.10
肾衰竭	191	202.00（19.50，940.50）	26.70	38.20
中毒性肾病	41	160.00（17.00，711.00）	31.70	46.30
肾小管坏死	35	31.00（8.50，425.00）	48.60	62.90
肾纤维化	32	291.00（110.00，940.00）	9.40	18.80
小管间质性肾炎	18	65.50（15.00，486.50）	38.90	55.60
肾小管萎缩	22	209.00（96.50，446.30）	13.60	22.70
无尿	19	25.00（8.50，131.50）	52.60	68.40
少尿	13	53.00（20.00，265.00）	38.50	61.50

3 讨论

本研究采用“FAERS发现—EudraVigilance验证”的框架，FAERS报告频数前20位稳健肾脏PT在EV总体及EEA来源病例中均有重复报告；其中急性肾损伤、肾功能损害、肾衰竭、中毒性肾病和肾小管坏死等高报告负担事件，以及肾纤维化、肾小管损伤和肾小管萎缩等慢性结构性损伤表型均得到病例层面重复支持。该结果提示核心肾损伤表型并非仅由单一自发报告体系的地区结构或报告习惯所驱动，提高了主要发现的可重复性。这与TAC急性肾毒性的血流动力学机制具有一定一致性：钙调磷酸酶抑制可增强肾素-血管紧张素和内皮素等血管收缩系统活性，并减弱一氧化氮介导的血管舒张，导致入球小动脉收缩、肾灌注下降及肾小球滤过率降低[18-20]。同时，肾小管坏死和中毒性肾病等信号提示损伤可能不限于可逆性血管收缩，持续或过高暴露还可伴随氧化应激、线粒体功能障碍和肾小管上皮损伤[20-21]。因此，在脱水、感染、低血容量、药物相互作用或TAC暴露升高等情形下，应结合药物监测和肾功能变化及时评估。

与急性表型相比，肾纤维化、肾小管损伤和肾小管萎缩虽报告频数较低，但ROR分别为56.37、54.85和53.76，且肾纤维化和肾小管萎缩的中位TTO分别为291.0 d和209.0 d，呈现更偏长期的报告时间分布，与慢性CNI肾毒性的结构性损伤特征相吻合。长期TAC暴露可通过TGF-β1/Smad3通路促进胶原沉积[22]，NORAD/miR-136-5p调控及CXCL1/2/3-CXCR2相关炎症趋化也可能参与纤维化进展[23-24]。这些机制为本研究慢性结构性损伤信号及其较晚TTO提供了生物学解释，但仍不能替代临床因果验证。

总体TTO进一步显示，32.6%的可分析药物-PT事件记录发生于≤30 d，而31.9%发生于>365 d，提示TAC相关肾损伤报告可贯穿治疗早期至长期阶段。基于本研究TTO分层，临床监测可按用药阶段设置不同重点：用药前记录血清肌

酐、eGFR、尿蛋白、血钾和血镁等基线指标；治疗后≤30 d作为急性肾损伤、尿量下降和肾小管坏死的重点观察窗口，31~90 d继续动态评估肾功能和尿量变化；长期治疗尤其>365 d应关注eGFR持续下降、持续性蛋白尿以及慢性肾小管间质损伤线索。TAC治疗窗窄且CYP3A代谢和药物相互作用可显著改变暴露，因此在启动治疗、剂量调整、感染/腹泻或新增CYP3A抑制剂/诱导剂后，应结合药物监测、肾功能趋势和临床状态进行个体化复评，而不应仅依据单次肌酐变化判断[18-20]。

部分高强度PT需警惕适应证偏倚。TAC本身可用于局灶性节段性肾小球硬化症、IgA肾病和肾病综合征，相关PT可能代表原发疾病、疾病进展或治疗失败，而非新发药物不良事件；肾积水等事件亦可能反映基础泌尿系统病变或其他病因。肾移植受者的肾功能下降还可由排斥、缺血再灌注损伤或感染所致[25-26]。因此，本研究在结果表中对上述PT作†标注，并将主要药物警戒解释聚焦于急性肾损伤、中毒性肾病、肾小管坏死/损伤/萎缩、肾纤维化以及无尿/少尿等药物损伤属性相对明确的事件；即便如此，比例失衡信号仍不能证明因果关系。

本研究也存在一定的局限性。FAERS和EudraVigilance均属于自发报告体系，存在漏报、选择性报告、报告刺激及临床信息缺失，且缺少实际暴露人群，不能计算发生率或绝对风险。FAERS中药物剂量、血药浓度、基础肾功能和合并用药等信息不完整，难以充分控制混杂；TAC又广泛用于肾移植及多种肾脏疾病，适应证混杂尤其需要谨慎。单份FAERS报告可对应多个PT，故PT例次不等同于独立患者数。TTO同样可能受到回忆偏倚和报告延迟偏倚影响：早期事件可能因未及时识别药物关联而漏报，长期事件则可能随用药时长增加而累积报告，因此TTO分布不一定反映真实发生时间或时间依赖风险。EV公开Line Listing仅提供目标活性成分相关个例，缺乏完整背景数据库分母，故无法在本研究中规范计算EV侧ROR等比例失衡指标；此外，两数据库均可收录全球报告，仍不能完全排除跨库病例重叠，本研究通过EEA来源病例敏感性验证降低但不能消除此影响[27]。因此，跨数据库重复性应理解为信号可重复性的支持，而非因果验证，相关结果仍需通过电子病历、处方数据库、主动监测队列及机制研究进一步验证。

综上，FAERS四算法信号挖掘显示TAC相关肾损伤既包括急性肾功能恶化和尿量下降，也涉及肾小管损伤及慢性结构性损害；EudraVigilance外部验证进一步显示主要肾损伤PT具有较好的跨数据库病例层面可重复性。结合TTO结果，临床应在治疗早期重点关注急性肾损伤、尿量下降和肾小管坏死，长期治疗则关注eGFR持续下降、蛋白尿及慢性肾小管间质损伤，并结合TDM、基础肾功能和药物相互作用实施个体化监测。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202607090.pdf）

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 Meera M, Manikandan S, Parameswaran S. Adverse effects of tacrolimus and its associated risk factors in renal transplant recipients[J]. Exp Clin Transplant, 2023, 21(1): 22-27. DOI: 10.6002/ect.2022.0367.

2 Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, et al. Tacrolimus - pharmacokinetic considerations for clinicians[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(4): 342-350. DOI: 10.2174/1389200219666180101104159.

3 金利群, 鲁笛, 邢明林, 等. 免疫抑制剂他克莫司生物合成的研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(8): 3095-3110. [Jin LQ, Lu D, Xing ML, et al. Biosynthesis of immunosuppressant tacrolimus: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(8): 3095-3110.] DOI: 10.13345/j.cjb.220994.

4 Tolou-Ghamari Z. Tacrolimus, cytochrome P450, interactions with food variables in organ transplant recipients; a current and comprehensive review[J]. Curr Drug Metab, 2025, 25(8): 547-553. DOI: 10.2174/0113892002328742241210102522.

5 Gijsen VM, Madadi P, Dube MP, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review[J]. Ann Transplant, 2012, 17(2): 111-121. DOI: 10.12659/aot.883229.

6 Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation[J]. Drugs, 1993, 46(4): 746-794. DOI: 10.2165/00003495-199346040-00009.

7 Kaltuş Z, Harmancı N, Şahin G, et al. Association of CYP3A5, ABCB1, and CYP2C8 polymorphisms with renal function in kidney transplant recipients receiving tacrolimus[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2025, 50(5): 383-397. DOI: 10.1007/s13318-025-00955-2.

8 Chen CC, Chang WC, Lin SH. Mycophenolate-induced hepatotoxicity precipitates tacrolimus nephrotoxicity in a kidney transplant recipient: a case report[J]. Transplant Proc, 2022, 54(10): 2739-2743. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.10.036.

9 Adam BA, Murakami N, Reid G, et al. Gene expression profiling in kidney transplants with immune checkpoint inhibitor-associated adverse events[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(9): 1376-1386. DOI: 10.2215/CJN.00920121.

10 Liu Y, Yan C, Zhao Y, et al. The safety of cyclosporine and tacrolimus in pediatric nephrotic syndrome patients: a disproportionate analysis based on the FAERS database[J]. Front Pediatr, 2025, 12: 1487441. DOI: 10.3389/fped.2024.1487441.

11 Xu M, Xu S, Yi X. A comparative analysis of drug-induced kidney injury adverse reactions between cyclosporine and tacrolimus based on the FAERS database[J]. BMC Immunol, 2025, 26(1): 35. DOI: 10.1186/s12865-025-00714-7.

12 Liang YY, Tan XY, Dai Q, et al. Kidney adverse events associated with calcineurin inhibitors: a real-world study based on the FAERS database and network pharmacology[J]. Front Med (Lausanne), 2026, 13: 1764130. DOI: 10.3389/fmed.2026.1764130.

13 European Medicines Agency. EudraVigilance-European database of suspected adverse reactions related to medicines: user manual for online access via the adrreports.eu portal, version 2.0[R/OL]. EMA/754608/2016, 2017.

14 林晓南, 卢靖, 陈瑾瑾, 等. 基于美国FAERS和日本JADER数据库的他克莫司联合mTOR抑制剂或霉酚酸方案用于移植患者的药品不良事件研究[J]. 药学与临床研究, 2025, 33(5): 429-435. [Lin XN, Lu J, Chen JJ, et al. A study on adverse drug events of tacrolimus combined with mTOR inhibitors or mycophenolate mofetil regimens in transplant patients based on the US FAERS and Japanese JADER databases[J]. Pharmaceutics and Clinical Research, 2025, 33(5): 429-435.]

15 Lou SY, Cui ZW, Ou YY, et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with paliperidone palmitate: a real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases[J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1): 52. DOI: 10.1186/s12888-025-06493-0.

16 尹岳松, 靳会欣, 郭少伟, 等. 基于比例失衡法对抗体-药物偶联物上市后心血管毒性信号的检测与评价[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(20): 2224-2232. [Yin YS, Jin HX, Guo SW, et al. Detection and evaluation of post-marketing cardiovascular toxicity signals in antibody-drug conjugates based on proportional imbalance method[J]. China New Drug Journal, 2025, 34(20): 2224-2232.] DOI: 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.20.013.

17 武珈宇, 苏锐, 任全维, 等. 基于FAERS数据库的拉那利尤单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2026, 35(5): 535-541. [Wu JY, Su R, Ren QW, et al. Mining and analysis of adverse event signals for ranibizumab based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2026, 35(5): 535-541.] DOI: 10.12173/j. issn. 1005-0698.202507075.

18 Hošková L, Málek I, Kopkan L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension[J]. Physiol Res, 2017, 66(2): 167-180. DOI: 10.33549/physiolres.933332.

19 Monchaud C, Humeau A, Crépin S, et al. Relationships between tacrolimus exposure and adverse events in renal transplant patients: the ExpoTac study[J]. Ther Drug Monit, 2025, 47(1): 152-160. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001287.

20 李昕宇, 钟翔宇. CYP3A5基因多态性与肝移植术后他克莫司个体化用药[J]. 器官移植, 2026, 17(1): 157-163. [Li XY, Zhong XY. CYP3A5 gene polymorphism and individualized tacrolimus therapy after liver transplantation[J]. Organ Transplantation, 2026, 17(1): 157-163.] DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025221.

21 Yonezawa R, Sunaga T. Signal of safety due to adverse drug reactions induced by tacrolimus with or without azithromycin[J]. Transpl Infect Dis, 2022, 24(3): e13833. DOI: 10.1111/tid.13833.

22 Azouz AA, Tohamy MA, Ali FEM, et al. Enhanced eNOS/nitric oxide production by nebivolol interferes with TGF- β1/Smad3 signaling and collagen I deposition in the kidney after prolonged tacrolimus administration[J]. Life Sci, 2024, 355: 122995. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122995.

23 Liu L, Guo J, Pang XL, et al. Exploration of the mechanism of NORAD activation of TGF-β1/Smad3 through miR-136-5p and promotion of tacrolimus-induced renal fibrosis[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2147083. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2147083.

24 Wang D, Chen X, Fu M, et al. Tacrolimus increases the expression level of the chemokine receptor CXCR2 to promote renal fibrosis progression[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(6): 2181-2188. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4368.

25 董博清, 王婧雯, 毕焕京, 等. 基于FAERS数据库的儿童实体器官移植受者应用他克莫司相关药物不良事件的研究[J]. 器官移植, 2024, 15(4): 581-590. [Dong BQ, Wang JW, Bi HJ, et al. Study on adverse drug events related to tacrolimus use in pediatric solid organ transplant recipients based on the FAERS database[J]. Organ Transplantation, 2024, 15(4): 581-590.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024031.

26 陈鸿圣, 刘爽, 赵荣生. 他克莫司与霉酚酸联用的药物不良反应分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(19): 2896-2900. [Chen HS, Liu S, Zhao RS. Analysis of adverse drug reactions associated with the combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil[J]. China Journal of Clinical Pharmacology, 2024, 40(19): 2896-2900.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.19.027.

27 闫旭, 孙坤, 冀召帅, 等. 基于FAERS和EudraVigilance数据库的米吉珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2026, 35(7): 783-791. [Yan X, Sun K, Ji ZS, et al. Signal mining and analysis of adverse events of mirikizumab based on FAERS and EudraVigilance databases[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology , 2026, 35(7): 783-791.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202604086.

收稿日期：2026 年 07 月 23 日 修回日期：2026 年 09 月 02 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉