

基于美国 FAERS 数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘

蒋王艳¹ 刘少华¹ 郭洁茹² 刘东² 刘喆隆¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心 武汉 430000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部)

摘要 目的:挖掘司美格鲁肽的不良事件(ADE)信号,为临床合理安全用药提供参考。**方法:**采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值法(PRR)对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库2017年12月~2020年第四季度收录的司美格鲁肽相关报告挖掘 ADE 信号。从国际医学用语词典(MedDRA)的首选语(PT)、高位语(HLT)、标准 MedDRA 分析查询(SMQ)等3个方面分析司美格鲁肽 ADE 信号。**结果:**以司美格鲁肽为首要怀疑药品的 ADE 报告数 3 839 份,PT 层级上报频数前 50 位事件检出 36 个信号,HLT 层级得到 64 个信号,SMQ 层级得到 16 个信号。安全信号主要表现为胃肠道不良反应、低血糖、糖尿病视网膜病变并发症和急性胰腺炎等。**结论:**利用挖掘 FAERS 数据库可较全面深入地分析研究司美格鲁肽上市后的 ADE,为临床安全合理用药提供依据。临床应用司美格鲁肽时,应密切关注该药的 ADE,尽早采取干预措施,保证患者安全有效用药。

关键词 司美格鲁肽;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;信号挖掘;药物警戒

中图分类号:R977.1+5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)03-0167-07

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.005

Data Mining for Adverse Drug Events of Semaglutide Based on FAERS Database

Jiang Wangyan¹, Liu Shaohua¹, Guo Jieru², Liu Dong², Liu Zhelong¹

1. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Wuhan 430000, China;

2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

ABSTRACT Objective: To excavate the adverse drug event (ADE) signals of semaglutide and provide reference for its safe and rational use in clinic. **Methods:** Based on FDA adverse event reporting system (FAERS), the ADEs of semaglutide reported from December 2017 to the fourth quarter of 2020 in FAERS were mined using ratio of reports to odds (ROR) and proportional report ratio (PRR). The signals were analyzed from the three dimensions: preferred language (PT), high-level language (HLT), and Standardised MedDRA Query (SMQ). **Results:** There were 3 839 ADE with liraglutide as the primary suspected drug, of 36 signals were detected at the top 50 events reported by the PT level, 64 signals were obtained at the HLT level and 16 signals at the SMQ level. Signal results are mainly manifested as gastrointestinal adverse reactions, hypoglycemia, diabetic retinopathy and acute pancreatitis. **Conclusion:** The mining of FAERS data can be used to comprehensively and deeply analyze and study the adverse events of semaglutide after it is marketed, providing basis for safe and rational use of semaglutide. When prescribing semaglutide in clinic, attention should be paid to the ADE, so as to ensure the safety and effectiveness of drug use.

KEY WORDS Semaglutide; Adverse drug events; FDA adverse event reporting system; Signal mining; Pharmacovigilance

司美格鲁肽(semaglutide)是一种胰高糖素样肽-1受体激动药(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA),目前包括注射剂型(Ozempic[®])和口服剂型(Rybelsus[®])。司美格鲁肽于2017年12月首次获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA)批准上市,首个适应证用于改善成人2型糖尿病患者的血糖。第2个适应证于2020年1月获得美国FDA批准,用于有心血管疾病的成人2型糖尿病患者,以降低不良心血管事件的发生风险。此外,司美格鲁肽是全球第一款也是唯

基金项目:华中科技大学教学研究项目(编号:2021144);华中科技大学附属同济医院教学研究项目(编号:2017-29)

通信作者:刘喆隆 Tel: 13986235028 E-mail: liuzhelong@163.com

一款口服剂型的 GLP-1RA^[1]。司美格鲁肽以葡萄糖浓度依赖性机制促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌^[2],具有降糖效果强、低血糖风险低、心血管获益、减轻体重等优点^[3-5]。司美格鲁肽 2021 年 4 月在我国获得上市批准,作为中国首个同时具有降糖和心血管适应证的周制剂降糖药物,目前已经成为热门的降糖药物。

司美格鲁肽在上市前经过一系列疗效和安全的评估研究,但因用药疗程和观察时间较短,很难发现一些迟发的、罕见的不良反应。此外,由于司美格鲁肽在国内上市时间短,相关安全性研究少,缺乏临床数据,尚无大数据样本安全性分析。因此,本研究通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)数据库中司美格鲁肽的安全信号进行数据挖掘和分析。FAERS 为自发性报告系统,该数据库包括了 FDA 收集的所有 ADE 和用药错误信息,为药物上市后安全性风险监测及评价提供重要依据。本文通过 FAERS 数据库探讨司美格鲁肽的用药安全,为临床合理用药提供参考

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库。OpenVigil 2.1 是用于 FAERS 数据库整理、统计、分析和提取的开放工具,目前可关联到的 FAERS 数据库数据更新到 2020 年第四季度。结合药物上市时间,本研究限定目标药物通用名(generic name)为“semaglutide”,采用 OpenVigil 2.1 访问 FAERS 数据库,提取 FAERS 数据库 2017 年 12 月~2020 年第四季度的数据,对司美格鲁肽为首要怀疑药物的报告进行挖掘分析,筛选司美格鲁肽相关 ADE,排除非此药物、重复及名称不确定的报告。ADE 通过国际医学用语词典(medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)术语的映射关系对信号结果进行筛选与规整。即数据挖掘得到的所有事件首位语(preferred language, PT)将被映射规整到现行 MedDRA 23.0 版本的 1 856 个高位语(high-level language, HLT)及 106 个标准 MedDRA 查询(Standardised MedDRA Query, SMQ)语组,再次进行信号检测。

1.2 信号挖掘

比例失衡法是目前广泛应用 ADE 信号检测方法,用于鉴别目标药物与目标 ADE 之间的潜在关系^[6]。本研究通过比例失衡法中的报告比值比(re-

porting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法进行信号挖掘。两种方法的计算方法和阈值见表 1 和表 2。信号数值越大表示信号越强,即司美格鲁肽与目标 ADE 的统计学关联越强。

表 1 比值失衡测量法四格表

项目	目标 ADE	其他 ADE	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 2 比值失衡测量法计算公式及信号检测阈值标准

检测方法	计算公式
ROR 法	$ROR = (a/c) / (b/d)$
PRR 法	$PRR = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$

ROR 95% 置信区间(CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(1/a+1/b+1/c+1/d)}}$

信号检测阈值标准:①报告数 $a \geq 3$;② $PRR > 1$, $ROR > 1$, ROR 值 95% CI 下限 > 1 , 提示产生信号^[1]。

2 结果

共纳入 3 938 份司美格鲁肽 ADE 报告,本研究对 PT 层级上报频数前 50 位 ADE 进行信号挖掘,上报频数前 5 位的 ADE 分别是:恶心、呕吐、腹泻、血糖升高和超说明书使用均显示为信号。见表 3。经 PRR 及 ROR 检测,PT 层级得到 64 个 HLT 信号,包括各种视网膜病(不另分类)、糖尿病眼部并发症、胃肠道功能诊断原则、饮食失调症状(不另分类)和糖尿病并发症(不另分类)等显著信号,而其中 13 个为说明书未指出的信号,按照 PRR 信号强度降序排序。见表 4。

按照 SMQ 层级进行信号检测,得到 16 个信号术语,包括急性胰腺炎、传染性胆道疾病、胆源性相关疾病、低血糖症和高血糖/新发糖尿病等显著信号,按照 PRR 信号强度降序排序。见表 5。

3 讨论

本研究利用 ROR 法和 PRR 法对司美格鲁肽的 ADE 进行分析,两种方法所得出的结果的一致性高,共获得 64 个共同的安全信号。信号检测的结果显示司美格鲁肽安全性事件的分布与说明书收录的及文献报道的结果类似^[4,8],证实了本研究的可靠性。研究中进一步发现说明书中尚未收录的 ADE,临床实践应予以关注。

司美格鲁肽和其他 GLP-1RA 一样,最常见的不良反应集中在胃肠道^[9],其中恶心、呕吐、腹泻的发生率超过 10%,且均显示为安全信号。相关研究发

表 3 司美格鲁肽 ADE 报告数排序前 50 位的首位语 (PT)

PT	数量	占比 (%)	信号
恶心	780	19.81	是
呕吐	529	13.43	是
腹泻	407	10.34	是
血糖升高	269	6.83	是
超说明书使用	203	5.15	是
体重减轻	192	4.88	是
食欲下降	180	4.57	是
便秘	168	4.27	是
头痛	161	4.09	是
胰腺炎	140	3.56	是
上腹痛	133	3.38	是
腹痛	129	3.28	是
模糊	125	3.17	是
头晕	114	2.89	是
腹部不适	97	2.46	是
疲劳	94	2.39	否
脱水	87	2.21	是
皮疹	87	2.21	否
血糖下降	86	2.18	是
未按规定时间用药	83	2.11	是
乏力	80	2.03	是
暖气	80	2.03	是
腹胀	73	1.85	是
糖尿病酮症酸中毒 ^a	69	1.75	是
用药方法错误	64	1.63	是
瘙痒	63	1.60	否
视力模糊	63	1.60	是
胀气	62	1.57	是
消化不良	61	1.55	是
急性肾损伤	60	1.52	是
未遵医嘱用药	58	1.47	是
药物无效	56	1.42	否
感觉异常	56	1.42	否
胃肠疾病	55	1.40	是
呼吸困难	49	1.24	否
给药剂量不正确	49	1.24	是
荨麻疹	46	1.17	是
背痛 ^a	45	1.14	否
糖化血红蛋白升高	44	1.12	是
用于未经批准的适应证	44	1.12	是
病情加重	42	1.07	否
疼痛	42	1.07	否
胃食管反流病	41	1.04	是
注射部位疼痛	41	1.04	否
剂量使用不当	41	1.04	否
胆石症	39	0.99	是
体重增加 ^a	39	0.99	否
视力障碍	36	0.91	是
关节痛 ^a	34	0.86	否
胸痛 ^a	33	0.84	否

注：^a 事件为说明书未收录事件。

现, GLP-1RA 作用于胰岛 β 细胞, 高血糖时还能够作用于胰岛 α 细胞, 抑制胰高血糖素的生成, 造成胃肠道蠕动功能减弱、延迟胃排空, 同时也可以作用

中枢神经系统, 造成食欲下降和增加饱腹感^[10]。本研究还发现便秘、腹痛和上腹痛等也是司美格鲁肽的安全信号, 基本与说明书已知的胃肠道系统疾病一致。值得注意的是, SMQ 层级显示胃肠道梗阻也是司美格鲁肽的安全信号, 尚未发现其他 GLP-1RA 如度拉糖肽有胃肠道梗阻的不良反应报告^[11]。不排除前期临床试验样本量少和观察时间有限, 未发现胃肠道梗阻与司美格鲁肽的相关性。由于 FAERS 数据库是自发性报告系统, 各地区、医生对胃肠道梗阻的诊断标准不一, 胃肠道梗阻可以表现为恶心、呕吐、腹痛、腹胀等一般消化道不良反应, 可能存在对胃肠道梗阻的误诊行为。因此, 司美格鲁肽与胃肠道梗阻的关系还存在争议, 需要进一步研究。司美格鲁肽多数的胃肠道不良反应发生在最初用药阶段, 严重程度为轻度或中度, 持续时间短^[4], III b 期临床试验显示司美格鲁肽的胃肠道不良反应发生率与剂量明显相关, 剂量越高, 报告发生胃肠道不良反应的患者比例更高^[8]。临床实践中, 司美格鲁肽优于其他 GLP-1RA, 可以合理调整剂量, 提高患者用药的依从性。

司美格鲁肽以葡萄糖依赖作用降低血糖。本研究中, SMQ 层级低血糖 ($n = 120$, $PRR = 5.81$) 和高血糖/新发糖尿病 ($n = 442$, $PRR = 5.347$) 信号显著。高血糖/新发糖尿病考虑是原发病。单用司美格鲁肽治疗时观察到严重的低血糖事件, 发生率明显低于对照组^[8], 与磺胺类药物或胰岛素联合使用时观察到较高的低血糖发生率^[3]。因此, 在司美格鲁肽和磺胺类/胰岛素联用时, 应密切监测患者血糖变化情况, 警惕低血糖的发生。

与其他 GLP-1RA 不同, 司美格鲁肽的 ADE 还强调了眼系统疾病。本研究中包括 HLT 层级的视网膜病变 (不另分类) ($n = 41$, $PRR = 22.184$)、糖尿病眼部并发症 ($n = 18$, $PRR = 19.711$)、眼血管疾病 ($n = 42$, $PRR = 11.338$)、脉络膜和玻璃体出血及血管疾病 ($n = 5$, $PRR = 2.171$)、眼外伤 ($n = 15$, $PRR = 2.7390$)、眼出血性疾病 ($n = 16$, $PRR = 2.554$)、视网膜结构改变、沉积和退化 ($n = 16$, $PRR = 2.038$)、视觉障碍 (不另分类) ($n = 67$, $PRR = 2.137$) 和 SMQ 层级上的视网膜病变 ($n = 78$, $PRR = 4.014$)。临床试验中发现^[4], 服用司美格鲁肽的糖尿病患者糖尿病视网膜病变的发生率明显高于服用安慰剂的患者 [$3\% vs. 1.8\%$, 危险比 (hazard ratio) = 1.76, $95\% CI (1.11, 2.78)$, $P = 0.02$]。尽管有研究指出血糖快速下降与视网膜病变恶化相关^[12,13], 但仍然不能排

表 4 高位语 (HLT) 信号检测结果

HLT	报告数	占比 (%)	PRR	ROR (95% CI)
各种视网膜病(不另分类)	41	1.04	22.184	22.407(16.449,30.523)
糖尿病眼部并发症	18	0.46	19.711	19.797(12.436,31.514)
胃肠道功能诊断原则	5	0.13	19.138	19.161(7.943,46.219)
饮食失调症状(不另分类)	7	0.18	18.726	18.757(8.911,39.484)
糖尿病并发症(不另分类)	83	2.11	12.756	13.010(10.461,16.178)
各种消化酶检验	32	0.81	12.158	12.250(8.643,17.362)
眼血管疾病(不另分类)	42	1.07	11.338	11.449(8.441,15.528)
梗阻性胆管疾病(肿瘤除外) ^a	15	0.38	9.837	9.871(5.939,16.406)
急性及慢性胰腺炎	164	4.16	9.014	9.362(8.005,10.949)
碳水化合物耐受性分析(包括糖尿病)	393	9.98	7.707	8.451(7.614,9.381)
胆囊炎和胆石症	81	2.06	6.591	6.709(5.382,8.363)
胰腺疾病(不另分类)	12	0.30	6.382	6.399(3.628,11.285)
消化不良体征和症状	131	3.33	6.281	6.462(5.428,7.694)
脉络膜和玻璃体出血及血管疾病	5	0.13	5.171	5.176(2.151,12.454)
恶心和呕吐症状	928	23.57	4.952	6.171(5.733,6.643)
腹部检查异常	6	0.15	4.913	4.919(2.207,10.964)
幽门螺杆菌感染	5	0.13	4.687	4.691(1.950,11.287)
胀气和腹胀	115	2.92	4.616	4.724(3.924,5.688)
冠状病毒感染 ^a	15	0.38	4.431	4.445(2.676,7.383)
各种胃肠道弛缓和动力不足性疾病(不另分类)	222	5.64	4.383	4.585(4.004,5.250)
胰腺恶性肿瘤(胰岛细胞瘤和类癌除外) ^a	19	0.48	4.374	4.391(2.796,6.894)
胰腺肿瘤 ^a	21	0.53	4.360	4.378(2.850,6.724)
食欲障碍	219	5.56	4.204	4.392(3.832,5.034)
肌肉骨骼和结缔组织感染及炎症 ^a	13	0.33	4.054	4.064(2.357,7.009)
腹泻(除外感染性)	411	10.44	3.995	4.343(3.921,4.811)
胃肠运动障碍疾病	11	0.28	3.862	3.870(2.141,6.998)
内分泌肿瘤(不另分类)	4	0.10	3.801	3.804(1.426,10.147)
睾丸和附睾疾病(不另分类) ^a	5	0.13	3.756	3.759(1.563,9.042)
总液体量减少	88	2.23	3.470	3.526(2.854,4.356)
肝胆和脾脏感染	5	0.13	3.398	3.401(1.414,8.181)
胃肠道和腹部疼痛(口腔及喉咙除外)	267	6.78	3.312	3.480(3.074,3.941)
甲状腺恶性肿瘤	6	0.15	3.247	3.251(1.459,7.244)
饮食失调(不另分类)	45	1.14	3.241	3.267(2.434,4.383)
病毒性下呼吸道感染 ^a	13	0.33	3.179	3.186(1.848,5.494)
低血糖症(不另分类)	36	0.91	3.152	3.172(2.284,4.405)
一般营养障碍(不另分类)	62	1.57	2.905	2.936(2.284,3.773)
胆道感染及炎症 ^a	7	0.18	2.868	2.872(1.367,6.030)
肌肉和软组织感染 ^a	5	0.13	2.835	2.838(1.180,6.825)
嗅觉神经障碍 ^a	8	0.20	2.750	2.753(1.375,5.512)
眼外伤(不另分类)	15	0.38	2.739	2.745(1.653,4.560)
胃炎(感染性除外)	16	0.41	2.635	2.641(1.616,4.317)
味觉障碍	49	1.24	2.622	2.643(1.994,3.503)
胃肠道疾病	74	1.88	2.588	2.618(2.080,3.296)
眼出血性疾病	16	0.41	2.554	2.560(1.566,4.184)
甲状腺肿瘤	7	0.18	2.448	2.451(1.167,5.146)
体格检查原则及器官系统状况	233	5.92	2.353	2.438(2.135,2.783)
视网膜结构改变、沉积和退化	16	0.41	2.308	2.314(1.416,3.781)
胃肠道体征和症状(不另分类)	144	3.66	2.200	2.246(1.902,2.653)
各种感受和感觉(不另分类)	312	7.92	2.186	2.288(2.038,2.569)
视觉障碍(不另分类)	67	1.70	2.137	2.157(1.694,2.747)
甲状腺疾病(不另分类)	9	0.23	2.131	2.133(1.109,4.104)
超说明书用药	203	5.15	2.061	2.118(1.839,2.44)
胃肠道感染	15	0.38	2.005	2.009(1.210,3.336)
高血糖症(不另分类)	17	0.43	2.003	2.007(1.246,3.232)
代谢性酸中毒(糖尿病酸中毒除外) ^a	29	0.74	1.998	2.006(1.392,2.891)
咽部疾病(感染和肿瘤除外) ^a	14	0.36	1.735	1.737(1.028,2.937)
注射装置故障(不另分类)	26	0.66	1.717	1.722(1.171,2.532)
情绪障碍(不另分类) ^a	27	0.69	1.633	1.638(1.122,2.392)
神经视觉问题(不另分类)	83	2.11	1.591	1.604(1.290,1.993)
感觉异常(不另分类)	58	1.47	1.582	1.591(1.227,2.062)
荨麻疹	49	1.24	1.506	1.512(1.141,2.005)
头痛(不另分类)	161	4.09	1.362	1.378(1.177,1.613)
用药错误(不另分类)	170	4.32	1.192	1.200(1.029,1.400)
药品保存不当	229	5.82	1.162	1.172(1.026,1.339)

注：^a 事件为说明书未收录事件。

表 5 标准 MedDRA 分析查询 (SMQ) 信号检测结果

SMQ	报告数	占比 (%)	PRR	ROR (95% CI)
急性胰腺炎	158	4.01	8.941	9.273 (7.906, 10.876)
传染性胆道疾病 ^a	70	1.78	8.598	8.736 (6.894, 11.070)
胆源性相关疾病	51	1.30	6.226	6.295 (4.774, 8.301)
低血糖	120	3.05	5.810	5.961 (4.969, 7.150)
高血糖/新发糖尿病	442	11.22	5.347	5.897 (5.341, 6.511)
胆囊相关疾病	94	2.39	4.351	4.433 (3.612, 5.440)
新型冠状病毒肺炎 ^a	16	0.41	4.283	4.297 (2.629, 7.024)
视网膜疾病	78	1.98	4.014	4.075 (3.256, 5.100)
非感染性腹泻	414	10.51	3.927	4.271 (3.857, 4.729)
非特异性胃肠症状及治疗性操作	1357	34.46	3.810	5.287 (4.950, 5.646)
脱水	88	2.23	3.522	3.579 (2.897, 4.422)
非特异性胃肠功能紊乱	98	2.49	2.889	2.937 (2.403, 3.590)
外渗事件 (注射、输液和植入物)	13	0.33	2.832	2.838 (1.646, 4.893)
味觉和嗅觉异常	55	1.40	2.733	2.757 (2.113, 3.598)
胃肠道梗阻 ^a	33	0.84	1.860	1.867 (1.325, 2.630)
用药错误	386	9.80	1.739	1.819 (1.638, 2.021)

注：^a 事件为说明书未收录事件。

除司美格鲁肽的直接作用。需要进一步探讨司美格鲁肽与眼器官疾病之间的关系。对于已经存在严重视网膜病变的糖尿病患者应当慎用司美格鲁肽,使用该药的患者应定期监测视网膜病变。

司美格鲁肽的安全信号集中在胆道和胰腺,如 HLT 层级的梗阻性胆管疾病 (肿瘤除外) ($n = 15$, $PRR = 9.837$)、急性及慢性胰腺炎 ($n = 164$, $PRR = 9.014$) 和 SMQ 层级的急性胰腺炎 ($n = 158$, $PRR = 8.941$)、传染性胆道疾病 ($n = 70$, $PRR = 8.598$) 和胆源性相关疾病 ($n = 51$, $PRR = 6.226$)。前期临床试验中^[4,14],报道了胆系相关疾病,主要包括胆结石、急性胆囊炎、碱性磷酸酶升高,研究发现 GLP-1RA 会增加胆石症的风险,具体机制需要进一步研究^[15]。但尚未报道胆道相关疾病,可能是对于具体区分胆系疾病存在困难。因此,需要进一步研究胆道疾病与司美格鲁肽之间的关系。尽管在临床试验中明确报道了司美格鲁肽组急性胰腺炎的发生和脂肪酶、淀粉酶的升高^[4],但 Meta 分析证实司美格鲁肽不增加急性胰腺炎发生风险^[15,16]。因此,临床实践中,患者出现恶心、呕吐、腹痛等消化道症状时,除了考虑一般的胃肠道不良反应,还需要考虑胆系相关疾病和急性胰腺炎,及时做好筛查。

司美格鲁肽的安全信号还集中在各种内分泌肿瘤。本研究中,胰腺恶性肿瘤 (胰岛细胞瘤和类癌除外)、胰腺肿瘤、甲状腺恶性肿瘤、甲状腺肿瘤和内分泌肿瘤 (不另分类) 均是司美格鲁肽的安全信号。GLP-1 受体在良性胰岛素肿瘤中高表达,而在导管上皮和恶性胰岛素肿瘤中几乎不表达,甲状腺 C 细胞和甲状腺癌细胞不表达 GLP-1 受体^[17]。Meta 分析证实 GLP-1RA 不增加胰腺肿瘤的发生风险^[15]。各种胰腺肿瘤的不良反应用尚未在已知的说

明书中描述,胰腺肿瘤早期症状不典型,诊断困难,临床试验观察时间短,需要进一步的研究来明确两者之间的关系。此外,在司美格鲁肽临床相关血浆暴露水平下,小鼠和大鼠终身暴露后,会引起甲状腺 C 细胞肿瘤 (腺瘤和癌) 发生率呈剂量依赖性和治疗时间依赖性升高,目前尚不清楚司美格鲁肽是否会引发人类甲状腺 C 细胞肿瘤,但司美格鲁肽说明书黑框警示甲状腺 C 细胞肿瘤的风险。

在感染方面,值得注意的是 SMQ 层级的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19),2019 年底 COVID-19 在全世界大流行并持续至今,糖尿病被认为是 COVID-19 患者严重程度与死亡率的危险因素^[18],因此如何治疗合并糖尿病的 COVID-19 患者非常重要。本研究发现 COVID-19 作为司美格鲁肽的 ADE 上报,提示使用司美格鲁肽的糖尿病患者可能是 COVID-19 的高危人群,而处于 COVID-19 现症感染的糖尿病患者也应慎用该药。此外,对于既往 COVID-19 感染的患者是否存在用药禁忌,目前尚无相关研究报道,需要进一步的探索。尽管司美格鲁肽的 ADE 上报有 COVID-19 且 PRR 法和 ROR 法均显示信号,但尚不确定司美格鲁肽和 COVID-19 之间是否存在因果关系。因为糖尿病患者本身即为各种感染的高危人群,所以 COVID-19 可能与糖尿病相关,对于司美格鲁肽与 COVID-19 之间的关联有待进一步的研究。本研究还发现冠状病毒感染、病毒性下呼吸道感染、肌肉和结缔组织感染也是司美格鲁肽的安全信号,因此,对于已经存在上述感染的患者也应当慎用司美格鲁肽。糖尿病患者作为各种感染的高危人群,难以排除上述感染与原发病之间的关系。

本研究通过对 ADE 自发上报数据库进行信号挖掘,更能反映出药品上市后的安全性,对减少患者

ADE 的发生具有重要意义。此外,通过比值失衡法定量评价司美格鲁肽和 ADE 的相对频率,当司美格鲁肽与 ADE 的结果超过规定范围称为失衡,即产生信号。PRR 法和 ROR 法都具有计算简单,灵敏度升高,且随报告数的增加灵敏度升高的特点,研究也证实了两种方法的一致性^[19]。但有研究认为 ROR 法优于 PRR 法,因为 ROR 法信号检测结果可以估计相对危险度,且减少结果的偏倚性,即使只有一种 ADE 与研究药物有关,PRR 作为比例比或危险比的估计会引起偏倚,而 ROR 则能够有效消除这些偏倚^[20,21]。该研究中采用两种方法所获得的 ADE 信号高度一致,进一步证实研究的可靠性。但本研究仍存在一定的局限性:①FAERS 数据库的数据主要来源于欧美人群,亚洲人群相对较少,因此研究结果可能与我国的实际情况存在差异,但大样本量的数据挖掘仍有对药物的安全合理用药有警示作用;②该数据库中存在着自发报告系统固有的缺陷^[22],如上报者为非专业人士,数据来源不规范,部分报告带有偏倚性,低报漏报和患者临床信息的缺失等都会对数据挖掘结果造成影响;③与其他降糖药物相比,司美格鲁肽上市时间短,也会影响 ADE 的报告样本数量,而在我国此药上市时间更短,迫切需要借鉴国际上关于此药的 ADE 数据。此外,本研究采用的 PRR 法和 ROR 法产生的安全信号,只能表明司美格鲁肽与 ADE 信号有统计学关联,不代表药物与 ADE 存在必然的因果联系,目标药物与目标 ADE 之间的联系需要进一步的临床研究与评估才可确定。

综上所述,司美格鲁肽作为新型降糖药,适应证不断扩大,其安全性备受关注。本研究基于美国 FAERS 数据库,利用比例失衡法对司美格鲁肽上市后的 ADE 进行挖掘分析,所得到的结果与其药品说明书基本一致。如胃肠道不良反应、低血糖、糖尿病视网膜病变并发症和急性胰腺炎发生率较高,本研究还发现一些新的 ADE 信号,比如梗阻性胆管疾病和胰腺肿瘤,对于新冠肺炎患者要谨慎使用该药。本研究弥补了司美格鲁肽上市前临床样本少和观察时间短的不足,为临床合理用药提供参考,保证患者用药安全。

参 考 文 献

1 Buceit JD, Pamulapati LG, Carter N, et al. Oral semaglutide: A review of the first oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(1):10-18

2 Donath MY, Burcelin R. GLP-1 effects on islets: Hormonal, neuronal, or paracrine? [J]. *Diabetes Care*, 2013,36 (Suppl 2):S145-S148

3 Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):355-366

4 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(19):1834-1844

5 O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: A randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018,392(10148):637-649

6 Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005,14(4):285-286

7 Akhtar T, Fratti JDC, Mattumpuram J, et al. Factors associated with bleeding events in patients on rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation: A real-world experience [J]. *Int J Cardiol*, 2020,320:78-82

8 Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018,6(4):275-286

9 郭艳琼,彭晶,李庆德,等. 基于 OpenFDA 数据挖掘和分析司美格鲁肽的不良事件报告信号 [J]. *中国药师*, 2022, 25(3):475-478

10 Shaefer CF Jr, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists [J]. *Postgrad Med*, 2015,127(8):818-826

11 刘玉玲,郑淑芬,钟诗龙. 基于 FDA 不良事件报告系统度拉糖肽安全信号的检测与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021,41(22):2328-2333

12 Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998,116(11):1469-1469

13 Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: The Oslo study [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985,290(6471):811-815

tion to the Framingham Heart Study [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2016, 16(1): 1-12

17 骆福添. Cox 模型应用基础及其扩展模型研究[D]. 广州:中山医科大学,1991

18 王振宇,陈朔华,赵欣宇,等. Cox 及其拓展模型在基于队列的依时暴露因素效应估计中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6):957-961

19 Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, et al. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(7):121

20 骆福添,胡孟璇. 带时变协变量的 Cox 模型及其应用[J]. *中国卫生统计*,1988(4):32-36

21 Ali MS, Groenwold RH, Belitser SV, et al. Methodological comparison of marginal structural model, time-varying Cox regression, and propensity score methods: the example of antidepressant use and the risk of hip fracture[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(Suppl 1):114-121

22 Yang S, Eaton CB, Lu J, et al. Application of marginal structural models in pharmacoepidemiologic studies: a systematic review[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(6): 560-571

23 Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(5): 561-570

24 Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies [J]. *Multivariate Behav Res*, 2011, 46(3): 399-424

25 涂娇,陈卉,倪平,等. 倾向评分逆处理概率加权在生存分析中的应用及 SAS 宏实现[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(9): 1011-1019

26 刘慧鑫,彭志行,苏迎盈,等. 应用边际结构模型控制依时混杂偏倚[J]. *中华流行病学杂志*, 2015,36(7): 759-761

27 Hernán M, Cole SR, Margolick J, et al. Structural accelerated failure time models for survival analysis in studies with time-varying treatments [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 14(7): 477-491

28 Picciotto S, Hernán MA, Page JH, et al. Structural nested cumulative failure time models to estimate the effects of interventions [J]. *J Am Stat Assoc*, 2012,107(499):886-900

29 Robins JM. Structural Nested Failure Time Models[M]//Armitage P, Colton T. *Encyclopedia of Biostatistics*. 2nd ed. Chichester, UK: Wiley, 2005:1-6

30 Picciotto S, Neophytou AM, Brown DM, et al. Occupational silica exposure and mortality from lung cancer and nonmalignant respiratory disease: G-estimation of structural nested accelerated failure time models [J]. *Environ Epidemiol*, 2018, 2(3):e029

31 In J, Dong KL. Survival analysis: part II -applied clinical data analysis[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2019, 72(5):441-457

32 Warwick J, L Tabør, Vitak B, et al. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study [J]. *Cancer*, 2004,100(7):1331-1336

33 Zhang Q, Zhou Y, Gao X, et al. Ideal cardiovascular health metrics and the risks of ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke [J]. *Stroke*, 2013,44(9):2451-2456

(2021-06-25 收稿 2021-09-28 修回)

~~~~~  
 (上接第 172 页)

14 Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018,103(6):2291-2301

15 Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1233-1241

16 Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2255-2263

17 Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, et al. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas [J]. *Mod Pathol*,2015,28(3): 391-402

18 Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, et al. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences [J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2020,166:108347

19 Kubota K, Koide D, Hirai T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004,13(6):387-394

20 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004,13(8):519-523

21 Ooba N, Kubota K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2010,19(11):1159-1165

22 Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future [J]. *Ther Adv Drug Saf*,2020,11:2042098620938595

(2021-11-02 收稿 2021-12-22 修回)