

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.27

基于 FAERS 的老年 2 型糖尿病患者药物警戒信号挖掘分析

刘畅¹, 袁恒杰²(¹ 天津市南开医院临床药学科, 天津 300193; ² 天津医科大学总医院药剂科, 天津 300041)

摘要: **目的** 挖掘美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 老年 2 型糖尿病 (T2DM) 患者药物不良事件 (ADE) 并分析药物警戒 (PV) 信号, 为老年 T2DM 患者 PV 提供参考。 **方法** 挖掘 FAERS 中 2012 年第 4 季度至 2022 年第 2 季度老年 T2DM 患者的 ADE 报告, 采用比例失衡分析法判定目标药物和事件, 就药物-事件阳性 PV 信号与说明书对比和分析, 并评估其在特定年龄段的老年 T2DM 患者中发生情况。 **结果** 共检测出 18 个药物-事件阳性 PV 信号, 有 9 个信号说明书未明确提及, 其中 4 个未见有文献报道, 分别是二甲双胍-急性肾损伤 (AKI)、呋塞米-乳酸酸中毒 (LA)、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA。在所有老年 T2DM 患者中, 65~74 岁患者出现的高风险药物-事件类型最多, 罗格列酮引起充血性心力衰竭 (CHF) 风险最高。 **结论** 本次数据挖掘在老年 T2DM 患者中发现 9 个说明书未明确提及的、潜在的药物-事件, 可能与这类特定人群存在如高龄、肝肾功能不全、合并症或并发症以及多药联用等多种因素有关。提示不同年龄阶段的老年 T2DM 患者, 在使用相关药物时需要重点关注的 ADE 情况。在所有老年 T2DM 患者中, 罗格列酮引起 CHF 风险最高。

关键词: 老年 2 型糖尿病; FDA 不良事件报告系统; 数据挖掘; 药物警戒信号

中图分类号: R994.11

Mining and analysis of pharmacovigilance signals in elderly patients with type 2 diabetes mellitus based on FAERS

LIU Chang¹, YUAN Hengjie²(¹ Clinical Pharmacy Department, Tianjin NanKai Hospital, Tianjin 300193, China;² Pharmacy Department, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300041, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the pharmacovigilance (PV) signals of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) from U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) by mining the adverse drug events (ADEs) and provide reference for PV in elderly patients with T2DM. **Methods** The ADE reports of elderly T2DM patients from Q4 2012 to Q2 2022 in FAERS were mined and disproportionality analysis method were used to determine the signal of target drugs and events. Drug-event positive PV signals with the instruction books to compared and analyzed, and their occurrence in elderly T2DM patients in a specific age group was evaluated. **Results** A total of 18 drug-event positive PV signals were detected, 9 of which were not explicitly mentioned in the instructions, 4 of which were not reported in the literature, including metformin-AKI, furosemide-LA, atorvastatin-LA, and omeprazole-LA. Among all elderly patients with T2DM, patients aged 65-74 years had the most high risk drug-event types. The risk of rosiglitazone congestive heart failure (CHF) signaling was highest. **Conclusion** In this data mining, 9 potential drug-events not explicitly mentioned in the instructions were found in elderly T2DM patients, which may be related to various factors such as advanced age, liver and kidney insufficiency, comorbidities or complications, and concomitant medication in this specific population. Remind elderly T2DM patients of different age groups to pay special attention to the ADE situation when using relevant drugs. Among all elderly T2DM patients, rosiglitazone has the highest risk of CHF.

Key words: Elderly type 2 diabetes mellitus; FAERS; Data mining; Pharmacovigilance signal

作者简介: 刘畅, E-mail: 279635614@qq.com

通信作者: 袁恒杰, E-mail: hengjieyuan@163.com

药物警戒 (pharmacovigilance, PV) 是发现、评价、理解和预防药物不良反应或其他任何可能与药

物有关问题的科学研究与活动^[1]。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration adverse event reporting system, FAERS)是世界上公认最有效和最大规模 PV 体系之一,收集了所有药物不良事件(adverse drug event, ADE)和用药错误信息数据,每个季度更新,可对外免费公开访问并下载。我国 65 岁及以上老年人群 ADE 发生率已高达 32.3%^[2]。基于 FAERS 的相关研究是通过获取某药物上市后 ADE 报告,利用比例失衡分析法等数据挖掘技术快速计算出 PV 信号^[3],但针对某一特定人群的挖掘研究较少,忽略了老年人作为特殊人群,由于体内药动学及药效学变化容易发生 ADE 的现象^[4]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是老年人最常见的慢性疾病之一^[5]。老年 T2DM 患者常伴有多种合并症和并发症,需多重用药,也容易产生药物相互作用发生 ADE^[6]。本次研究基于 FAERS,对老年 T2DM 患者这一特定人群 ADE 数据进行挖掘,将高频 ADE 和药物设定为目标事件和药物,快速、及时计算并判定出阳性的药物-事件 PV 信号,发现未在说明书中记录的药物-事件,并评估上述信号在具体年龄分层的老年 T2DM 患者中发生情况,为老年 T2DM 患者的用药安全提供早期预警,也为 PV 计划制定提供了参考依据和新的研究思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 访问 FAERS 官方网站,提取并下载 2012 年第 4 季度至 2022 年第 2 季度共 39 个季度的数据包。选择人口基础信息(DEMO)、药物相关信息(DRUG)、药品适应证信息(INDI)和 ADE 信息(REAC)4 个文件进行分析处理。

1.2 方法

1.2.1 数据预处理 运用 SQL 语句查询数据,结合 python 语言,通过 Navicat Premium、Pycharm 和 Microsoft Office 等软件对数据进行清洗和预处理。根据 FDA 推荐的去重原则^[7]对数据去重,筛选年龄 65 岁以上的 T2DM 患者相关信息,对发生 ADE 的药物和 ADE 名称进行规范化处理并排序,得到药品和 ADE 总排名情况。

1.2.2 目标药物和事件获取 目标药物包括:①药物排名中 1~10 位药物;②按照不同药理作用分类排序,排名为 1~10 位的药理机制中的排名首位药物。目标事件为发生 ADE 事件中排名前 10 位且较为严重的 ADE。

1.2.3 信号挖掘 通过比例失衡分析法中的比例报告比值比(PRR)法、报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法,对目标药物和事件进行信号判定,均满足条件的药物-事件 PV 信号判定为阳性信号。PRR 法: $a \geq 3$, PRR 值的 95% CI 下限 >1 ; ROR 法: $a \geq 3$, ROR 值的 95% CI 下限 >1 ; MHRA 综合标准法: $a \geq 3$, PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 。

1.2.4 药物-事件阳性 PV 信号按年龄分组 对 65 岁以上老年 T2DM 患者按年龄分为 3 组,分别是 65~74 岁组,75~84 岁组和 ≥ 85 岁组,将药物-事件阳性 PV 信号在以上 3 组人群中进一步检测,评估其在不同年龄段的老年 T2DM 患者中的发生情况。

2 结果

2.1 报告基本信息 经过数据清洗,共获得 ADE 报告 13 176 533 例,排除逻辑上不合理的与未填写信息的上报者,男性(53.31%)报告者多于女性(34.79%),18~64 岁阶段上报的人数最多,占比高达 32.61%,其次是 65 岁及以上老年人群,占比为 20.70%。报告主要来自医疗相关人员,包括医生、其他健康专家、药师和保健医生,占比总和达 46.98%。主要上报的国家是美国,高达 67.73%,见表 1。

表 1 全人群 ADE 报告基本信息

项目	相关因素	报告数(例)	占比(%)
性别	男	7 024 561	53.31
	女	4 584 039	34.79
	未知	1 567 933	11.90
年龄(岁)	<18	520 413	3.95
	18~64	4 297 257	32.61
	≥ 65	2 727 293	20.70
	未知	5 631 570	42.74
	消费者	6 168 721	46.82
报告者职业	医生	2 834 778	21.51
	其他健康专家	1 642 356	12.46
	药师	859 884	6.53
	保健医生	853 890	6.48
	律师	463 327	3.52
	未知	353 577	2.68
	美国	8 923 930	67.73
报告者国籍	加拿大	514 299	3.90
	英国	452 316	3.43
	日本	389 852	2.96
	法国	360 107	2.73
	德国	278 846	2.12
	意大利	192 297	1.46
	未知	2 064 886	15.67
合计		13 176 533	100.00

65 岁以上老年 T2DM 人群报告共 37 556 例, 占总上报人群的 0. 29%。其中女性占 50. 59%, 略多于男性(48. 46%)。在上报的老年 T2DM 患者中, 65 ~ 74 岁阶段上报的人数最多, 占比高达 56. 73%, 见表 2。

2.2 目标药物及其不良事件 对 65 岁以上老年 T2DM 患者 ADE 中出现的相关药物排序后, 将总排名前 10 位的药物和 10 种不同药理机制排名首位的药物作为目标药物, 共确定 17 个目标药物, 见表 3 和表 4。

表 2 65 岁以上老年 T2DM 人群 ADE 报告基本信息

项目	相关因素	报告数(例)	占比(%)
性别	男	18 198	48. 46
	女	19 000	50. 59
	未知	358	0. 95
年龄(岁)	65 ~ 74	21 304	56. 73
	75 ~ 84	12 759	33. 97
	≥85	3493	9. 30
合计		37 556	100. 00

表 3 ADE 报告数排名前 10 位药物

排名	药物通用名	药物分类	报告数(例)	占比(%)
1	甘精胰岛素	胰岛素类	20 922	55. 71
2	二甲双胍	非胰岛素类降糖药	11 426	30. 42
3	罗格列酮	非胰岛素类降糖药	10 260	27. 32
4	赖脯胰岛素	胰岛素类	5452	14. 52
5	度拉糖肽	非胰岛素类降糖药	4664	12. 42
6	普瑞巴林	抗癫痫药	3702	9. 86
7	利拉鲁肽	非胰岛素类降糖药	3633	9. 67
8	恩格列净	非胰岛素类降糖药	3575	9. 52
9	西格列汀	非胰岛素类降糖药	3337	8. 89
10	艾塞那肽	非胰岛素类降糖药	3096	8. 24

表 4 不同作用机制代表药物发生 ADE 情况

排名	药物分类	药物通用名	报告数(例)	占比(%)
1	胰岛素类	甘精胰岛素	20 922	55. 71
2	非胰岛素类降糖药	二甲双胍	11 426	30. 42
3	抗癫痫药	普瑞巴林	3702	9. 86
4	免疫抑制剂	阿达木单抗	2146	5. 71
5	抗凝血药	利伐沙班	1105	2. 94
6	抗肿瘤药	来那度胺	896	2. 39
7	眼部血管病变治疗药	雷珠单抗	749	1. 99
8	调节血脂药	阿托伐他汀	614	1. 63
9	质子泵抑制剂	奥美拉唑	478	1. 27
10	利尿药	呋塞米	405	1. 08

对 65 岁以上 T2DM 患者出现的 ADE 排序后, 得到 ADE 前 10 位的发生情况, 见表 5。选择其中 5 种严重 ADE 为目标事件, 分别为急性肾损伤(AKI)、心肌梗死(MI)、低血糖、乳酸酸中毒(LA)和充血性心力衰竭(CHF)。

2.3 药物-事件 PV 信号挖掘结果 对 17 种目标药物和 5 种目标事件同时进行 3 种不同方法的信号检测, 共检测出 18 个阳性的药物-事件 PV 信号, 见表 6。

表 5 ADE 报告数排名前 10 位不良事件类型

排名	ADE 名称	报告数(例)	占比(%)
1	AKI	6494	17. 29
2	腹泻	6390	17. 01
3	恶心	6094	16. 23
4	MI	5937	15. 81
5	低血糖	5713	15. 21
6	LA	5653	15. 05
7	CHF	4823	12. 84
8	呕吐	4621	12. 30
9	跌倒	4351	11. 59
10	难受	4258	11. 34

表 6 65 岁以上老年 T2DM 患者药物-事件
阳性 PV 信号

排名	目标药物	目标事件	PRR	ROR
1	罗格列酮	CHF	195. 66	314. 93
2	二甲双胍	LA	144. 91	225. 21
3	罗格列酮	MI	100. 10	164. 86
4	呋塞米	AKI	31. 12	51. 50
5	二甲双胍	AKI	28. 26	36. 02
6	奥美拉唑	AKI	15. 75	19. 58
7	二甲双胍	低血糖	11. 12	12. 29
8	呋塞米	LA	9. 91	11. 06
9	阿托伐他汀	AKI	5. 47	5. 82
10	赖脯胰岛素	低血糖	4. 84	5. 07
11	呋塞米	低血糖	4. 50	4. 70
12	雷珠单抗	MI	4. 39	4. 58
13	西格列汀	低血糖	4. 23	4. 39
14	利伐沙班	AKI	4. 16	4. 34
15	甘精胰岛素	低血糖	3. 56	3. 67
16	阿托伐他汀	LA	2. 73	2. 79
17	奥美拉唑	LA	2. 64	2. 69
18	恩格列净	AKI	2. 18	2. 21

PV: 药物警戒; AKI: 急性肾损伤; MI: 心肌梗死; LA: 乳酸酸中毒; CHF: 充血性心力衰竭; PRR: 比例报告比值比; ROR: 报告比值比

2.4 药物-事件阳性 PV 信号在 3 组年龄段中的发生情况 在 65 ~ 74 岁组和 75 ~ 84 岁组的老年 T2DM 患者中均发现了 18 个药物-事件阳性 PV 信号,85 岁及以上组只有 15 个,有 3 个阳性信号未检出,分别是呋塞米-低血糖、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA。在不同年龄的老年 T2DM 患者中,排名前 3 的药物-事件阳性 PV 信号分别是:①65 ~ 74 岁组:罗格列酮-CHF、二甲双胍-LA 和罗格列酮-MI;②75 ~ 84 岁组:罗格列酮-CHF、二甲双胍-LA 和罗格列酮-MI;③85 岁及以上组:罗格列酮-CHF、罗格列酮-MI 和二甲双胍-LA。罗格列酮-CHF 的信号值在 3 组人群均最大。将同一个药物-事件阳性 PV 信号在 3 组人群对比发现,PRR 和 ROR 值均最大的是:①65 ~ 74 岁组(10 个):呋塞米-AKI、二甲双胍-AKI、奥美拉唑-AKI、利伐沙班-AKI、二甲双胍-低血糖、赖脯胰岛素-低血糖、甘精胰岛素-低血糖、呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和罗格列酮-CHF;②75 ~ 84 岁组(2 个):呋塞米-低血糖和奥美拉唑-LA;③≥85 岁组(5 个):阿托伐他汀-AKI、恩格列净-AKI、罗格列酮-MI、雷珠单抗-MI 和西格列汀-低血糖,见表 7。

2.5 药物-事件阳性 PV 信号与说明书对比 将药物-事件阳性 PV 信号与药品说明书进行对照后,发现了 9 个未在说明书明确提及的药物-事件,分别是呋塞米-AKI、二甲双胍-AKI、利伐沙班-AKI、罗格列酮-MI、雷珠单抗-MI、呋塞米-低血糖、呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA,见表 8。

表 7 3 组 65 岁以上老年 T2DM 患者中出现的药物-事件阳性 PV 信号

目标事件	目标药物	65 ~ 74 岁		75 ~ 84 岁		≥85 岁	
		PRR	ROR	PRR	ROR	PRR	ROR
AKI	呋塞米	36.96	65.87	31.56	53.65	13.40	17.81
	二甲双胍	28.84	36.72	28.57	36.14	22.58	29.78
	奥美拉唑	20.06	26.14	11.81	13.86	4.97	5.42
	利伐沙班	5.30	5.60	2.82	2.89	3.92	4.17
	阿托伐他汀	5.91	6.29	4.00	4.17	6.69	7.57
MI	恩格列净	2.38	2.42	1.74	1.76	3.00	3.13
	罗格列酮	91.69	150.56	114.63	188.89	129.05	222.96
	雷珠单抗	4.37	4.58	3.47	3.56	10.51	11.43
低血糖	二甲双胍	13.46	14.67	10.11	11.30	5.69	6.42
	赖脯胰岛素	5.09	5.27	4.79	5.06	3.22	3.43
	呋塞米	4.74	4.90	6.34	6.88		
	甘精胰岛素	4.33	4.44	3.13	3.22	2.33	2.41
	西格列汀	3.81	3.90	3.83	3.99	3.88	4.22
LA	二甲双胍	151.29	231.08	146.48	235.54	95.53	143.47
	呋塞米	14.12	16.24	6.69	7.26	6.25	6.83
	阿托伐他汀	3.31	3.39	2.83	2.91		
CHF	奥美拉唑	1.90	1.92	3.98	4.15		
	罗格列酮	218.11	341.81	186.25	315.87	150.00	281.46

表 8 药物-事件阳性 PV 信号与说明书对照结果

目标事件	目标药物	PRR	ROR	与说明书对比
AKI	呋塞米	31.12	51.50	未明确提及
	二甲双胍	28.26	36.02	未明确提及
	奥美拉唑	15.75	19.58	在服用质子泵抑制剂的患者中观察到急性间质性肾炎
	阿托伐他汀	5.47	5.82	可引起肌病和横纹肌溶解(伴或不伴继发于肌红蛋白尿的急性肾衰竭)
	利伐沙班	4.16	4.34	未明确提及
MI	恩格列净	2.18	2.21	重要的 ADE; AKI 及肾功能损害
	罗格列酮	100.10	164.86	未明确提及
	雷珠单抗	4.39	4.58	未明确提及
低血糖	二甲双胍	11.12	12.29	其他可能出现的 ADE
	赖脯胰岛素	4.84	5.07	最常见的 ADE
	呋塞米	4.50	4.70	未明确提及
	西格列汀	4.23	4.39	提及
	甘精胰岛素	3.56	3.67	最常见的 ADE(≥1/10)
LA	二甲双胍	144.91	225.21	十分罕见
	呋塞米	9.91	11.06	未明确提及
	阿托伐他汀	2.73	2.79	未明确提及
	奥美拉唑	2.64	2.69	未明确提及
CHF	罗格列酮	195.66	314.93	上市初期有与血容量增加相关的 ADE 报道(如 CHF)

3 讨论

当前,老年人群 ADE 发生率高,且存在着滥用、不合理使用以及多药间相互作用等用药安全问题,ADE 监测工作滞后,合理用药管理存在严重隐患。本研究通过对 FAERS 中老年 T2DM 患者 ADE 报告进行数据挖掘,可以快速、及时发现和报告老年 T2DM 患者潜在的药物-事件,以便通过早期识别并干预,降低因 ADE 导致的医疗资源浪费,完善 PV 监管体系,为老年 T2DM 患者安全用药提供参考。

3.1 老年 T2DM 患者药物-事件阳性 PV 信号分析

本次数据挖掘共检测出 18 个药物-事件阳性 PV 信号,其中 9 个与说明书一致,验证了结果的准确性。另外 9 个说明书未提及的阳性信号可能与老年 T2DM 患者为特定人群有关,其中二甲双胍-AKI、呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA 这 4 个药物-事件在相关文献也未有记载,为本研究新发现,应引起重点关注。

3.1.1 AKI 事件 老年 T2DM 患者中检测出 6 个 AKI 事件信号,其中呋塞米、二甲双胍和利伐沙班的说明书未明确提及 AKI。有文献报道,呋塞米使体内有效循环血量减少的同时造成肾脏低灌注,可能导致肾前性 AKI^[8],也可能与磺胺类存在交叉过敏,

引发过敏性间质性肾炎造成肾性 AKI^[9]。

二甲双胍以原形从肾脏排泄,不影响患者肾功能,目前尚未有文献证实二甲双胍与 AKI 直接关联性,可能与老年 T2DM 患者自身特点有关。一方面,随着年龄增长,老年患者肾血流量相对减少,药物及其代谢物与肾间质的接触时间增加,肾间质中的二甲双胍药物浓度增加。另一方面,老年 T2DM 患者可能合并有慢性肾脏病或进展为糖尿病肾脏病,肾功能逐渐减退,药物在体内代谢减慢、清除减少,二甲双胍有可能在体内蓄积,增加 LA 发生风险^[10]。研究表明,发生 LA 时,会导致肾脏出现急性缺氧,损害肾功能,使慢性肾脏病进展为 AKI;LA 与 AKI 之间又互为因果关系,AKI 时体内的乳酸清除减少,LA 的发生风险增加,又可能引起 AKI,形成恶性循环^[11]。

本研究中,老年 T2DM 患者使用利伐沙班发生 AKI,同样可能与老年 T2DM 患者的肾功能情况有关。利伐沙班约 66% 通过肾脏清除,老年 T2DM 患者伴肾功能不全时,利伐沙班血药浓度增多,出血风险增加。而利伐沙班的肾脏出血风险有可能导致抗凝剂相关肾病,表现为不明原因的 AKI 伴血尿^[12]。

3.1.2 MI 事件 在老年 T2DM 患者中发现 2 个 MI 事件信号,说明书均未有记载。研究发现,体内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平降低时会引发 MI^[13]。雷珠单抗是 VEGF 抑制剂的代表药物之一,经局部注射后进入血液循环,将抑制体内 VEGF 水平,且反复多次注射后全身 VEGF 受体抑制时间延长,可能导致全身性不良反应如 MI^[14]。RESTORE 研究^[15]中,雷珠单抗和雷珠单抗联合激光组各发生 1 例 MI。杨洋等^[16]通过挖掘 FAERS 数据库也发现了雷珠单抗的 MI 信号,且为总报告数量的第 5 位。但也有观点认为雷珠单抗的分子量较小,半衰期较短,血浆中的雷珠单抗能被快速清除,局部注射后全身低暴露^[17]。Dalvin 等^[18]研究发现,包括雷珠单抗在内的 VEGF 抑制剂,经玻璃体内注射后并未增加 MI 的发生风险。

既往研究认为,罗格列酮可增加 T2DM 患者 MI 和心血管事件死亡的发病率^[19],与本研究的結果一致。但 2017 年对罗格列酮的药物危害评估研究中,没有发现罗格列酮与 MI 之间的相关性^[20]。此外研究发现,噻唑烷二酮类(TZD)对 T2DM 和冠状动脉粥样硬化患者的斑块进展有抑制作用,对血管内皮有保护作用,可能对 MI 具有潜在的保护作用^[21]。

因此,雷珠单抗和罗格列酮与 MI 事件的关联性,虽有文献报道,但也存在观点不一致的情况。本

次研究发现在老年 T2DM 患者中使用雷珠单抗和罗格列发生 MI,也可能与这类人群本身存在心血管疾病的并发症有关,其发生机制仍需进一步探讨。

3.1.3 低血糖事件 在老年 T2DM 患者中发现 5 个低血糖事件信号,二甲双胍的信号强度最高,可能与二甲双胍是老年 T2DM 治疗的首选药,在临床中使用频次较高有关^[22]。呋塞米的说明书中未提及低血糖,相关文献中只有个案报告。杨彩嫻等^[23]曾报道过 1 例无 T2DM 病史的患者服用呋塞米片后出现低血糖,但机制尚不明确。李吉林等^[24]通过比较托拉塞米与呋塞米对血糖代谢的影响,发现在 37 例呋塞米组中出现低血糖 6 例,且低血糖的发生率高于托拉塞米。呋塞米说明中提及其可增加血糖浓度,使尿糖呈现阳性,并且能够降低降糖药疗效,所以关于呋塞米与血糖的关系还需要进一步研究。

此外,高龄和多药联用可能是老年 T2DM 患者出现 ADE 的影响因素^[25],本次在老年 T2DM 患者发现的呋塞米-低血糖 PV 信号,也可能与老年 T2DM 患者的年龄和合并用药有关,无法判断低血糖是呋塞米单药导致,但可以提醒临床医生和患者,在使用呋塞米时监测血糖,以防低血糖的发生。

3.1.4 LA 事件 在老年 T2DM 患者中检测出 4 个 LA 事件信号,其中只有二甲双胍说明书提及了 LA,可能与老年 T2DM 患者存在合并症或肝肾功能不全等因素有关。二甲双胍通过增加糖的无氧酵解产生乳酸,乳酸是葡萄糖代谢的中间产物,在体内经肝肾循环利用,血浆中乳酸水平相对恒定^[26]。目前发现二甲双胍与 LA 的关系尚不确定,在掌握好禁忌证的前提下,肝、肾功能正常的患者长期使用二甲双胍不增加 LA 风险^[10]。但当发生感染、CHF 或呼吸衰竭等合并症时,组织缺氧会导致乳酸生成过多;肝肾功能不全或受损时,体内对乳酸的排泄和摄取利用减少,也可能造成乳酸蓄积甚至出现 LA^[22]。

在老年 T2DM 患者中发现的呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA 这 3 个 PV 信号,在说明书中未曾提到,也并未找到相关文献佐证,为本研究的新发现,猜测同样与老年 T2DM 患者存在肝肾功能受损等高危因素有关。阿托伐他汀的一个重要不良反应是横纹肌溶解。研究表明,横纹肌溶解会导致肝肾功能损伤,体内乳酸的利用减少,有可能造成 LA^[27]。前面已提到,呋塞米有可能引发 AKI,若同时服用二甲双胍,AKI 会损害肾皮质对乳酸的利用^[28],间接造成 LA。但关于单独使用阿托伐他汀和呋塞米后引起 LA 的机制还需进一步验证。

3.1.5 CHF 事件 本研究发现,罗格列酮是老年 T2DM 患者出现 CHF 阳性信号的唯一药物。说明书提到,罗格列酮在上市初期有 CHF 的报道,不建议在心衰患者中使用 TZD 类降糖药^[29]。同时荟萃分析显示,与安慰剂相比,罗格列酮的 CHF 风险显著增加^[30]。本研究同时发现老年 T2DM 患者的罗格列酮-MI 信号,因此临床药师建议,对于新发的老年 T2DM 患者,应优先考虑非 TZD 类;对于已经使用罗格列酮的患者,应评估其风险与收益再决定是否继续用药,如果存在 MI 或者 CHF 的病史或高危因素应停止用药,在治疗期间密切监护患者是否出现与 MI、CHF 有关的症状和体征。

3.2 药物-事件阳性 PV 信号在 3 组年龄段中的情况分析 本研究中,65~74 岁组和 75~84 岁组的老年 T2DM 患者药物-事件阳性 PV 信号数量最多,说明 85 岁以下老年 T2DM 患者是发生 ADE 的主要人群。这与以往的研究观点不一致,可能是因为 3 组人群 ADE 报告数量有差异,85 岁及以上老年 T2DM 患者 ADE 最少,只有 9.3%。对于年龄偏大的老年患者,随着认知功能进一步下降,这类人群对 ADE 识别和反应也进一步弱化,难以将出现的 ADE 告诉其照顾者,或存在行为不便甚至生活能力缺失等,无法使用 FAERS 自行上报信息,可能造成“年龄越大,ADE 发生数量更少”这一现象。因此关于 85 岁及以上老年 T2DM 患者发生 ADE 的风险还需进一步探讨。在老年 T2DM 患者所有阳性 PV 信号中,发生风险最高的为罗格列酮-CHF,需要引起强烈重视。其次信号风险较高的,85 岁以下的老年 T2DM 患者出现的是二甲双胍-LA,85 岁及以上的则是罗格列酮-MI。提示今后临床医生在面对不同年龄的患者,所应重点关注的药物-事件情况,以便采取相应的措施防控和预警。

对于同一个药物-事件,最强阳性 PV 信号在 65~74 岁组中最多,分别是呋塞米-AKI、二甲双胍-AKI、奥美拉唑-AKI、利伐沙班-AKI、二甲双胍-低血糖、赖脯胰岛素-低血糖、甘精胰岛素-低血糖、呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和罗格列酮-CHF,提示 65~74 岁老年 T2DM 患者出现的高风险药物-事件类型最多。与低年龄的老年 T2DM 患者相比,呋塞米-低血糖和奥美拉唑-LA 在 75~84 岁阶段发生风险最高,阿托伐他汀-AKI、恩格列净-AKI、罗格列酮-MI、雷珠单抗-MI 和西格列汀-低血糖在 85 岁及以上阶段发生风险最高,提示上述药物-事件发生的高危人群年龄特点。

4 结论

老年 T2DM 患者为特定人群,本次数据挖掘在老年 T2DM 患者中发现 9 个说明书未明确提及的、潜在的药物-事件,可能与这类特定人群存在如高龄、肝肾功能不全、合并症或并发症以及多药联用等多种因素有关。医生在开具处方前,需根据老年 T2DM 患者合并症、肝肾功能以及药物使用等情况,仔细评估潜在的风险和益处,以便决定是否采取相应的 PV 风险防范措施,降低老年 T2DM 患者 ADE 发生率。临床药师需重点关注阳性 PV 信号在老年 T2DM 患者的发生情况,尤其是二甲双胍-AKI、呋塞米-LA、阿托伐他汀-LA 和奥美拉唑-LA 这 4 个药物-事件。在所有老年 T2DM 患者中,65~74 岁患者出现的高风险药物-事件类型最多,罗格列酮引起 CHF 风险最高,应优先考虑非 TZD 类降糖药。

参考文献

- 1 Kalisch Ellett LM,Janetzki JL,Lim R,*et al.* Innovations in pharmacovigilance studies of medicines in older people[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2025,91(1):66-83.
- 2 国家药品不良反应监测年度报告(2022 年)[J]. *中国药物警戒*,2023,20(6):712-719.
- 3 王帆,吴占申,宋玮娟,等. 基于 FAERS 数据库的托吡酯不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国医院药学杂志*,2024,44(18):2159-2164.
- 4 Monteiro C,Silvestre S,Duarte AP,*et al.* Assessment of suspected adverse drug reactions in elderly patients with diabetes mellitus based on a Portuguese spontaneous reporting database: analysis of reporting from 2008 to 2018[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2021,20(7):845-853.
- 5 Li Y,Teng D,Shi X,*et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*,2020,369:m997.
- 6 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会,中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*,2018,26(9):705-717.
- 7 王雪莹. 基于 SRS 和 EHR 的药物相互作用数据挖掘方法研究[D]. 哈尔滨工程大学,2020.
- 8 Guan C,Li C,Xu L,*et al.* Hospitalized patients received furosemide undergoing acute kidney injury: the risk and prediction tool[J]. *Eur J Med Res*,2023,28(1):312.
- 9 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. *中华医学杂志*,2023,103(42):3332-3366.
- 10 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识(2023 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂*

- 志, 2023, 43(4): 345-356.
- 11 Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, *et al.* Metformin: When should we fear lactic acidosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8320.
- 12 Marcelino G, Hemett OM, Descombes E. Acute renal failure in a patient with rivaroxaban-induced hypersensitivity syndrome: a case report with a review of the literature and of pharmacovigilance registries[J]. *Case Rep Nephrol*, 2020, 2020: 6940183.
- 13 Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, *et al.* Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2932-2942.
- 14 Gu X, Yu X, Dai H. Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration: effects on serum VEGF concentration[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(5): 518-521.
- 15 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 118(4): 615-625.
- 16 杨洋, 祝伟伟, 李康琪, 等. 基于 FAERS 数据库雷珠单抗注射液不良反应信号挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(12): 1244-1248, 1254.
- 17 王梅, 杨洪涛, 王媛媛, 等. 玻璃体注射抗 VEGF 药物对全身 VEGF 浓度的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(4): 592-596.
- 18 Dalvin LA, Starr MR, AbouChehade JE, *et al.* Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(5): 483-490.
- 19 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2457-2471.
- 20 Rietbergen C, Stefansdottir G, Leufkens HG, *et al.* Evidence synthesis in harm assessment of medicines using the example of rosiglitazone and myocardial infarction[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 228.
- 21 Xue CY, Zhou MQ, Zheng QY, *et al.* Thiazolidinediones play a positive role in the vascular endothelium and inhibit plaque progression in diabetic patients with coronary atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1043406.
- 22 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- 23 杨彩娟, 黄启亚, 李绍清, 等. 长期服用呋塞米致低血糖症 1 例报道[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 572-573.
- 24 李吉林, 王欣, 陈永如, 等. 托拉塞米与呋塞米治疗 2 型糖尿病并发心力衰竭的疗效比较[J]. *汕头大学医学院学报*, 2012, 25(2): 91-92, 95.
- 25 向玉芳, 孙辉, 陈月, 等. 2 型糖尿病降糖药不良反应及联合用药情况分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(3): 313-316.
- 26 Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, *et al.* Understanding lactatemia in human sepsis. potential impact for early management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(5): 582-589.
- 27 路尧, 刘辰庚, 王培昌. 急性呼吸窘迫综合征伴严重乳酸酸中毒 1 例并文献复习[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(2): 251-254.
- 28 Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, *et al.* Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning work-group[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(8): 1716-1730.
- 29 黄恺, 曾天舒, 刘刚, 等. 中国成人 2 型糖尿病及糖尿病前期患者动脉粥样硬化性心血管疾病预防与管理专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(9): 641-656.
- 30 Cheng D, Gao H, Li W. Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events—a systematic review and meta-analysis[J]. *Endokrynol Pol*, 2018, 69(4): 381-394.

《天津药学》投稿注意事项

1. 报道内容

主要报道医药"诊治防研"领域最新成果和前沿进展。

2. 栏目设置

实验研究、药品质量与检验、药物与临床、综述、安全用药、医药管理、药物制剂、中药等。

3. 学术诚信

投稿时需附投稿论文无学术不端行为承诺书,并提交单位证明。

4. 投稿方式

采用网站投稿(<http://tjyx.ijournals.cn/tjyx/home>),请仔细阅读投稿须知。稿件处理状态变化会通过邮件通知,也可登陆网站查询。