

基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析

李健¹, 陈耀鑫¹, 彭德强¹, 郭玉海^{2*}

1. 广州中医药大学 第二临床医学院, 广东 广州 510000

2. 广东省中医院, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 挖掘真实世界中特立帕肽相关的不良事件 (ADE) 信号, 为其临床合理安全用药提供参考。**方法** 调取美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中特立帕肽 2015 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日的数据库, 采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法进行信号挖掘, 分析其 ADE 发生情况。**结果** 共得到 ADE 信号 299 个, 累及 23 个系统器官分类 (SOC), 合计报告 37 332 份, 其中女性 (76.44%) 占比明显高于男性 (7.06%), 年龄主要分布在 50 岁以上的人群。累及的 SOC 主要包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类检查、各类损伤、中毒及操作并发症、全身性疾病及给药部位各种反应等; 报告数较多的 ADE 信号包括关节痛、肢体疼痛、头晕、注射部位青肿、肌痉挛等。挖掘到 42 个说明书未记录的新发现可疑不良反应, 包括骨钙素升高、维生素 D 异常、肢体肿物、甲状旁腺功能亢进症、乳房钙化等。**结论** 特立帕肽在真实世界中发生的常见不良反应与说明书有一致性, 但存在部分新发现可疑的不良反应, 临床用药时应重点关注此类不良反应。

关键词: 特立帕肽; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 药物不良事件; 信号挖掘; 肌肉骨骼及结缔组织疾病
中图分类号: R977.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0194-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.034

Signal mining and analysis of teriparatide adverse events based on FAERS database

LI Jian¹, CHEN Yao-xin¹, PENG De-qiang¹, GUO Yu-hai²

1. Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

2. Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To explore the signals of adverse drug event (ADE) associated with teriparatide in the real world, and to provide reference for its clinical rational use. **Methods** The data of teriparatide from January 1, 2015 to December 31, 2022 were collected from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). The reported odds ratio method and Bayesian confidence interval progressive neural network method were used for signal mining, and the occurrence of ADE was analyzed. **Results** A total of 299 ADE signals were obtained, involving 23 system organ categories (SOC), and a total of 37 332 reports were reported. The proportion of females (76.44%) was significantly higher than that of males (7.06%), and the age was mainly distributed in people over 50 years old. The SOC involved mainly includes various musculoskeletal and connective tissue diseases, various examinations, various injuries, poisoning and operational complications, systemic diseases, and various reactions at the drug administration site. The most frequently reported ADE signals included arthralgia, limb pain, dizziness, bruising at the injection site, and muscle spasm. A total of 42 new findings of suspected adverse reactions were found, including increased osteocalcin, abnormal vitamin D, limb masses, hyperparathyroidism, breast calcification, etc. **Conclusions** Common adverse reactions of teriparatide in the real world are consistent with the instructions, but there are some new suspected adverse reactions, which should be paid attention to in clinical medication.

Key words: teriparatide; FAERS; adverse drug events; signal mining; musculoskeletal and connective tissue diseases

收稿日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174405)

作者简介: 李健, 男, 硕士研究生, 研究方向为脊柱专科。E-mail: 20201120381@stu.gzucm.edu.cn

*通信作者: 郭玉海, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为脊柱专科。E-mail: guoyuhai1974@126.com

特立帕肽又称重组人甲状旁腺素 1-34, 2002 年在美国上市, 2011 年引入国内, 是国内目前唯一获批上市的骨形成促进剂^[1]。特立帕肽通过与成骨细胞表面表达的 G 蛋白偶联受体家族成员甲状旁腺激素 1 受体特异性结合后激活下游信号通路, 增加成骨细胞的活性及数量, 进而促进骨生长^[2]。临床上主要用于骨质疏松患者的治疗。多项研究表明, 治疗剂量的特立帕肽可明显提高骨质疏松患者的骨密度^[3], 并有效降低骨折发生率^[4]。随着临床上的推广, 国内外陆续出现特立帕肽致患者不良反应的报道, 虽有学者进行过相关文献研究^[5], 但仍缺乏基于大量真实世界数据的研究。本研究通过检索美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 中的数据, 对特立帕肽药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 进行信号挖掘, 分析其在真实世界中 ADE 的发生情况, 以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 是一个用于数据挖掘和药物警戒数据分析的在线工具, 目前已广泛应用于药物警戒研究中^[6]。本研究通过该在线工具检索 FAERS 数据库中的数据。检索时间设置为 2015 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日, 目标药物名称限定为“teriparatide”和“forsteo”, 获取首要怀疑药物 (primary suspect drug, PS) 为特立帕肽的 ADE 报告数据。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化 参考《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 对 ADE 描述用语进行首选术语 (preferred term, PT) 的标准化和汉化。将属于同一个 PT 的 ADE 报告进行合并, 并按照系统器官分类 (system organ class, SOC) 对 PT 进行分类整理。

1.2.2 数据筛选与统计分析 采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 联合贝叶斯可信区间递进神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 进行数据挖掘。ROR 法的计算基于比例失衡测量法四格表, 见表 1, 其能消除大量偏倚, 灵敏度高, 但是特异性较低, 容易出现假阳性; 而 BCPNN 法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构, 结果更稳定、特异性更高^[7]。本研究将 ROR 法与 BCPNN 法结合, 以期降低单一算法导

表 1 计算用四格表

Table 1 Fourfold table for calculation

药物种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

致的结果偏倚, 具体公式见表 2。根据表 2 中的阈值对每一个 PT 进行判定筛选, 必须同时满足 2 种算法的判定标准, 才生成 1 个 ADE 信号。最后剔除与 FDA 批准的适应证相关的 PT 以减少“适应症偏倚”, 确定最终纳入分析的 ADE 信号。

ADE 信号的生成提示与药物之间存在统计学关联, 信号越强, 表示两者相关性越强。信号强弱分级标准参照如下, ROR 法: $1 < \text{ROR} - 1.96\text{SE} < 50$ 为弱信号; $50 \leq \text{ROR} - 1.96\text{SE} < 1\ 000$ 为中等强度信号; $\text{ROR} - 1.96\text{SE} \geq 1\ 000$ 为高强度信号。BCPNN 法: $0 < \text{IC} - 2\text{SD} \leq 1.5$ 为弱信号; $1.5 < \text{IC} - 2\text{SD} \leq 3.0$ 为中等强度信号; $\text{IC} - 2\text{SD} > 3.0$ 为高强度信号^[8]。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

检索得到 2015 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日以特立帕肽为 PS 的 ADE 报告 103 483 份。按照上述 ADE 信号判定标准挖掘出特立帕肽相关的 ADE 信号 299 个, 包含 ADE 报告 37 332 份, 基本信息见表 3。

2.2 ADE 信号的 SOC 分类

299 个 ADE 信号共累及 23 个 SOC, 主要包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应等, 见表 4。

2.3 ADE 风险信号

将 299 个 ADE 信号按发生频次和信号强度 [95% CI(ROR) 下限] 分别进行排序, 将排名前 30 的 PT 进行展示, 见表 5。可见发生频次比较高的 PT 包括关节痛、肢体疼痛、头晕、注射部位青肿等; 信号强度较高的 PT 包括骨钙素升高、血钙升高、生长痛、尿 N 端肽升高等。

2.4 新发现可疑不良反应

如表 6 所示, 将 299 个 ADE 信号按照 1.2 项下信号强弱分级标准进行分级, 排除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、社会环境、各种手术及医疗操作等与药物本身不良反应无关的信号, 记录

表 2 ROR 法与 BCPNN 法公式及阈值

Table 2 Formulas and thresholds of ROR and BCPNN

方法	计算公式	阈值	参数说明
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 1, 则生成 1 个信号	γ, γ_{ij} 为 Dichlet 分布参数 $\alpha_i, \alpha, \beta_j, \beta$ 为 Beta 分布参数 SD 为标准差 IC025 为 IC95%CI 下限, 设 $\alpha = \beta = 2, \gamma_{ii} = \beta_i = \alpha_i = 1$
	$95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$		
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 0, 则生成 1 个信号	
	$\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$		
	$E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$		
	$V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right]$		
	$SD = \sqrt{V(IC)}$		
	$IC025 = E(IC) - 2SD$		

表 3 特立帕肽 ADE 信号基本信息

Table 3 Basic information of teriparatide ADE signal

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	2 634	7.06
	女	28 538	76.44
	不明或缺失	6 160	16.50
年龄段/岁	<18	9	0.02
	18~49	1 345	3.60
	50~69	12 017	32.19
	≥70	20 747	55.57
	不明或缺失	3 214	8.61
	国家	美国	35 768
欧洲		1 174	3.14
日本		262	0.70
中国		83	0.22
其他		128	0.34
严重 ADE		死亡	70
	致残	21	0.06
	危及生命	36	0.10
	住院或住院时间延长	1 419	3.80
报告总数		37 332	

表 4 ADE 信号的 SOC 分类结果

Table 4 Results of SOC classification of ADE signals

SOC	信号数	报告数	构成比/%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	65	15 881	42.54
血管与淋巴管类疾病	11	4 121	11.04
各类检查	35	3 083	8.26
各类损伤、中毒及操作并发症	38	2 729	7.31
全身性疾病及给药部位各种反应	21	2 629	7.04
心脏器官疾病	5	2 590	6.94
皮肤及皮下组织类疾病	13	1 983	5.31
精神病类	11	1 023	2.74
各类神经系统疾病	7	779	2.09
各种手术及医疗操作	22	728	1.95
胃肠系统疾病	28	601	1.61
肾脏及泌尿系统疾病	7	439	1.18
代谢及营养类疾病	10	244	0.65
呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	200	0.54
耳及迷路类疾病	2	121	0.32
血液及淋巴系统疾病	3	70	0.19
生殖系统及乳腺疾病	4	26	0.07
社会环境	3	26	0.07
内分泌系统疾病	1	20	0.05
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	3	17	0.05
产品问题	3	16	0.04
各种先天性家族性遗传性疾病	1	3	0.01
眼器官疾病	1	3	0.01

表 5 发生频次和信号强度排名前 30 位的 PT
Table 5 Top 30 PT of frequency and signal intensity

按发生频次排序			按 ROR 信号强度排序		
PT	频次	95%CI(ROR)下限	PT	频次	95%CI(ROR)下限
关节痛	2 989	5.632 042 241	骨钙素升高	9	118.718 090 90
肢体疼痛	2 739	6.958 433 766	血钙升高	616	57.684 284 32
头晕	2 487	3.361 216 606	生长痛	29	46.688 097 55
注射部位青肿	2 014	17.400 749 280	尿 N 端肽升高	6	44.582 949 34
肌痉挛	1 910	7.307 110 905	肺囊肿切除	3	42.937 133 33
背痛	1 831	5.838 205 337	尿钙升高	21	40.964 952 77
注射部位痛	1 695	3.828 714 313	注射部位划痕	15	31.198 715 11
注射部位红斑	1 669	11.249 744 210	变形性骨炎	15	27.829 581 28
骨痛	1 534	18.572 224 240	支持性护理	6	26.588 729 91
注射部位出血	1 141	9.042 267 032	血甲状旁腺素降低	63	25.086 619 44
肌痛	945	3.854 499 444	肢体肿物	24	23.431 143 08
挫伤	829	6.192 588 428	C 端肽增加	7	23.286 973 33
有意误用产品	752	3.374 313 737	骨形成增加	11	22.603 207 82
肌无力	649	4.418 724 195	I 型前胶原蛋白 C 前肽增加	3	21.421 905 43
骨密度降低	638	6.319 638 808	维生素 D 升高	24	20.779 470 95
血钙升高	616	63.290 876 800	挫折承受力降低	75	20.432 309 06
心率升高	589	4.566 921 463	尿钙	4	19.836 289 74
关节炎	478	4.243 192 667	骨外骨化	8	19.184 666 06
治疗终止	422	3.382 246 433	听觉减退	113	19.117 329 44
骨骼肌肉疼痛	405	5.431 933 830	钙代谢障碍	8	18.661 780 18
骨折	362	7.529 716 597	肢体 X 线检查异常	4	18.417 254 96
神经紧张不安	358	4.572 456 877	骨痛	1 534	17.604 013 09
用药错误	356	4.944 598 542	血清 I 型前胶原蛋白 N 端前肽升高	3	17.042 890 17
颈痛	337	4.624 744 856	注射部位青肿	2 014	16.604 511 40
肾石症	330	5.349 508 044	维生素 D 异常	15	16.532 825 54
肢体不适	306	5.525 371 887	维生素 D 降低	207	16.192 560 97
身高降低	293	15.923 196 860	卧床休息	13	15.875 256 21
骨骼疾病	285	13.239 897 770	跌倒恐惧	23	15.535 285 33
肌肉骨骼不适	281	11.367 418 610	身高降低	293	14.121 486 20
产品存储差错	240	6.099 052 164	血管损伤	35	13.688 977 60

表 6 特立帕肽可疑不良反应
Table 6 Suspected adverse reaction of teriparatide

SOC	PT (报告数)
各类检查	血钙升高 (616)、身高降低 (293)*、维生素 D 降低 (207)*、血甲状旁腺素升高 (76)*、血甲状旁腺素降低 (63)*、腰围增加 (27)*、血钙异常 (44)、维生素 D 升高 (24)*、尿钙升高 (21)*、维生素 D 异常 (15)*、骨钙素升高 (9)*、乳腺 X 线摄影异常 (8)*、C 端肽增加 (7)*、骨扫描异常 (7)*、尿 N 端肽升高 (6)*、尿钙 (4)*、肢体 X 线检查异常 (4)*、I 型前胶原蛋白 C 前肽增加 (3)*、血清 I 型前胶原蛋白 N 端前肽升高 (3)*、尿钙/肌酐比率升高 (3)*、钙离子增加 (3)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨痛 (1 534)、骨骼疾病 (285)、肌肉骨骼不适 (281)、生长痛 (29)、关节杂音 (27)*、肢体肿物 (24)*、脊柱畸形 (22)*、变形性骨炎 (15)*、胫骨内侧压力症候群 (12)*、成骨肉瘤 (12)、骨形成增加 (11)*、颌骨外生性骨疣 (11)*、骨外骨化 (8)*、骨骼发育异常 (8)*、骨瘤 (3)、内生软骨瘤病 (3)
血管与淋巴管类疾病	注射部位青肿 (2 014)、血管钙化 (7)*、浅静脉突起 (5)*、主动脉粥样硬化 (3)*
胃肠系统疾病	牙吸收 (6)*、牙齿错位 (5)、牙槽骨炎 (4)*、牙釉质异常 (3)*
全身性疾病及给药部位各种反应	钙质沉着 (42)、注射部位划痕 (15)、骨折疼痛 (8)*
皮肤及皮下组织类疾病	注射部位红斑 (1 669)、指甲生长异常 (27)*、蜘蛛样静脉 (12)*
精神病类	一般性疾病引起的睡眠障碍 (212)、挫折承受力降低 (75)、跌倒恐惧 (23)
心脏器官疾病	主动脉瓣钙化 (7)*、心脏瓣膜钙化 (3)*
代谢及营养类疾病	甲状旁腺功能亢进症 (23)*、钙代谢障碍 (8)
生殖系统及乳腺疾病	乳房钙化 (15)*
肾脏及泌尿系统疾病	尿异常 (76)
内分泌系统疾病	甲状旁腺病症 (20)*
耳及迷路类疾病	听觉减退 (113)*

“*”为说明书未报告的不良反应

“**” refers to adverse reactions not reported in the instructions

中等强度以上的 ADE, 并与特立帕肽药物说明书对比, 挖掘新发现可疑的药物不良反应。共挖掘出 62 个 ADE 信号, 其中 20 个为说明书已明确提及或相关的不良反应, 42 个为新发现的可疑不良反应。

3 讨论

3.1 ADE 信号基本信息分析

本研究采集到的 37 332 份 ADE 报告中, 虽然性别不明或未知的报告比重较大, 依然可以看出女性报告占比远高于男性, 这与骨质疏松症在男女性之间发病率的差异有关。研究显示, 全球 8 个国家 (包括欧洲人口较多的 5 国: 德、法、英、意大利、西班牙, 以及中国、日本、美国) 患骨质疏松的人群中女性患者居多, 平均而言, 女性患者约为男性患者人数的 4.69 倍^[9]。年龄主要分布在 50~69 岁的人群和 70 岁以上的老年人, 与骨质疏松症主要发生于绝经后女性和老年患者的发病特点相符合。一定程度上说明了本研究结果的可靠性。报告来源以美国为主, 其次是欧洲, 这可能与不同地域间药品的使用频率有关, 同时也不能排除与不同人种之间的发病差异有关^[10]。

3.2 ADE 信号累及的 SOC 分析

在 ADE 信号所累及的 23 个 SOC 中, 信号数及报告数较多的包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、血管与淋巴管类疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应等, 与说明书的描述有一致性。其中各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的信号数和报告数据排在第 1 位, 且明显高于其他 SOC, 提示该 SOC 下的 ADE 在临床实际中最为常见, 临床用药期间应给予关注, 并与患者充分沟通。另一个值得注意的是, 各类损伤、中毒及操作并发症包含的信号数和报告数均排名前 5 名, 说明该 SOC 下的 ADE 临床上也十分常见且与特立帕肽相关性强。其中报告数较多的 ADE 信号包括有意误用产品、用药错误、产品存储差错等, 提示特立帕肽在临床使用过程中, 给药过程的规范化问题和药品储存方式的正确性问题不容忽视。

3.3 ADE 信号分析

3.3.1 说明书有记录的 ADE 信号 特立帕肽药物说明书提及的 ADE 信号和 SOC 大部分包含在本研究中, 常见的不良反应也有一致性, 比如肌肉骨骼和结缔组织异常疾病中的肢体疼痛、肌痉挛、关节痛等; 全身性疾病及给药部位各种反应中的注射部位青肿、注射部位红斑、注射部位痛、肌无力等,

也与既往研究结果相仿^[11]。骨肉瘤发生风险增加是近年来备受关注的特立帕肽 ADE。本研究也挖掘到与骨肉瘤相关的 ADE 信号, 虽然报告数量不多, 但信号强度较高, 表明相关性较强。研究表明, 接受特立帕肽治疗的患者骨肉瘤发病率是其他药物治疗患者的 0~3.2 倍^[12], 有可能加速老年骨质疏松症患者原有恶性肿瘤生长^[13]。说明书也规定特立帕肽应避免用于基线骨肉瘤风险增加的患者 (包括骨骺开放、骨骼 Paget 病、骨转移或骨骼恶性肿瘤病史、先前涉及骨骼的外束或植入性放射治疗的患者)。

本研究结果与药物说明书存在部分差异, 说明书中代谢与营养异常分类下的高钙血症为偶见或罕见, 但在本研究中血钙升高的报告数量并不少。而且近年来陆续有特立帕肽引起血钙升高的案例报道^[14-15]。其次, 说明书中胃肠道异常分类下的食管裂孔疝、胃食管反流疾病; 代谢及营养异常分类下的高胆固醇血症; 皮肤及皮下组织异常分类下的出汗增加均为常见, 而本研究均未挖掘到相关 ADE 信号。不排除该部分不良反应与特立帕肽相关性不高, 临床用药期间需鉴别是否为其他因素引起。

3.3.2 新发现可疑不良反应 本研究挖掘到说明书未记录的且信号强度在中等以上的 ADE 信号 42 个, 为新发现的可疑不良反应。分布在各类检查分类下的 ADE 信号最多, 其中骨钙素升高虽然报告只有 9 例, 但信号强度在所有 ADE 信号中排名第 1 位, 提示其与特立帕肽相关性强。国外曾有特立帕肽引起骨钙素的升高的相关研究^[16], 该研究还发现注射特立帕肽会引起其他骨转换指标的异常, 比如维生素 D 水平升高。但有研究认为特立帕肽的使用会引起维生素 D 水平降低^[17]。本研究同时也挖掘到维生素 D 升高和维生素 D 降低 2 个 ADE 信号。因此, 特立帕肽对人体维生素 D 水平的具体影响有待进一步研究验证。甲状旁腺功能亢进症和甲状旁腺病症是报告数和信号强度均较突出的 2 个新发现可疑不良反应, 也应引起临床医师的注意。特立帕肽是人内源性甲状旁腺激素的活性片段 (1-34), 临床用药时应合理选择药量和给药方式, 用药期间应监测患者甲状旁腺激素水平, 避免发生与激素水平相关的不良反应。其他报告数和信号数较突出的新发现可疑不良反应还包括听觉减退、变形性骨炎、肢体肿物、乳房钙化、指甲生长异常、血管钙化、蜘蛛样静脉等。虽然目前相关研究较少, 但患者用药期间若出现该部分不良反应, 医师仍需要仔细鉴

别是否与特立帕肽相关,必要时采取干预措施并及时停药。

3.4 严重 ADE 分析

在特立帕肽严重 ADE 方面,住院或住院时间延长报告数所占比例最高,提示这可能是特立帕肽临床上最常见的严重 ADE。本研究还挖掘到有关死亡的 ADE 报告 70 例,其中报告数最高的相关 ADE 是心脏疾病(18 例),信号强度最高的相关 ADE 是成骨肉瘤(5 例)。目前关于特立帕肽死亡 ADE 的研究较少,美国 FDA 也尚未发布过关于特立帕肽致死率的药物警戒。在 1 项为期 18 个月、纳入了 428 名骨质疏松受试者的临床随机对照试验中,特立帕肽治疗组有 7 名受试者在研究期间死亡,死亡原因包括冠心病、充血性心力衰竭等^[18]。另 1 项特立帕肽治疗成骨不全的临床研究中,也有 1 名受试者在研究期间死亡,但死亡原因最终被认定为与试验无关^[19]。因此,在特立帕肽有关死亡的 ADE 报告中,不排除死亡原因与患者本身合并其他基础疾病有关,而死亡原因与药物之间的关系,仍有待进一步研究验证。尽管如此,这也提示临床医师在用药期间,针对合并基础疾病较多的病人,仍应该加强药学方面的监护,避免严重 ADE 的发生。

3.5 局限性

本研究存在一定的局限性。FAERS 数据库属于自发呈报系统,数据存在漏报、错报及信息缺失等问题,信息来源多样(如制药公司、患者、医生等),存在一定的报告偏倚^[20]。虽然本研究结合了 ROR 法与 BCPNN 法,提高了 ADE 信号的筛选阈值,但依然不能排除 ADE 信号假阳性的可能。ADE 信号的生成只能说明药物与 ADE 之间存在统计学关联,而药物与 ADE 之间的因果关系,仍需要临床进一步研究和评估。本研究数据主要来源于欧美国家,是否适用于中国病人,仍有待验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 史明敏,严世贵,霍丽,等. 特立帕肽与骨肉瘤风险的研究进展 [J]. 药品评价, 2020, 17(14): 1-4.
[2] Martin T J, Quinn J M, Gillespie M T, et al. Mechanisms involved in skeletal anabolic therapies [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1068: 458-470.
[3] Yuan F, Peng W, Yang C, et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2019, 66: 1-11.

[4] Albert S G, Wood E. Meta-analysis of clinical fracture risk reduction of antiosteoporosis drugs: Direct and indirect comparisons and Meta-regressions [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(11): 1082-1092.
[5] 赵俊,徐文,倪倍倍,等. 特立帕肽致不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1249-1254.
[6] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
[7] 张婧媛,白羽霞,韩晟,等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416.
[8] Guan Y, Ji L, Zheng L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892503.
[9] 王琳琳,李虎虎,戴永娜. 骨质疏松症流行病学与中药新药研发机遇研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 1-4.
[10] Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports [J]. *Arch Osteoporos*, 2013, 8(1): 137.
[11] 崔璨,卫红涛,程晟,等. 特立帕肽不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(3): 333-335.
[12] Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, et al. Assessing the incidence of osteosarcoma among teriparatide users based on Medicare Part D and US State Cancer Registry Data [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(12): 1616-1626.
[13] Ogawa T, Ohshika S, Yanagisawa M, et al. Teriparatide may accelerate the growth of a pre-existing malignant tumor in an elderly patient with osteoporosis: A case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 12(2): 144-147.
[14] Hajime M, Okada Y, Mori H, et al. A case of teriparatide-induced severe hypophosphatemia and hypercalcemia [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(5): 601-604.
[15] Milosavljevic J, Thomas A M. Teriparatide associated late hypercalcemia: A report of two cases and literature review [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2022, 12(1): 54-58.
[16] Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 219-226.
[17] Cosman F, Dawson-Hughes B, Wan X, et al. Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment [J].

- Bone*, 2012, 50(6): 1368-1371.
- [18] Saag K G, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2028-2039.
- [19] Orwoll E S, Shapiro J, Veith S, *et al.* Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 491-498.
- [20] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, *et al.* Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.

[责任编辑 高源]