

基于 FAERS 数据库的替尔泊肽不良事件信号挖掘与分析

谭尧月, 刘宁, 韩倩, 冯亚男, 牟鸣*

达州市中心医院 临床药学科, 四川 达州 635000

摘要: **目的** 挖掘 FAERS 数据库中替尔泊肽相关不良事件的风险信号, 全面评估该药临床应用的安全性。 **方法** 收集 FAERS 数据库中 2022 年第 2 季度—2024 年第 3 季度上报的替尔泊肽的不良事件报告。采用报告比值比 (ROR) 法、贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法进行数据分析, 使用国际医学用语词典 (MedDRA) 药物不良反应术语集中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 进行规范化及分类统计。 **结果** 提取到替尔泊肽为首要怀疑药物的不良事件报告 47 306 例, 经过 ROR 法和 BCPNN 法进行检测, 排除产品问题、各类损伤中毒及操作并发症等与药物无关的信号后最终获得 178 个 PT, 涉及 20 个 SOC。PT 中包括常见不良事件如注射部位不适、其次为恶心、便秘、胰腺炎等, 严重不良事件如甲状腺癌。还检测到血降钙素升高、皮质醇增加、月经期出血过多等说明书未提及的不良事件。此外, 使用韦伯分布检验分析了替尔泊肽不良事件的发生时间 (TTO), 发现不良事件的中位 TTO 为 28 d, 四分位距为 7~92 d, 大多数病例发生在替尔泊肽给药后 30 d 内 (52.44%)。 **结论** 除了发现替尔泊肽说明书提及的常见不良反应外, 还发现了该药新的、严重的不良反应, 有助于替尔泊肽给药后不良事件的临床监测和风险识别, 保障临床安全用药。

关键词: 替尔泊肽; 不良事件; 信号挖掘; 注射部位不适; 甲状腺癌

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3229-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.037

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

TAN Yaoyue, LIU Ning, HAN Qian, FENG Yanan, MU Ming

Department of Clinical Pharmacy, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China

Abstract: Objective To explore the risk signals of tilposide related adverse events in FEARS database, and comprehensively evaluate the safety of the drug in clinical application. **Methods** The adverse events reports of tilposide from the second quarter of 2022 to the third quarter of 2024 in FAERS database were collected. The reported odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method were used for data analysis, and the system organ classification (SOC) and preferred term (PT) in the International Dictionary of medical terms (MedDRA) adverse drug reaction terminology set were used for standardized sinicization and classification statistics. **Results** A total of 47 306 adverse events reports with tilposide as the primary suspected drug were extracted. After ROR method and BCPNN method were used to detect, 178 PTs involving 20 SOC were finally obtained after excluding signals unrelated to the drug, such as product problems, various injuries, poisoning, and operation complications. PT includes common adverse events such as discomfort at the injection site, followed by nausea, constipation, pancreatitis, etc, and serious adverse events: thyroid cancer. Adverse events not mentioned in the instructions were also detected, such as elevated levels of calcitonin, cortisol, and heavy menstrual bleed. In addition, we used Weber distribution test to analyze the occurrence time (TTO) of tilposide ade, and found that the median tto of adverse events was 28 days, and the interquartile range was 7 to 92 days. Most cases occurred within 30 days after tilpotide administration (52.44%). **Conclusion** In addition to the common adverse reactions mentioned in the instruction manual of tilposide, this study also found new and serious adverse reactions of tilposide, which is helpful for the clinical monitoring and risk identification of ADE after tilposide administration, and ensures the clinical safety of drug use.

Key words: tilposide; adverse events; signal mining; discomfort at the injection site; thyroid cancer

收稿日期: 2024-09-14

作者简介: 谭尧月, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学工作。E-mail: 2201xiaoyue@163.com

*通信作者: 牟鸣, 男, 主任药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: 694605768@qq.com

替尔泊肽是由 39 个氨基酸组成的合成肽，是全球首个且目前唯一的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)/胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 双受体激动剂，可有效控制血糖并减轻体质量^[1]。2022 年 5 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准替尔泊肽在饮食和运动的基础上用于 2 型糖尿病成年患者的血糖控制^[2]。2023 年 11 月 FDA 批准替尔泊肽用于低热量饮食和增加运动基础上对初始身体质量指数 (BMI) 为 30 kg/m² 以上或 27 kg/m² 以上且存在至少 1 种体质量相关合并症 (如高血压、血脂异常、2 型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病) 患者的减重^[3]。研究表明，该药物降糖化血红蛋白和降低体质量的疗效强于对照药且心血管事件及低血糖风险更低^[4]。2024 年 5 月替尔泊肽在我国获批上市，逐渐应用于临床^[5]。但由于该药物上市时间较短，目前基于真实世界的替尔泊肽上市后安全性研究较少，了解该药品不良事件对保障临床安全用药显得尤为重要。因此本研究通过检索美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库对替尔泊肽不良事件进行数据挖掘分析，对提高临床安全用药具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 数据库，提取 2022 年第 2 季度—2024 年第 3 季度的不良事件数据。所有数据导入到 R 4.3.2 软件中进行分析。

1.2 数据提取和筛选

使用药品名称为“TIRZEPATIDE”“ZEPBOUND”“MOUNJARO”为检索关键词进行查询，筛选出以替尔泊肽为“首要可疑”(PS) 药物的不良事件报告，剔除重复报告，删除无关报告并提取患者的基本信息 (性别、年龄、上报国家、上报人员、报告结局) 和安全信号等。

1.3 数据处理

本研究选用人用药物注册技术要求国际协理理事会 (ICH) 的《国际医学用语词典》(MedDRA) (26.1 版) 对报告中的不良事件名称按照系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 进行规范性编码，使不良事件术语统一标准化^[6]。

1.4 信号挖掘方法

本研究采用报告比值比 (ROR) 法、贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法，挖掘替尔泊肽相关不良事件风险信号。计算方法基于比例失衡法四格表，见表 1。信号检测方法的计算公式与阈值，见表 2。为了提高准确性，本研究要求同时满足以上条件，才能确认生成 1 个有效信号。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Four grid table of proportional imbalance method

药物	目标不良事件 报告数	其他不良事件 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>a+b+c+d</i>

表 2 ROR 法与 BCPNN 法公式及阈值

Table 2 Formulas and thresholds for ROR and BCPNN methods

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	95%CI 下限 > 1, $a \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2[a(a+b+c+d) / (a+c)(a+b)]$ $IC_{0.25} = e^{\ln(IC) - 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$IC_{0.25} > 0$

1.5 不良事件发生时间分析

发生时间 (TTO) 是指不良事件发生日期 (DEMO 文件中的 EVENT_DT) 和开始使用替尔泊肽的日期 (THER 文件中的 START_DT) 之间的间隔。为确保计算的准确性，研究排除了输入错误 (EVENT_DT 早于 START_DT)、日期输入不准确

和缺少特定数据的报告，采用中位数、四分位数和韦伯形状参数 (WSP) 检验进行 TTO 统计分析，其中尺度 (α) 和形状 (β) 是用于描述韦伯分布形状的 2 个参数^[7]。 α 值越大，分布越伸展， α 值越小，分布越收缩。 β 决定分布函数的形状， β 值越大，曲线左偏， β 值越小，曲线右偏，依据参数 β 及其 95%

CI 的值判定不良事件发生率随时间的变化趋势^[8]。

2 结果

2.1 替尔泊肽不良事件报告的基本情况

本研究从 FAERS 数据库中提取到替尔泊肽为首要怀疑药物的不良事件报告 47 306 例。报告中患者性别除 6 154 例未知外, 其余患者男性 9 594 例 (占比 20.28%), 女性 31 558 例 (占比 66.71%)。报告中排名前 3 名年龄分组为 50~59 岁 (19.55%)、40~49 岁 (16.22%)、60~69 岁 (13.69%)。主要上报国家为美国 46 142 例 (占比 97.54%), 其次为英国 437 例 (占比 0.71%)。报告结局以住院治疗为主 1 537 例 (占比 3.25%)。上报人员以消费者为主 44 278 例 (占比 93.60%), 见表 3。

表 3 替尔泊肽相关不良事件报告基本信息

Table 3 Basic information of adverse event reports related to tiliposide

	项目	报告份数	构成比/%
性别	女	31 558	66.71
	男	9 594	20.28
	未知	6 154	13.01
年龄/岁	<18	15	0.03
	18~29	1 361	2.88
	30~39	4 349	9.19
	40~49	7 671	16.22
	50~59	9 246	19.55
	60~69	6 475	13.69
	70~79	2 683	5.67
	≥80	374	0.79
体质量/kg	未知	15 132	31.99
	<50	31	0.07
	>100	481	1.02
	50~100	774	1.64
上报国家 (前 5 位)	未知	46 020	97.28
	美国	46 142	97.54
	英国	437	0.71
	日本	334	0.31
	阿联酋	146	0.92
	德国	90	0.19
	其他	157	0.33
结局	致畸	4	0.01
	死亡	144	0.30
	残疾	90	0.19
	住院治疗	1 537	3.25
	危及生命	136	0.29
	其他严重不良事件	2 277	4.81
	永久损伤	40	0.08
	未知	43 078	91.06
上报人员	消费者	44 278	93.60
	卫生专业人员	1 547	3.27
	律师	104	0.22
	医师	869	1.84
	药师	466	0.99
	未知	42	0.09

2.2 替尔泊肽不良事件信号挖掘结果

对 47 306 份以替尔泊肽为首要怀疑药品的不良事件报告进行分析, 涉及 PT 信号共 2 199 个, 经过 ROR 法和 BCPNN 法进行检测筛选出不良事件信号 208 个。排除产品问题, 各类损伤中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作等与药物无关的信号 30 个, 最终获得 178 个 PT, 涉及 20 个 SOC。

2.2.1 不良事件涉及 PT 信号分析 报告数排序前 20 位的不良事件信号中以注射部位痛 (6 416 例)、恶心 (5 032 例)、注射部位出血 (2 794 例)、腹泻 (2 378 例)、注射部位红斑 (2 223 例) 等报告频次较高。按照信号强度排序比较靠前的是注射部位发凉、注射部位损伤、饥饿性酮症酸中毒、注射部位感觉异常、暖气等, 见表 4。

2.2.2 不良事件信号累及 SOC 分析 研究结果显示, 按 SOC 报告例数排序前几位的依次是全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查、代谢及营养类疾病、皮肤及皮下组织疾病。其中 SOC “全身性疾病及给药部位各种反应” 项信号最多, 共涉及 41 个信号 (23.03%), 见表 5。

2.2.3 替尔泊肽不良事件的发生时间 本研究收集到替尔泊肽相关不良事件的发生时间报告 2 172 份, 发生时间中位数为 28 d, 四分位距为 7~92 d。关于不良事件随时间分布, 见图 1。大多数病例发生在替尔泊肽治疗后 30 d 内 ($n=1 139$, 52.44%)。不良事件的数量随着时间推移而减少。替尔泊肽治疗 1 年后仍有不良事件发生, 比例为 3.45%。在韦伯形状参数检验中, 形状参数 β (95% CI) 为 0.64 (0.62, 0.66)。尺度参数 α (95% CI) 为 54.27 (50.51, 58.04)。

3 讨论

本研究通过收集和评估真实世界数据对替尔泊肽进行上市后药物警戒分析, 旨在发现替尔泊肽需重点关注的不良事件及可能出现的、新的不良反应, 分析不良反应发生时间以期指导替尔泊肽药品安全规范的更新, 为临床合理使用替尔泊肽提供新的证据。

3.1 替尔泊肽不良事件报告基本情况

在性别方面替尔泊肽相关不良事件在女性 (66.71%) 中的发生占比高于男性 (20.28%)。替尔泊肽可用于体质量管理, 依据最新统计女性肥胖发生率高于男性^[9]。同时女性控制体质量的意识也强于男性, 这些因素可能是女性人群使用替尔泊肽比

表 4 替尔泊肽不良事件报告数和信号强度排名前 20 位的 PT

Table 4 Top 20 PT in the number of adverse event reports and signal intensity of tiliposide

序号	替尔泊肽信号强度排序前 20 位的 PT				替尔泊肽信号数排序前 20 位的 PT			
	PT	例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)	PT	例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
1	注射部位发凉	114	138.30 (112.60, 169.86)	6.79 (6.49)	注射部位痛	6 416	15.16 (14.78, 15.56)	3.80 (3.76)
2	注射部位损伤	618	99.55 (91.35, 108.48)	6.39 (6.27)	恶心	5 032	4.14 (4.03, 4.26)	1.99 (1.94)
3	饥饿性酮症酸中毒*	6	39.51 (17.25, 90.48)	5.21 (4.07)	注射部位出血	2 794	23.85 (22.96, 24.79)	4.48 (4.42)
4	注射部位感觉异常	77	37.20 (29.53, 46.86)	5.12 (4.79)	腹泻	2 378	2.36 (2.26, 2.45)	1.21 (1.15)
5	嗝气	843	32.87 (30.66, 35.25)	4.95 (4.84)	注射部位红斑	2 223	11.65 (11.17, 12.16)	3.49 (3.42)
6	饥饿感*	496	28.57 (26.10, 31.28)	4.76 (4.63)	呕吐	2 027	2.75 (2.63, 2.87)	1.44 (1.37)
7	注射部位超敏	100	25.22 (20.64, 30.82)	4.59 (4.30)	便秘	1 486	4.48 (4.25, 4.71)	2.14 (2.06)
8	胃排空障碍	322	24.42 (21.84, 27.31)	4.55 (4.38)	注射部位瘀青	1 413	11.91 (11.29, 12.56)	3.53 (3.45)
9	注射部位出血	2 794	23.85 (22.96, 24.79)	4.48 (4.42)	血葡萄糖升高*	1 285	4.15 (3.92, 4.38)	2.03 (1.95)
10	血降钙素升高*	5	20.86 (8.54, 50.95)	4.33 (3.13)	食欲减退	1 174	3.23 (3.05, 3.42)	1.67 (1.59)
11	贪食*	123	19.58 (16.36, 23.44)	4.24 (3.98)	注射部位瘙痒	1 139	11.05 (10.41, 11.72)	3.42 (3.34)
12	痛觉异常*	27	19.29 (13.14, 28.32)	4.22 (3.67)	体质量降低	956	2.12 (1.99, 2.26)	1.08 (0.98)
13	糖化血红蛋白异常	30	17.96 (12.48, 25.84)	4.12 (3.60)	上腹痛	885	2.72 (2.54, 2.90)	1.43 (1.33)
14	甲状腺髓样癌	8	17.63 (8.72, 35.65)	4.10 (3.12)	嗝气	843	32.87 (30.66, 35.25)	4.95 (4.84)
15	注射部位皮肤开裂	17	16.50 (10.19, 26.74)	4.00 (3.31)	注射部位肿块	785	13.90 (12.95, 14.93)	3.75 (3.65)
16	皮肤松懈*	7	16.07 (7.58, 34.08)	3.97 (2.93)	患病	728	5.75 (5.34, 6.18)	2.50 (2.39)
17	装置相关损伤	472	15.81 (14.42, 17.33)	3.94 (3.80)	腹部不适	709	2.67 (2.48, 2.88)	1.41 (1.30)
18	注射部位痛	6 416	15.16 (14.78, 15.56)	3.80 (3.76)	注射部位肿胀	648	5.59 (5.17, 6.04)	2.46 (2.35)
19	注射部位荨麻疹	521	14.41 (13.21, 15.72)	3.81 (3.68)	注射部位皮疹	642	14.25 (13.17, 15.42)	3.79 (3.67)
20	注射部位皮疹	642	14.25 (13.17, 15.42)	3.79 (3.67)	消化不良	619	4.01 (3.70, 4.34)	1.99 (1.87)

*说明书中未提及的不良反应信号。

* adverse event signal not mentioned in the instructions.

表 5 替尔泊肽相关不良时间信号涉及 SOC 分布

Table 5 SOC distribution involved in tiliposide related adverse event signal

SOC	有信号的 PT 前 5 位 (报告数)	信号数/个	报告数/份
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛 (6 416)、注射部位出血 (2 794)、注射部位红斑 (2 223)、注射部位瘀青 (1 413)、注射部位瘙痒 (1 139)	41	21 208
胃肠道系统疾病	恶心 (5 032)、腹泻 (2 378)、呕吐 (2 027)、便秘 (1 486)、上腹痛 (885)	40	17 566
各类检查	血葡萄糖升高 (1 285)*、体质量降低 (956)、体质量增加 (611)、血葡萄糖降低 (480)、糖化血红蛋白升高 (318)*	24	4 168
代谢及营养类疾病	食欲减退 (1 174)、脱水 (470)*、食欲增加 (323)*、喂养障碍 (254)、低血糖 (252)	19	2 941
各类神经系统疾病	味觉障碍 (100)*、脑雾 (65)*、痛觉异常 (27)*、感觉过敏 (24)*、低血糖性无意识 (11)	8	247
感染及侵染类疾病	病毒性胃肠炎 (48)、阑尾炎 (26)*、注射部位感染 (19)、注射部位脓疱 (7)、注射部位蜂窝织炎 (7)	7	116
肝胆系统疾病	胆石症 (116)、胆囊病变 (84)、胆囊炎 (50)、急性胆囊炎 (16)、胆绞痛 (15)	7	293
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 (393)、皮肤敏感 (60)、皮肤气味异常 (12)、皮肤敏感化 (10)、皮肤松懈 (7)*	5	482
生殖系统及乳腺疾病	月经出血过多 (35)*、月经不调 (33)*、绝经后出血 (29)*、月经间期出血 (23)*、月经稀发 (11)*	5	131
精神病类	惊恐发作 (76)、失眠 (73)*、一般疾病引起的睡眠障碍 (33)、暴食症 (6)*	4	188
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	甲状腺乳头状癌 (12)、甲状腺髓样癌 (8)、甲状腺良性肿瘤 (6)	3	28
内分泌系统疾病	甲状腺肿块 (32)、甲状腺囊肿* (4)、格雷夫斯病 (4)*	3	40

表 5 (续)

SOC	有信号的 PT 前 5 位 (报告数)	信号数/个	报告数/份
眼器官疾病	视觉损害 (317)、糖尿病性视网膜病 (20)、视网膜病 (14)	3	351
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉萎缩 (48)*、颈部肿块 (11)	2	59
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呃逆 (24)、过敏性咳嗽 (5)*	2	29
耳及迷路类疾病	晕动病 (9)*	1	9
血液及淋巴系统疾病	淋巴结疼痛 (12)*	1	12
妊娠期、产褥期及围产期状况	晨吐 (4)	1	4
心脏器官疾病	体位性心动过速综合征 (5)	1	5
免疫系统疾病	金属过敏 (5)	1	5

*说明书中未提及的不良事件信号。

* adverse event signal not mentioned in the instructions.

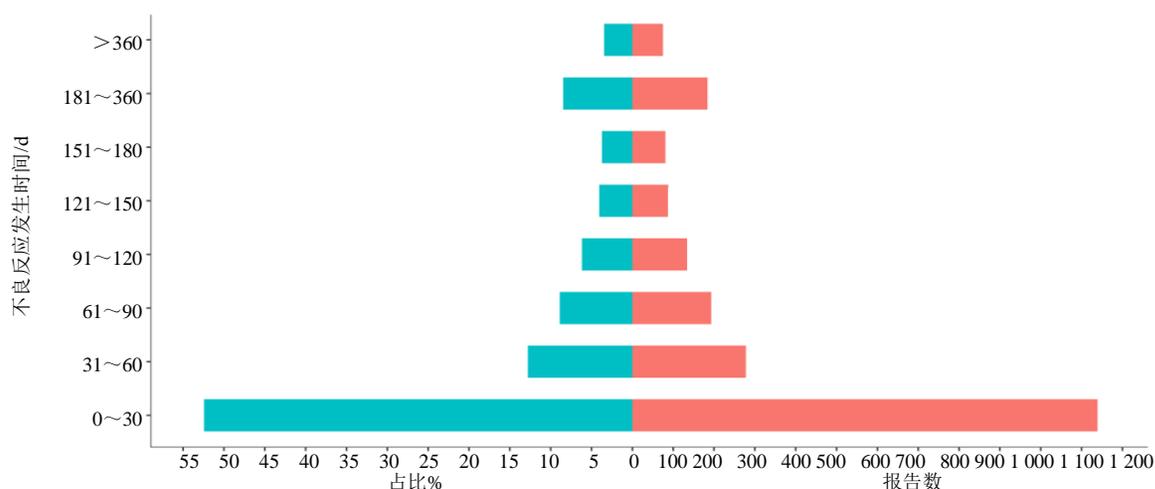


图 1 替尔泊肽相关不良事件发生的时间分布

Fig. 1 Time-to-onset of tilposide-related adverse event

例相对较高的原因。在体质量方面患者以 50~100 kg 为主,这一结果与替尔泊肽的主要适应证:用于身体质量指数为 30 kg/m² 以上或 27 kg/m² 以上且存在相关合并症患者的减重相符。在年龄方面,大多数患者年龄集中在 40~69 岁,病例数达 23 392,占已知年龄病例数的 72.70%,因此通过本研究得出,对于中老年患者更应密切关注替而泊肽用药安全。此外,本研究发现 93.60%的不良事件报告由消费者提供,卫生专业人员、医师、药师总的上报占比仅为 6.10%,这提示临床专业技术人员需要增强对该药物不良反应监测意识,加强对上报的关注。

3.2 替尔泊肽重点 SOC 及 PT 信号分析

替尔泊肽报告数量靠前的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查、代谢及营养类疾病。其中全身性疾病及给药部位各种反应和胃肠系统疾病为涉及的不良反应为说明书中提及的常见不良反应。全身性疾病及给药部位各种反应报告病例数最多,主要以注射部位不适有

关,表现为注射部位疼痛、出血、红斑、瘀青、瘙痒等,与现有临床研究结果及病历报道一致^[10-11]。其产生机制可能为替尔泊肽是一种由 GIP 序列改造而成的单一线性肽在体内可产生抗药抗体 (ADA) 导致超敏反应,此类注射部位不良反应严重程度为轻度至中度,发生率与 GLP-1 受体激动剂相似且呈剂量相关性增加^[11-12]。因此替尔泊肽皮下给药时鼓励患者不断改变注射部位,选择合适的给药剂量可减少该不良事件发生。

胃肠系统在本研究中关联性强度最高的 PT 为嗝气 [$n=843$, ROR 32.84 (30.66, 35.25)],胃排空障碍、呕吐、便秘也检测到较强关联信号,与说明书收录的常见不良事件基本一致。值得注意的是,在本研究还检测到胰腺炎相关信号 [$n=425$, ROR 5.00 (4.54, 5.50)]。据研究显示 GLP-1 受体激动剂治疗时应关注急性胰腺炎的发生风险。截至目前大多数研究表明替尔泊肽治疗与急性胰腺炎的风险增加之间没有显著关联,但接受替尔泊肽治疗的

患者的随访时间很短,因此需要更多的研究来进一步确认该药物的安全性^[13]。通过本研究结果可提醒临床医生需关注替尔泊肽相关的胰腺炎的潜在风险,用药时观察到胰腺炎相关临床症状时应立即停止使用替尔泊肽。

各类检查 SOC 中,以血葡萄糖降低、升高,糖化血红蛋白升高,体质量降低或增加的临床表现为主,提示用药期间存在血糖、体质量波动异常,因此提醒医护人员及患者在用药过程中需加强对血糖及体重的监测。

美国 FDA 依据大鼠的研究对替尔泊肽发出黑框警告,提示存在罹患甲状腺 C 细胞肿瘤风险^[14]。在本研究中亦检测到甲状腺乳头状癌、甲状腺髓样癌、甲状腺良性肿瘤的 PT 信号。其可能机制为 GLP-1 受体激动剂可导致甲状腺 C 细胞中 cAMP 水平和蛋白激酶 A 活化,进而刺激 C 细胞增生并转化为 C 细胞肿瘤和甲状腺髓样癌 (MTC),替尔泊肽为 GLP-1R 和 GIPR 双激动剂,可产生与其他肠促胰岛素类似抗糖尿病药物类似的效果^[15]。但目前替尔泊肽是否会在人类中导致甲状腺 C 细胞肿瘤的研究甚少,其影响尚不清楚。通过本研究提示用药过程中可能存在发生甲状腺肿瘤风险,对于本身已存在甲状腺肿瘤尤其是甲状腺髓样癌患者应避免选用替尔泊肽,同时提醒患者用药过程中应关注颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续声音嘶哑等甲状腺肿瘤相关临床表现,定期颈部超声检查有助于尽早发现不良事件,避免严重不良事件发生。

3.3 新发现的可疑不良事件

将替尔泊肽不良事件信号强度前 50 位的风险信号与药品说明书进行对比,挖掘到饥饿性酮症酸中毒、饥饿感、血降钙素升高、贪食、痛觉异常、皮肤松懈、渴感减弱、饱腹感缺乏、食欲增加、失眠、糖化血红蛋白升高、肠脓毒症、皮质醇增加共 13 个新的不良事件信号。其中饥饿性酮症酸中毒、饥饿感、贪食、渴感减弱、饱腹感缺乏、食欲增加与说明书中提及的食欲下降不良反应相反。考虑饥饿等症状和低血糖之间可能存在联系,因此需要医务人员保持警惕,并教育患者出现上述症状可能为替尔泊肽治疗所致血糖降低所致不良反应。皮肤松懈可能为该药物使用后体质量减轻所致。血降钙素升高与替尔泊肽激动 GLP-1 受体后导致甲状腺 C 细胞中 cAMP 水平和蛋白激酶 A 活化,引发降钙素释放有关^[15]。这一发现提示在长期使用替尔泊肽的

患者中,定期监测血清降钙素水平有助于发现替尔泊肽所致甲状腺病变。皮质醇增加影响肝脏、骨骼肌和脂肪组织中的碳水化合物代谢,长期暴露于较高水平的皮质醇会诱导胰腺 β 细胞凋亡、 β 细胞功能丧失,是糖尿病发病的重要原因之一,同时皮质醇会增加脂肪分解、脂质氧化率和酮体,引起的心血管发生不可逆重塑,如冠状动脉斑块等^[16]。本研究检测到皮质醇增加不良反应信号,提示在使用替尔泊肽治疗的糖尿病患者仍需关注心血管功能,定期监测血脂、酮体等指标。对替尔泊肽所致痛觉异常、肠脓毒症信号未查询到相关报道及研究,也应进行持续监测与关注,有助于及时发现潜在的健康风险,采取预防措施,减少可能的并发症。

此外,关于生殖系统不良反应本研究筛选出替尔泊肽导致的月经出血过多、月经间期出血、绝经后出血、月经不调、月经稀发的 PT 信号 131 例。在既往的研究中未发现替尔泊肽相关不良反应的报道。该类不良事件较为罕见,仅有 GLP-1 受体激动剂度拉糖肽有少量个案报道^[17]。替尔泊肽导致阴道出血的机制尚不完全清楚,1 项关于雌性大鼠的研究表明 GLP-1 通过激活 kisspeptin 下丘脑系统来调节下丘脑-垂体-性腺 (HPG) 轴,使促性腺激素释放激素 (GnRH) 水平增加,进而刺激分泌促黄体生成激素 (LH) 以增加性腺类固醇循环水平^[18]。由此推测替尔泊肽在通过激动 GLP-1 受体引起中枢内分泌功能障碍而诱发阴道出血。这提醒广大医务人员需对女性患者用药期间月经出血量关注,若发生出血异常或增多则需要警惕为替尔泊肽所致药物不良反应,及时停药或采取其它防治措施。

3.4 替尔泊肽不良事件的发生时间

替尔泊肽治疗后大多数不良事件发生在前 3 个月,总共占比有 74.13%,其中第 1 个月发生占比最高 (52.44%),发生不良事件的中位 TTO 为 28 d。替尔泊肽的韦伯形状参数 $\beta=0.64<1$ 且其 95% CI 上限为 $0.66<1$,符合早期失败型曲线的特征,表明不良事件的发生率随着时间的推移而降低。该结果与 GLP 相关不良事件的发生随时间推移下降的研究相一致。因此,替尔泊肽给药后第 1 个月内应密切关注不良事件,及时识别和早期处理替尔泊肽治疗引起的不良事件,采取相应的支持治疗对缓解患者症状,避免发生严重不良事件至关重要。

3.5 本研究的局限性

本研究虽然表明替尔泊肽的使用与 FAERS 中

报告不良事件的可能性之间存在潜在的显著关系，但仍有一定的局限性。基于 FAERS 数据库是自发呈报系统，存在数据遗漏和重报等问题，数据质量不一，结果存在偏倚。FAERS 数据库由于无法获得药品治疗和发生不良事件的总人数，无法预测不良事件的真实发生率^[19]。通过 ROR 法、BCPNN 法筛选出的 ADE 信号只能表明药物与不良事件间有统计学关联，是否存在真正的因果关系有待进一步研究。本研究中所涉及的数据多来自欧美国家，不能排除与中国等亚洲人群存在人种差异的潜在影响。替尔泊肽上市时间较短，FAERS 数据库中包含的数据信息有限，还需要进一步通过更多的临床试验和临床用药信息数据以验证上述结果，同时是否存在其他不良事件，也需持续关注。

4 结论

本研究基于 FAERS 数据库对替尔泊肽用药相关不良事件及其发生时间进行分析，探讨在真实世界替尔泊肽的安全性发现替尔泊肽与注射部位不适信号数量最多，胃肠系统不适、甲状腺肿瘤信号关联强，还发现血降钙素升高、皮质醇增加、月经期间出血过多等说明书未提及的不良事件。临床医生对这些潜在的不良事件需保持高度警惕。本研究结果了解替尔泊肽上市后的用药安全提供参考。由于本研究基于自发报告数据库，该数据库不可避免地包含潜在偏差，因此仍需进一步临床研究和长期数据来验证这些结果并进一步了解替尔泊肽的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, *et al.* Tirzepatide: A systematic update [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14631.
- [2] Syed Y Y. Tirzepatide: First approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(11): 1213-1220.
- [3] Food and Drug Administration. ZEPBOUND™ (tirzepatide) [EB/OL]. (2023-11-08) [2024-07-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf.
- [4] Bradley C L, McMillin S M, Hwang A Y, *et al.* Tirzepatide, the newest medication for type 2 diabetes: A review of the literature and implications for clinical practice [J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 57(7): 822-836.
- [5] 国家药品监督管理局. 2024年05月21日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL]. (2024-05-21) [2024-07-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20240521135345169.html>.
- [6] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [7] Shu Y M, He X C, Wu P, *et al.* Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 996179.
- [8] Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, *et al.* Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 65-71.
- [9] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1027-1050.
- [10] Mizumoto J. Tirzepatide-induced injection site reaction [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45181.
- [11] Meng Z Q, Yang M, Wen H B, *et al.* A systematic review of the safety of tirzepatide—a new dual GLP1 and GIP agonist - is its safety profile acceptable? [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1121387.
- [12] Mullins G R, Hodsdon M E, Li Y G, *et al.* Tirzepatide immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy, and safety: Analysis of data from phase 3 studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 361-369.
- [13] Czaplicka A, Kaleta B. The effect of incretin-based drugs on the risks of acute pancreatitis: A review [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2024, 23(1): 487-495.
- [14] France N L, Syed Y Y. Tirzepatide: A review in type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2024, 84(2): 227-238.
- [15] Samuel S M, Varghese E, Kubatka P, *et al.* Tirzepatide—friend or foe in diabetic cancer patients? [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1580.
- [16] De Fano M, Falorni A, Malara M, *et al.* Management of diabetes mellitus in acromegaly and Cushing's disease with focus on pasireotide therapy: A narrative review [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 2761-2774.
- [17] Vaccaro C J, Zaidi S M H, Iskander P A, *et al.* A case of dulaglutide-induced vaginal bleed [J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e38774.
- [18] Outeiriño-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías L C, *et al.* GLP-1 increases preovulatory LH surge and the number of mature follicles, as well as synchronizing the onset of puberty in female rats [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4226-4237.
- [19] 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]