

基于 JADER 数据库的美洛加巴林不良事件信号挖掘与分析

潘 凯¹, 李振成¹, 潘巧燕¹, 曹 宇², 刘永锋^{1*}

1. 永春县医院, 福建 泉州 362621

2. 杭州市西溪医院 制剂室, 浙江 杭州 310023

摘要: **目的** 基于日本药品不良事件报告(JADER)数据库对美洛加巴林药物不良事件风险信号进行挖掘和分析, 为该药临床使用的安全性提供参考。**方法** 采用报告比值比(ROR)法和综合标准法(MHRA)对日本 JADER 数据库中 2004 年 4 月—2024 年 12 月美洛加巴林上报的不良事件进行挖掘和分析。**结果** 最终得到 39 个有关美洛加巴林的信号, 涉及 12 个 SOC 分类。主要包括各类神经系统疾病(40.85%), 全身性疾病及给药部位各种反应(11.59%), 肾脏及泌尿系统疾病(11.59%)等。其中, 有 18 个信号未被药品说明书收载, 占总数的 48.72%, 主要包括肾功能损害和急性肾损伤、心力衰竭、横纹肌溶解等。**结论** 检测出美洛加巴林新的不良事件信号对药品说明书现有的安全性信息提供了补充。治疗期间应密切监测患者神经系统症状、肾功能和心功能等指标, 及时做出干预。

关键词: 美洛加巴林; 不良事件; JADER 数据库; 药物警戒; 糖尿病周围神经病理性疼痛; 肾功能损害; 急性肾损伤; 心力衰竭; 横纹肌溶解

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0480-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.035

Signal detection and analysis of adverse events related to mirogabalin based on JADER database

PAN Kai¹, LI Zhencheng¹, PAN Qiaoyan¹, CAO Yu², LIU Yongfeng¹

1. Yongchun County Hospital, Quanzhou 362621, China

2. Department of Pharmaceutical Preparation, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China

Abstract: Objective To identify and analyze risk signals of adverse drug events associated with mirogabalin using the JADER database, assessing its safety and tolerability. **Methods** Adverse drug events reports for mirogabalin in JADER from April 2004 to December 2024 were analyzed using the ROR and MHRA. **Results** A total of 39 signals involving 12 SOC classifications were ultimately obtained for mirogabalin. These mainly included nervous system disorders (40.85%), general disorders and administration site conditions (11.59%), renal and urinary disorders (11.59%), etc. Among them, 18 signals were not included in the drug instructions, accounting for 48.72% of the total, mainly including renal impairment and acute kidney injury, heart failure, and rhabdomyolysis. **Conclusion** This study identified novel adverse drug events signals associated with mirogabalin, complementing existing safety information. Close monitoring of patients during treatment is recommended to promptly detect and manage neurological symptoms, renal and cardiac function, and other relevant indicators.

Key words: mirogabalin; adverse events; JADER database; pharmacovigilance; diabetic peripheral neuropathic pain; renal impairment; acute kidney injury; heart failure; rhabdomyolysis

糖尿病在全球范围内已达到流行病的程度, 据国际糖尿病联合会估计, 2017 年全球糖尿病患者人数为 4.25 亿, 到 2045 年将增至 6.28 亿^[1]。随着糖尿病患者的增多, 其导致的并发症也增多, 糖尿病

周围神经病理性疼痛是糖尿病最常见的并发症之一^[2], 据调查, 约 50% 的糖尿病患者并发神经病变, 其中 25%~50% 出现神经病理性疼痛^[3]。它最常见的表现形式为以肢体远端受累为主的对称性周围

收稿日期: 2024-12-11

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目(A20230089)

作者简介: 潘 凯, 男, 医师, 本科, 研究方向为神经外科、神经病理性疼痛。E-mail: pankaykai@163.com

*通信作者: 刘永锋, 男, 主任医师, 本科, 研究方向为神经外科、神经病理性疼痛。E-mail: Liuyongfeng92@163.com

神经病理性疼痛，也可表现为单神经痛或臂丛、腰骶丛神经痛，严重影响患者的睡眠和生活质量，且对个人和社会造成了重大的社会经济问题。预计未来几年对糖尿病周围神经病理性疼痛有效治疗药物的需求将会增加，钙通道拮抗剂是治疗糖尿病周围神经病理性疼痛一线药物^[4]，目前临床中使用的药物有普瑞巴林、加巴喷丁、三环类抗抑郁药等^[5]，然而这些药品并不是以糖尿病周围神经病理性疼痛作为唯一适应证，更多地用于癫痫的治疗，其止痛效果不佳且不良反应大。

随着对钙离子通道调节剂的深入研究，一种新型的治疗周围神经病理性疼痛的钙离子通道拮抗剂美洛加巴林于 2019 年在日本获批上市，并于 2024 年 6 月在我国正式上市，是国内首个且唯一获批成人糖尿病周围神经病理性疼痛适应证的进口原研药物^[6]。美洛加巴林是选择性钙通道 $\alpha 2\delta$ 的配体，具有独特的结合特性和长效作用^[7]。与普瑞巴林不同的是，美洛加巴林在体外从 $\alpha 2\delta$ -1 解离所需的时间大大长于 $\alpha 2\delta$ -2（解离半衰期分别为 11.1、2.4 h，而普瑞巴林都为 1.4 h），显示出更持久的镇痛作用^[8]。该药于 2024 年 11 月进入我国医保药品目录，且作为我国首个且唯一获批糖尿病周围神经病理性疼痛适应证的药品，预示其将广泛应用。然而，由于该药物上市时间较短，目前关于其上市后的循证证据和实践经验仍然有限。此外，考虑到慢性疼痛患者需长期用药的特性，可能会出现潜在的不良反应。日本药品不良事件报告（JADER）数据库是由日本官方医疗机构建立的药品上市后的不良反应监测数据库^[9-10]。基于自发呈报系统进行药品安全信号挖掘，可发现新的、潜在的不良事件。因此，本研究基于 JADER 数据库对美洛加巴林上市后的不良反应信号进行全面挖掘和分析，为我国对美洛加巴林的临床应用提供安全性参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从日本药品和医疗器械管理局官网（www.pmda.go.jp）JADER 数据库下载 2004 年 4 月—2024 年 12 月上报所有有关美洛加巴林的报告。JADER 数据库由人口统计信息（DEMO）、不良反应信息（REAC）、原发疾病（HIST）、药物信息（DRUG）4 个列表组成^[11]。

1.2 数据提取及标准化

以美洛加巴林的药品通用名“ミロガバリン

ベシル酸塩”和商品名“タリージェ錠”在 JADER 数据库中进行检索。限定 DRUG 表中“药物参与度”字段为“可疑”。使用《监管活动医学词典》（MedDRA）^[12]26.1 版本中对检索到的药品不良事件进行首选术语（PT）标准化，并使用器官系统分类（SOC）分类归纳。

1.3 数据分析

本研究同时采用报告比值比法（ROR）和英国药品和健康产品管理局（MHRA）的综合标准法（简称 MHRA 法）进行信号挖掘。统计过程使用 R 软件（4.3.2 版）进行。信号挖掘计算公式见表 1，ROR 和比例报告比（PRR）的数值越大，表示不良事件信号越强，见表 2，说明美洛加巴林与目标不良事件的相关性越强。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four-cell table

药品类别	目标不良事件	其他不良事件	合计
	报告数	报告数	
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>

2 结果

2.1 美洛加巴林不良事件报告的基本情况

在 JADER 数据库中，从 2004 年 4 月—2024 年 12 月，检索到以美洛加巴林为首要怀疑药物有关的不良事件报告共 674 份，美洛加巴林不良事件报告年度分布情况见图 1。美洛加巴林于 2019 年在日本正式上市，2018—2020 年不良事件报告数量逐年上升，2020 年之后，报告数有所波动。以上报人数计，共检索到以美洛加巴林为可疑的不良事件报告患者数共 402 名，其中女性 233 例（57.96%），男性 160 例（39.80%），女性患者比男性患者多。60 岁及以上人群占大多数（65.17%）。从报告类型看，主要是自发上报 372 例（92.54%），研究上报 29 例（7.21%）。从转归情况看，主要以痊愈和缓解的结局为主 415 份（61.58%），此外，上报人员主要是医生、药师及其他医疗人员，占 96.52%，上报结果较为可信，以上结果见表 3。

2.2 不良事件信号累及系统器官分类

采用 ROR 法和 MHRA 法对美洛加巴林进行信号挖掘和筛选，将筛选出的信号按照 SOC 分类。本研究挖掘到的信号涉及 12 个 SOC 分类。主要包括各类神经系统疾病（40.85%）、肾脏及泌尿系统疾病

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式
Table 2 Calculation formulae for ROR and PRR methods

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3$, ROR 的 95%CI 下限 > 1
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$

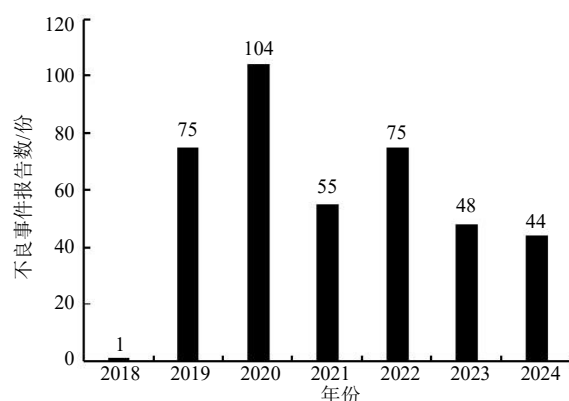


图 1 美洛加巴林不良事件报告的年度分布
Fig. 1 Annual distribution of mirogabalin adverse drug events reports

(11.59%)、全身性疾病及给药部位各种反应(11.59%)等,见图 2。

2.3 美洛加巴林的风险信号及信号强度

本研究中共挖掘到美洛加巴林的不良事件信号 39 个,相关报告数 328 份,将挖掘到的 39 个不良事件信号按报告数排序,见表 4。其中肾功能损害和心力衰竭是美洛加巴林说明书中未收载的但发生频次高的不良事件;肌阵挛和挫伤是美洛加巴林说明书中未收载但是信号强度高的不良事件。

3 讨论

3.1 美洛加巴林药物不良事件报告基本情况分析

本研究通过检索 JADER 数据库中数据,采用比值失衡法对美洛加巴林上市后的不良事件信号进行挖掘和分析。本研究共检索到美洛加巴林的不良事件报告 674 份,从上报年份看,美洛加巴林不良事件在 2018 年上报 1 例,2019 年后上报增多,与其上市时间相符。以上报人数计,共检索到以美

表 3 不良事件报告的基本情况

Table 3 Basic information of adverse event reports			
	基本信息	报告/例	占比/%
性别	男	160	39.80
	女	233	57.96
	不详	9	2.24
年龄/岁	0~≤10	1	0.25
	>10~≤20	2	0.50
	>20~≤30	9	2.24
	>30~≤40	17	4.23
	>40~≤50	38	9.45
	>50~≤60	51	12.69
	>60~≤70	123	30.60
	>70~≤80	122	30.35
	>80~≤90	15	3.73
报告类型	未知	24	5.97
	自发报告	372	92.54
	研究报告	29	7.21
	未知	1	0.25
转归情况*	痊愈	266	39.47
	缓解	149	22.11
	死亡	31	4.60
	未康复	87	12.91
	后遗症	6	0.89
	未知	135	20.03
	未知	1	0.25
报告人	医生	251	62.44
	药师	132	32.84
	其他医疗保健卫生人士	5	1.24
	消费者	14	3.48

*转归情况按药物不良事件例次统计,其余均按报告例数统计。

* Outcomes item is counted by the number of adverse drugs event cases, the rest are counted by the number of reported cases.

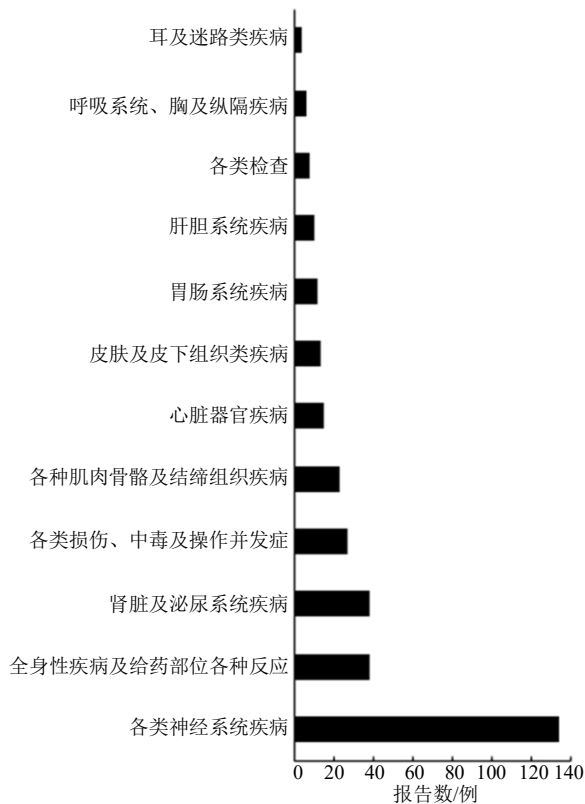


图 2 各 SOC 分类中美洛加巴林药物不良事件报告例数
Fig. 2 Number of mirogabalin adverse drugs events reported in each SOC classification

洛加巴林为可疑的不良事件报告患者数 402 名，其中女性患者比男性患者多，但性别是否会对美洛加巴林不良事件发生率产生影响仍有待研究。上报年龄主要以 60 岁及以上人群为主，这可能与糖尿病周围神经病理性疼痛在老年人中的发病率较高有关^[13]。从报告类型看，自发上报占 92.54%，研究上报占 7.21%，说明数据来源主要是上市后的自动检测。从转归情况看，主要以痊愈和缓解的结局为主 415 份（61.58%），但是死亡（4.60%）和未康复（12.91%）也有一定比例，医师在临床用药期间应给予重视。此外，本研究上报人员主要是医生药师及其他医疗人员，占 96.52%，上报结果较为可信。

3.2 药品说明书中未收载的信号

本研究中共挖掘到 39 个信号，累及 12 个 SOC，其中有 6 个 SOC 未在说明书中提及，包括肾脏及泌尿系统疾病、心脏器官疾病、胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、耳及迷路类疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病。从具体的 PT 来看，共有 18 个信号未被药品说明书收载，占总数的 46.15%。按照 PT 报告数进行排序，发生较多的是肾功能损害（28 例）和急性肾损伤（10 例）、心力衰竭（11 例）和充血性心力衰竭（4 例）、横纹肌溶解（11 例）、恶心（9 例）、多形性红斑（7 例）均未在明确在药品说明书

表 4 美洛加巴林的药物不良事件信号挖掘结果
Table 4 Results of adverse drugs events signal mining for mirogabalin

PT	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
头晕	42	18.15 (13.27~24.83)	17.08 (633.48)
意识状态改变	29	8.71 (6.00~12.65)	8.38 (188.83)
肾功能损害*	28	4.03 (2.76~5.88)	3.90 (61.03)
跌倒	18	8.79 (5.50~14.06)	8.59 (120.57)
嗜睡	16	16.22 (9.86~26.69)	15.86 (221.62)
意识丧失	16	4.97 (3.03~8.17)	4.88 (49.45)
肌无力	12	11.58 (6.54~20.53)	11.40 (113.42)
横纹肌溶解*	11	3.20 (1.76~5.82)	3.17 (16.38)
心力衰竭*	11	2.72 (1.50~4.95)	2.70 (11.80)
步态障碍	10	12.55 (6.71~23.47)	12.38 (104.13)
急性肾损伤*	10	2.21 (1.18~4.12)	2.19 (6.50)
药物诱导的肝损伤	10	3.69 (1.98~6.90)	3.65 (19.31)
恶心*	9	2.11 (1.09~4.08)	2.10 (5.20)
外周水肿*	8	9.82 (4.88~19.75)	9.72 (62.37)
多形性红斑*	7	2.20 (1.04~4.63)	2.18 (4.51)
胸腔积液*	6	3.97 (1.78~8.88)	3.95 (13.21)
肌阵挛	5	29.30 (12.09~71.02)	29.09 (133.96)
挫伤*	5	23.29 (9.62~56.37)	23.12 (104.80)
构音不良	5	13.84 (5.73~33.45)	13.74 (58.77)
水肿	5	6.33 (2.62~15.28)	6.29 (22.22)

表 4 (续)

PT	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
肝酶升高	5	10.01 (4.14~24.17)	9.94 (40.06)
骨折*	4	4.71 (1.76~12.59)	4.69 (11.59)
耳聋*	4	10.53 (3.93~28.19)	10.47 (34.13)
失忆症	4	27.85 (10.36~74.85)	27.69 (101.70)
感觉减退	4	2.70 (1.01~7.23)	2.69 (4.27)
充血性心力衰竭*	4	4.25 (1.59~11.36)	4.23 (9.86)
中毒性脑病*	4	4.19 (1.57~11.21)	4.17 (9.65)
起立困难	3	12.61 (4.04~39.32)	12.56 (31.75)
虚弱	3	3.48 (1.12~10.83)	3.47 (5.28)
震颤	3	3.71 (1.19~11.55)	3.70 (5.90)
吞咽困难*	3	4.86 (1.56~15.13)	4.84 (9.14)
全身性水肿*	3	8.44 (2.71~26.29)	8.41 (19.52)
构音困难*	3	18.32 (5.87~57.19)	18.24 (48.51)
血管性水肿*	3	6.25 (2.01~19.46)	6.23 (13.14)
血氧饱和度降低	3	3.15 (1.01~9.80)	3.14 (4.37)
疼痛	3	3.23 (1.04~10.06)	3.22 (4.60)
戒断综合征	3	7.82 (2.51~24.36)	7.79 (17.71)
斑秃*	3	21.44 (6.86~66.98)	21.34 (57.65)
步态无力	3	17.71 (5.67~55.28)	17.63 (46.72)

*为药品说明书中未记载的不良反应。

* refers to adverse drug reaction that does not mention in the drug instructions.

中提及，提示其为新的可疑风险信号，需持续注意。

3.3 药物不良事件信号累及的 SOC 或 PT 与药物特点的关联性

3.3.1 美洛加巴林致各类神经系统疾病风险 神经系统疾病是美洛加巴林常见的不良事件，本研究中，挖掘到的美洛加巴林 SOC 占比最高的就是各类神经系统疾病，其中大部分是说明书中已经收录的包括头晕（42 例）、意识状态改变（29 例）、嗜睡（16 例）、意识丧失（16 例）、失忆症（4 例）、震颤（3 例），说明本研究结果较为可信。在 1 项由 452 名糖尿病周围神经病变的患者参加的双盲、安慰剂和活性对照的 II 期研究中，美洛加巴林最常见的临床不良反应是头晕（7.6%）和嗜睡（5.1%），但发生率低于普瑞巴林，普瑞巴林的不良反应包括嗜睡、平衡障碍、疲劳和外周水肿，发生率分别为 8.0%、4.0%、4.0%、4.0%^[14]。另外，在 1 例病例报告中，1 位 48 岁的女性患者患有三叉神经痛，服用美洛加巴林 2.5 mg/d，虽然 3 d 后症状缓解，但由于报告的头晕和嗜睡症状，不得不停止治疗^[15]。这些不良事件会显著降低依从性，有时会导致在达到治疗效果之前停药，因此，在临床应用过程中，应密切关注患者意识状态的改变，从小剂量起，逐渐适应，谨防摔倒，如有驾驶的患者应提醒其用药期间暂停

驾驶。

3.3.2 美洛加巴林致肾脏及泌尿系统疾病风险 值得注意的是，肾功能损害（28 例）和急性肾损伤（10 例）是新发的可疑的不良反应。美洛加巴林的药动力学结果显示，口服美洛加巴林大部分通过尿液排泄（约 97%，大部分为原型的美洛加巴林），只有 1%在粪便中排泄。美洛加巴林日本的药品说明书中提到肾功能受损的患者需要调整剂量和用药间隔，建议谨慎用药。有研究显示，随着肾功能的恶化，药物暴露量也会增加，会增加不良反应的风险^[16]。临床医师用药期间应该给予关注，当患者用药期间出现肾功能损害时，须考虑是否与美洛加巴林用药相关，且注意加强对肾功能指标的监测。

3.3.3 美洛加巴林致心脏器官疾病风险 心力衰竭（11 例）和充血性心力衰竭（4 例）也是新发现的比例失衡信号。美洛加巴林与 $\alpha 2\delta$ -1 亚基有很强的亲和力， $\alpha 2\delta$ -1 亚基在血管平滑肌和心脏组织的电压门控钙（Cav 1.2）通道中高表达^[17]，Cav1.2 的主要亚基 $\alpha 1$ 是钙离子通道阻滞剂（CCB）的药理靶点，根据其组织选择性，CCBs 可导致血管性不良反应（如血管舒张性外周水肿）和心脏性不良反应（窦性心动过缓、房室传导阻滞、左心室功能障碍）^[18]。有趣的是，有学者结合法国的药物警戒数

据和体外动物实验的转化研究报道^[19], 加巴喷丁类药物也会出现某些 CCB 的特定脱靶不良反应, 根据法国的药物警戒数据, 服用普瑞巴林有 9 例出现心力衰竭, 在大鼠肠系膜动脉上, 加巴喷丁类药物显著降低了肌源性张力, 其程度与维拉帕米和硝苯地平相同。综上所述, 美洛加巴林导致心力衰竭的病理生理机制可能与 CCB 诱发的病理生理机制相同。临床用药期间应监测心功能指标, 密切关注心血管相关不良反应。

综上所述, 本研究基于 JADER 数据库, 对美洛加巴林的不良事件信号进行挖掘, 对美洛加巴林药品说明书之外可能需要注意的不良事件进行了补充, 希望能够为美洛加巴林的临床安全使用提供一定参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: Epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 828-849.
- [2] Pop-Busui R, Boulton A J, Feldman E L, *et al.* Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154.
- [3] Shillo P, Sloan G, Greig M, *et al.* Painful and painless diabetic neuropathies: What is the difference? [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(6): 32.
- [4] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1): 5-14.
- [5] Jang H N, Oh T J. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 743-756.
- [6] Deeks E D. Mirogabalin: First global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(4): 463-468.
- [7] 李伟伟, 毛少华. 治疗神经病理性疼痛新药: mirogabalin [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(12): 793-797.
- [8] Domon Y, Arakawa N, Inoue T, *et al.* Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(3): 573-582.
- [9] Yamashiro K, Jouta M, Hosomi K, *et al.* Adverse event profiles of microscopic colitis in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17652.
- [10] 黄洁华, 李娜. 基于 JADER 数据库的罗沙司他不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(10): 2684-2689.
- [11] お探しのページまたはファイルが見つかりません [EB/OL]. [2024-05-31]. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html>.
- [12] Große-Michaelis I, Proestel S, Rao R M, *et al.* MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1-6.
- [13] Fayaz A, Croft P, Langford R M, *et al.* Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e010364.
- [14] Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, *et al.* Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3253-3261.
- [15] Noma N, Ozasa K, Young A. Altered somatosensory processing in secondary trigeminal neuralgia: A case report [J]. *J Indian Prosthodont Soc*, 2021, 21(3): 308-310.
- [16] Yin O Q P, Merante D, Truitt K, *et al.* Population pharmacokinetic modeling and simulation for assessing renal impairment effect on the pharmacokinetics of mirogabalin [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(2): 203-212.
- [17] Dolphin A C. Voltage-gated calcium channel $\alpha 2\delta$ subunits: an assessment of proposed novel roles [J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1830.
- [18] Zamponi G W, Striessnig J, Koschak A, *et al.* The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(4): 821-870.
- [19] Largeau B, Bordy R, Pasqualin C, *et al.* Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and *in vitro* animal experiments [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112807.

[责任编辑 高源]