

基于 FAERS 数据库的蔗糖羟基氧化铁咀嚼片不良事件挖掘与分析

吉秋霞¹, 刘晓健¹, 陆露¹, 夏洪颖², 李翠红², 谭飞龙^{2*}

1. 海安市人民医院 药剂科, 江苏 南通 226600

2. 昆明医科大学附属延安医院 药学部, 云南 昆明 650051

摘要: **目的** 对蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件风险信号进行挖掘分析, 为临床合理使用提供参考。**方法** 从 FAERS 数据库中提取 2013 年第 4 季度—2026 年第 1 季度的蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件数据。采用比例失衡法挖掘风险信号, 使用监管活动医学词典 (MedDRA) 28.1 中的首选系统器官 (SOC) 和首选术语 (PT) 对不良事件信号进行分类和描述, 并对其发生时间进行分析。**结果** 共得到以蔗糖羟基氧化铁咀嚼片为首要怀疑药物的不良事件报告 2 316 份, 分布于 26 个 SOC。最终筛选出 42 个阳性风险信号, 其中 12 个为严重信号, 18 个为新信号。常见信号如腹泻、便秘等已在药品说明书中列出, 而未收录的严重信号包括死亡、胃肠出血、心脏停搏等, 需引起警惕。蔗糖羟基氧化铁咀嚼片不良事件的中位发生时间为 74 d (IQR 24~203 d), 韦伯分布检验结果表明其为早期失败型曲线。**结论** 临床医务人员不仅应关注药品说明书中已记录的不良事件, 还应警惕未收录严重的如胃肠出血、心脏停搏等不良事件, 确保患者用药安全。

关键词: 蔗糖羟基氧化铁咀嚼片; 比例失衡法; 风险信号; 腹泻; 便秘; 死亡; 胃肠出血; 心脏停搏

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2392-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.033

Mining and analysis of adverse events of Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets based on FAERS database

Ji Qiuxia¹, Liu Xiaojian¹, Lu Lu¹, Xia Hongying², Li Cuihong², Tan Feilong²

1. Department of Pharmacy, Hai'an People's Hospital, Nantong 226600, China

2. Department of Pharmacy, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, China

Abstract: **Objective** To identify and analyze the adverse drug event risk signals related to Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets, and provide a reference for its rational clinical use. **Methods** Adverse drug events data related to Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets from FAERS database, spanning from the fourth quarter of 2013 to the first quarter of 2026, were extracted. Disproportionality measurement was used to mine the risk signals, and the SOC and PT in the MedDRA 28.1 were used to classify and describe adverse drug events signals, and the time to onset was analyzed. **Results** A total of 2 316 adverse drug events reports with Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets as the primary suspected drug were identified, covering 26 SOCs. Forty-two positive risk signals were eventually selected, including 12 serious signals and 18 novel signals. Common signals, such as diarrhea and constipation, are already listed in the drug label, while serious signals not included in the label, such as death, gastrointestinal bleeding, and cardiac arrest, warrant attention. The median time to adverse drug events occurrence was 74 days (interquartile range 24—203 days), and the Weibull distribution test indicated an early failure-type curve. **Conclusion** Clinical healthcare professionals should not only pay close attention to the adverse drug events listed on the drug label, but also maintain a state of constant vigilance regarding serious adverse drug events, such as gastrointestinal bleeding and cardiac arrest, and ensure the safe utilisation of medications.

Key words: Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets; disproportionality measurement; risk signal; diarrhea; constipation; death; gastrointestinal bleeding; cardiac arrest

收稿日期: 2026-03-31

基金项目: 云南省医疗机构药师协会科研专项基金项目 (2024YSXH06); 昆明市卫生科技人才培养“千工程”项目 (2023-SW (后备)-84); 南通市科技计划指导性项目 (MSZ2024054); 南通大学临床医学专项科研基金项目 (2024LZ025); 2024 年度南通市药学会—常州四药医院药学科研基金项目 (ntxy2048)

作者简介: 吉秋霞, 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 405180039@qq.com

***通信作者:** 谭飞龙, 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: tanfl32@163.com

慢性肾脏病已成为全球范围内日益严重的公共卫生挑战。我国目前慢性肾脏病成人患者约 8 200 万,患病率为 8.2%^[1]。高磷血症作为慢性肾脏病患者常见的并发症之一,可促进疾病进展,主要通过诱导血管平滑肌细胞转化为成骨样细胞,导致血管钙化,从而显著增加心血管事件及死亡风险^[2-5]。国内外指南推荐,除透析治疗与限磷饮食外,联合使用降磷药物以更好地控制高磷血症。蔗糖羟基氧化铁咀嚼片作为一种新型铁基-非钙磷结合剂,由多核铁氢氧化物和碳水化合物组成[多核羟基氧化铁(III)、蔗糖和淀粉的混合物],可有效结合血清中的磷酸盐,降低血清磷水平^[6]。该药物于 2013 年 11 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,2023 年 3 月进入中国市场,并于同年 12 月正式纳入国家医保,用于控制成人维持性透析患者以及 12~18 岁慢性肾脏病 4~5 期或接受透析治疗患儿的血清磷水平,为慢性肾脏病治疗提供新的降磷选择。

蔗糖羟基氧化铁咀嚼片上市后表现出良好的降磷效果,但因上市时间较短,其安全性仍需关注。根据药品说明书,最常见的不良反应为胃肠道系统的腹泻和粪便变色。前瞻性多中心队列研究显示,其引起的腹泻通常为轻度且一过性,治疗后迅速消退^[7]。鉴于目前安全性研究多基于临床试验,但由于样本量小、随访时间较短等局限,药物在真实世界中的安全性仍需进一步评估。随着蔗糖羟基氧化铁咀嚼片纳入医保目录,其临床使用将显著增加,不良反应报告可能增多。美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)主要收集世界各国药品和生物制品的不良事件和用药错误等信息,是全球最大的不良反应数据库,已成为药物警戒的主要数据来源和早期发现药品安全性信号的重要途径。本研究旨在通过利用 FAERS 数据库,深入挖掘蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件风险信号,为其安全合理使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据源自美国 FAERS 原始数据库。该数据库自 2004 年第 1 季度起对外公开,其数据文件由患者人口学和管理信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、不良事件(REAC)、患者结局(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗起止日期(THER)、使用/诊断适应证(INDI)和删除文件(DELE)组成。本研究下载 2013 年第 4 季度—2026 年第 1 季

度的原始美国信息交换标准代码(ASCII)数据包,使用 SAS 9.4 软件对数据进行清理及统计分析。

1.2 数据清洗

本研究依据 FDA 官方推荐方法进行数据去重。即首先根据 DEMO 表中的 CASEID、FDA_DT 和 PRIMARYID 字段进行排序,对于具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的,如果 CASEID 和 FDA_DT 均相同,则保留 PRIMARYID 值最大的记录。其次,依据 DELE 文件中的 CASEID,为提高准确度,使用检索词“Sucroferric oxyhydroxide”和“Velphoro”筛选将蔗糖羟基氧化铁咀嚼片作为首要怀疑药物的报告。使用监管活动医学词典(MedDRA) 28.1 版中首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对不良事件进行标准规范化。

1.3 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法、贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)法、多项式伽马泊松分布缩减(MGPS)挖掘不良事件信号^[8]。本研究仅纳入同时满足 4 种算法标准的不良事件信号,信号数值越高,提示目标药物与相关不良事件之间的关联越强。其中,严重信号定义为列入欧盟《重要医疗事件(IMEs)》清单(27.0 版)的不良事件;新信号定义为未在药品说明书中明确列出的不良事件;不良事件发生时间由不良事件发生日期(DEMO 文件中 EVENT_DT)与蔗糖羟基氧化铁咀嚼片使用起始日期(THER 文件中 START_DT)计算得出,剔除输入错误或日期异常的报告,采用中位数、四分位数间距(IQR)、Weibull 分布检验和 Kaplan-Meier(K-M)生存分析法进行统计描述。韦伯分布检验可用于评估不良事件发生率的变化趋势。该分布参数由尺度参数(α)和形状参数(β)定义。当 $\beta < 1$ 且其 95%置信区间(CI)低于 1 时,表示不良事件发生率随时间逐渐下降,呈现早期失败型;当 β 接近 1 且其 95% CI 包含 1 时,表明不良事件发生率随时间变化较小,表现为随机失败型;当 $\beta > 1$ 且其 95% CI 不包含 1 时,表明不良事件发生率随时间逐渐增加,呈现磨损型故障^[9]。数据处理及统计使用 SAS 9.4、Microsoft Excel 2019 和 R 4.4.0 完成。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本特征

在纳入分析的 19 295 078 例不良事件报告中,通过去重处理,共得到蔗糖羟基氧化铁咀嚼片作为

首要怀疑报告 2 316 份, 涉及不良事件 3 732 例。排除缺失或未知数据, 大多数报告来自男性 (58.81%); 年龄以≥60 岁 (14.90%) 为主, 平均年龄为 (62.44±14.12) 岁; 主要上报国家为美国 (78.84%) 和日本 (9.63%); 报告者中, 消费者占比 (31.52%) 最高; 报告数量最多的年份为 2020 年 (25.56%); 严重不良事件以死亡 (52.68%) 为主, 见表 1。

表 1 蔗糖羟基氧化铁咀嚼片不良事件报告的基本情况
Table 1 Basic information on adverse event reports for Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets

	项目	报告数	占比/%
性别	男性	1 362	58.81
	女性	771	33.29
	数据缺失	183	7.90
年龄/岁	<18	4	0.17
	18~59	212	9.15
	≥60	345	14.90
	数据缺失	1 755	75.78
上报国家	美国	1 826	78.84
	日本	223	9.63
	加拿大	42	1.81
	其他国家	225	9.72
上报者	消费者	744	31.52
	医师	280	11.86
	药师	57	2.42
	其他健康专业人员	543	23.00
上报年份	未知	692	29.31
	2013 年第 4 季度	0	0.00
	2014 年	23	0.99
	2015 年	119	5.14
	2016 年	91	3.93
	2017 年	150	6.48
	2018 年	242	10.45
	2019 年	412	17.79
	2020 年	592	25.56
	2021 年	292	12.61
	2022 年	80	3.45
	2023 年	65	2.81
	2024 年	128	5.53
	2025 年	108	4.66
	2026 年第 1 季度	14	0.60
严重不良事件	死亡	1 220	52.68
	住院或延长住院	230	9.93
	危及生命	8	0.35
	残疾	5	0.22
	其他	853	36.83

2.2 不良事件报告及信号对应 SOC 构成

蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关报告在 SOC 层级的信号值分布涵盖 26 个 SOC, 见表 2。根据报告数

排序, 排名前 3 位分别为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病和各类检查。4 种算法中, 至少有 1 项满足阈值的显著性 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查、各种手术及医疗操作、心脏器官疾病和产品问题, 其中胃肠系统疾病 ($n=887$, $ROR=3.41$, $PRR=2.84$, $IC025=1.51$, $EBGM05=2.84$) 同时满足 4 种算法。

2.3 不良事件风险信号

根据上述信号判定标准, 共挖掘出蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件风险信号 56 个。在排除各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题以及与蔗糖羟基氧化铁咀嚼片适应证相关的信号后, 共筛选出 42 个阳性风险信号, 涉及 9 个 SOC, 其中严重信号为 12 个, 占比 28.57%, 新信号为 18 个, 占比 42.86%, 见表 3。在本次数据挖掘中, 药品说明书中已记载的代谢及营养类疾病, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 胃肠系统疾病及全身性疾病及给药部位各种反应均有体现。与此同时, 感染及侵袭类疾病, 肾脏及泌尿系统疾病和心脏器官疾病则为新发现的 SOC。报告数较多的信号如腹泻、粪便变色、便秘、腹部不适、牙齿变色, 在蔗糖羟基氧化铁咀嚼片的说明书中均有记载。同为新的和严重的信号包括死亡、胃肠出血、心脏停搏、腹膜炎、小肠结肠炎、心肌缺血、肾囊肿感染、胃肠梗阻、肠缺血、大肠穿孔和冠状动脉狭窄。

2.4 不良事件发生时间

本研究纳入了 349 份报告进行分析, 图 1A 展示了不良事件发生时间的分布情况, 时间被划分为 8 个区间。数据显示, 大多数病例发生在用药后的第 1 个月 ($n=112$, 占 32.09%)。值得注意的是, 蔗糖羟基氧化铁咀嚼片治疗半年后, 仍有较大比例的不良事件发生 ($n=98$, 28.08%)。K-M 生存曲线及韦伯分布检验结果显示, 不良事件中位发生时间为 74 d (IQR 24~203 d), 形状参数 β 为 0.74, 95% CI 小于 1, 表明不良事件发生率随着时间的推移逐渐降低, 符合早期失败型曲线, 见图 1B。

3 讨论

高磷血症是慢性肾脏病患者, 尤其是接受透析治疗的终末期肾病患者的常见并发症, 已被证实是肾功能进展、继发性甲状旁腺功能亢进、心血管事件以及全因死亡的独立危险因素^[10]。有效控制血磷水平能够显著改善慢性肾脏病患者的预后。国内外

表 2 蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件在 SOC 层级的信号强度

Table 2 Signal strength of Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets-related adverse drug events at the SOC level.						
SOC	例次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC025)	EBGM (EBGM05)	
全身性疾病及给药部位各种反应	1 353	2.62 (2.45, 2.80) *	2.03 (862.05) *	1.02 (0.93) *	2.03 (1.90)	
胃肠系统疾病	887	3.41 (3.16, 3.68) *	2.84 (1 153.05) *	1.51 (1.39) *	2.84 (2.63) *	
各类检查	286	1.37 (1.21, 1.54) *	1.34 (25.90)	0.42 (0.24) *	1.34 (1.19)	
各类损伤、中毒及操作并发症	199	0.42 (0.37, 0.49)	0.45 (149.61)	-1.14 (-1.35)	0.45 (0.39)	
各种手术及医疗操作	127	2.38 (1.99, 2.84) *	2.33 (98.26) *	1.22 (0.95) *	2.33 (1.96)	
感染及侵染类疾病	125	0.61 (0.51, 0.73)	0.62 (30.68)	-0.69 (-0.95)	0.62 (0.52)	
心脏器官疾病	105	1.30 (1.07, 1.57) *	1.29 (6.89)	0.36 (0.08) *	1.29 (1.06)	
皮肤及皮下组织类疾病	105	0.48 (0.40, 0.59)	0.50 (56.78)	-1.01 (-1.29)	0.50 (0.41)	
产品问题	93	1.34 (1.09, 1.65) *	1.34 (7.98)	0.42 (0.11) *	1.34 (1.09)	
各类神经系统疾病	93	0.30 (0.25, 0.37)	0.32 (147.19)	-1.65 (-1.94)	0.32 (0.26)	
代谢及营养类疾病	73	0.95 (0.75, 1.19)	0.95 (0.22)	-0.08 (-0.42)	0.95 (0.75)	
血管与淋巴管类疾病	50	0.68 (0.51, 0.90)	0.68 (7.48)	-0.55 (-0.95)	0.68 (0.52)	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	41	0.23 (0.17, 0.31)	0.24 (104.80)	-2.07 (-2.49)	0.24 (0.18)	
血液及淋巴系统疾病	32	0.52 (0.36, 0.73)	0.52 (14.37)	-0.94 (-1.43)	0.52 (0.37)	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	28	0.14 (0.10, 0.20)	0.15 (147.61)	-2.78 (-3.27)	0.15 (0.10)	
肝胆系统疾病	24	0.75 (0.50, 1.13)	0.75 (1.92)	-0.41 (-0.97)	0.75 (0.51)	
肾脏及泌尿系统疾病	23	0.33 (0.22, 0.50)	0.33 (31.28)	-1.59 (-2.14)	0.33 (0.22)	
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	19	0.18 (0.12, 0.29)	0.19 (69.43)	-2.42 (-3.01)	0.19 (0.12)	
免疫系统疾病	14	0.31 (0.19, 0.53)	0.32 (20.83)	-1.66 (-2.34)	0.32 (0.19)	
精神病类	14	0.07 (0.04, 0.12)	0.07 (176.76)	-3.80 (-4.45)	0.07 (0.04)	
内分泌系统疾病	11	1.12 (0.62, 2.02)	1.11 (0.13)	0.16 (-0.69)	1.11 (0.62)	
社会环境	11	0.65 (0.36, 1.17)	0.65 (2.11)	-0.63 (-1.42)	0.65 (0.36)	
眼器官疾病	10	0.13 (0.07, 0.24)	0.13 (57.36)	-2.90 (-3.66)	0.13 (0.07)	
耳及迷路类疾病	4	0.25 (0.09, 0.66)	0.25 (9.07)	-2.00 (-3.06)	0.25 (0.09)	
生殖系统及乳腺疾病	4	0.13 (0.05, 0.35)	0.13 (22.59)	-2.90 (-3.92)	0.13 (0.05)	
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.10 (0.01, 0.71)	0.10 (8.07)	-3.31 (-4.49)	0.10 (0.01)	

*表示算法中具有统计学显著信号。
* indicates that there is a statistically significant signal in the algorithm.

表 3 蔗糖羟基氧化铁咀嚼片相关不良事件在 PT 层级的信号强度

Table 3 Signal strength of Sucroferriic Oxyhydroxide Chewable Tablets-related adverse drug events at the PT level.				
SOC	PT	n/例	ROR (95% CI)	
代谢及营养类疾病	高铁蛋白血症	3	101.07 (32.44, 314.91)	
	铁超负荷	5	77.99 (32.36, 187.98)	
	低磷血症	3	6.78 (2.18, 21.04)	
感染及侵染类疾病	肾囊肿感染★▲	3	316.37 (100.60, 994.93)	
	腹膜炎★▲	7	5.87 (2.80, 12.32)	
各类检查	铁传递蛋白饱和度升高	19	880.82 (552.87, 1 403.28)	
	血红蛋白升高	42	153.99 (113.40, 209.09)	
	血清铁蛋白升高	38	134.14 (97.29, 184.95)	
	红细胞压积升高	13	92.64 (53.64, 160.01)	
	血铁升高	8	74.16 (36.99, 148.71)	
	血甲状旁腺素升高	8	48.35 (24.13, 96.88)	
	红细胞计数升高	6	34.52 (15.48, 76.98)	
	血碱性磷酸酶升高▲	8	7.57 (3.78, 15.15)	
	C 反应蛋白升高▲	14	6.54 (3.87, 11.06)	
	γ-谷氨酰转转移酶升高▲	6	6.10 (2.74, 13.58)	

表 3 (续)

SOC	PT	n/例	ROR (95% CI)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	上呼吸道感染▲	3	46.49 (14.96, 144.51)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡★★	1 112	29.20 (27.22, 31.32)
	治疗不服从	30	9.21 (6.43, 13.20)
	药物不耐受	60	9.16 (7.10, 11.82)
	色素尿▲	6	4.77 (2.14, 10.62)
肾脏及泌尿系统疾病	牙齿变色	23	168.50 (111.54, 254.55)
胃肠系统疾病	口腔黏膜褪色▲	4	108.12 (40.39, 289.41)
	粪便变色	71	60.33 (47.68, 76.34)
	口臭	6	46.61 (20.90, 103.97)
	舌变色	5	21.29 (8.85, 51.21)
	粪便松软	11	20.65 (11.42, 37.34)
	胃肠梗阻★★	3	19.70 (6.35, 61.17)
	硬便	4	16.32 (6.12, 43.53)
	小肠结肠炎▲	5	13.90 (5.78, 33.42)
	黑便★	15	12.25 (7.37, 20.34)
	粪便异常	6	11.83 (5.31, 26.36)
	肠缺血★★	3	10.20 (3.29, 31.66)
	大肠穿孔★★	3	7.85 (2.53, 24.36)
	痔疮▲	6	5.65 (2.54, 12.58)
	腹泻	208	5.44 (4.73, 6.26)
	胃肠出血★★	26	5.26 (3.58, 7.74)
	便秘	62	4.72 (3.67, 6.07)
	腹部不适	47	4.38 (3.29, 5.85)
心脏器官疾病	冠状动脉狭窄★★	3	15.61 (5.03, 48.45)
	心肌缺血★★	4	8.22 (3.08, 21.92)
	心脏停搏★★	25	6.06 (4.09, 8.99)
血液及淋巴系统疾病	红细胞增多症	7	61.12 (29.07, 128.53)

★表示重要医疗事件清单中记载的不良事件信号，▲表示说明书中尚未记载的不良事件信号。

★ indicates adverse drug events signal documented in the list of important medical events, ▲ indicates adverse drug events signals not included in the manual.

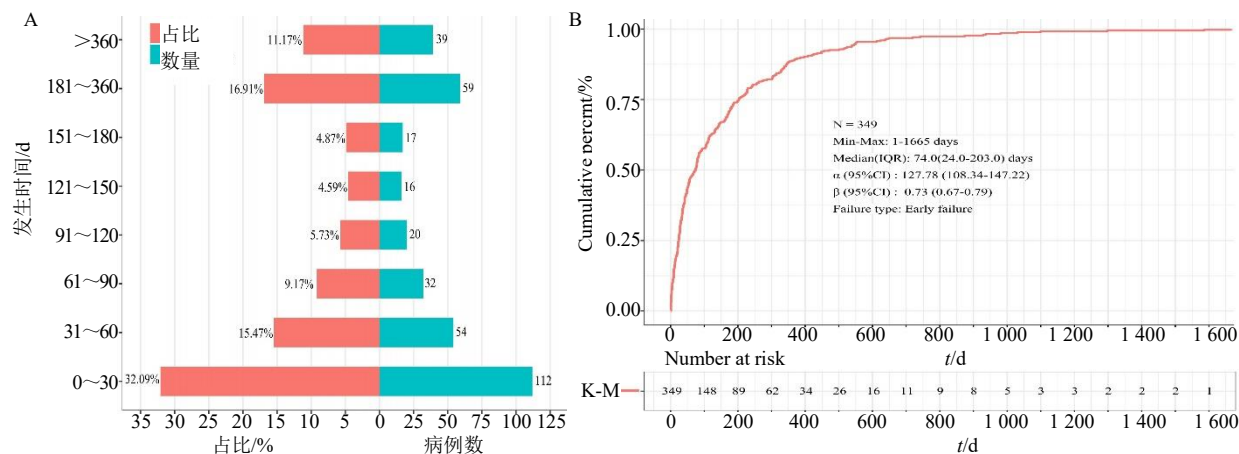


图 1 发生时间分布 (A)、发生时间 Kaplan-Meier 生存曲线分析和 Weibull 分布检验 (B)

Fig. 1 Distribution of TTO (A), Kaplan-Meier survival curve analysis and Weibull distribution testing of TTO (B)

相关指南一致推荐非钙磷结合剂作为一线降磷治疗,同时限制含钙磷结合剂的使用^[11-12]。在兼顾患者用药依从性、营养管理、疗效及安全性的基础上,铁基磷结合剂被建议作为首选药物^[13]。蔗糖羟基氧化铁咀嚼片是一种新一代铁基非钙磷结合剂,具有显著的磷结合能力,并且日剂量较低,从而有助于提高患者的用药依从性。其在降低血清磷和提高血磷达标率方面疗效明确,同时可适度放宽低白蛋白血症患者的膳食限制,从而改善蛋白质摄入及营养状况^[14-16]。前瞻性临床试验和真实世界研究显示,蔗铁氧氢氧化物咀嚼片具有较好的安全性和耐受性,铁积累风险低,并且与常用口服药物的相互作用风险较小^[17]。然而,有研究表明,口服蔗糖羟基氧化铁咀嚼片组因不良反应退出研究的发生率高于其他降磷药,这就提示在临床应用中仍需关注安全性^[18-19]。

本研究在筛选策略上,将蔗糖羟基氧化铁咀嚼片列为主要怀疑药物进行分析,有效降低了联合用药对信号检测的混杂干扰。报告数据显示,男性的占比显著高于女性,这与慢性肾脏病的流行病学特征一致。全球疾病负担研究表明,年龄标准化透析和肾移植率男性(13.7/10 万)明显高于女性(8.6/10 万),提示男性患者疾病进展更快,更易进入终末期肾病^[20]。因此,磷结合剂在男性人群中的暴露基数更大,这为男性不良事件报告占比较高提供了合理的解释。在可获取数据中, ≥ 60 岁老年患者占比最高,提示应关注高龄患者的用药安全,但鉴于年龄信息缺失率较高(75.78%),可能会造成数据缺失偏倚。报告主要来自美国,日本次之,反映上市区域及监测体系对不良事件报告量的影响。值得注意的是,上报者以消费者为主,而医师和药师报告比例较低,提示患者自发报告在实际监测中占据重要地位,但专业评估信息不足。从上报年份来看,蔗糖羟基氧化铁咀嚼片在 2013 年上市后,报告数量在 2020 年达到峰值,随后呈现下降趋势。这一波动反映出新药上市后早期报告率较高,随着临床熟悉度增加和处方行为稳定,报告数量趋于平缓^[21]。在严重不良事件中,死亡结局报告占比最高。但 FAERS 数据库中的死亡报告仅反映事件转归,不能据此判定药物与死亡之间存在因果关系。此外,接受药物治疗的患者多为终末期肾病透析人群,其本身具有较高的死亡风险,因此相关信号仍需结合患者临床特征进一步评估。

本研究显示,具有显著性且值得关注的 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查和心脏器官疾病。1 项通过网状 Meta 分析对比不同磷结合剂不良反应发生率的研究证实,最常见的不良反应为轻度至中度且短暂的胃肠道反应,如腹泻、粪便变色和呕吐等^[22]。各类检查中以血红蛋白水平、铁相关指标、红细胞计数等升高为主,1 项研究显示,在透析患者中蔗糖羟基氧化铁较碳酸司维拉姆显著改善了铁相关指标,尤其是在转铁蛋白饱和度和血红蛋白水平上有明显提高^[23]。除说明书已记载的不良事件,如腹泻、粪便变色、便秘、腹部不适、牙齿变色等外,此次研究结果显示,新的和严重的不良事件,如死亡、胃肠出血、心脏停搏、腹膜炎、小肠结肠炎、心肌缺血、肾囊肿感染、胃肠梗阻、肠缺血、大肠穿孔和冠状动脉狭窄等的信号强度较大,所以这部分不良事件更应该引起医务人员及药物研究者的重视。值得关注的是,蔗糖羟基氧化铁可能通过改变铁的可用性,影响透析患者的微生物群,从而诱发严重的胃肠道不良反应^[24]。此外,Minato 等^[25]报道了 1 例 49 岁女性腹膜透析患者,使用蔗糖羟基氧化铁咀嚼片治疗 1 个月 after 发生了嗜酸性粒细胞性腹膜炎。停用该药物后,患者的症状得到明显改善,且未使用任何免疫抑制剂。综合现有药物安全性研究结果,蔗糖羟基氧化铁咀嚼片在临床应用中的安全性尚未完全得到验证。因此,未来仍需开展更为深入的安全性评价研究,以便全面评估其长期使用中的潜在风险。

从不良事件发生的时间分布特点来看,不良事件的发生具有较大的时间跨度,可能持续超过 1 年。值得注意的是,许多病例在开始使用蔗糖羟基氧化铁咀嚼片后的第 1 个月内就报告了不良事件,而在随后的各个时间段内,病例发生的比例趋于均衡,提示不良事件有可能在治疗的任何时间点发生。1 项研究显示,大多数不良事件为轻度、短暂的,并且发生在治疗的早期,长期治疗并未显示发生率有显著增加^[26]。本研究进一步发现,即使在蔗糖羟基氧化铁咀嚼片治疗超过 1 年后,仍有 11.17% 的患者报告出现不良事件。根据 K-M 生存曲线及韦伯分布检验的结果,本研究的尺度参数 α 为 128.50,形状参数 β 为 0.74,表明不良事件的发生率随着治疗时间的延长逐渐降低,符合典型的早期失败型曲线特征。这一结果与不良事件的时间分布特点相一

致, 进一步强调了在治疗初期对患者进行密切监测的必要性。

4 结语

本研究基于 FAERS 数据库, 采用比例失衡法对蔗糖羟基氧化铁咀嚼片在真实世界中相关不良事件进行了数据挖掘与信号检测。在既往相关研究的基础上, 本研究识别出多个新的和严重的不良事件信号, 如死亡、胃肠出血、心脏停搏、腹膜炎、小肠结肠炎、心肌缺血、肾囊肿感染、胃肠梗阻、肠缺血、大肠穿孔和冠状动脉狭窄等。这些新风险信号的检出, 能够在一定程度上弥补该药物在上市前临床研究中样本量有限的不足。然而, FAERS 数据库也存在固有局限性, 如数据漏报、年龄等报告详情缺失、缺乏并发症背景及合并用药等关键临床信息, 并且无法基于此类数据直接推断其因果关系。因此, 持续开展药物流行病学监测以及采用更严谨的研究设计进行深入验证, 对于保障患者用药安全和优化临床治疗实践具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang L M, Xu X, Zhang M, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: Results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.
- [2] Li J L, He D N, Zhao W J, *et al.* Association of mineral metabolism biomarkers with chronic kidney disease in Chinese adults [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(7): 760-770.
- [3] Giachelli C M. The emerging role of phosphate in vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(9): 890-897.
- [4] Adeney K L, Siscovick D S, Ix J H, *et al.* Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 381-387.
- [5] Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, *et al.* Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: The LANDMARK randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(19): 1946-1954.
- [6] 张立伟. 蔗糖氢氧化氧铁对血液透析患者血清磷和成纤维细胞生长因子水平的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(1): 115-117.
- [7] Vervloet M G, Boletis I N, de Francisco A L M, *et al.* Real-world safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide for treatment of hyperphosphataemia in dialysis patients: A prospective observational study [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(7): 1770-1779.
- [8] Liu C Y, Li S Z, Wang Z Y, *et al.* Safety profile of faricimab: A multi-source pharmacovigilance analysis using FAERS and JADER [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 82.
- [9] Mao X Y, Zhang R, Liang X, *et al.* A pharmacovigilance study of FDA adverse events for sugammadex [J]. *J Clin Anesth*, 2024, 97: 111509.
- [10] 陈巍, 余学清. 慢性肾脏病透析患者高磷血症管理的挑战与进展 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11): 867-871.
- [11] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52-57.
- [12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, 7(1): 1-59.
- [13] 范晓波, 崔莉, 姜艳萍, 等. 成年维持性血液透析患者高磷血症管理的最佳证据总结 [J]. *中华现代护理杂志*, 2023, 29(33): 4557-4563.
- [14] Sprague S M, Floege J. Sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1137-1148.
- [15] Coyne D W, Sprague S M, Vervloet M, *et al.* Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: A review of real-world evidence [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(3): 875-888.
- [16] Perez L, You Z Y, Teitelbaum I, *et al.* A 6-Month clinical practice pilot study of sucroferric oxyhydroxide on nutritional status in patients on peritoneal dialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 245.
- [17] Sprague S M, Ketteler M. A safety evaluation of sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(12): 1463-1472.
- [18] 刘传娇, 张磊, 王亿平. 荟萃分析蔗糖羟基氧化铁治疗透析患者高磷血症和肾性贫血的有效性和安全性 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2025, 46(8): 1068-1077.
- [19] Sprague S M, Ketteler M. A safety evaluation of sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(12): 1463-1472.
- [20] GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 [J]. *Lancet*, 2025, 406(10518): 2461-2482.

- [21] Hoffman K B, Dimbil M, Erdman C B, *et al.* The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010 [J]. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 283-294.
- [22] 罗孟捷, 刘雅诗, 李萍萍, 等. 磷结合剂治疗慢性肾脏病透析患者高磷血症的网状 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(24): 2628-2636.
- [23] Covic A C, Floege J, Ketteler M, *et al.* Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1330-1338.
- [24] Abdelbary M M H, Kuppe C, Michael S S, *et al.* Impact of sucroferric oxyhydroxide on the oral and intestinal microbiome in hemodialysis patients [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9614.
- [25] Minato S, Miyazawa H, Kitano T, *et al.* Eosinophilic peritonitis induced by sucroferric oxyhydroxide [J]. *Perit Dial Int*, 2020, 40(4): 419-421.
- [26] Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, *et al.* Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21 (Sucroferric Oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label, multicenter, phase III study [J]. *J Ren Nutr*, 2017, 27(5): 346-354.

【责任编辑 高源】