

基于 FAERS 数据库的瑞司美替罗不良事件风险信号挖掘

陈珠英¹, 刘小霞², 王馨冉^{3*}

1. 江苏大学附属医院, 江苏 镇江 214122

2. 东台市人民医院, 江苏 盐城 224200

3. 江苏省人民医院宿迁医院, 江苏 宿迁 223800

摘要: **目的** 探讨瑞司美替罗上市后不良事件的发生特征及潜在风险信号, 为临床安全用药及风险管理提供参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2024 年第 1 季度—2026 年第 2 季度的瑞司美替罗相关不良事件报告, 并以同期 FAERS 全库报告数据作为不成比例分析的背景数据集。采用报告比值比 (ROR)、比例报告比值 (PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 和经验贝叶斯几何均数 (EBGM) 4 种不成比例分析方法挖掘瑞司美替罗相关不良事件风险信号, 从系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 层面分析其分布特征; 同时对不良事件诱发时间进行性分析。**结果** 共获得瑞司美替罗相关 FAERS 报告 1 728 份。SOC 分析显示, 胃肠系统疾病相关不良事件频数最多, 为 1 100 例 (38.43%), 其次为各类检查 681 例 (23.79%)、肝胆系统疾病 390 例 (13.63%) 和皮肤及皮下组织类疾病 294 例 (10.27%)。PT 层面, 不良事件频数居前的主要为腹泻、恶心、瘙痒、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高等。信号强度分析显示, 肝纤维化标志物增加、代谢功能障碍相关脂肪性肝病及疑似药物性肝损伤等具有较强报告信号; 眼黄疸、皮肤黄染、肝硬化、肝纤维化、肝痛及甲状腺相关指标异常亦表现出较强报告关联。在 172 份具有完整治疗开始时间及不良事件发生时间信息的报告中, 0~30 d 发生者占 57.56%。**结论** 临床应用瑞司美替罗过程中应加强治疗初期胃肠道症状、肝功能及皮肤表现的监测, 并结合患者具体情况关注甲状腺功能变化。

关键词: FAERS; 瑞司美替罗; 不良事件; 信号挖掘; 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 药物警戒

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)09-2685-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.032

Risk signal mining of adverse events associated with resmetirom based on FAERS database

CHEN Zhuying¹, LIU Xiaoxia², WANG Xinran³

1. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 214122, China

2. Dongtai People's Hospital, Yancheng 224200, China

3. Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and potential risk signals of adverse drug events associated with resmetirom after marketing, and to provide evidence for clinical medication safety and risk management. **Methods** Adverse event reports associated with resmetirom were extracted from the FAERS database from the first quarter of 2024 to the second quarter of 2026. All FAERS reports from the same period were used as the background dataset for disproportionality analysis. Four disproportionality analysis methods, including ROR, PRR, BCPNN, and EBGM were applied to identify potential adverse drug event signals associated with resmetirom. The distribution of adverse drug events was analyzed at the SOC and PT levels, and the time to onset of adverse drug events was descriptively analyzed. **Results** A total of 1 728 FAERS reports associated with resmetirom were identified. At the SOC level, gastrointestinal disorders had the highest frequency of reported adverse events, with 1 100 events (38.43%), followed by investigations (681, 23.79%), hepatobiliary disorders (390, 13.63%), and skin and subcutaneous tissue disorders (294, 10.27%). At the PT level, the most frequently reported adverse events were diarrhea, nausea, pruritus, alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased. Signal strength analysis identified strong reporting signals for increased liver fibrosis markers, metabolic

收稿日期: 2026-05-18

作者简介: 陈珠英, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 839510160@qq.com

*通信作者: 王馨冉 E-mail: 1209388986@qq.com

dysfunction-associated steatotic liver disease, and suspected drug-induced liver injury. Ocular icterus, skin discoloration yellow, liver cirrhosis, liver fibrosis, liver pain, and thyroid-related laboratory abnormalities also showed strong reporting associations. Among the 172 reports with complete treatment initiation and adverse event onset dates, adverse drug events most commonly occurred within 0 to 30 days after treatment initiation, accounting for 57.56%. **Conclusion** During the clinical application of resmetirom, it is necessary to strengthen the monitoring of gastrointestinal symptoms, liver function and skin manifestations in the early stage of treatment, and pay attention to changes in thyroid function based on the specific conditions of the patients.

Key words: FAERS; resmetirom; adverse events; signal detection; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; pharmacovigilance

代谢功能障碍相关脂肪性肝病是全球范围内常见的慢性肝脏疾病,其进展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎后,可进一步发生肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌,疾病负担日益受到关注^[1]。由于既往缺乏针对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝纤维化的有效药物治疗,临床治疗主要依赖生活方式干预。瑞司美替罗是一种肝脏选择性甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂,可通过调节肝脏脂质代谢改善肝脏脂肪变性及纤维化^[2]。2024 年 3 月,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准瑞司美替罗用于伴有中重度肝纤维化 (F2~F3) 的非肝硬化代谢功能障碍相关脂肪性肝炎成人患者,成为首个获批用于该适应证的药物^[3]。瑞司美替罗的疗效和安全性已在多项临床研究中得到评价。MAESTRO-NASH III 期临床试验显示,瑞司美替罗 80、100 mg 均可显著提高代谢功能障碍相关脂肪性肝炎缓解及肝纤维化改善患者比例,但腹泻和恶心发生率高于安慰剂组^[4]。FDA 批准资料显示,瑞司美替罗常见不良反应主要包括腹泻、恶心、瘙痒、呕吐、便秘、腹痛^[5];同时,肝毒性、胆囊相关不良反应及甲状腺功能异常亦值得关注,此外其与 CYP2C8 抑制剂及部分他汀类药物存在潜在药物相互作用^[6]。

瑞司美替罗目前临床应用时间相对较短,其上市后真实世界安全性数据仍在不断积累。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 是重要的上市后药物安全性监测数据库,汇集消费者、医疗专业人员及药品生产企业提交的不良事件报告。基于 FAERS 开展不成比例分析,可发现临床试验中可能未充分观察到的安全信号^[7]。本研究拟基于 FAERS 数据库,对瑞司美替罗上市后不良事件进行系统的风险信号挖掘。通过描述性分析和多种不成比例分析方法,全面评价瑞司美替罗相关不良事件的报告特征、系统器官分类 (SOC) 及首选术语 (PT) 分布,并筛选潜在安全信号;进一步结合不良事件发生时间及临床结局,对重点安全信号进行深入分析,以

期补充瑞司美替罗上市后的真实世界安全性证据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

研究提取 FAERS 数据库 2024 年第 1 季度—2026 年第 2 季度的瑞司美替罗不良事件报告,并以同期 FAERS 数据作为不成比例分析的背景数据集。选择患者信息记录 (DEMO)、不良事件 (REAC)、药品使用记录 (DRUG)、不良事件结果 (OUTC) 和药物治疗时间 (THER) 记录表进行数据挖掘与分析。以“RESMETIROM”“MGL-3196”“REZDIFFRA”为药品名在 DRUG 数据表中进行匹配。使用 MedDRA 的 PT 对不良事件描述用语进行国际术语标准化。

1.2 数据标准化及清洗去重

依据《国际医学用语词典》27.0 (MedDRA27.0) 对不良事件进行 SOC 和 PT 分类,并对其分布特征进行描述性统计。由于单份 FAERS 报告可能同时包含多个不良事件 PT,故本研究 SOC 和 PT 层面的统计结果为不良事件报告频数,而非独立病例报告数。为避免重复计数,本研究参考 FAERS 数据库推荐的数据处理原则进行重复报告剔除:首先依据 CASEID 识别同一病例的重复报告;对于 CASEID 相同的多条记录,保留最新版本的病例报告,并删除其余重复记录;如存在多个版本记录,则依据 FDA_DT 保留最新报告。最终保留每个 CASEID 对应的最新病例记录用于后续分析^[8]。

1.3 信号挖掘

采用包括报告比值比 (ROR)、比例报告比值 (PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 和多重伽马-泊松收缩估计 (MGPS) 4 种方法进行联合分析。信号判定标准: ROR 法以报告数 (a) ≥ 3 且 ROR 的 95% 置信区间下限 > 1 为阳性信号; PRR 法以报告数 (a) ≥ 3 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 为阳性信号; BCPNN 法以 $IC_{025} > 0$ 为阳性信号; MGPS 法以 $EBGM_{05} > 2$ 为阳性信号。当同时满足 4 种算法时,

将其判定为阳性信号。计算方法和阈值见表 1^[9]。

2 结果

2.1 瑞司美替罗报告的不良事件基本情况

2024 年第 1 季度—2026 年第 2 季度 FAERS 数据库共获得瑞司美替罗报告的不良事件频数 1 728 例。性别和年龄信息缺失较多。报告均来自美国。报告者主要为消费者（565 例，32.7%）和医疗专业人员（406 例，23.5%）。结局为死亡报告数 95 例，

占比 5.5%，见表 2。

2.2 瑞司美替罗报告的不良事件信号挖掘结果

如图 1 所示，瑞司美替罗相关不良事件主要涉及胃肠道系统疾病（38.43%）、各类检查（23.79%）及肝胆系统疾病（13.63%）。皮肤及皮下组织类疾病 294 例（10.27%），全身性疾病及给药部位各种反应 198 例（6.92%）。其余 SOC 报告数均低于 100 例，占比均低于 3%。

表 1 不良事件信号检测方法及标准

Table 1 Methods and standards for detecting adverse event signals		
方法	公式	阈值
ROR	$ROR=ad/bc$ $95\% CI=e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	95% CI 下限>1, $a \geq 3$
PRR	$PRR=[a(c+d)]/[c(a+b)]$ $\chi^2=(ad-bc)^2(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
BCPNN	$IC=\log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $95\% CI=E(IC) \pm 2\sqrt{V(IC)}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$EBGM=\frac{a/(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $95\% CI=e^{\ln(EBGM) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$EBGM_{05} > 2$

表 2 瑞司美替罗报告的不良事件基本特征

Table 2 Basic characteristics of adverse events reported by resmetirom

基本特征	项目	报告数（占比/%）
性别	女性	36（2.1）
	男性	26（1.5）
	未知	1 666（96.4）
年龄/岁	>85	4（0.2）
	18~64	179（10.4）
	65~85	186（10.8）
	未知	1 359（78.6）
上报年份	2024 年	250（14.5）
	2025 年	840（48.6）
	2026 年	638（36.9）
上报国家	美国	1 728（100.0）
上报人员	消费者	565（32.7）
	医疗专业人员	406（23.5）
	药师	37（2.1）
	医生	316（18.3）
	未知	404（23.4）
	死亡	95（5.5）
结局	残疾	5（0.3）
	延长住院	101（5.8）
	威胁生命	8（0.5）
	其他	1 519（87.9）

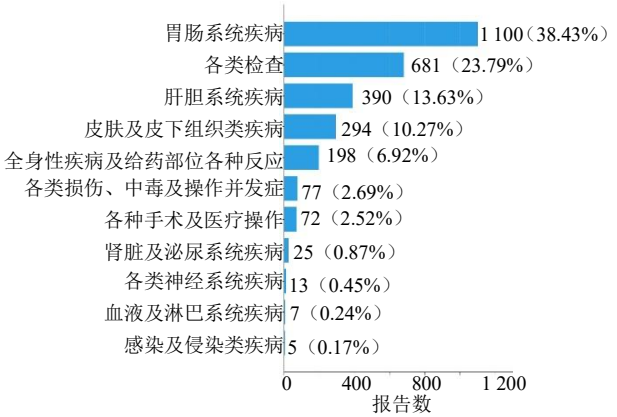


图 1 瑞司美替罗报告的不良事件的 SOC 分布

Fig. 1 SOC distribution of adverse events reported by resmetirom

在全部检出的瑞司美替罗相关 PT 中，报告频数排名前 30 位的事件以胃肠道及肝胆系统相关不良事件为主。其中频数最高的为腹泻（288 例），其次为恶心（252 例）、瘙痒（245 例）。肝脏相关事件较突出，包括丙氨酸氨基转移酶升高（148 例）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（140 例）、肝硬化（114

例)、上腹痛(110 例)及血胆红素升高(68 例)等。上述高频事件多数同时表现出阳性信号,提示瑞司美替罗与胃肠道、肝胆系统及皮肤不良事件可能存在较强的报告关联,代谢功能障碍相关脂肪性肝病与瑞司美替罗治疗适应证或患者基础疾病相关的信号可能受到适应证偏倚(指征混杂)的影响,其报告关联不应直接解释为瑞司美替罗导致相应疾病,见表 3。

表 3 瑞司美替罗报告的不良事件发生频数排序前 30 位
Table 3 Top 30 ranked list of adverse events reported by resmetirom according to frequency of occurrence

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)IC (IC ₀₂₅)
腹泻	288	5.64 (5.01, 6.35)	5.38 (1 038.00)	5.38 (4.78) 2.43 (2.23)
恶心	252	3.98 (3.51, 4.52)	3.84 (535.85)	3.84 (3.38) 1.94 (1.74)
瘙痒	245	7.71 (6.78, 8.77)	7.39 (1 362.37)	7.39 (6.50) 2.89 (2.66)
丙氨酸氨基转移酶升高	148	29.65 (25.18, 34.92)	28.84 (3 971.06)	28.77 (24.43) 4.85 (4.36)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	140	32.37 (27.36, 38.30)	31.53 (4 130.90)	31.45 (26.58) 4.97 (4.45)
肝硬化	114	75.22 (62.45, 90.62)	73.60 (8 115.63)	73.15 (60.72) 6.19 (5.22)
上腹痛	110	6.56 (5.43, 7.92)	6.44 (506.99)	6.44 (5.33) 2.69 (2.34)
体质量降低	104	4.55 (3.75, 5.53)	4.48 (282.22)	4.48 (3.69) 2.16 (1.83)
呕吐	97	2.51 (2.06, 3.07)	2.49 (86.79)	2.49 (2.03) 1.31 (1.00)
腹痛	84	4.39 (3.54, 5.45)	4.34 (216.58)	4.34 (3.50) 2.12 (1.75)
便秘	73	4.10 (3.25, 5.16)	4.05 (168.51)	4.05 (3.22) 2.02 (1.62)
治疗中断	72	12.74 (10.09, 16.08)	12.58 (767.29)	12.56 (9.96) 3.65 (3.10)
肝酶升高	70	12.56 (9.92, 15.91)	12.41 (734.15)	12.39 (9.79) 3.63 (3.07)
血胆红素升高	68	30.50 (24.00, 38.76)	30.12 (1 910.10)	30.04 (23.64) 4.91 (4.05)
产品用于未经批准的适应证	58	2.88 (2.22, 3.73)	2.86 (70.37)	2.86 (2.21) 1.52 (1.09)
腹部不适	54	3.80 (2.90, 4.97)	3.77 (110.08)	3.77 (2.88) 1.91 (1.45)
疾病进展	52	5.32 (4.05, 7.00)	5.28 (180.68)	5.28 (4.02) 2.40 (1.89)
无不良事件	47	3.15 (2.37, 4.20)	3.13 (68.44)	3.13 (2.35) 1.65 (1.17)
血碱性磷酸酶升高	36	17.33 (12.48, 24.06)	17.22 (549.40)	17.20 (12.39) 4.10 (3.10)
眼黄疸	35	98.52 (70.56, 137.56)	97.86 (3 328.37)	97.07 (69.52) 6.60 (4.24)
黄疸	34	15.22 (10.86, 21.33)	15.13 (448.21)	15.11 (10.78) 3.92 (2.94)
皮肤黄染	34	88.27 (62.92, 123.83)	87.70 (2 892.99)	87.06 (62.06) 6.44 (4.16)
无法评估的事件	34	5.44 (3.88, 7.62)	5.41 (122.35)	5.41 (3.86) 2.44 (1.77)
代谢功能障碍相关脂肪性肝病	34	336.58 (239.11, 473.79)	334.39 (10 992.07)	325.26 (231.06) 8.35 (4.49)
腹胀	30	3.48 (2.43, 4.99)	3.47 (52.75)	3.47 (2.42) 1.79 (1.16)
肠胃气胀	29	6.19 (4.30, 8.92)	6.16 (125.42)	6.16 (4.27) 2.62 (1.86)
不良事件	27	3.54 (2.43, 5.17)	3.53 (49.00)	3.53 (2.42) 1.82 (1.15)
色素尿	25	13.05 (8.81, 19.33)	12.99 (276.49)	12.98 (8.76) 3.70 (2.58)
治疗反应变化	24	46.82 (31.33, 69.98)	46.61 (1 067.15)	46.43 (31.07) 5.54 (3.46)
肝脏功能检查值升高	23	13.05 (8.66, 19.66)	13.00 (254.50)	12.98 (8.62) 3.70 (2.52)

在报告的瑞司美替罗相关 PT 中,按信号强度排序的前 30 位事件以肝脏及代谢相关不良事件为主。肝纤维化标志物增加的信号强度最高(ROR=6 300.61, 95% CI: 2 807.28~14 140.99),其次为母体妊娠期间经伴侣的暴露(ROR=864.70, 95% CI: 313.25~2 386.93)、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(ROR=336.58, 95% CI: 239.11~473.79)和疑似药物性肝损伤(ROR=328.51, 95% CI: 135.04~799.14)。此外,肝酶异常、肝纤维化、肝痛、黄疸及甲状腺相关指标异常等亦呈较强信号,见表 4。

表 4 瑞司美替罗报告的不良事件信号强度排序前 30 位
Table 4 Ranking of the top 30 signals of adverse events reported by resmetirom

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
肝纤维化标志物增加 [#]	9 6	300.61 (2 807.28, 14 140.99)	6 289.70 (37 000.69)	4 112.84 (1 832.50)	12.01 (2.25)
母体妊娠期间经伴侣的暴露 [#]	4	864.70 (313.25, 2 386.93)	864.04 (3 214.39)	805.53 (291.82)	9.65 (0.97)
代谢功能障碍相关脂肪性肝病	34	336.58 (239.11, 473.79)	334.39 (10 992.07)	325.26 (231.06)	8.35 (4.49)
疑似药物性肝损伤 [#]	5	328.51 (135.04, 799.14)	328.19 (1 587.13)	319.40 (131.30)	8.32 (1.37)
肝酶下降 [#]	8	220.35 (109.43, 443.67)	220.01 (1 712.42)	216.03 (107.29)	7.76 (2.14)
酒精性肝炎 [#]	5	184.66 (76.31, 446.86)	184.48 (898.48)	181.67 (75.07)	7.51 (1.36)
非故意的用于未经批准的 适应证	6	122.62 (54.84, 274.19)	122.48 (715.56)	121.24 (54.22)	6.92 (1.64)
酒精性肝病	3	105.51 (33.85, 328.89)	105.45 (307.65)	104.53 (33.53)	6.71 (0.51)
天门冬氨酸氨基转移酶降低 [#]	5	115.46 (47.83, 278.69)	115.35 (561.32)	114.25 (47.33)	6.84 (1.34)
丙氨酸氨基转移酶降低 [#]	6	100.66 (45.05, 224.91)	100.54 (586.35)	99.71 (44.62)	6.64 (1.63)
眼黄疸	35	98.52 (70.56, 137.56)	97.86 (3 328.37)	97.07 (69.52)	6.60 (4.24)
皮肤黄染	34	88.27 (62.92, 123.83)	87.70 (2 892.99)	87.06 (62.06)	6.44 (4.16)
游离甲状腺素降低 [#]	4	86.47 (32.33, 231.30)	86.40 (335.23)	85.79 (32.07)	6.42 (0.96)
肝硬化	114	75.22 (62.45, 90.62)	73.60 (8 115.63)	73.15 (60.72)	6.19 (5.22)
肝纤维化	17	60.02 (37.24, 96.74)	59.82 (978.44)	59.53 (36.93)	5.90 (3.12)
肝痛	21	59.53 (38.74, 91.47)	59.29 (1 197.55)	59.00 (38.39)	5.88 (3.40)
甲状腺素降低 [#]	3	57.80 (18.58, 179.76)	57.77 (166.54)	57.49 (18.48)	5.85 (0.48)
治疗反应变化	24	46.82 (31.33, 69.98)	46.61 (1 067.15)	46.43 (31.07)	5.54 (3.46)
白色便 [#]	8	43.60 (21.77, 87.35)	43.54 (331.29)	43.38 (21.66)	5.44 (1.96)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	140	32.37 (27.36, 38.30)	31.53 (4 130.90)	31.45 (26.58)	4.97 (4.45)
血胆红素升高	68	30.50 (24.00, 38.76)	30.12 (1 910.10)	30.04 (23.64)	4.91 (4.05)
丙氨酸氨基转移酶升高	148	29.65 (25.18, 34.92)	28.84 (3 971.06)	28.77 (24.43)	4.85 (4.36)
血促甲状腺激素降低 [#]	9	23.80 (12.37, 45.80)	23.76 (195.85)	23.72 (12.32)	4.57 (1.94)
血睾酮升高 [#]	4	22.39 (8.39, 59.74)	22.37 (81.52)	22.33 (8.37)	4.48 (0.79)
血胆固醇降低 [#]	3	19.36 (6.24, 60.10)	19.35 (52.12)	19.32 (6.22)	4.27 (0.35)
血碱性磷酸酶升高	36	17.33 (12.48, 24.06)	17.22 (549.40)	17.20 (12.39)	4.10 (3.10)
肝酶异常 [#]	7	16.96 (8.07, 35.60)	16.93 (104.81)	16.91 (8.05)	4.08 (1.48)
自身免疫性肝炎 [#]	9	15.66 (8.14, 30.14)	15.64 (123.18)	15.62 (8.12)	3.97 (1.75)
黄疸	34	15.22 (10.86, 21.33)	15.13 (448.21)	15.11 (10.78)	3.92 (2.94)
高密度脂蛋白降低 [#]	4	14.32 (5.37, 38.18)	14.31 (49.44)	14.29 (5.36)	3.84 (0.67)

[#]: 报告例数较少的 PT 信号稳定性差, 仅作为警戒线索。
[#]: PT signals with a small number of reported cases have poor stability and should only be regarded as warning indicators.

2.3 瑞司美替罗报告的不良事件发病时间

在瑞司美替罗报告中, 仅 172 份报告具有完整的药物治疗开始日期 (START_DT) 及不良事件发生日期 (EVENT_DT) 信息, 其余报告因相关时间字段缺失或时间信息不完整而未纳入分析。在上述 172 份具有完整时间信息的报告中, 瑞司美替罗报告的不良事件主要发生于用药早期, 其中 0~30 d

发生 99 例 (57.56%), 占比最高; 其次为 61~90 d (25 例, 14.53%)、31~60 d (22 例, 12.79%)。90 d 以内发生的不良事件共 146 例, 占 84.88%; 180 d 以上发生 25 例, 占 14.53%, 其中>360 d 仅 1 例 (0.58%), 见表 5。

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库对瑞司美替罗上市

表 5 瑞司美替罗不良事件诱发时间分布情况
Table 5 Distribution of time of induction of adverse events by resmetirom

诱发时间	n/例	占比/%
0~30 d	99	57.56
31~60 d	22	12.79
61~90 d	25	14.53
91~120 d	7	4.07
121~150 d	7	4.07
151~180 d	2	1.16
181~360 d	9	5.23
>360 d	1	0.58

后报告的不良事件进行系统分析,共获得 1 728 例相关报告。结果显示,瑞司美替罗报告的不良事件主要涉及胃肠系统、各类检查、肝胆系统及皮肤和皮下组织等多个系统,其中胃肠道症状、肝胆系统异常及部分皮肤相关事件较突出,同时发现部分值得进一步关注的潜在安全信号。由于瑞司美替罗于 2024 年首次获批上市,目前上市后真实世界安全性证据仍处于积累阶段,因此本研究可作为临床试验安全性结果的重要补充。

本研究中,胃肠系统疾病为报告最多的 SOC,共报告 1 100 份(38.43%)。PT 层面,腹泻、恶心、上腹痛、呕吐、腹痛和便秘等不良事件较多,其中腹泻和恶心同时表现出明确的多算法阳性信号。该结果与既往临床研究基本一致,MAESTRO-NASH 研究显示腹泻和恶心是瑞司美替罗最常见的不良反应,多数程度较轻^[4]。瑞司美替罗为肝脏选择性 THR- β 激动剂,THR- β 参与肝脏脂质代谢及胆汁酸稳态调节,其激活可促进脂肪酸氧化并改变胆汁酸组成^[10-11]。已有研究表明,瑞司美替罗可通过调节 CYP8B1 表达改变 12-羟基与非 12-羟基胆汁酸比例,并影响肠道脂质吸收^[11]。因此,胆汁酸代谢及肠肝循环的改变可能参与其胃肠道不良反应的发生。临床应用过程中,应加强治疗初期腹泻、恶心等症状的监测,并根据严重程度及时采取饮食调整、对症治疗及必要的剂量管理。

皮肤及皮下组织类疾病亦值得关注。本研究中皮肤及皮下组织类疾病的不良事件共 294 例(10.27%),位居所有 SOC 第 4 位;其中瘙痒 245 例,且 ROR 为 7.71(95%CI: 6.78~8.77),PRR、EBGM 和 IC 均达到阳性标准,提示瑞司美替罗与

瘙痒之间存在较稳定的报告关联。FDA 药品资料已将瘙痒列为瑞司美替罗常见不良反应,同时皮疹和荨麻疹亦被纳入安全性信息^[5]。2025 年的真实世界研究同样发现,瑞司美替罗治疗期间不良事件主要涉及胃肠道症状以及瘙痒和(或)皮疹,部分患者因皮疹伴瘙痒而停药^[12]。瑞司美替罗相关皮肤表现的具体机制目前尚未完全明确,尽管药物相关免疫反应或超敏反应可能参与其中,但目前缺乏直接证据支持瑞司美替罗通过上述机制导致瘙痒,相关机制尚不能作出明确推断。因此,本研究结果提示皮肤不良事件可能是瑞司美替罗上市后安全性的重要组成部分,临床除关注胃肠道及肝功能外,也应询问患者是否出现瘙痒、皮疹及荨麻疹等表现,对于严重或进行性皮肤反应应及时开展药物相关性评估。

肝胆系统相关安全信号是本研究的另一重要发现。丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、肝酶升高和血碱性磷酸酶升高均表现出较强的报告信号,其中天门冬氨酸氨基转移酶升高和丙氨酸氨基转移酶升高分别为 140、148 例,ROR 分别达到 32.37、29.65;血胆红素升高的 ROR 亦达到 30.50。此外,疑似药物性肝损伤、肝酶异常、肝痛及黄疸等亦进入信号强度排序前 30 位。瑞司美替罗主要作用于肝脏 THR- β ,通过调节脂质代谢、线粒体功能及胆汁酸代谢改善代谢功能障碍相关脂肪性肝炎病理过程^[10-11]。由于药物高度靶向肝脏,其肝脏暴露及对肝细胞代谢通路的持续调节可能与部分肝功能指标变化有关。另一方面,瑞司美替罗对胆汁酸代谢的影响也提示其胆汁淤积相关表现值得关注^[11]。FDA 药品说明书已对瑞司美替罗肝毒性和胆囊相关不良反应提出警示,并建议治疗过程中监测肝功能^[5]。需要注意的是,瑞司美替罗的治疗人群本身存在代谢功能障碍相关脂肪性肝病及不同程度的肝纤维化等基础肝脏疾病,部分肝胆系统相关 PT 可能反映基础疾病、疾病进展或治疗适应证本身,因此相关信号应结合患者基线肝功能及临床病程进行综合判断,不能仅依据 FAERS 报告关联直接归因于药物。因此,临床使用瑞司美替罗时应加强丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆红素和碱性磷酸酶等指标监测,并结合黄疸、腹痛等临床表现综合判断。

值得注意的是,本研究发现了游离甲状腺素降低、甲状腺素降低及血促甲状腺激素降低等甲状腺

相关实验室异常信号。甲状腺激素主要通过 $\text{THR}\alpha$ 和 $\text{THR}\beta$ 发挥生理作用, 其中 $\text{THR}\beta$ 在肝脏中表达较为丰富, 并参与肝脏脂质和糖代谢^[13]。瑞司美替罗通过选择性激活肝脏 $\text{THR}\beta$ 发挥作用, 因此观察到部分甲状腺相关实验室指标变化具有一定的生物学合理性。既往临床研究显示, 瑞司美替罗治疗可导致血清游离甲状腺素 (FT_4) 水平下降, 而促甲状腺激素 (TSH) 总体变化不明显^[4]。本研究检出的“血促甲状腺激素降低”信号与此并不完全一致, 可能与 FAERS 自发报告的监测频率、报告偏倚及真实世界患者既往甲状腺疾病、合并疾病和联合用药等因素有关。由于 FAERS 缺乏连续的甲状腺功能检测数据, 尚不能据此确立瑞司美替罗与 TSH 降低之间的因果关系。临床应用过程中, 可结合患者基线情况适当关注甲状腺功能变化, 相关信号仍需进一步研究验证。

需要指出的是, 不同类型 PT 信号的临床警示意义存在差异。对于血促甲状腺激素降低等实验室指标异常, 以及肝纤维化标志物增加等与疾病状态或检查指标密切相关的 PT, 其不成比例报告信号主要提示相关生物学指标或检测结果可能发生变化, 可作为进一步临床监测和研究的线索, 但单一报告信号并不等同于明确的临床损害或疾病结局。

此外, 在 172 份具有完整药物治疗开始日期及不良事件发生日期信息的报告中, 本研究发现瑞司美替罗报告的不良事件具有明显的早期发生特征, 报告中发生在 0~30 d 的不良事件占比 57.56%, 90 d 内不良事件累计达到 84.88%。瑞司美替罗上市后真实世界研究显示, 部分患者在治疗开始后较短时间内出现胃肠道症状、瘙痒或皮疹, 并因不良事件停药^[12]。这与本研究观察到的早期聚集现象基本一致。瑞司美替罗治疗早期可能是胃肠道及部分皮肤相关不良事件的重点观察阶段, 因此治疗开始后的前 1~3 个月应加强随访, 重点关注胃肠道症状、皮肤表现和肝功能变化, 并根据临床情况及时干预。

本研究仍存在一定局限性。首先, FAERS 作为自发报告数据库, 存在漏报、重复报告、选择性报告及信息缺失等固有局限, 且部分人口学信息缺失较多。由于缺乏可靠的药物暴露量及人群分母, 本研究无法计算不良事件的真实发生率或绝对风险。其次, 指征偏倚 (适应证偏倚) 可能对部分信号产生重要影响。瑞司美替罗治疗人群本身存在代谢功能障碍相关脂肪性肝病及不同程度的肝纤维化等

基础肝脏疾病, 因此代谢功能障碍相关脂肪性肝病、肝纤维化及肝硬化等相关 PT 可能反映患者既往基础疾病、治疗适应证或疾病进展, 而非药物暴露后新发生的不良事件, 故不应直接解释为药物所致。再次, FAERS 中药物治疗开始日期 (START_DT) 及不良事件发生日期 (EVENT_DT) 存在较高缺失率, 本研究 1 728 份报告中仅 172 份 (9.95%) 具有完整时间信息并纳入发生时间分析, 可能存在选择偏倚, 相关结果应谨慎解读。此外, 本研究纳入的报告均来源于美国, 研究结果向其他国家和地区人群的外推存在一定限制。最后, 不成比例分析检出的信号仅反映药物与不良事件之间的统计学报告关联, 不能直接确立因果关系, 相关潜在安全信号仍需结合其他真实世界研究及临床研究进一步验证。

4 结论

本研究基于 FAERS 数据库对瑞司美替罗上市后报告的不良事件进行了系统的药物警戒分析。从报告频数来看, 不良事件主要涉及胃肠道系统、肝胆系统及皮肤和皮下组织, 其中腹泻、恶心、瘙痒及部分肝功能指标异常报告较为突出; 从不成比例分析结果来看, 进一步检出了部分肝脏、代谢及甲状腺相关的统计学阳性信号。在 172 份具有完整治疗开始时间及不良事件发生时间记录的报告中, 多数不良事件发生于用药早期, 提示临床使用瑞司美替罗时可重点关注治疗初期的胃肠道症状、肝功能及皮肤表现, 并结合患者具体情况关注甲状腺功能变化。本研究发现的潜在安全信号可为瑞司美替罗上市后安全性监测及临床合理用药提供参考, 但 FAERS 数据仅反映药物与不良事件之间的统计学报告关联, 不能直接证明因果关系, 相关风险仍需结合真实世界研究及临床研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tilg H, Petta S, Stefan N, *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults: A review [J]. *JAMA*, 2026, 335(2): 163-174.
- [2] Van Kleef L A, Michel M, Alkhouri N, *et al.* Resmetirom: An update on therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2026, 20: 559331.
- [3] 张娜, 韩国宏. 美国肝病学会《瑞美替罗治疗代谢功能

- 障碍相关脂肪性肝病实践指南(2024 年 10 月更新版)》
摘译 [J]. 中华消化杂志, 2025, 45(5): 289-292.
- [4] Harrison S A, Bedossa P, Guy C D, *et al.* A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. REZDIFFRA (resmetirom) tablets: Prescribing information [EB/OL]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2025 [2026-08-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217785s002s004s0051bl.pdf?utm_source=chatgpt.com.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Integrated review: REZDIFFRA (resmetirom) [EB/OL]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2024 [2026-08-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217785Orig1s000IntegratedR.pdf?utm_source=chatgpt.com.
- [7] 高鹏, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 337-340.
- [8] Hu Y Y, Gong J, Zhang L F, *et al.* Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: A real-world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106601.
- [9] Zhao K D, Liu J S. Long-term safety evaluation of mirtazapine: A real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database [J]. *PLoS One*, 2026, 21(3): e0340092.
- [10] Polyzos S A, Targher G. Hepatic thyroid hormone receptor- β signalling: Mechanisms and recent advancements in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 1635-1647.
- [11] Sun K, Zhu N L, Huang S L, *et al.* A new mechanism of thyroid hormone receptor β agonists ameliorating nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting intestinal lipid absorption via remodeling bile acid profiles [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(10): 2134-2148.
- [12] Ravela N, Shackelford P, Blessing N, *et al.* Early experience with resmetirom to treat metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with fibrosis in a real-world setting [J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(4): e0670.
- [13] Mullur R, Liu Y Y, Brent G A. Thyroid hormone regulation of metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 355-382.

[责任编辑 高源]