基于 FAERS 数据库达普司他不良事件信号挖掘

吴小茹[1]，张纯萍[2]
1. 海口市人民医院 药学部，海南 海口　570100
2. 文昌市人民医院 药学部，海南 文昌　571300

摘　要：目的　挖掘美国食品药品管理局（FDA）不良事件报告系统（FAERS）数据库中达普司他相关药品不良事件信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　提取 2020 年第 2 季度—2026 年第 2 季度达普司他为首要怀疑药物的不良事件报告，采用报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）及多项伽玛-泊松缩减法（MGPS）进行信号挖掘，以 ROR 为主分析方法，其余 3 种方法进行交叉验证，并采用 Cohen’s Kappa 和 Spearman 秩相关评估方法间一致性；进一步按严重报告进行分层敏感性分析。**结果**　共纳入 1 435 例以达普司他为首要怀疑药物的病例，涉及 3 795 例次不良事件。报告频数较高的 SOC 包括各类损伤、中毒及操作并发症、各类神经系统疾病及良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）。4 种方法共同检出 111 个阳性首选术语（PT）；按照预先规定的治疗背景、适应证及非临床事件排除规则进一步筛选后，信号主要涉及心血管（血栓栓塞）、代谢营养及血液系统，报告例次数排名前 3 位的信号为吞咽困难、心力衰竭、消瘦。ROR 值居前 3 位为大脑微梗死、消瘦、中枢性甲状腺功能减退。ROR、PRR 与 BCPNN 的阳性判定一致性较高，MGPS 与其他方法的一致性较低至一般。**结论**　达普司他检测到涉及多个系统的不良事件信号，其中若干心脑血管/血栓、营养状态及血液学事件值得进一步评价。

关键词：达普司他；FAERS 数据库；信号挖掘；大脑微梗死；消瘦；中枢性甲状腺功能减退
中图分类号：R978　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 2949 - 08
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.031

Signal mining for adverse events of daprodustat based on FAERS database

WU Xiaoru[1], ZHANG Chunping[2]
1. Department of Pharmacy, Haikou People’s Hospital, Haikou 570100, China
2. Department of Pharmacy, Wenchang People’s Hospital, Wenchang 571300, China

Abstract: Objective　To identify signals related to adverse drug events associated with daprodustat from FAERS database, providing reference for safe clinical use. **Methods**　Adverse event reports in which daprodustat was the primary suspect drug were extracted from the second quarter of 2020 to the second quarter of 2026. Signal detection was performed using ROR, PRR, BCPNN, and MGPS. ROR was used as the primary analytical method, while the other three methods were applied for cross-validation. Consistency among methods was assessed using Cohen’s Kappa and Spearman rank correlation. Subgroup sensitivity analyses were further conducted based on severity of reported events. **Results**　A total of 1 435 cases where daprodustat was the primary suspected drug were included, involving 3 795 adverse events. The most frequently reported SOC included various injuries, poisoning and operational complications, various neurological diseases, benign, malignant and unknown nature tumors (including cystic and polypoid). The four methods jointly detected 111 positive primary terms (PTs), after further screening according to the predefined treatment background, indications and non-clinical event exclusion rules, the signals mainly involved cardiovascular (thromboembolism), metabolic-nutritional and hematological systems. The top three signals in terms of reported case numbers were dysphagia, heart failure and emaciation. The ROR values ranked the top 3 as cerebral microinfarction, emaciation, and central hypothyroidism. The positive determination consistency of ROR, PRR and BCPNN was relatively high, while the consistency between MGPS and other methods was lower to general. **Conclusion**　Daprodustat detected adverse event signals involving multiple systems. Among them, several cardiovascular and cerebrovascular/thrombotic, nutritional status, and hematological events are worthy of further evaluation.

Key words: daprodustat; FAERS database; signal mining; brain microinfarction; emaciation; central hypothyroidism

收稿日期：2026-07-15
基金项目：海南省药物警戒中心关于药品安全性主动监测模式研究课题
作者简介：吴小茹，主管药师，硕士。E-mail: 309519698@qq.com

贫血是慢性肾脏病最常见的并发症之一，其发生率随肾功能下降而升高。研究表明，非透析慢性肾脏病患者中约 60%合并贫血，接受透析的慢性肾脏病患者中该比例超过 90%[1-2]。2021 年全球慢性肾脏病相关贫血患者约 6 380 万例，较 1990 年增长 96.24%[2]。传统治疗以促红细胞生成素刺激剂（ESAs）联合铁剂为主，然而 ESAs 需注射给药、依从性差，且在炎症、功能性铁缺乏等状态下反应不佳；大剂量 ESAs 还与卒中、心肌梗死、静脉血栓及全因死亡风险升高相关[3-4]。

低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂（HIF-PHIs）通过抑制脯氨酰羟化酶，稳定 HIF 从而模拟低氧适应性反应，上调内源性促红细胞生成素（EPO）并改善铁代谢，为慢性肾脏病相关贫血提供了口服替代方案。达普司他（daprodustat，商品名 Duvroq®/Jesduvroq®）是葛兰素史克公司研发的口服 HIF-PHI，对脯氨酸羟化酶 1（PHD1）～PHD3 均具抑制活性，选择性优于其他羟化酶≥1 000 倍。该药于 2020 年 6 月在日本获批，并于 2023 年 2 月获美国食品药品管理局（FDA）批准用于已接受透析≥4 个月的成人慢性肾脏病相关贫血[5-6]。Ⅲ期临床试验表明，达普司他在升高血红蛋白方面与传统 ESAs 等效（非劣效），主要不良心血管事件风险与 ESAs 相当[7-10]。随机对照试验在受试人群选择、随访时间与对照治疗方面存在局限，难以全面反映真实世界人群中的罕见、迟发或用药错误相关不良事件。药物警戒信号挖掘通过自发呈报数据库中的比例失衡分析，能够早期识别药品新的安全信号，是对临床试验安全性的重要补充[11-12]。

由于临床试验有严格的纳入与排除标准、用药方案和随访要求，无法反映真实世界中达普司他的安全性，加之达普司他上市时间短、上市后的安全性研究资料相对缺乏，因此，有必要对达普司他的安全性进行充分评估。FDA 不良事件报告系统（FAERS）为开放的药物警戒数据库[13]。FAERS 数据用于评估药物与不良药物事件之间的关联[14-15]。本研究对达普司他不良事件数据进行信号挖掘，分析达普司他不良事件发生情况，旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据收集与预处理

本研究所用数据来自 FAERS 数据库 2020 年第 2 季度—2026 年第 2 季度，检索目标药物为达普司他，检索词包括 daprodustat（通用名）、Duvroq 及 Jesduvroq（商品名），检索达普司他相关不良事件报告。收集数据包括病例人口统计数据、治疗结果和其他相关临床数据。将 FAERS 数据库中下载的数据包导入 R 4.3.1 统计分析软件，对数据进行整合、清洗和标准化。数据处理按以下顺序进行：①先在整个 FAERS 数据库层面，依据 FDA 推荐的去重原则，以人口统计和管理信息（DEMO）表中的病例编号（CASEID）、FDA 接收日期（FDA_DT）、首要报告编号（PRIMARYID）字段完成病例（case）层面的去重；②再从去重后的数据库中筛选达普司他相关报告；③进一步将达普司他限定为首要怀疑药物（次要怀疑、伴随或相互作用报告不纳入）；④最后按《国际医学用语词典》（MedDRA）第 29.0 版首选术语（PT）对达普司他相关不良事件进行编码，并列出相应的系统器官分类（SOC）以便统计分析和分类。数据处理过程中保留基本信息缺失值记录，剔除生理不可能值，并筛除拼写错误药品报告以及无关不良事件。去重在整个 FAERS 数据库层面完成：先按病例标识及报告日期保留最新记录，同日重复记录保留较大的报告标识；随后筛选达普司他相关报告，限定首要怀疑药物，最后进行不良事件编码。

1.2 数据分析与信号检测

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法（ROR）、比例报告比（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）以及多项伽玛-泊松缩减法（MGPS）进行不良事件信号挖掘，以减少结果的偏差[14]。考虑到 ROR 和 PRR 均属于频率学比例失衡方法，BCPNN 和 MGPS 均属于贝叶斯方法，四种算法并非完全独立的证据。因此，本研究以 ROR 为主要信号检测方法，同时采用 PRR、BCPNN 及 MGPS 进行敏感性分析与交叉验证；若某药物－事件组合同时满足多种算法的阳性标准，则认为该信号具有较高的一致性。此外，本研究还对四种方法的阳性/阴性判定结果进行了一致性检验：两两方法之间采用 Cohen's Kappa 系数评估分类一致性，对信号强度指标 [ROR、PRR、信息成分 95%置信区间下限（IC_{025}）及经验贝叶斯几何平均数单侧 95%置信下限（$EBGM_{05}$）]在共同 PT 上的排序采用 Spearman 秩相关进行评估。为进一步评估结果的稳健性，本研究还开展了严重报告分层敏感性分析：根据 FAERS 严重性分类将报告划分为严重报告与非严重报告，在严重报告子集内，于 PT、高级术语（HLT）、高

级组语（HLGT）、SOC 及标准 MedDRA 查询（SMQ）层级重新计算 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 信号。分别统计各算法阳性信号数及四法共同阳性信号数，并以全样本四法共同阳性信号在严重报告子集中的保留数量和保留率评价结果稳健性。信号检测结果提示统计关联，不等同于因果关联，需经临床评估进一步验证。统计分析采用 R 4.3.1 软件完成。4 种方法计算公式及阳性信号阈值见表 1。

表 1　失衡法的计算公式及阳性信号阈值

Table 1　Calculation formulas and positive determination criteria for four types of proportion imbalance

方法	计算公式	阳性判定标准
ROR	$ROR=\frac{ad}{bc}$	$a\geqslant3$，ROR 的 95% CI＞1
	$95\%\ CI=e^{\ln ROR\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
PRR	$PRR=\frac{a(c+d)}{c(a+b)}$	$a\geqslant3$，PRR≥2，$\chi^2\geqslant4$
	$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	
	$95\%\ CI=e^{\ln(PRR)\pm1.96\sqrt{(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d})}}$	
MGPS	$EBGM=\frac{a/(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	$EBGM_{05}>2$
	$95\%\ CI=e^{\ln(EBGM)\pm1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	
BCPNN	$IC=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	$IC_{025}>0$
	$IC_{025}=E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$	

2　结果

2.1　达普司他相关不良事件基本特征

以达普司他为首要怀疑药物不良事件共 1 435 例，男性占 10.59%，女性占 7.87%，由于性别信息缺失比例较高，本研究无法对不同性别病例的报告分布进行可靠比较。报告者中比例最高的为医师，上报 827 例，占比 57.63%。上报国家前 5 位为日本、美国、韩国、阿根廷、巴西，年度报告情况呈现上升趋势，见表 2。

2.2　达普司他相关不良事件发生时间

对达普司他相关不良事件发生时间的分布特征进行归纳显示，在已知发生时间的 255 例报告中，用药在 30 d 内者占 39.22%，31～180 d 者占 36.08%

表 2　基本信息汇总

Table 2　Summary of basic information

指标		*n*/例	构成比/%
性别	女	113	7.87
	男	152	10.59
	未知	1 170	81.53
年龄/岁	＜18	0	0.00
	18～64	24	1.67
	≥65	154	10.73
	未知	1 257	87.60
报告者	消费者	3	0.21
	未知	42	2.93
	药师	563	39.23
	医师	827	57.63
报告国家（前 5 位）	日本	1 420	98.95
	美国	8	0.56
	韩国	2	0.14
	阿根廷	1	0.07
	巴西	1	0.07
	未知	3	0.21
转归	危及生命	58	4.04
	住院	744	51.85
	残疾	22	1.53
	死亡	329	22.93

其中超过 180 d 例 24.71%，需特别指出的是，82.22% 的报告缺失发生时间信息；由于缺失比例较高，仅基于剩余 17.78%可获得时间信息的报告并不足以代表全体报告的时间分布特征，上述时间分布结果存在明显的选择偏倚。在可获得时间信息的子集内，不良事件在用药首月分布较多，见图 1。

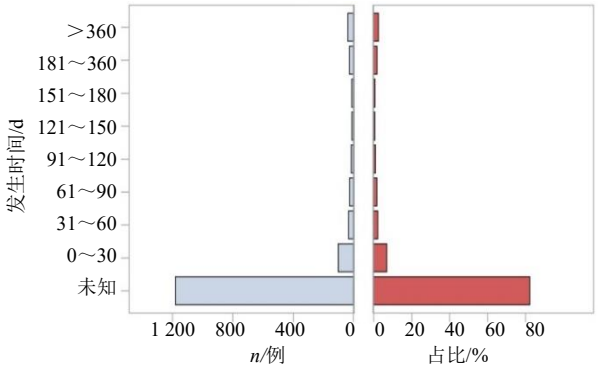


图 1　不良事件发生时间分布

Fig. 1　Time distribution of adverse event occurrence

2.3　达普司他相关不良事件报告在 SOC 层面分布

最终得到的达普司他不良事件共累及 17 个 SOC，最常见的 3 个系统依次为各类损伤、中毒及

操作并发症、各类神经系统疾病及良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状），见表 3。

表 3 同时满足 4 项判定规则 PT 的 SOC 分布

Table 3 SOC distribution satisfying all four judgment criteria PT simultaneously

序号	SOC 分类	阳性 PT 数	占比/%
1	各类损伤、中毒及操作并发症	13	11.71
2	各类神经系统疾病	12	10.81
3	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	11	9.91
4	代谢及营养类疾病	9	8.11
5	各种手术及医疗操作	8	7.21
6	全身性疾病及给药部位各种反应	8	7.21
7	胃肠系统疾病	8	7.21
8	各类检查	6	5.41
9	心脏器官疾病	6	5.41
10	血管与淋巴管类疾病	6	5.41
11	肾脏及泌尿系统疾病	5	4.50
12	血液及淋巴系统疾病	5	4.50
13	眼器官疾病	5	4.50
14	感染及侵染类疾病	4	3.60
15	呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	1.80
16	内分泌系统疾病	2	1.80
17	肝胆系统疾病	1	0.90
18	皮肤及皮下组织类疾病	0	0.00
19	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	0	0.00
20	精神病类	0	0.00
21	生殖系统及乳腺疾病	0	0.00
22	免疫系统疾病	0	0.00
23	耳及迷路类疾病	0	0.00
24	各种先天性家族性遗传性疾病	0	0.00
25	妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0.00

2.4 达普司他相关不良事件首选术语的报告频数分布

排除超说明书使用无不良事件、死亡、疾病进展等主要反映报告习惯及慢性肾功能不全病例本身预后差的背景以及达普司他适应证相关不良事件后，将 PT 信号按发生频次进行排序，其中前 5 位报告为吞咽困难、心力衰竭、消瘦、脑部梗死及骨折，见表 4。

表 4 PT 频次前 30 位的不良事件分布

Table 4 Distribution of the top 30 adverse event by PT frequency

序号	PT	频次	占比/%
1	吞咽困难	71	7.57
2	心力衰竭	63	6.72
3	消瘦	58	6.18
4	脑部梗死	46	4.90
5	骨折	32	3.41
6	外周水肿	28	2.99
7	脱水	27	2.88
8	深静脉血栓形成	27	2.88
9	甲状腺功能减退症	24	2.56
10	感染性吸入性肺炎	21	2.24
11	胃肠出血	20	2.13
12	冠状病毒感染	18	1.92
13	骨髓增生异常综合征	18	1.92
14	恶性肿瘤	17	1.81
15	结肠癌	17	1.81
16	胸腔积液	17	1.81
17	视网膜出血	16	1.71
18	摄食量减少	16	1.71
19	血压降低	15	1.60
20	喂养障碍	15	1.60
21	肺恶性肿瘤	15	1.60
22	痴呆	14	1.49
23	急性心力衰竭	13	1.39
24	体力减退	12	1.28
25	腹膜炎	12	1.28
26	肝转移	12	1.28
27	胃癌	12	1.28
28	慢性心力衰竭	11	1.17
29	股骨骨折	11	1.17
30	纤维蛋白 *D*-二聚体升高	10	1.07

2.5 不良事件报告信号强度的 PT

排除超说明书使用、无不良事件、死亡、疾病进展等主要反映报告习惯及慢性肾功能不全病例本身预后极差的背景以及达普司他适应证相关不良事件后进行信号强度排序，ROR 值排名居前 5 位的信号依次为大脑微梗死（ROR＝930.33）、消瘦（ROR＝665.06）、中枢性甲状腺功能减退（ROR＝146.97）、构音困难（ROR＝112.20）、体力减退（ROR＝79.72），见表 5。

2.6 说明书未明确收载的潜在不良事件信号

将评估 PT 与美国版 JESDUVROQ 处方说明书（2023 年 2 月修订版）进行比对。结果显示，吞咽困难、心力衰竭、深静脉血栓形成、胃肠道出血、恶性肿瘤等已在说明书中明确记载为不良反应、风险或警示症状；脑梗死、栓塞性卒中、外周静脉血栓形成、静脉血栓形成、肠憩室出血等虽未以完全

表 5　阳性信号按 ROR 值排名前 30 位的 PT

Table 5　Top 30 PTs ranked by ROR value for positive signals

PT	*n*/例	ROR（95% CI）	PRR（95% CI）	IC（IC_{025}）	EBGM（$EBGM_{05}$）
大脑微梗死	3	930.33（290.42，2 980.27）	929.60（290.44，2 975.33）	9.78（0.50）	878.95（274.38）
消瘦	58	665.06（510.50，866.42）	654.91（504.66，849.88）	9.30（5.37）	629.37（483.10）
中枢性甲状腺功能减退	4	146.97（54.89，393.55）	146.82（54.88，392.73）	7.18（0.98）	145.50（54.34）
构音困难	5	112.20（46.53，270.54）	112.05（46.52，269.88）	6.80（1.34）	111.28（46.15）
体力减退	12	79.72（45.17，140.70）	79.47（45.11，140.01）	6.31（2.69）	79.09（44.81）
外周静脉血栓形成	10	71.39（38.33，132.97）	71.20（38.29，132.41）	6.15（2.40）	70.89（38.06）
主动脉瓣狭窄	6	56.56（25.36，126.15）	56.47（25.35，125.80）	5.81（1.57）	56.28（25.23）
小脑梗死	5	48.54（20.16，116.84）	48.47（20.16，116.55）	5.59（1.26）	48.33（20.08）
纤维蛋白 *D*-二聚体升高	10	46.05（24.74，85.73）	45.93（24.71，85.37）	5.52（2.30）	45.80（24.60）
慢性心力衰竭	11	42.83（23.68，77.47）	42.71（23.65，77.12）	5.41（2.42）	42.60（23.55）
冠状病毒感染	18	41.93（26.37，66.66）	41.73（26.31，66.20）	5.38（3.06）	41.63（26.18）
腔隙性脑梗死	6	40.06（17.97，89.32）	40.00（17.96，89.07）	5.32（1.51）	39.90（17.90）
视网膜出血	16	36.97（22.61，60.44）	36.82（22.57，60.07）	5.20（2.86）	36.74（22.47）
急性心力衰竭	13	32.28（18.72，55.68）	32.18（18.69，55.39）	5.01（2.54）	32.11（18.62）
脑部梗死	46	31.12（23.26，41.63）	30.75（23.07，41.00）	4.94（3.81）	30.70（22.95）
单纯红细胞再生障碍性贫血	6	28.73（12.89，64.04）	28.69（12.89，63.86）	4.84（1.44）	28.64（12.85）
骨折	32	28.13（19.86，39.86）	27.91（19.76，39.42）	4.80（3.44）	27.86（19.67）
栓塞性卒中	6	27.71（12.43，61.77）	27.67（12.43，61.59）	4.79（1.43）	27.62（12.39）
胰腺的囊肿	3	25.98（8.37，80.67）	25.96（8.37，80.53）	4.70（0.40）	25.92（8.35）
股骨颈骨折	8	25.48（12.72，51.01）	25.42（12.72，50.83）	4.67（1.81）	25.39（12.68）
视网膜病变	5	21.97（9.14，52.86）	21.95（9.13，52.73）	4.45（1.11）	21.92（9.11）
肠憩室出血	3	21.64（6.97，67.19）	21.63（6.97，67.08）	4.43（0.37）	21.60（6.96）
血红蛋白异常	8	20.60（10.29，41.23）	20.56（10.28，41.09）	4.36（1.73）	20.53（10.26）
骨髓增生异常综合征	18	20.42（12.85，32.45）	20.32（12.82，32.23）	4.34（2.67）	20.30（12.77）
视网膜动脉闭塞	3	19.48（6.28，60.48）	19.47（6.28，60.38）	4.28（0.35）	19.45（6.26）
外周动脉闭塞性疾病	5	19.21（7.99，46.19）	19.18（7.98，46.08）	4.26（1.07）	19.16（7.97）
结肠癌	17	18.50（11.48，29.80）	18.42（11.46，29.61）	4.20（2.54）	18.40（11.42）
玻璃体出血	3	17.80（5.73，55.24）	17.78（5.73，55.15）	4.15（0.33）	17.77（5.72）
骨髓疾病	3	16.35（5.27，50.76）	16.34（5.27，50.68）	4.03（0.31）	16.33（5.26）
静脉血栓形成	4	16.08（6.03，42.88）	16.06（6.03，42.79）	4.00（0.71）	16.05（6.02）

相同的 PT 列出，但属于说明书已警示的卒中、动静脉血栓栓塞或胃肠道出血风险类别。消瘦、骨折、甲状腺功能减退、骨髓增生异常综合征及部分感染、营养和代谢相关事件均未在本版说明书中发现明确对应内容，应作为说明书未明确收载的潜在安全信号进一步评价。由于 FAERS 数据库信号仅反映报告不成比例，不能据此确认药物与事件之间的因果关系。

2.7　敏感性分析及算法一致性检验

PT 层级中，ROR、PRR、BCPNN、MGPS 分别检出 155、155、140、302 个阳性信号，4 法共同阳性 111 个。ROR 与 PRR 完全一致（Kappa＝1.000），二者与 BCPNN 一致性亦高（Kappa 均为 0.938）；MGPS 与其余算法一致性较低（Kappa＝0.317～0.353）。以 ROR、PRR 的 95% CI 下限、IC_{025}、$EBGM_{05}$ 计算 Spearman 相关，ρ 为 0.831～1.000（均 $P<0.001$）。SOC 和 SMQ 层级四法共同阳性分别为 4、16 个，提示信号排序较稳定，但 MGPS 判定差异及单一算法阳性结果仍需谨慎解释，见表 6。

严重报告分层后，PT 层面 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 分别检出 136、136、117、259 个阳性信号，四法共同阳性 91 个；其中 89 个与全样本 111 个四

法共同阳性 PT 重叠，保留率为 80.18%。严重报告中四法共同阳性且 ROR 值居前的 PT 为大脑微梗死（ROR＝665.98）、消瘦（ROR＝470.81）、医疗设备施用部位血栓症（ROR＝350.15）、血红蛋白升高（ROR＝270.18）、胃瘘（ROR＝220.67）。HLT、HLGT、SOC、SMQ 层面四法共同阳性信号分别为 38、13、2、14 个；相对于全样本共同阳性信号的保留率分别为 66.67%、56.52%、50.00%、87.50%。SOC 层面保留的共同阳性信号为各种手术及医疗操作和代谢及营养类疾病；SMQ 层面保留 14（16）个全样本共同阳性信号。上述结果表明多数 PT 及 SMQ 核心信号在仅纳入严重报告后仍然存在，但 SOC 层面的保留比例较低，部分信号可能受到报告严重性构成及基础疾病的影响，见表 7。

表 6 4 种信号检测方法两两一致性检验结果 (Cohen's Kappa 与 Spearman 秩相关)

Table 6 Results of pairwise consistency tests among four signal detection methods (Cohen's Kappa and Spearman rank correlation)

方法两两组合	Cohen's Kappa（信号判定一致性）	Spearman ρ（信号强度排序）	*P* 值
ROR *vs* PRR	1.000	1.000	＜0.001
ROR *vs* BCPNN	0.938	0.831	＜0.001
ROR *vs* MGPS	0.317	1.000	＜0.001
PRR *vs* BCPNN	0.938	0.831	＜0.001
PRR *vs* MGPS	0.317	1.000	＜0.001
BCPNN *vs* MGPS	0.353	0.831	＜0.001
四种方法均为阳性的首选术语数/首选术语池总数（比例/%）	111/829（13.4）	—	—

表 7 严重报告分层后《国际医学用语词典》各层级四种算法信号及全样本共同信号的保留情况

Table 7 Retention of signals from four algorithms at each level of the Medical Dictionary for Regulatory Activities after stratification by serious reports, as well as signals common to the full sample

MedDRA 层级	ROR 阳性信号数	PRR 阳性信号数	BCPNN 阳性信号数	MGPS 阳性信号数	严重报告中四法共同阳性信号数	与全样本共同阳性信号重叠数	全样本四法共同阳性信号数	保留率/%
PT	136	136	117	259	91	89	111	80.18
HLT	77	77	63	49	38	36	54	66.67
HLGT	35	35	31	13	13	13	23	56.52
SOC	10	10	10	2	2	2	4	50.00
SMQ	29	29	26	14	14	14	16	87.50

3 讨论

本研究基于 FAERS 对达普司他上市后不良事件进行比例失衡分析。结果显示，信号涉及多个系统器官分类；在排除超说明书使用、无不良事件、死亡、疾病进展及适应证相关事件后，报告频次较高的 PT 包括吞咽困难、心力衰竭、消瘦、脑部梗死和骨折，ROR 较高的 PT 包括大脑微梗死、消瘦、中枢性甲状腺功能减退、构音困难和体力减退。上述结果提示，真实世界用药时除关注贫血治疗相关的血液学变化外，还应重视神经/心脑血管、营养状态、胃肠功能及跌倒－骨折等临床问题。本研究中大脑微梗死、心力衰竭及深静脉血栓形成值得注意。慢性肾脏病患者本身高龄、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、容量负荷和透析血管通路等因素均可显著提高心脑血管和血栓事件的背景发生率[16]，因此存在明显的适应证混杂和疾病严重程度混杂。严重报告分层分析显示，PT 层面全样本四法共同阳性信号的 80.18%在严重报告中仍被保留，SMQ 层面保留率为 87.50%，提示主要信号具有一定稳健性。大脑微梗死、消瘦、医疗设备施用部位血栓症、血红蛋白升高和胃瘘在严重报告子集中仍居 ROR 前列，支持对血栓栓塞、营养状态、血红蛋白升高及胃肠道并发症进行重点监测，但比例失衡分析仍可能受到基础疾病严重程度、合并用药及选择性报告的影响，因此分层结果不能作为因果关系证据。

ASCEND-D 研究以主要心血管不良事件为主

要安全性终点之一，结果显示，在透析患者中，达普司他组与 ESAs 组的主要心血管不良事件风险相当，达到预设的非劣效标准[7]。腹膜透析亚组中，两组主要心血管不良事件发生率分别为 23.4%、27.2%，风险比为 0.84（95% CI：0.55～1.28）；血栓栓塞事件分别为 4、3 例，但事件数较少，估计精度有限[17]。新进入透析患者研究和每周 3 次给药研究主要评价血红蛋白疗效及总体安全性，样本量和随访设计不足以对主要心血管不良事件等相对低频结局作出稳健判断[9-10]。在非透析 ASCEND-ND 研究中，意向治疗分析显示达普司他组和对照组主要心血管不良事件发生率分别为 19.5%、19.2%，风险比为 1.03（95% CI：0.89～1.19），达到预设的非劣效标准，但肺栓塞等部分血栓栓塞事件存在数值差异，且治疗期间分析曾引发监管关注[8]。因此，本研究检出的大脑微梗死和血栓相关信号与既往关注的心脑血管安全性方向一致，但不能据此证明达普司他增加相应事件风险。临床使用前应评估脑卒中、静脉血栓栓塞和心力衰竭病史，出现局灶性神经功能缺损、胸痛、呼吸困难或单侧肢体肿胀时，应立即进行医学评估，并依据最新版处方信息和患者具体情况决定是否暂停或终止治疗。

消瘦是本研究兼具较高报告频次和较强 ROR 的信号，吞咽困难、摄食量减少、喂养障碍、脱水和体力减退等信号较突出，反映高龄慢性肾脏病患者的蛋白质能量消耗、恶性肿瘤、感染、卒中后遗症及透析相关消耗，因此不能仅凭自发报告归因于达普司他。网络荟萃分析提示，达普司他较 ESA 增加腹泻和便秘，比值比分别为 1.36（95% CI：1.17～1.59）和 1.67（95% CI：1.11～2.53）[18-19]；ASCEND-ND 还观察到食管或胃糜烂增加（风险比为 1.70，95% CI：1.16～2.49）[8]。这些证据支持在长期用药须观察食欲、吞咽、排便和上消化道症状，并动态监测体质量、容量状态及营养指标。对于进行性体质量下降、呕血/黑便或持续吞咽困难者，应排查器质性病变，而不宜简单记录为一般胃肠道不适。

构音困难及吞咽困难可共同出现于脑血管事件，但 FAERS 缺少影像学、时间顺序和完整病史，无法判断它们是同一病例的临床表现还是独立事件。慢性肾脏病患者本身具有较高的骨折负担，其中慢性肾脏病相关矿物质和骨代谢异常导致的骨质量受损，是导致骨折的重要疾病因素[20]。中枢性甲状腺功能减退的 ROR 较高，但高 ROR 可能由极少数报告和对照背景稀疏造成，但目前尚无达普司他导致垂体－甲状腺轴异常的报道[18-19]，应将其视为需验证的新可疑信号。建议后续开展病例层面审查，核实事件数、合并用药、甲状腺功能和垂体检查结果。

HIF 参与血管生成、能量代谢及细胞缺氧适应，因此肿瘤和眼部新生血管事件一直是 HIF-PHIs 的理论安全性关注点[21]。ASCEND-ND 研究中，达普司他组和对照组发生肿瘤相关死亡、肿瘤进展或肿瘤复发复合结局的比例分别为 3.7%和 2.5%，风险比为 1.47（95% CI：1.03～2.10）[8]。该结果反映的是复合结局的组间差异，不能区分差异主要由新发肿瘤、原有肿瘤进展、肿瘤复发还是肿瘤相关死亡所驱动，也不能据此推断某一具体癌种的发生风险升高。而且多数透析试验排除了近期存在活动性恶性肿瘤的患者，且随访时间有限，因此达普司他的长期肿瘤安全性仍需持续监测。

达普司他通过降低铁调素、促进铁吸收和动员并刺激 EPO 而改善贫血[5-6]。多项试验均支持其血红蛋白控制不劣于 ESA[1]，达普司他可改善部分铁代谢指标，但不同研究中静脉铁剂使用量的变化并不一致，因此尚不能仅依据铁代谢指标改善推断其必然减少静脉补铁需求。该差异可能与研究人群、基线铁储备、透析状态、补铁方案及研究期间的铁剂使用标准不同有关[9]。因此治疗期间仍应监测血红蛋白、铁蛋白和转铁蛋白饱和度，避免因快速升高或超靶值增加缺血和血栓隐患。低氧诱导因子-血管内皮生长因子（HIF-VEGF）轴还提示视网膜新生血管的理论风险；现有 1 年左右试验未显示明确增加[8, 22]，但对活动性增殖性视网膜病变及长期风险的证据有限，糖尿病视网膜病变患者仍宜定期眼科随访。

综上所述，本研究采用四种统计学方法进行信号挖掘，揭示了达普司他与不良事件之间的统计学关联，但具体因果关联仍需结合临床研究及基础实验进一步验证。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fadlalmola H, Al-Sayaghi K, Al-Hebshi A, *et al*. Efficacy of different doses of daprodustat for anemic non-dialysis patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2722.

[2] Zheng W S, Chen H X, Zhang W T, *et al*. Global burden of anemia attributed to chronic kidney disease: Prevalence, years lived with disability, and predictions to 2035 (Global burden of disease 2021) [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1690686.

[3] Fu Z N, Geng X D, Chi K, *et al*. Efficacy and safety of daprodustat vs rhEPO for anemia in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 746265.

[4] Drüeke T B, Locatelli F, Clyne N, *et al*. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2071-2084.

[5] Dhillon S. Daprodustat: First approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(14): 1491-1497.

[6] Baker D E. Daprodustat [J]. *Hosp Pharm*, 2023, 58(6): 530-543.

[7] Singh A K, Carroll K, Perkovic V, *et al*. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25): 2325-2335.

[8] Singh A K, Carroll K K, McMurray J J V, *et al*. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis (ASCEND-ND) [J]. *N Eng J Med*, 2021, 385(25): 2313-2324.

[9] Singh A K, Cizman B, Carroll K, *et al*. Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Int Med*, 2022, 182(6): 592-602.

[10] Coyne D W, Singh A K, Lopes R D, *et al*. Three times weekly dosing of daprodustat versus conventional epoetin for treatment of anemia in hemodialysis patients: ASCEND-TD, a phase 3 randomized, double-blind, noninferiority trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(9): 1325-1336.

[11] Bate A, Evans S J W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427-436.

[12] Rothman K J, Lanes S, Sacks S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.

[13] US Food & Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [DB/OL]. [2025-08-21]. https://www.fda.gov/drugs/ questions-and-answers-fda-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files.

[14] Bate A, Lindquist M, Edwards I R, *et al*. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.

[15] Duggirala H J, Tonning J M, Smith E, *et al*. Use of data mining at the Food and Drug Administration [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(2): 428-434.

[16] Marx-Schütt K, Cherney D Z I, Jankowski J, *et al*. Cardiovascular disease in chronic kidney disease [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(23): 2148-2160.

[17] Dasgupta I, Meadowcroft A M, Bhatt P R, *et al*. Efficacy and safety of daprodustat in patients on peritoneal dialysis in the ASCEND-D trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(7): 1332-1341.

[18] Nasiri H, Mirmazhari A, Mirzakhani L, *et al*. Network meta-analysis of HIF-prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis-dependent and non-dialysis CKD: Effects on hemoglobin, iron markers, and adverse clinical outcomes [J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1): 638.

[19] Niu Y C, Wang T H, Zhan Y X, *et al*. Efficacy and safety of prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in chronic kidney disease: A network meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2026, 48(1): 2616572.

[20] Moe S M, Nickolas T L. Fractures in patients with CKD: Time for action [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(11): 1929-1931.

[21] Kimura S, Kitadai Y, Tanaka S, *et al*. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(12): 1904-1912.

[22] Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, *et al*. Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepoetin alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia: A randomized, double-blind, phase 3 trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(8): 1155-1165.

[责任编辑 高源]