【临床评价】

第 3 代芳香化酶抑制剂和痴呆不良反应的关联：基于美国 FAERS/日本 JADER/加拿大 CVARD 数据库的药物警戒研究

黄 鹂[1]，肖亚平[2]，徐才兵[2]，徐寅鹏[3*]

1. 郑州市妇幼保健院 药学部，河南 郑州 450000
2. 重庆大学附属三峡医院 药学部，重庆 404000
3. 郑州市第九人民医院 药学部，河南 郑州 450000

摘 要：目的 通过对美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（FAERS）、日本药物不良事件报告系统（JADER）、加拿大药物警戒不良反应在线数据库（CVARD）进行数据挖掘，分析女性患者服用第 3 代芳香化酶抑制剂（AIs）与痴呆不良事件的关联性，为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 FAERS（2004 年第一季度—2024 年第四季度）、JADER（2004 年 4 月—2024 年 12 月）和 CVARD（1991 年 1 月—2024 年 12 月）期间接收到的患者服用第 3 代 AIs（来曲唑、阿那曲唑、依西美坦）后报告痴呆的病例。采用标准化流程进行数据清洗（包括去重、药物名称统一化、MedDRA 术语标准化），确保数据质量。使用报告比值比法（ROR）、比例报告比值比法（PRR）和信息成分法（IC）检测药物的高危信号。对不良事件诱发时间数据进行拟合优度检验（比较韦伯、对数正态、伽玛、指数分布），并采用最优模型分析时间风险特征。**结果** 共纳入 44 例第 3 代 AIs 相关痴呆报告（FAERS 数据库 36 例，JADER 数据库 4 例，CVARD 数据库 4 例；来曲唑 4 例，阿那曲唑 19 例，依西美坦 21 例）。信号检测显示：在 FAERS 数据库中阿那曲唑与阿尔茨海默病型痴呆显著相关（ROR＝2.36，95%CI：1.50～3.69），其风险高于依西美坦与痴呆的关联（ROR＝1.72，95%CI：1.07～2.77）。CVARD 中依西美坦（ROR＝4.85，95%CI：1.82～12.95）和 JADER 中来曲唑（ROR＝2.72，95%CI：1.02～7.26）与痴呆存在信号。拟合优度检验表明韦伯分布（AICc＝41.35，BIC＝44.65，−2lgL＝39.85）最能描述不良事件诱发时间数据。韦伯分布检验（β＝1.86，95%CI：1.05～2.77）显示不良事件风险随用药时间延长而增加（磨损型故障曲线）。72.8%的病例在用药 1～3 年后发生痴呆。亚组分析提示 60～69 岁患者（ROR＝7.48）及英国患者（ROR＝18.88）风险更高。**结论** 基于多国药物警戒数据库的分析，发现第 3 代 AIs 与痴呆不良事件存在统计学关联信号，尤其在长期用药的老年人群中风险需关注。

关键词：第 3 代芳香化酶抑制剂；痴呆；美国 FAERS 数据库；日本 JADER 数据库；加拿大 CVARD 数据库

中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2025)10 - 2912 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.018

Association of third-generation aromatase inhibitors with adverse effects in dementia: Pharmacovigilance study based on US FAERS/ Japan JADER/ Canada CVARD database FAERS/Japanese JADER/Canadian CVARD database

HUANG Li[1], XIAO Yaping[2], XU Caibing[2], XU Yinpeng[3]

1. Department of Pharmacy, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China
2. Department of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China
3. Department of Pharmacy, The Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To conduct research through the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FDA) FAERS, the Japanese Adverse Drug Event Report Data mining was conducted using JADER and the Canada Vigilance Adverse

收稿日期：2025-05-11

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82405004）；郑州市妇幼保健院科研项目（YNKY202409）；中国医药教育协会“聚火优才”科研项目（CMEAPC2024030）；郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目（202SYLZDJH158）

作者简介：黄 鹂，女，硕士，副主任药师，研究方向为临床药学。E-mail: huangxixi1988@163.com

***通信作者：**徐寅鹏，男，硕士，副主任药师，研究方向为药物不良反应数据挖掘。E-mail: 361133955@qq.com

Reaction Online Database (CVARD) to analyze the association between the use of third-generation aromatase inhibitors (AIs) in female patients and adverse events of dementia. Provide a reference for the safe use of drugs in clinical practice. **Methods** Cases of reported dementia in patients who were admitted during FAERS (Q1 2004—Q4 2024), JADER (April 2004—December 2024), and CVARD (January 1991—December 2024) after being induced with third-generation aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane) were collected. Standardized processes were adopted for data cleaning (including deduplication, unification of drug names, and standardization of MedDRA terms) to ensure data quality. The high-risk signals of drugs were detected using the Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Information Component (IC) methods. The goodness of fit test was conducted on the data of the induction time of adverse events (comparing Weber, lognormal, gamma, and exponential distribution), and the optimal model was used to analyze the temporal risk characteristics. **Results** A total of 44 reports of dementia related to third-generation AIs were included (36 cases in the FAERS database, 4 cases in the JADER database, and 4 cases in the CVARD database; There were 4 cases of letrozole, 19 cases of anastrozole and 21 cases of exemestane. Signal detection showed that in the FAERS database, anastrozole was significantly associated with Alzheimer's dementia (ROR = 2.36, 95%CI: 1.5—3.69), and its risk was higher than the association between exemetam and dementia (ROR = 1.72, 95%CI: 1.07—2.77). In CVARD, exemestane (ROR = 4.85, 95%CI: 1.82—12.95) and in JADER, letrozole (ROR = 2.72, 95%CI: 1.02—7.26) had signals associated with dementia. The goodness of fit test indicated that the Weber distribution (AICc = 41.35, BIC = 44.65, −2LogL = 39.85) could best describe the data of the induction time of adverse events. The Weber distribution test (β = 1.86, 95%CI: 1.05—2.77) showed that the risk of adverse events increased with the prolongation of medication time (wear-type failure curve). 72.8% of the cases developed dementia 1 to 3 years after medication. Subgroup analysis suggested that patients aged 60—69 (ROR = 7.48) and those in the UK (ROR = 18.88) had a higher risk. **Conclusion** Based on the analysis of the multi-national pharmacovigilance database, it was found that there are statistical association signals between the third-generation AIs and adverse events of dementia. Especially in the elderly population with long-term medication, the risk needs to be paid attention to.

Key words: third-generation aromatase inhibitors; dementia; American FAERS database; Japan JADER database; Canadian CVARD database

第 3 代芳香化酶抑制剂（AIs），如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦，是绝经后雌激素受体阳性乳腺癌治疗的核心药物。它们通过抑制芳香化酶活性，显著降低体内雌激素水平，有效抑制肿瘤生长。然而，雌激素在中枢神经系统中扮演着重要的神经保护角色，参与调节神经元存活、突触可塑性和认知功能[1]。因此，长期深度抑制雌激素水平理论上可能对认知功能产生不利影响，甚至增加神经退行性疾病如痴呆症的风险。痴呆症，特别是阿尔茨海默病是全球老龄化社会面临的重大公共卫生挑战，其特征是进行性认知功能衰退。尽管病因复杂，激素环境改变（尤其是雌激素缺乏）被认为在神经退行性疾病进程中可能起到一定作用。近年来，关于 AIs 治疗与认知障碍甚至痴呆风险的研究逐渐增多，但结果存在不一致性[2-3]，且大规模流行病学证据及基于真实世界药物警戒数据的系统评估相对缺乏。

在过去的几年里，世界各地的研究人员通过对大型不良事件自发呈报数据库进行挖掘，评估了药物临床使用的安全性[4-6]。例如美国食品药品监督管理局（FDA）的 FAERS 系统是一个公开可用的数据库，包含自 2004 年以来上报的药物不良事件，接收全球各国的报告。JADER 数据库从 2004 年 4 月开始录入药物不良事件报告，仅收集来自日本本土的报告。CVARD 数据库创建于 1991 年，收集和评估加拿大市场药品的不良事件报告。而我国药品不良事件上报系统并不对所有的研究者和消费者开放查询权限，因此缺乏相关的研究。本研究区别于以往使用单一 FAERS 数据库进行数据挖掘，旨在通过整合 3 个国际药物警戒数据库（FAERS、JADER、CVARD）的数据对近几年第 3 代 AIs 诱发的痴呆进行挖掘和分析，为第 3 代 AIs 在女性患者中的安全使用提供参考。

1　资料与方法

1.1　数据来源与处理

1.1.1　FAERS 数据库　数据来源于 FAERS 数据库 2004 年第一季度—2024 年第四季度期间，女性患者使用第 3 代 AIs 诱发痴呆的报告。每一季度 FAERS 数据文件都包含了 7 个不同的文件：（1）患者人口学信息表（DEMO）、（2）药物/生物信息表（DRUG）、（3）不良事件表（REAC）、（4）患者结果表（OUTC）、（5）报告来源表（RPSR）、（6）药物治疗开始和结束日期表（THER）、（7）使用/诊断指征表（INDI）。

数据处理阶段实施 FDA 推荐的去重方法以确

保数据集的可靠性。在 DEMO 表中，具有相同 CASEID（用于识别 FAERS 中的病例编号）的报告，保留最新的 FDA-DT（FDA 接收案例的日期）报告。在 CASEID 和 FDA-DT 都相同的报告中，则优先保留 PRIMARYID 最大（用于识别 FAERS 中不良事件报告的唯一编号）的报告。

1.1.2 JADER 数据库 JADER 数据库提取 2004 年 4 月—2024 年 12 月期间女性患者服使用第 3 代 AIs 诱发痴呆的报告，该数据库由 4 个数据表组成，分别为（1）患者人口学信息表（DEMO）、（2）药物/生物信息表（DRUG）、（3）不良事件表（REAC）、（4）原发疾病（HIST）。数据去重方法是根据 DEMO 表中的“識別番号”（用于识别 JADER 中的病例编号）和“報告回数”（不良事件报告上报次数），优先保留“報告年度”（不良事件报告上报时间）最新的报告。

1.1.3 CVARD 数据库 CVARD 数据库提取 1991 年 1 月—2024 年 12 月期间年龄女性患者使用第三代 AIs 诱发痴呆的报告，该数据库由 12 个数据表组成，分别为（1）患者信息（Reports）、（2）药品名称及其代码（Drug Product）。（3）与所有药物相关的活性成分（Drug Product Ingredients）、（4）与报告相关的反应术语（Reactions）、（5）与结果代码相关的结果表示文本（Outcome）、（6）与性别代码相关的性别表示文本（Gender）、（7）与报告类型代码相关的报告类型表示文本（Report Type）、（8）与报告严重性代码相关的报告严重性表示文本（Seriousness）、（9）与报告源代码相关的报告源表示文本（Source）、（10）与代码相关的链接/重复报告表示文本（Report Links）、（11）与特定报告相关的药物（Report Drug）、（12）与特定报告相关的适应证（Report Drug Indication）。数据去重方法：CVARD 数据库会将从多个来源收到的同一患者相同不良事件的报告，在链接/重复报告表示文本（Report Links）中，将 Adverse Reaction Report Number（AER，CVARD 中不良事件报告唯一编号）标识为重复报告，在患者信息（Reports）表中，根据 AER 保留 Latest Received Date（最新接收时间）的报告。

根据《国际医学用语词典》（MedDRA）25 版中的系统器官分类（SOC）、高级别组术语（HLGT）、高级别术语（HLT）、首选术语（PT）对痴呆进行分类和描述。在数据分析之前，首先统一药物的通用名称。然后通过报告编码、性别、国家等信息来解决不良事件报告重复的问题，最后使用 RStudio 4.3.2 对数据进行整理、提取、分析、图表绘制。

1.2 数据挖掘算法

基于表 1 经典四格表，计算目标不良事件的报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、信息成分（IC）。ROR、PRR、IC 越大，说明不良事件信号越强，药物与不良事件之间统计学关系越强[7-8]。使用 ROR 时，当 $a \geqslant 3$、ROR 的 95%置信区间（CI）下限＞1 时，提示生成一个阳性不良事件信号。使用 PRR 时，当 $a \geqslant 3$、PRR≥2，$\chi^2 \geqslant 4$ 时，提示生成一个阳性不良事件信号。使用 IC 时，当 IC 的 95%置信区间（IC_{025}）＞0 时表示生成一个阳性不良事件信号[9-11]。在本研究中，只要不良事件至少被上述 3 种检测方法的 2 种检测到，提示为特定药物相关的不良事件。

表 1 第 3 代 AIs 不良事件信号四格表

Table 1 Four-cell table of adverse event signals of third-generation aromatase inhibitors

药物种类	痴呆不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
第 3 代 AIs	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

1.3 发病时间（TTO）分析

本研究中将 FAERS 数据库中与第 3 代 AIs 相关痴呆的起效时间（TTO）定义为 DEMO 文件中不良事件发生日期（EVENT_DT）和 THER 文件中报告的给药开始日期（START_DT）之间的时间段。排除缺失日期或不完整的病例，以及异常值和异常情况病例，以提高 TTO 分析的准确性和可靠性。对收集的数据集进行了拟合优度检验，采用韦伯、对数正态、伽玛和指数分布参数模型进行比较，以选择最适合 TTO 分析的模型，有效地识别和估计不良事件风险发生率随时间的波动[12]。分布参数检验由尺度（α）和形状（β）参数定义，形状参数 β 是本研究的主要关注点。当 β 小于 1，且其 95%CI 也低于 1 时，不良事件风险被认为会随时间降低，表示为早期失败型曲线。如果 β 约

等于 1，且其 95%CI 包括值 1，则不良事件风险被视为随时间持续存在，表示为随机失败型曲线。如果 β 大于 1，且其 95%CI 不包括值 1，则不良事件风险被视为随时间增加，表示为磨损型故障曲线。

2　结果

2.1　第 3 代 AIs 相关痴呆报告的数据提取结果

FAERS/JADER/CVARD 数据库自建库以来共收到 58 962 855 例不良事件报告，经过检索、去重、检测后，检索到第 3 代 AIs 的不良事件总数 61 471 例，最终纳入痴呆不良事件报告数 44 例。其中在 FAERS 数据库检索到 36 例，JADER 数据检索库 4 例，CVARD 数据库检索 4 例（包括来曲唑 4 例、阿那曲唑 19 例、依西美坦 21 例）。图 1 显示了筛选的详细过程。

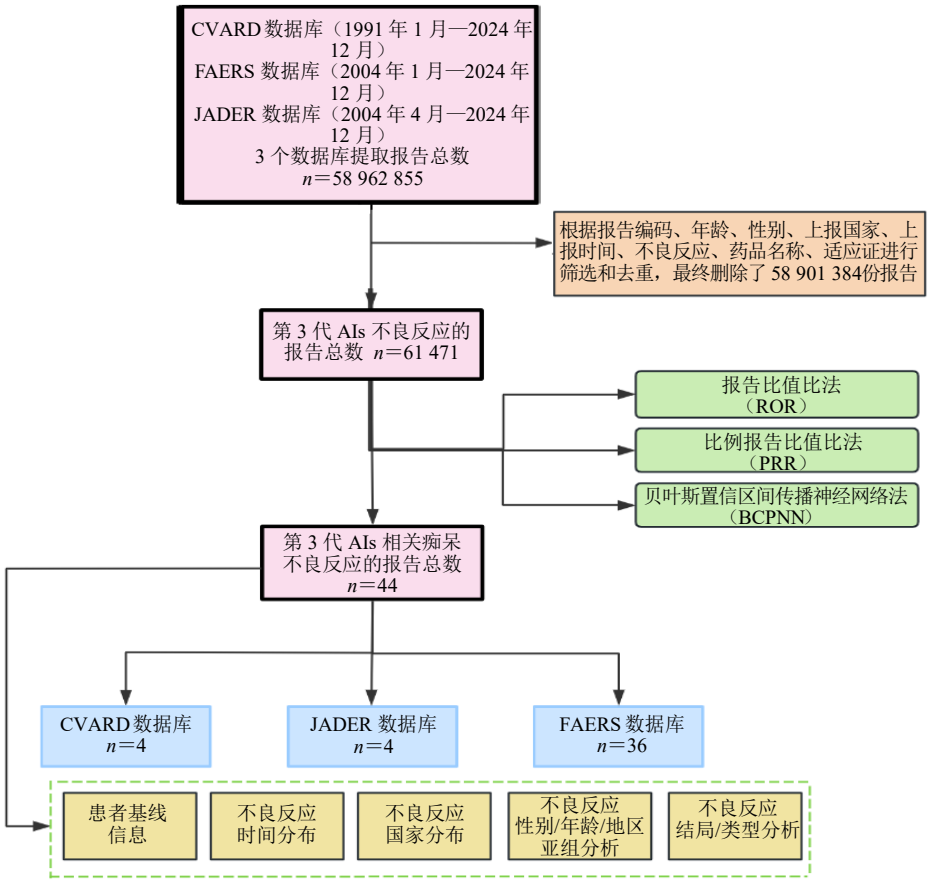

图 1　筛选第 3 代 AIs 诱发痴呆报告的线路图

Fig. 1　Circuit diagram for screening reports of third-generation AIs-induced dementia

2.2　第 3 代 AIs 相关痴呆上报患者的基本信息

根据使用第 3 代的 3 种 AIs 后发生痴呆患者的人口学统计信息，在含有用药者年龄报告中，60～69 岁人口占比最高；美国和英国上报数量最多（均为 15 例），上报者最多的是消费者（17 例），其次是医生（11 例），最终结局除其他外，最多的是导致残疾（8 例），2013 年上报的第 3 代 AIs 诱发痴呆相关不良事件最多，见表 2，图 2 显示了相关报告发生年份，图 3 显示了相关报告的国家分布。

2.3　第 3 代 AIs 相关痴呆信号挖掘结果

表 3 列出了第 3 代 AIs 诱发痴呆的统计数据，痴呆在 3 个数据库中被检测到与依西美坦和来曲唑有统计学关联，阿尔茨海默病型痴呆在 FAERS 数据库中被检测到与阿那曲唑有统计学关联，并且在 FAERS 数据库中阿那曲唑诱发的阿尔茨海默病型痴呆（ROR＝2.36）风险大于依西美坦诱发痴呆（ROR＝1.72）的风险。图 4～5 绘制了火山图分析 FAERS/CVARD/JADER 数据库中第 3 代 AIs 与痴呆和其他不良事件的关系，横轴取 lgROR 值为刻度，纵轴取−lg$P$ 为刻度，表示经过 Fisher 精确检验和 Bonferroni 校正后的 P 值，当 P＝0.05，−lg$P$≈1.3，纵坐标越大于 1.3，表示差异越显著。圆点的颜色表示病例报告数，颜色越红报告的数量越多，图中虚线上方的不良反应表示具有显著的信号强度和差异。

表 2 第 3 代 AIs 诱发痴呆患者信息

Table 2 Information of patients with dementia induced by third-generation AIs

项目		报告数			
		来曲唑（n=4）	阿那曲唑（n=19）	依西美坦（n=21）	总数（n=44）
年龄	50～<60 岁	0	1	0	1
	≥60～<70 岁	0	12	3	15
	≥70～<80 岁	0	2	6	8
	≥80 岁	1	4	6	11
	未知	3	0	6	9
上报国家	美国	0	3	12	15
	英国	0	13	2	15
	日本	4	0	1	5
	加拿大	0	0	5	5
	巴西	0	3	1	4
报告者	药剂师	2	1	2	5
	医师	1	10	0	11
	消费者	0	6	11	17
	其他健康专家	1	2	5	8
	未知	0	0	3	3
结局	其他	0	10	16	26
	残疾	0	4	4	8
	不确定	4	2	0	6
	死亡	0	1	1	2
	住院或住院时间延长	0	2	0	2

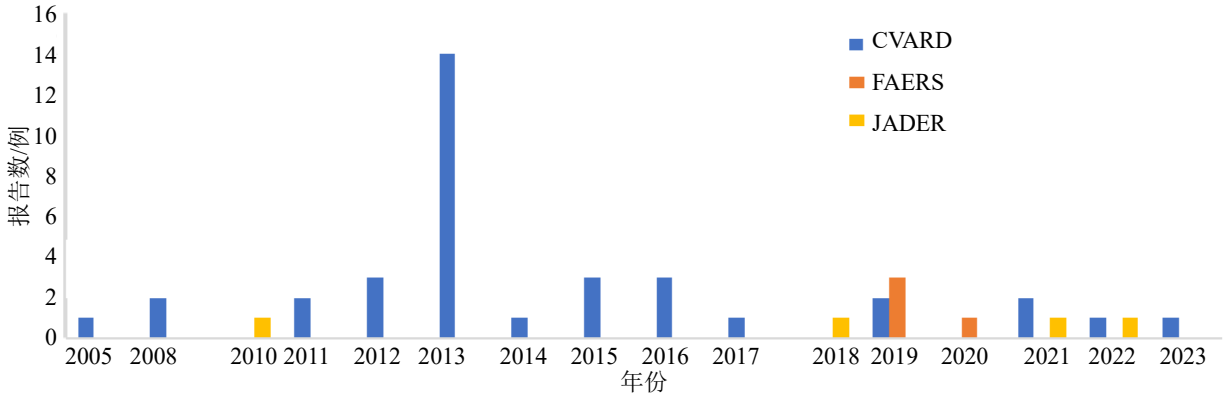

图 2 第 3 代 AIs 诱发痴呆报告的时间分布

Fig. 2 Time distribution of reports of dementia induced by third-generation AIs

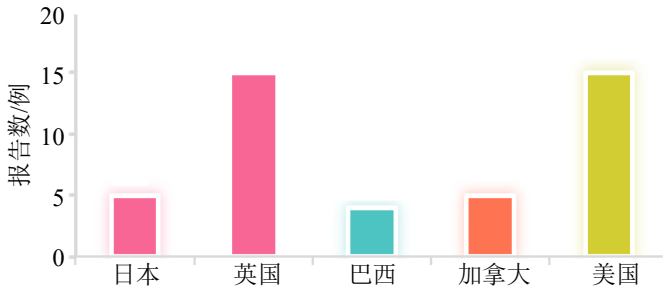

图 3 第 3 代 AIs 诱发痴呆报告的国家分布情况

Fig. 3 National distribution of reports of third-generation AIs-induced dementia

表 3　FAERS/CVARD/JADER 数据库中第 3 代 AIs 诱发痴呆的信号检测

Table 3　Signal detection of third-generation AIs-induced dementia in FAERS/CVARD/JADER database

数据库	AIs	PT	报告数量	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	IC（IC_{025}）
FAERS	阿那曲唑	阿尔茨海默病型痴呆	19	2.36（1.50～3.69）*	2.35（14.78）*	1.23（0.59）*
	依西美坦	痴呆	17	1.72（1.07～2.77）*	1.72（5.14）	0.78（0.10）*
CVARD	依西美坦	痴呆	4	4.85（1.82～12.95）*	4.85（12.17）*	2.27（0.60）*
JADER	来曲唑	痴呆	4	2.72（1.02～7.26）*	2.71（4.32）*	1.44（0.23）

*-检测到不良事件的风险信号。

*-Risk signals detected for adverse events.

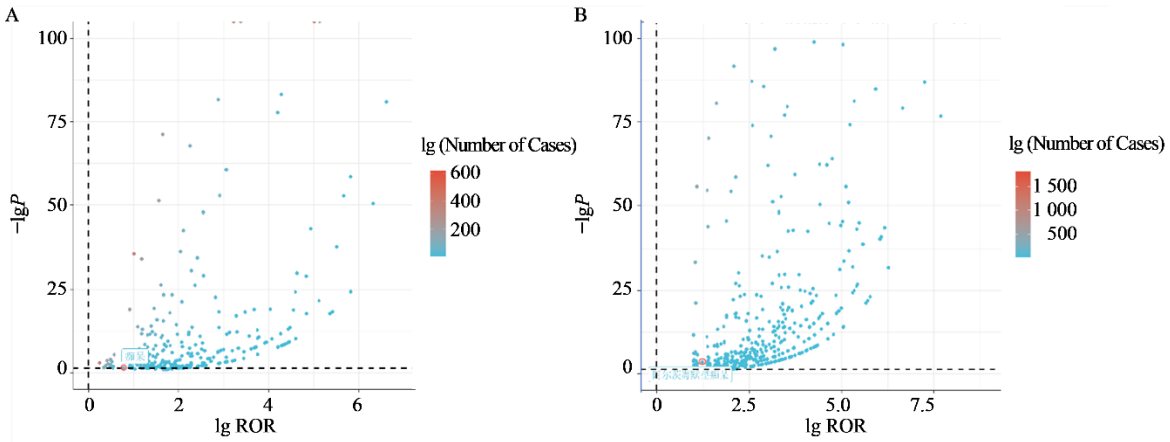

图 4　FAERS 数据库中阿那曲唑（A）和依西美坦（B）相关痴呆的 lgROR 的火山图

Fig. 4　Volcanic map of lgROR for anastrozole (A) and exemestane (B) associated dementia in FAERS database

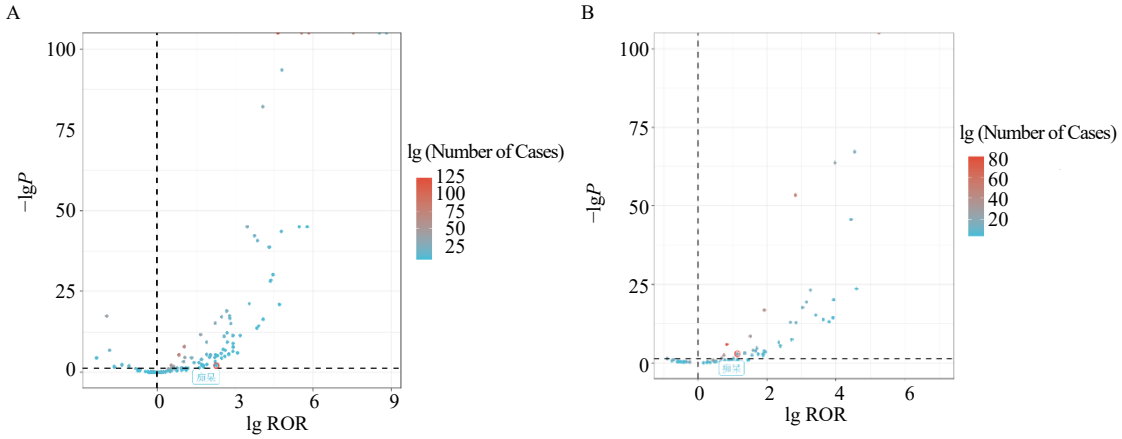

图 5　CVARD 数据库中依西美坦（A）和 JADER 数据库中来曲唑（B）相关痴呆的 lgROR 的火山图

Fig. 5　Volcanic map of lgROR for dementia related to exemestane (A) from CVARD database and letrozole (B) from JADER database

2.4　第 3 代 AIs 相关痴呆的诱发时间分析

在 FAERS 数据库中第 3 代 AIs 一共检索到 11 例含有痴呆诱发时间的报告。分析发现使用第 3 代 AIs 后绝大多数在 1～3 年发生痴呆不良事件（8 例，72.8%），诱发该不良事件年数的均值［最小值，最大值］为 2.82［1，5］，见图 6。拟合优度检验结果表明（表 4），韦伯分布模型最适合描述第 3 代 AIs 相关痴呆 TTO 数据的模型。韦伯分布检验结果显示第 3 代 AIs 相关的痴呆有 11 例，不良事件诱发时间平均值（最小值，最大值）为 2.82 d（1 d，5 d），α 为 3.18，其 95% CI 为 2.12～4.25；β 为 1.86，其 95%CI 为 1.05～2.77，表示不良事件在长期用药后才更有可能发生，为磨损故障型曲线。生存分析图中 3 种 AIs 诱发痴呆的累积时间有显著差

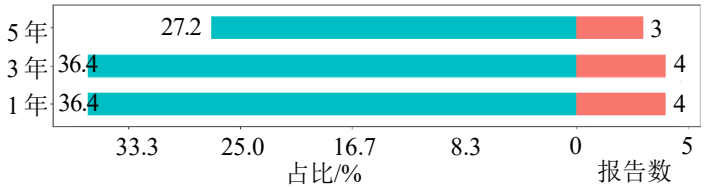

图 6 FAERS/CVARD/JADER 数据库中第 3 代 AIs 诱发痴呆时间分布

Fig. 6 Time of dementia induced by third-generation AIs in FAERS/CVARD/JADER database

表 4 4 种参数分布模型拟合优度性能检验

Table 4 Performance test of goodness-of-fit among four parametric distribution models

模型名称	AICc	BIC	−2*lg L(β)	模型选择结果
韦伯分布模型	41.35	44.65	39.85	韦伯分布模型表现出最小的 AICc 和 −2*lg L(β)，表明拟合效果良好
对数正态分布模型	42.19	45.49	40.69	
伽玛分布模型	41.65	44.95	40.15	
指数分布模型	45.24	47.19	44.79	

AICc、BIC 和−2*lg L(β)是 JMP Pro® 16 版（SAS 研究所，美国北卡罗来纳州卡里）中拟合优度的指标，更多含义请参阅（https://community.jmp.com/t5/Statistical-Thinking-for/Variable-Selection-in-Generalized-Regression/ta-p/272012）。

AICc、BIC and −2*lg L(β) are indicators of goodness of fit in JMP Pro® 16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), for further details, please see (https://community.jmp.com/t5/Statistical-Thinking-for/Variable-Selection-in-Generalized-Regression/ta-p/272012).

异（P=0.003 2），见图 7。

2.5 第 3 代 AIs 相关痴呆报告的年龄和地区亚组分析

针对 FAERS/CVARD/JADER 数据库中 44 例第 3 代 AIs 诱发痴呆的报告，使用 ROR 值进行亚组分析，结果显示 60～69 岁的患者上报例数最多（13 例），ROR 值也最大（7.48），说明患痴呆的风险更高。根据上报地区进行分层研究显示，虽然英国和美国均上报例数最多（15 例），但英国患者（ROR=18.88）较美国患者（ROR=3.28）使用第 3 代 AIs 后更易发生痴呆不良事件。见图 8。

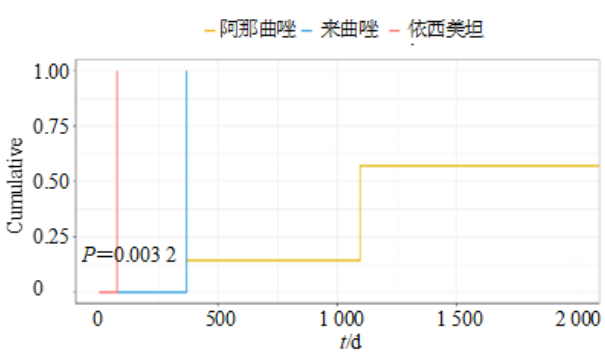

图 7 FAERS/CVARD/JADER 数据库中第 3 代 AIs 诱发痴呆的生存分析图

Fig. 7 Survival analysis of third-generation AIs-induced dementia from FAERS/CVARD/JADER databases

3 讨论

3.1 主要研究发现与价值

本研究首次整合 FAERS、JADER 和 CVARD 3

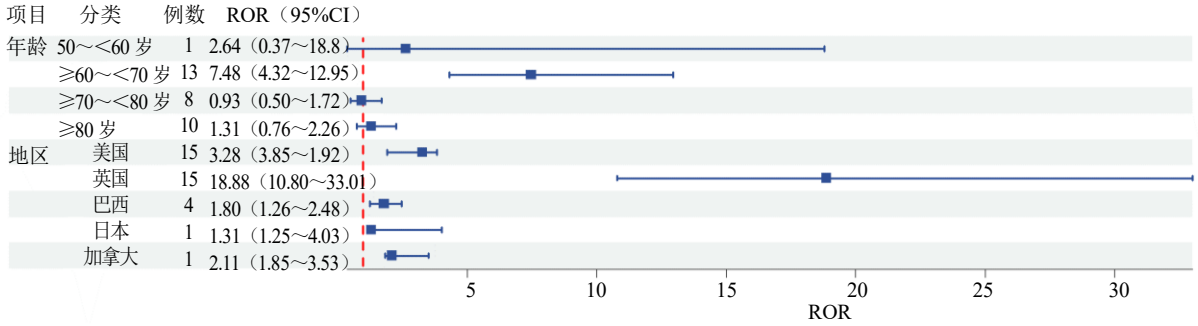

图 8 FAERS 数据库中第 3 代 AIs 诱发痴呆的年龄和地区亚组分析森林图

Fig. 8 Forest map for age and region subgroup analysis of third-generation AIs-induced dementia from FAERS database

个国际药物警戒数据库的数据，对第 3 代 AIs 与痴呆的关联进行了系统性分析。

主要研究发现包括：（1）多数据库验证的关联信号：在 3 个独立数据库中均检测到第 3 代 AIs（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）与痴呆的显著阳性信号（ROR/PRR/IC 满足标准），证实了这种关联的跨数据库一致性，增强了发现的稳健性。特别值得注意的是，FAERS 数据显示阿那曲唑与阿尔茨海默病型痴呆的关联强度（ROR＝2.36）高于依西美坦与痴呆的关联（ROR＝1.72）。（2）时间风险特征明确：首次通过严格的拟合优度检验确定韦伯分布是描述第 3 代 AIs 相关痴呆 TTO 的最佳模型。韦伯分布分析（β＝1.86＞1，95%CI：1.05～2.77）明确揭示其风险随用药时间延长而增加的“磨损型”特征，与 72.8%病例发生在用药 1～3 年的观察高度吻合。这为临床长期用药患者的认知监测提供了关键时间窗提示。（3）高危人群识别：亚组分析清晰指出 60～69 岁年龄段患者（ROR＝7.48）和英国地区患者（ROR＝18.88）具有更高的风险信号强度。年龄亚组结果与雌激素缺乏对老年认知影响增大的生物学预期一致。地区差异（特别是英国的高信号）则提示可能存在遗传、环境、医疗实践或报告偏倚等因素的影响，值得进一步探究。（4）人口学特征描述：详细报告了 44 例 AIs 相关痴呆病例的人口统计学特征（年龄、地域、报告者、结局、年份分布），填补了该领域真实世界数据的空白。

主要研究价值包括：（1）提供新的安全警示：这是中国研究者首次基于多国数据库系统报道第 3 代 AIs 与痴呆（尤其阿尔茨海默病型）的潜在关联信号，且目前相关风险未在药品说明书中充分记载，对临床实践具有重要警示意义。（2）方法学严谨性提升：通过详述多源数据清洗流程和应用拟合优度检验筛选最优 TTO 模型，显著增强了数据质量和结果可靠性。（3）指导个体化治疗与监测：发现的“磨损型”时间风险模式及 60～69 岁高危人群特征，为临床医生制定个体化治疗方案，如高风险人群选择替代药物如他莫昔芬的考量，认知监测策略（尤其关注用药 1～3 年及老年患者）提供了基于证据的参考。

3.2　第 3 代 AIs 诱发痴呆的相关研究和潜在机制

因 AIs 可减少睾酮合成雌二醇，所以在绝经后妇女乳腺癌的治疗中被广泛使用，其显著改善了患者的生存预后，但长期使用的安全性问题（尤其是认知功能下降或痴呆风险）逐渐成为研究热点[13]。在人脑中，芳香化酶在颞叶和额叶大脑区域特别高，这些区域通常与学习、记忆和感觉处理以及多巴胺能活动有关。2006 年美国医学杂志的一项研究确定了性类固醇激素基因多态性与女性认知功能之间的重要关系，这些关系强烈表明与女性性类固醇激素和认知相关的基因的单核苷酸多态性（SNP）有关，具有芳香化酶基因 SNP（即 CYP19rs936306CC 基因型）的受试者在重复回忆记忆测试中的得分明显较低[14]。同时雌二醇对整个生命周期的大脑发育和功能有各种各样的影响，包括促进各种认知能力的发展和维持[15-16]。Nelson[17]的研究显示，雌二醇可能是某些类型的认知反应的主要介质，一些与物体识别相关的反应、空间学习和记忆可能依赖于神经和中枢雌二醇的合成。近年来已经有研究报道乳腺癌患者接受 AIs 治疗最容易导致健忘，其次是注意力不集中、脱发和四肢麻木/刺痛[18]。还有 1 项对 911 例接受各种 AIs 治疗的乳腺癌患者与对照组女性的荟萃分析进一步显示，接受治疗的患者表现出言语学习和记忆障碍[19]。

结合本研究发现的“磨损型”时间风险特征，即风险随用药时间累积而增加，表明 AIs 对认知功能的影响可能是一个渐进的、累积性的过程，而非急性事件，长期雌激素剥夺对神经系统的累积性负面影响可能是关键机制。这一发病模式与雌激素在中枢神经系统中的神经保护作用机制相符。AIs 通过抑制芳香化酶活性，显著降低体内雌二醇水平。而雌二醇对维持神经元存活、突触可塑性以及海马体等记忆相关脑区的功能至关重要。长期药物暴露导致的雌激素剥夺，可能逐步削弱大脑的认知储备，最终达到临床可诊断的痴呆阈值。

基于本研究的发现，建议对长期使用 AIs 的患者，特别是 60 岁以上或存在其他认知风险因素的患者，采取以下方法预防痴呆不良事件：（1）对高危患者［如携带人体载脂蛋白 E（APOE）ε4 等位基因、已有轻度认知损害或脑血管病史］，需权衡第 3 代 AIs 的生存获益与潜在神经毒性，必要时考虑替代方案（如他莫昔芬）；（2）建议长期使用第 3 代 AIs 的患者定期接受认知功能筛查（如 MoCA、神经心理学测试），结合影像学生物标志物（如海马萎缩、Aβ-PET）评估神经退行性变风险；（3）探索选择性雌激素受体调节剂（SERMs）或局部雌激素补充（如经鼻给药）能否逆转第 3 代

AIs 的神经毒性，同时避免促癌风险。

3.3 研究局限性

本研究可能存在的局限性：（1）本研究纳入的样本还需进一步扩大，扩展到更多不同种族人群的能力。（2）本研究在 FAERS 数据库中提取到 1 例日本和 1 例加拿大的报告，可能和 JADER/CVARD 数据库中的 8 例报告有重叠，由于不同的数据库由不同的部分组成，无法直接合并去重，但基于各个数据库报告例数所计算得到的 ROR 或 PRR 或 IC 都显示阳性结果，因此也能够证明药物和不良事件之间存在关联。（3）虽然 ROR 和 PRR 法灵敏度高，计算方法简单，但在特定条件下易出现假阳性，比例失衡法计算所得到的不良事件信号表示目标药物与目标不良事件在统计学上有关联，而非生物学关联，其关联性还需进一步的临床研究评估加以证实。（4）FAERS 数据库和 JADER 数据库自 2004 年开始对外公开，因此缺失部分 2004 年之前患者使用第 3 代 AIs 诱发痴呆征的报告。

通过对 FAERS、JADER 和 CVARD 3 个国家药物警戒数据库的整合分析，本研究发现第 3 代 AIs（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）的使用与痴呆不良事件之间存在统计学关联信号。分析揭示了痴呆风险随用药时间延长而增加，并识别出 60～69 岁患者及英国患者风险信号更强。这些发现提示临床医生，特别是面对需要长期 AIs 治疗的老年乳腺癌患者时，应充分评估潜在的认知功能下降及痴呆风险与治疗获益，加强用药期间的认知功能监测（尤其是在用药 1～3 年后）。虽然自发报告数据存在局限性，但本研究通过严格的数据质量控制，包括标准化清洗流程、TTO 模型拟合优度检验和多数据库验证，为 AIs 的这一潜在神经系统安全性问题提供了重要的真实世界证据，值得进一步开展针对性研究以阐明其机制和临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘韦伯. 妊娠期环境镉暴露通过降低胎盘源雌二醇水平损害胎脑及成年子代的认知功能 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
Liu W B. Environmental cadmium exposure during pregnancy impairs the cognitive function of fetal brain and adult offspring by reducing the level of placenta-derived estradiol [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022.

[2] Chang P K, Boridy S, McKinney R A, et al. Letrozole potentiates mitochondrial and dendritic spine impairments induced by β amyloid [J]. J Aging Res, 2013, 2013: 538979.

[3] Rosenfeld C S, Shay D A, Vieira-Potter V J. Cognitive effects of aromatase and possible role in memory disorders [J]. Front Endocrinol, 2018, 9: 610.

[4] Chiappini S, Vickers-Smith R, Guirguis A, et al. Pharmacovigilance signals of the opioid epidemic over 10 years: Data mining methods in the analysis of pharmacovigilance datasets collecting adverse drug reactions (ADRs) reported to EudraVigilance (EV) and the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(6): 675.

[5] Ide N, Sako K I, Takigawa M, et al. Risk and time-to-onset of acute kidney injury with vancomycin plus piperacillin-tazobactam combination: Analysis using JADER [J]. In Vivo, 2024, 38(3): 1436-1442.

[6] Maity T S, Longo C J. Adverse drug reactions in Canada (2009 — 2018): Insights from the Canada vigilance database [J]. Healthc Q, 2020, 23(1): 40-46.

[7] Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases [J]. Stat Methods Med Res, 2013, 22(1): 39-56.

[8] 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.

[9] Böhm R, von Hehn L, Herdegen T, et al. OpenVigil FDA - inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.

[10] 陈文戈, 李婵娟, 江静, 等. 基于 BCPNN 法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究 [J]. 计算机应用研究, 2009, 26(4): 1394-1397.
Chen W G, Li C J, Jiang J, et al. Research of signal detection and automatic warning technology for adverse drug reaction based on BCPNN method [J]. Appl Res Comput, 2009, 26(4): 1394-1397.

[11] van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3-10.

[12] Lou S Y, Cui Z W, Ou Y Y, et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with paliperidone palmitate: A real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases [J]. BMC Psychiatry, 2025,

25(1): 52.

[13] Semiglazov V F, Semiglazov V V, Dashyan G A, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Cancer, 2007, 110(2): 244-254.

[14] Kravitz H M, Meyer P M, Seeman T E, et al. Cognitive functioning and sex steroid hormone gene polymorphisms in women at midlife [J]. Am J Med, 2006, 119(9 Suppl 1): S94-S102.

[15] Li R N, Cui J, Shen Y. Brain sex matters: Estrogen in cognition and Alzheimer's disease [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 389(1/2): 13-21.

[16] Hara Y, Waters E M, McEwen B S, et al. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse [J]. Physiol Rev, 2015, 95(3): 785-807.

[17] Nelson B S, Black K L, Daniel J M. Circulating estradiol regulates brain-derived estradiol via actions at GnRH receptors to impact memory in ovariectomized rats [J]. eNeuro, 2016, doi: 10.1523/ENEURO.0321-16.2016.

[18] Gallicchio L, Calhoun C, Helzlsouer K. A prospective study of aromatase inhibitor therapy initiation and self-reported side effects [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(9): 2697-2705.

[19] Underwood E A, Rochon P A, Moineddin R, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: A meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 168(2): 299-310.

[责任编辑　刘东博]