

【 临床评价 】

基于美国 FAERS/加拿大 CVARD 数据库的他汀类药物与甲状腺不良事件的药物警戒研究

曹玉合¹, 肖亚平², 徐寅鹏³, 王云龙¹, 黄 鹂⁴, 徐才兵^{2*}

1. 南阳市第一人民医院 药学部, 河南 南阳 473001

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

4. 郑州市妇幼保健院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 借助加拿大药物警戒不良事件在线数据库(CVARD)和美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)挖掘和分析他汀类药物与甲状腺不良事件的关联性,为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 CVARD 数据库 1991 年 1 月—2024 年 6 月, FAERS 数据库 2004 年第一季度—2024 年第二季度期间接收到的他汀类药物相关的甲状腺不良事件的报告。采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)和贝叶斯置信区间传播神经网络法(BCPNN)检测他汀类药物的风险信号。**结果** 共检索到他汀类药物相关的甲状腺不良事件 253 例,其中阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀的报告数分别为 129、111、10、3 例;检测发现了阿托伐他汀相关的甲状腺癌、甲状腺肿和甲状腺疾病 3 个不良事件风险信号,瑞舒伐他汀相关的甲状腺肿、甲状腺疾病和促甲状腺激素升高 3 个风险信号,普伐他汀相关的甲状腺功能减退不良事件风险信号,氟伐他汀相关的自身免疫性甲状腺炎不良事件风险信号。在 FAERS 数据库中,氟伐他汀相关的自身免疫性甲状腺炎风险信号最高(ROR=23.074);在 CVARD 数据库中,普伐他汀相关的甲状腺功能减退风险信号最高(ROR=13.66)。检索发现甲状腺不良事件在用药后 31~90 d 内诱发的病例占比最大(65.4%),使用阿托伐他汀的女性患者表现出更高的甲状腺疾病、甲状腺肿和甲状腺癌风险信号,而使用瑞舒伐他汀的男性患者则更易出现甲状腺疾病、甲状腺肿和促甲状腺激素升高的风险信号。诱发甲状腺不良事件的阿托伐他汀和氟伐他汀的累积日剂量平均数和最大剂量均在我国药品说明书正常范围内,但是瑞舒伐他汀和普伐他汀相关累积日剂量均超过我国药品说明书最大剂量范围。**结论** 对 FAERS/CVARD 数据库的药物警戒分析显示,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和氟伐他汀与甲状腺不良事件的风险存在一定关联。

关键词: 他汀类药物; 甲状腺不良事件; CVARD 数据库; FAERS 数据库; 阿托伐他汀; 瑞舒伐他汀; 普伐他汀; 氟伐他汀

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2253-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.019

Association of statins with thyroid adverse events: A pharmacovigilance study combining real-world and US FAERS/Canadian CVARD databases

CAO Yuhe¹, XIAO Yaping², XU Yinpeng³, WANG Yunlong¹, HUANG Li⁴, XU Caibing²

1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473001, 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

4. Department of Pharmacy, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To analyze the risk signals of thyroid adverse events associated with statins by mining the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database (CVARD) and the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide a reference for clinical safe drug use. **Methods** Reports on thyroid-related adverse events caused by statins

收稿日期: 2025-02-10

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82405004)

作者简介: 曹玉合, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 912599895@qq.com

*通信作者: 徐才兵, 男, 硕士, 药学部副主任, 研究方向为临床药学。E-mail: laolv123@sohu.com

received from January 1991 to June 2024 in the CVARD database and from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2024 in the FAERS database were collected. The reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) were used to detect the risk signals of the above drugs. **Results** A total of 253 statin related thyroid adverse events were retrieved, including 129, 111, 10 and 3 reports of atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin and fluvastatin, respectively. The test identified three adverse event risk signals for atorvastatin related thyroid cancer, goiter, and thyroid disease; three risk signals for rosuvastatin related goiter, thyroid disease, and thyrotropin elevation; and three risk signals for pravastatin related hypothyroidism. Risk signals for adverse events in autoimmune thyroiditis associated with fluvastatin. In the FAERS database, the risk signal of fluvastatin associated autoimmune thyroiditis was the highest (ROR = 23.074). In the CVARD database, pravastatin was associated with the highest hypothyroidism risk signal (ROR = 13.66). The largest proportion (65.4%) of adverse thyroid events were found to occur within 31—90 days of treatment. Women using atorvastatin showed higher risk signals for thyroid disease, goiter, and thyroid cancer, while men using rosuvastatin showed higher risk signals for thyroid disease, goiter, and elevated thyrotropin. The average and maximum cumulative daily dose of atorvastatin and fluvastatin were within the normal range of the drug label in China, but the cumulative daily dose related to rosuvastatin and pravastatin exceeded the maximum dose range of the drug label in China. **Conclusion** Pharmacovigilance analysis of FAERS/CVARD database showed that atorvastatin, rosuvastatin and fluvastatin were statistically associated with the risk of thyroid adverse events.

Key words: statins; thyroid adverse events; CVARD database; FAERS database; atorvastatin; rosuvastatin; pravastatin; fluvastatin

他汀类药物（阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀）是治疗高脂血症的主要药物。该类药物通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶，降低胆固醇合成，进而有效调节血脂水平，已成为心脑血管疾病一级和二级预防的核心药物^[1-2]。根据美国的 1 项调查研究显示，超过 3 500 万患者正在服用他汀类药物^[3]。鉴于他汀类药物在全球范围内的广泛使用和长期用药特点，即使是罕见的不良反应也可能对大量人群产生显著影响。既往关于他汀类药物的安全性研究主要集中在肌肉毒性（如肌痛、横纹肌溶解）和肝脏损伤等方面^[4]，而其对内分泌系统（尤其是甲状腺功能）的潜在影响尚未得到充分阐明。近年来的零星病例报告和观察性研究提示，他汀类药物可能对甲状腺产生不良影响^[5-7]。因此，深入研究他汀类药物对甲状腺功能的影响，对于全面评估其长期安全性具有重要意义。

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 [如加拿大药物警戒不良事件在线 (CVARD) 数据库；美国食品药品监督管理局 (FDA) 的药品不良事件报告系统 “FAERS” 数据库] 的数据挖掘，评估了药物临床使用的安全性^[8-9]。CVARD 数据库创建于 1965 年，是加拿大卫生部的上市后监测数据库，该数据库收集和评估加拿大市场药品的不良事件报告^[10]。FDA 的不良事件报告系统 FAERS 是一个公开可用的数据库，由卫生专业人员、制药商和其他人员自发报告不良事件，以促进药物上市后 FDA 对其进行药物

不良事件监测，减少各方面损失。本研究通过 CVARD 和 FAERS 数据库，对他汀类药物所引起的甲状腺相关不良事件进行信号挖掘和分析，以期为临床安全使用他汀类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于 CVARD 数据库和 FAERS 数据库。其中 CVARD 数据库提取 1991 年 1 月—2024 年 6 月他汀类药物相关甲状腺不良事件报告。FAERS 数据库提取 2004 年第一季度—2024 年第二季度期间他汀类药物相关甲状腺不良事件报告。根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, 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) 对甲状腺不良事件进行分类和描述。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

采用比例失衡法和贝叶斯置信区间传播神经网络法 (BCPNN) 检测他汀类药物相关甲状腺不良事件信号，BCPNN 法使用信息成分 (IC) 作为比例失衡的一个度量，来衡量药物与不良事件之间的关联程度。统计指标为报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR)、IC。当目标不良事件的 ROR、PRR、IC 越大，不良事件信号越强，说明目标药物与目标不良事件之间统计学关系越强^[11]。使用四格表进行

计算(表 1)^[12-14]。当 $A \geq 3$ 、ROR 的 95% 置信区间(CI) 下限 > 1 时, 提示生成一个阳性不良事件风险信号^[15-16]。当 $A \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 时, 提示生成一个阳性不良事件风险信号。使用 IC_{025} 指标进行 IC 算法的信号检测, IC_{025} 指标是 IC 95% 双侧置信区间的下限, 当 $IC_{025} > 0$ 时表示生成一个阳性不良事件风险信号。每种算法在不同情况下都有自己的优缺点, 但没有一种算法能在所有方面比其他算法都要好^[17]。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, 提示为他汀类药物相关甲状腺不良事件风险信号。

2 结果

2.1 数据提取结果

从 FAERS 和 CVARD 数据库中经过检索、去重、检测后, 提取到他汀类药物 175 255 例不良事件报告, 最后得到 253 例他汀类药物相关的甲状腺不良事件报告, 其中阿托伐他汀 129 例、瑞舒伐他汀 111 例、普伐他汀 10 例、氟伐他汀 3 例。筛选过程见图 1。

表 1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Four-grid table for ratio imbalance measurement

药物	甲状腺不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
他汀类药物	A	B	$A+B$
其他药物	C	D	$C+D$
合计	$A+C$	$B+D$	$A+B+C+D=N$

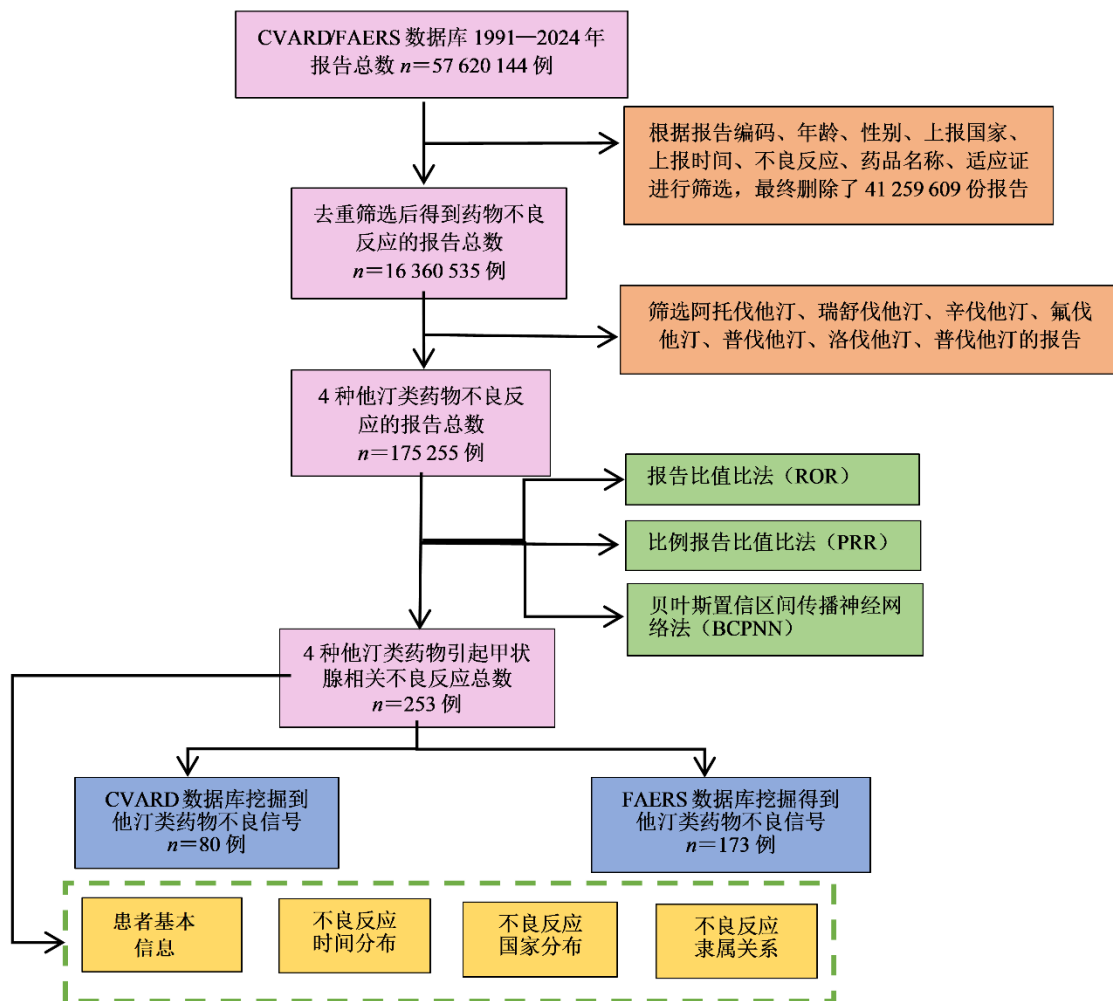


图 1 筛选他汀类药物相关甲状腺不良事件相关报告流程

Fig. 1 Screening process for reporting statin-related adverse thyroid events

2.2 上报患者的基本信息

检索发现女性患者（193 例）上报例数远高于男性患者（52 例）；60~79 岁上报例数最高（94 例）；患者年龄的平均数（中位数）为 62.2

岁（61 岁）；报告年限方面，2012 年报告病例数最多（31 例），整体报告趋势趋于上升；上报地区排名前 3 的国家是美国、加拿大和奥地利。见表 2 和图 2、3。

表 2 他汀类药物相关甲状腺不良事件报告患者信息

Table 2 Patient information for reporting statin-related thyroid adverse events

人口学特征	阿托伐他汀 (n=129)	瑞舒伐他汀 (n=111)	氟伐他汀 (n=3)	普伐他汀 (n=3)	总数 (n=253)
性别/例					
男性	19	33	0	0	52
女性	107	73	3	10	193
缺失	3	5	0	0	8
年龄均值/岁	63.6	60.8	39.5	65.3	62.2
年龄中位数(范围)/岁	62.0 (42~85)	58.0 (40~78)	39.5 (23~56)	69.0 (56~71)	61.0 (23~85)
年龄分组					
<18 岁	0	0	0	0	0
[18~59] 岁	35	49	2	3	89
(59~80) 岁	49	38	0	7	94
≥80 岁	8	0	0	0	8
缺失	37	24	1	0	62

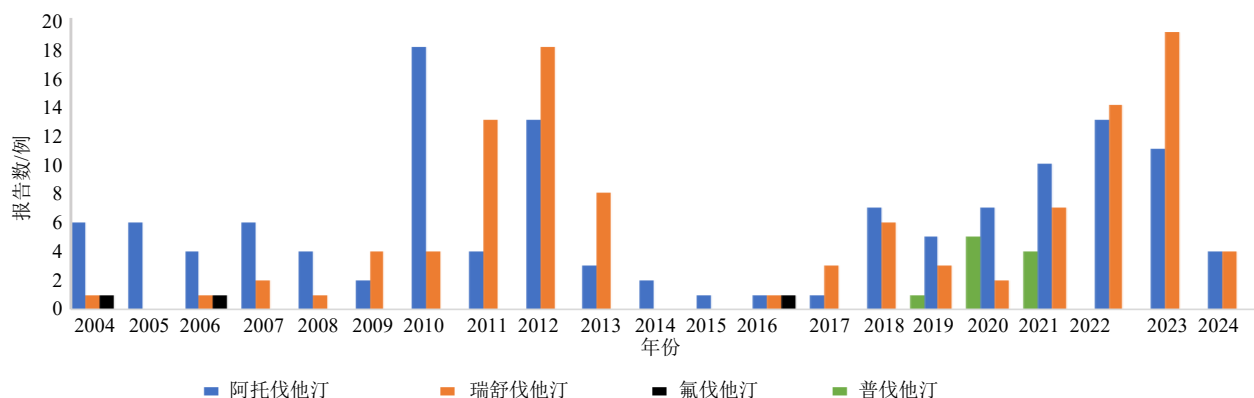


图 2 他汀类药物相关甲状腺不良事件报告的时间分布图

Fig. 2 Time distribution of reports of statin-related thyroid adverse events

2.3 甲状腺不良事件风险信号挖掘

本研究通过 ROR、PRR、IC 3 种方法检测到 4 种他汀类药物相关的 6 种甲状腺不良事件风险信号，其中检测发现了阿托伐他汀相关的甲状腺癌、甲状腺肿和甲状腺疾病 3 个不良事件风险信号，瑞舒伐他汀相关的甲状腺肿、甲状腺疾病和促甲状腺激素升高 3 个风险信号。FAERS 数据库里的 3 种他汀类药物相关的 5 个甲状腺不良事件风险信号中，氟伐他汀相关自身免疫性甲状腺炎风险信号最高（ROR=23.074），瑞舒伐他汀相较于阿托伐他汀，甲状腺肿和甲状腺疾病的风险信号更高；CVARD 数据库里 3 种他汀类药物相关的 3 个甲状腺不良事件风险信号中，普伐他汀相关

甲状腺功能减退风险信号最高（ROR=13.66），阿托伐他汀相较于瑞舒伐他汀，甲状腺疾病的风险信号更高，见表 3。图 4 提供了 FAERS 数据库中他汀类药物引起的甲状腺相关不良反应 ROR 值的热图。

2.4 甲状腺不良事件的火山图、诱发时间和隶属关系

以 $\lg ROR$ 值为横坐标， $-\lg P$ 为纵坐标，绘制他汀类药物相关甲状腺不良事件的火山图。当 $P=0.05$ 时， $-\lg P \approx 1.3$ ，纵坐标值越大，表示差异越显著。图中圆点的颜色代表病例报告数量，颜色越红，表示报告数量越多。如图 5 和 6 所示，所有甲状腺相关不良事件的数据点均位于虚线（1.3）上方，表明在 2 个数据库中检索到的甲状腺不良事件均具有

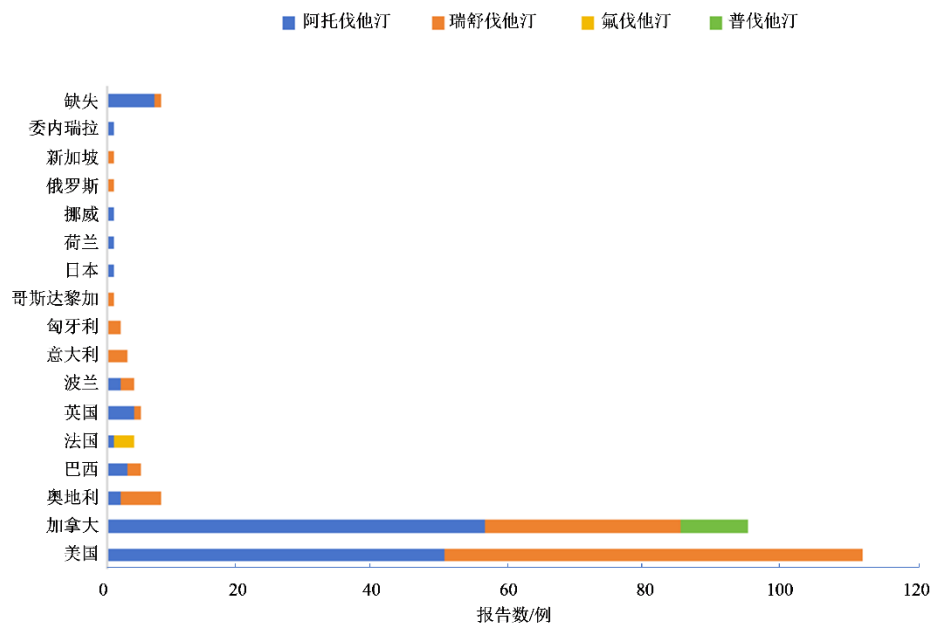


图 3 他汀类药物相关甲状腺不良事件报告的国家分布情况
Fig. 3 National distribution of reports of statin-related thyroid adverse events

表 3 CVARD 数据库和 FAERS 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件信号检测

Table 3 Signal detection of statin-related thyroid adverse events in the CVARD and FAERS databases					
药物	PT	报告数量	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
FAERS 数据库					
阿托伐他汀	甲状腺癌	4	12.238 (4.493, 33.335)*	12.237 (29.43)*	3.554 (−0.649)
	甲状腺肿	15	2.009 (1.209, 3.34)*	2.009 (6.575)*	1.001 (−0.666)
	甲状腺疾病	61	2.033 (1.58, 2.616)*	2.032 (30.719)*	1.017 (1.862)*
瑞舒伐他汀	甲状腺肿	11	2.444 (1.351, 4.421)*	2.443 (7.946)*	1.284 (−0.383)
	甲状腺疾病	53	2.934 (2.239, 3.845)*	2.93 (65.094)*	1.545 (−0.121)
	促甲状腺激素升高	26	2.738 (1.862, 4.027)*	2.737 (26.788)*	1.447 (−0.219)
氟伐他汀	自身免疫性甲状腺炎	3	23.074 (7.421, 71.747)*	23.000 (42.98)*	4.521 (2.851)*
CVARD 数据库					
阿托伐他汀	甲状腺疾病	43	7.50 (5.52~10.2)*	7.49 (230.57)*	2.85 (1.18)*
	甲状腺癌	6	7.25 (3.19~16.44)*	7.24 (30.82)*	2.80 (1.11)*
瑞舒伐他汀	甲状腺疾病	21	3.55 (2.3~5.47)*	3.55 (37.57)*	1.80 (0.13)*
普伐他汀	甲状腺功能减退	10	13.66 (7.33~25.49)*	13.60 (116.01)*	3.76 (2.09)*

*检测到不良事件的风险信号。
*Risk signals of adverse events have been detected.

显著的信号强度和统计学差异。

共检索到 26 例明确标注有他汀类药物诱发甲状腺不良事件的用药时间报告。其中，65.4% (17/26) 的病例显示，甲状腺不良事件多发生在用药后 31~90 d 内，提示该时间段内用药应注意监测，见图 7。

依据 MedDRA 25 PT，绘制了甲状腺不良事件与其他等级的隶属关系，见图 8。

2.5 甲状腺不良事件的性别亚组分析

亚组分析结果表明，不同他汀类药物与甲状腺相关不良事件的风险信号存在性别差异。使用阿托伐他汀的女性患者表现出更高的甲状腺疾病、甲状腺肿和甲状腺癌风险信号；而使用瑞舒伐他汀的男性患者则更易出现甲状腺疾病、甲状腺肿和促甲状腺激素升高的风险信号。此外，在氟伐他汀使用者中，3 例自身免疫性甲状腺炎病例均为女性。见图 9。

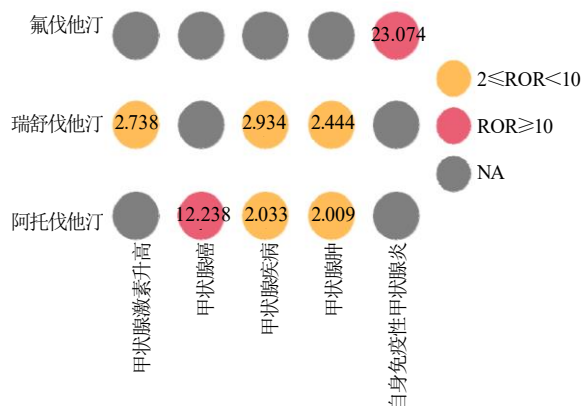


图 4 FAERS 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件 ROR 值的热图

Fig. 4 Heat map of ROR values for statin-related thyroid adverse events in the FAERS database

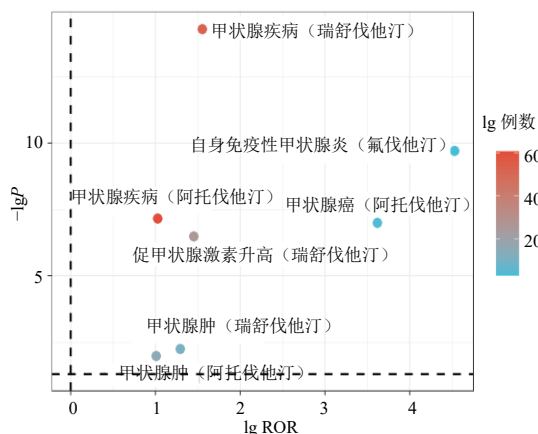


图 5 FAERS 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件 lgROR 的火山图

Fig. 5 Volcano plot of lgROR of statin-related thyroid adverse events in the FAERS database

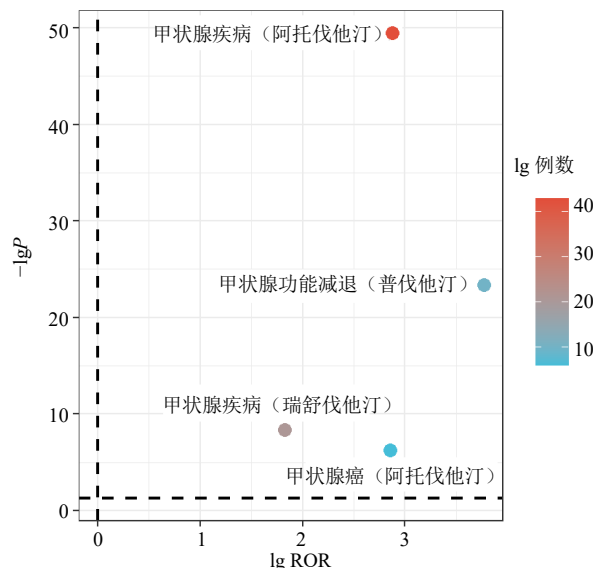


图 6 CVARD 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件 lgROR 的火山图

Fig. 6 Volcano plot of lgROR of statin-related thyroid adverse events in the CVARD database

2.6 他汀类药物相关甲状腺不良事件的累积日剂量分析

他汀类药物相关甲状腺不良事件 126 例报告显示, 阿托伐他汀和氟伐他汀的累积日剂量平均数和最大剂量均在我国药品说明书正常范围内, 但是瑞舒伐他汀相关的甲状腺肿的剂量平均数为 33.3 mg, 最大剂量为 40 mg, 相关的促甲状腺激素升高的剂量平均数为 23.1 mg, 最大剂量为 40 mg, 均超过我国药品说明书最大剂量 20 mg 范围。普伐他汀相关的甲状腺功能减退剂量平均数为 56.7 mg, 最大剂量为 80 mg, 均超过我国药品说明书最大剂量 40 mg 范围。见表 4。

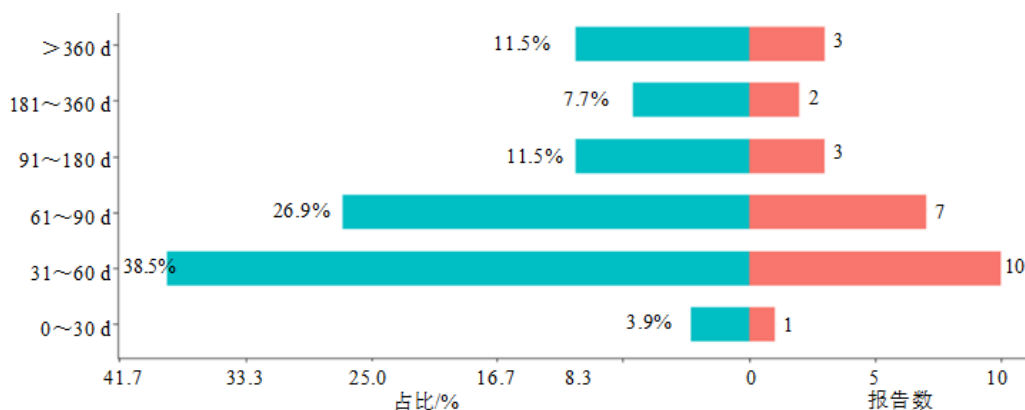


图 7 CVARD 和 FAERS 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件的诱发时间图

Fig. 7 Diagram of the onset time of statin-related thyroid adverse events in the CVARD and FAERS databases

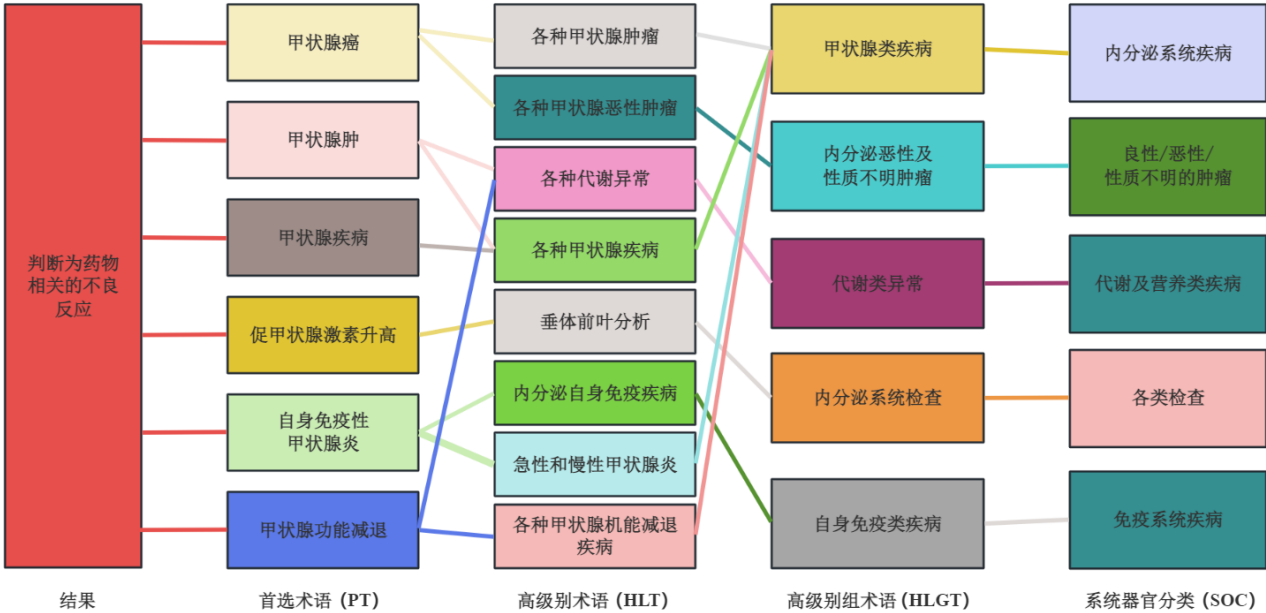


图 8 甲状腺不良事件的判定结果以及其他等级的隶属关系

Fig. 8 Determination results of thyroid adverse reactions and affiliation of other grades

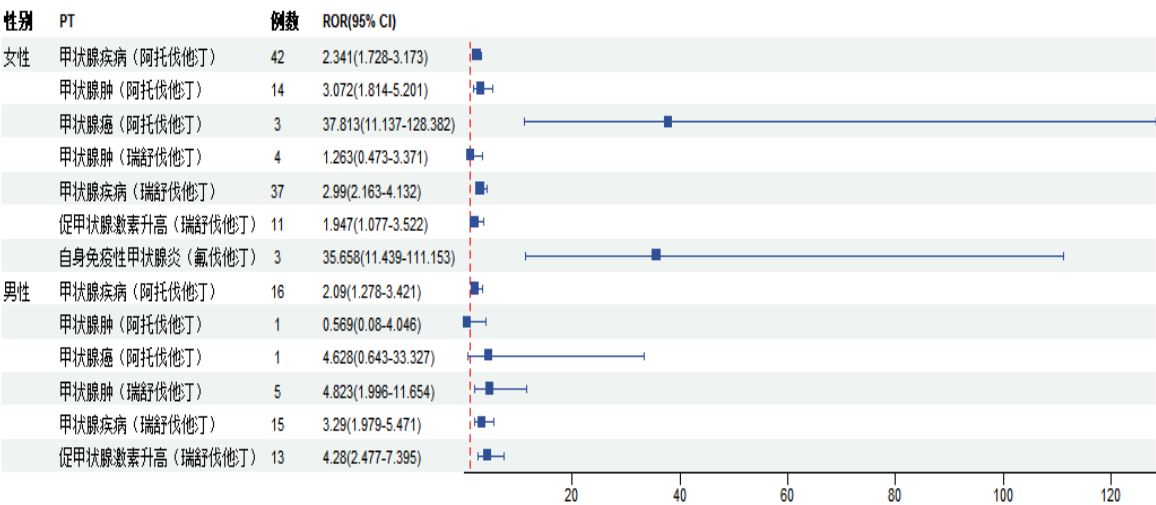


图 9 FAERS 数据库中他汀类药物相关甲状腺不良事件以性别进行亚组分析的森林图

Fig. 9 Forest plot of subgroup analysis of statin-related thyroid adverse events by gender in FAERS database

表 4 他汀类药物相关甲状腺不良事件的剂量

Table 4 Dosing for statin-associated thyroid adverse events

药物	PT	含有剂量的报告数量/例	剂量平均数/mg	剂量最小值/mg	剂量最大值/mg
阿托伐他汀	甲状腺癌	4	27.5	10	40
	甲状腺肿	9	14.5	10	40
	甲状腺疾病	75	16.6	10	60
瑞舒伐他汀	甲状腺肿	3	33.3	20	40
	甲状腺疾病	21	5.0	5	5
	促甲状腺激素升高	8	23.1	5	40
氟伐他汀	自身免疫性甲状腺炎	3	60.0	20	80
普伐他汀	甲状腺功能减退	3	56.7	10	80

3 讨论

3.1 本研究的价值

本研究是首次同时利用 CVARD 数据库和 FAERS 数据库,对他汀类药物相关甲状腺不良事件进行药物警戒分析,并取得了以下 5 个重要发现:(1)通过对 CVARD 和 FAERS 数据库进行数据挖掘,发现了 4 种他汀类药物可能与 6 种甲状腺不良事件存在统计学关联。该研究是在中国大陆首次报道,目前在我国药品不良事件监测中心年度报告和相关数据库中尚未检索到相关记录,且药品说明书中也未提及此类不良事件。这一发现可为临床研究提供重要的参考依据。(2)FAERS 数据库里的 3 种他汀类药物相关的 5 个甲状腺不良事件风险信号中,氟伐他汀相关的自身免疫性甲状腺炎风险信号最高,瑞舒伐他汀相较于阿托伐他汀,甲状腺肿和甲状腺疾病的风险信号更高;CVARD 数据库里的 3 种他汀类药物相关的 3 个甲状腺不良事件风险信号中,普伐他汀相关的甲状腺功能减退风险信号最高,阿托伐他汀相较于瑞舒伐他汀,甲状腺疾病的风险信号更高。(3)FAERS 数据库性别亚组分析显示,使用他汀类药物的女性引起甲状腺不良事件的占比远超男性患者,达到了 193 例(76.3%),使用阿托伐他汀的女性患者表现出更高的甲状腺疾病、甲状腺肿和甲状腺癌风险信号;而使用瑞舒伐他汀的男性患者则更易出现甲状腺疾病、甲状腺肿和促甲状腺激素升高的风险信号。(4)检索到他汀类药物诱发甲状腺不良事件多发生在用药后 31~90 d 内,且阿托伐他汀和氟伐他汀相关甲状腺不良事件的剂量均值和最大值均在我国药品说明书正常日剂量范围内,而瑞舒伐他汀和普伐他汀相关甲状腺不良事件的剂量均值和最大值超出我国药品说明书正常日剂量。(5)首次描述了他汀类药物相关甲状腺不良事件报告的人口统计学特征,包括性别、年龄、发生年份、国家。

3.2 他汀类药物相关甲状腺不良事件的相关研究和潜在机制

他汀类药物作为临床广泛应用的调脂药物,在心血管疾病的预防与治疗中发挥着关键作用。然而,随着其使用的日益普遍,关于他汀类药物潜在甲状腺不良事件的研究也不断深入。2015 年的 1 项研究显示定期服用他汀类药物与女性患甲状腺癌有一定的关系^[4]。2008 年, Friedman 等^[6]对 361 859 名他汀类药物使用者进行了 9 年的随访,发现服用

他汀类药物超过 5 年的男性患者患甲状腺癌的风险增加。2006 年,日本的 1 项研究^[7]发现,未确诊甲状腺功能减退患者在接受他汀类药物治疗后,甲状腺素水平降低了约 50%。

目前,关于他汀类药物诱发甲状腺不良事件的潜在机制,主要有以下 3 种可能的解释:(1)当人体内雌激素氧化代谢失衡,雌酮(E1)和雌二醇(E2)被细胞色素 P450 氧化为儿茶酚类雌激素,这些代谢物与 DNA 反应形成雌激素-DNA 复合物,如果雌激素-DNA 复合物中产生了致癌突变的嘌呤位点,可引发一系列导致甲状腺癌的事件^[18-20],如图 10 所示。(2)他汀类药物在较高剂量下会诱导甲状腺细胞凋亡,在较低剂量下会诱导甲状腺细胞分化,进而发生甲状腺相关不良事件^[21]。(3)动物模型研究表明,他汀类药物可诱导胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP-2) 蛋白的表达,而 SREBP-2 蛋白能够调节三碘甲状腺原氨酸(T3)与胆固醇之间的相互作用。这一机制提示, SREBP-2 蛋白可能是他汀类药物诱发甲状腺相关不良事件的作用靶点之一^[22]。

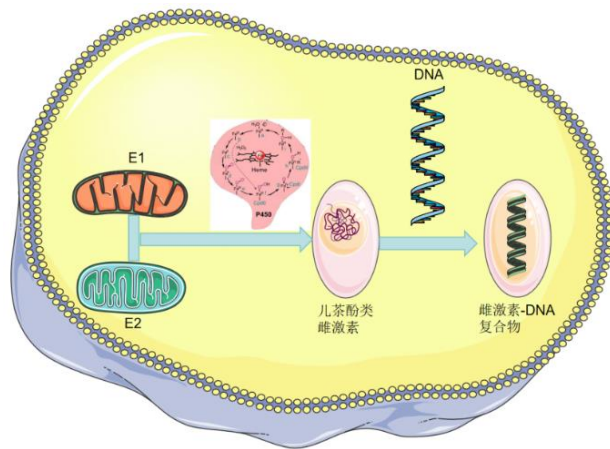


图 10 他汀类药物相关甲状腺不良事件的机制

Fig. 10 Mechanism of statin-related thyroid adverse events

3.3 本研究的局限性

本研究可能存在的局限性:(1)本研究纳入的样本量较少,分析结果可能难以推广到普通人群。(2)药品的上市时间、国家政策倾向及相关指南的修订等因素在一定程度上影响了他汀类药物相关的甲状腺不良事件的报告数量,因此可能造成一定的主观偏移。(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,且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 CVARD 数据库分别自 2004 年和 1991 年开始对外公开,因此缺失 2004 年和 1991 年之前患者使用他汀类药物引起不同类型甲状腺相关不良事件的报告。(5) FAERS 数据库由美国 FDA 管理, CVARD 数据库由加拿大卫生部管理,因此不可避免地缺乏来自亚洲国家的病例,从而限制了对特定人群的分析。

4 结论

对 FAERS/CVARD 数据库的药物警戒分析显示,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和氟伐他汀与甲状腺不良事件的风险存在统计学关联。尽管目前对于其确切机制尚未完全阐明,但本研究结果可为临床医生提供一定参考。建议患者在使用他汀类药物时,特别是有潜在甲状腺功能障碍的患者,应评估可能存在的风险和潜在获益,密切监测甲状腺相关指标,以便及时发现并处理可能出现的甲状腺不良事件。同时,未来仍需要更多大样本、多中心、长期随访的研究,进一步明确他汀类药物不同种类、剂量与甲状腺不良事件发生风险的关系,探索其潜在的作用机制,从而为制定更安全、有效的他汀类药物使用策略提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [2] Nicholls S J, Ballantyne C M, Barter P J, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [3] Jiao Z H, Cai H Q, Long Y, et al. Statin-induced GGPP depletion blocks macropinocytosis and starves cells with oncogenic defects [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(8): 4158-4168.
- [4] 李智, 魏栋, 万梅绪, 等. 他汀类药物致药物性肝损伤的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(5): 941-950.
Li Z, Wei D, Wan M X, et al. Research progress on drug-induced liver injury induced by statins [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(5): 941-950.
- [5] Hung S H, Lin H C, Chung S D. Statin use and thyroid cancer: A population-based case-control study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(1): 111-116.
- [6] Friedman G D, Dawn Flick E, Udaltsova N, et al. Screening statins for possible carcinogenic risk: Up to 9 years of follow-up of 361, 859 recipients [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008, 17(1): 27-36.
- [7] Tokinaga K, Oeda T, Suzuki Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism [J]. Endocr J, 2006, 53(3): 401-405.
- [8] 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 (Basel), 2022, 15(6): 675.
- [9] 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.
- [10] Ali T B, Schleret T R, Reilly B M, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the united-states and Canada [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144337.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Liu Z, Fu Z, Liu Y, Jiao Y. Biomaterial-based drug delivery: evaluating the safety profiles of liposomal Vyxeos [J]. Drug Deliv, 2025, 32(1): 2494781.
- [14] 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.
- [15] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.
- [16] 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.
- [17] Bate A, Evans S W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427-436.
- [18] Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1072-1077.
- [19] Santin A P, Furlanetto T W. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 875125.
- [20] Zahid M, Goldner W, Beseler C L, et al. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(11): 2642-2649.
- [21] Wang C Y, Zhong W B, Chang T C, et al. Lovastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, induces apoptosis and differentiation in human anaplastic thyroid carcinoma cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3021-3026.
- [22] Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(2): 177-181.

[责任编辑 刘东博]