

基于美国 FAERS 数据库的司美格鲁肽注射液(减重版)相关药品不良事件分析

王梦洋*, 王致红, 李馨艳, 马颖林, 董斌[#](国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021)

中图分类号 R977.1⁺⁵

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)11-1389-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.023



摘要 目的: 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库, 对司美格鲁肽注射液(减重版)的药品不良事件(ADE)信号进行系统挖掘与分析, 为其在体重管理领域的临床应用提供科学参考。方法: 利用OpenVigil 2.1-MedDRA平台, 收集FAERS数据库中司美格鲁肽注射液(减重版)自2021年上市至2024年第2季度的ADE报告, 并参照国内外药品说明书, 采用比例报告比值法、报告比值比法进行分析。结果: 共检索到以司美格鲁肽注射液(减重版)为首要怀疑药物的ADE报告2 641份, 主要涉及女性患者(1 979份, 占74.93%); 年龄集中在>18~60岁(1 022份, 占38.70%); 报告主要来源于美国(2 211份, 占83.72%); ADE主要为胃肠系统疾病和全身性疾病(合计801份, 占30.33%)。挖掘出ADE信号94个, 涉及19个系统器官分类(SOC), 其中胃肠系统疾病最为高发; 新发ADE信号45个, 涉及16个SOC, 主要为给药部位各种反应、生殖系统及乳腺疾病、眼器官疾病等。结论: 司美格鲁肽注射液(减重版)的主要ADE为胃肠道反应, 但其他ADE的临床表现与其相似, 临床用药时应注意区分; 给药部位各种反应、生殖系统及乳腺疾病等较为高发但未在药品说明书中记录的ADE也需要重点关注, 以保障患者的用药安全。

关键词 司美格鲁肽注射液; 减重; 药品不良事件; 信号挖掘

Analysis of Adverse Drug Events Related to Semaglutide Injection (Weight-Loss Formulation) Based on the U. S. FAERS Database

WANG Mengyang, WANG Zhihong, LI Xinyan, MA Yinglin, DONG Bin (Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically mine and analyze the adverse drug events (ADE) signals related to semaglutide injection (weight-loss formulation) based on the U. S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), so as to provide scientific references for its clinical application in weight management. METHODS: Using the OpenVigil 2.1-MedDRA platform, ADE reports for semaglutide injection (weight-loss formulation) from its market launch up (2021) to the second quarter of 2024 were collected from the U. S. FAERS. By referring to both domestic and international drug instructions, proportional reporting ratio and reporting odds ratio methods were used for the analysis. RESULTS: A total of 2 641 ADE reports with semaglutide injection (weight-loss formulation) as the primary suspected drugs were retrieved, predominantly in females (1 979 reports, 74.93%). Most patients were aged >18 to 60 years (1 022 reports, 38.70%), with the United States being the primary source of reports (2 211 reports, 83.72%). The main ADE were gastrointestinal disorders and general disorders (totally 801 reports, 30.33%). A total of 94 ADE signals were identified, distributed across 19 System Organ Classes (SOC), with gastrointestinal disorders being the most common. Forty-five newly identified ADE involving 16 SOC mainly consisted of injection-site reactions, reproductive system and breast disorders, and eye disorders. CONCLUSIONS: The main ADE related to semaglutide injection (weight-loss formulation) are gastrointestinal reactions. However, there are other ADE with similar clinical manifestations that require careful differentiation during clinical use. In addition, injection site reactions and disorders of the reproductive system and breasts (relatively common but not yet listed in drug instructions) also warrant close attention to ensure medication safety.

KEYWORDS Semaglutide injection; Weight-loss; Adverse drug event; Signal mining

*药师。研究方向: 医院药学。E-mail: wangmy9511@163.com

#通信作者: 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: dongbin129@gmail.com

近年来, 全球范围内肥胖的患病率不断升高, 作为一种慢性、多因素的疾病, 受遗传、神经、代谢、肠道等多方面影响, 肥胖会对身体结构和功能造成损伤, 是导致心血管疾病、糖尿病

和恶性肿瘤等疾病的因素之一,对健康和经济造成了严重的损失^[1]。世界卫生组织将肥胖定义为健康风险增加的过度脂肪堆积,通常来说,体重指数(BMI)>25 kg/m²为超重,>30 kg/m²即为肥胖^[2]。

2021年,经美国食品药品监督管理局(FDA)批准,司美格鲁肽注射液(减重版)在美国上市,作为胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist,GLP-1RA),司美格鲁肽注射液通过激活胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R),可以减少胰高血糖素(可导致血糖升高)的分泌,刺激葡萄糖依赖性胰岛素的分泌和抑制食物摄入,减缓胃排空,具有诱导体重减轻和调节免疫功能的多种作用,而不会引起低血糖^[3-4]。此外,司美格鲁肽注射液(减重版)还能降低2型糖尿病患者的心血管死亡和非致命性心肌梗死等心血管疾病的发生率,但是治疗过程中,部分患者也出现了恶心、呕吐等不良反应。

司美格鲁肽注射液在东亚人群中降低体重和减少腹部内脏脂肪面积的效果显著,是该类人群体重管理最为理想的治疗选择^[5]。该药上市后在全球范围内关注度极高,随着其减重版于2024年11月正式在国内上市,关于临床用药剂量、不良反应、非适应证用药、未经医师指导等合理用药的相关问题也随之而来。由于临床使用时间短,相关病例数有限,国内还未见有关司美格鲁肽注射液(减重版)相关药品不良事件(adverse drug event,ADE)的系统性研究,长期使用可能还存在一些未知的风险。因此,本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FARES)数据库^[6],利用OpenVigil 2.1-MedDRA平台对司美格鲁肽注射液(减重版)上市以来的ADE信号进行挖掘分析,旨在为促进临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究资料来自美国FARES数据库,时间为司美格鲁肽注射液(减重版)自2021年上市至2024年第2季度。

1.2 数据提取

本研究利用OpenVigil 2.1-MedDRA平台,以司美格鲁肽注射液(减重版)为目标药物,以“semaglutide”为关键词,检索收集美国FARES数据库中全部的ADE信号。国外上市的“司美格鲁肽”有3种:口服减重版,Ozempic;降糖版(用于治疗2型糖尿病),Rybelsus;减重版,Wegovy。本研究以“Wegovy”为关键词对该数据进行清洗,剔除重复上报及空白报告后,得到首要怀疑药物为“Wegovy”的ADE报告。并根据《国际医学用语词典》(MedDRA)(27.1版本)中的术语,对其首选术语(PT)进行系统器官分类(SOC)^[7]。

1.3 信号挖掘与分析

采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)、比例报告比值法(PPR)及综合标准法(MHRA),分析司美格鲁肽注射液(减重版)的相关数据^[8]。为避免假阳性信号的产生,本研究将其ADE信号定义为能够同时被上述方法检测到,即同时满足ROR的95%CI下限>1.0,PPR>2.0,关联的 $\chi^2>4.0$,且事件计数≥3个。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

共检索到“司美格鲁肽”相关ADE报告6563份,剔除口

服减重版、降糖版、重要数据缺失及重复报告后,得到以司美格鲁肽注射液(减重版)为首要怀疑药物的ADE报告2641份。在已知性别的患者中,女性明显多于男性,女性患者报告数占总报告数的74.93%;患者年龄集中在>18~60岁(1022份,占38.70%);报告主要来自美国(2211份,占83.72%);该药主要用于控制体重及各种疾病导致的体重增加(1111份,占42.07%),导致的ADE主要为胃肠系统疾病和全身性疾病(801份,占30.33%),见表1。

表1 司美格鲁肽注射液(减重版)相关ADE报告基本情况

参数	特征	报告数/份	占总报告数的比例/%
性别	女性	1979	74.93
	男性	401	15.18
	未知	261	9.88
年龄/岁	≤18	20	0.76
	>18~45	529	20.03
	>45~60	493	18.67
	>60~85	247	9.35
	未知	1352	51.19
	美国	2211	83.72
	英国	183	6.93
	丹麦	98	3.71
	挪威	41	1.55
国家	法国	36	1.36
	其他(德国、加拿大等)	72	2.73
	控制体重(肥胖、超重、减重)	1102	41.73
	各种疾病导致的体重增加	9	0.34
	未知	1426	53.99
	其他	104	3.94
	ADE	454	17.19
适应证	全身性疾病	347	13.14
	各类神经系统疾病	261	9.88
	代谢及营养类疾病	208	7.88
	各类检查	155	5.87
	精神病类	130	4.92
	各类损伤、中毒及操作并发症	127	4.81
	皮肤及皮下组织类疾病	106	4.01
	产品问题	96	3.63
	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	91	3.45
	给药部位各种反应	67	2.54
	其他	599	22.68

2.2 信号挖掘结果

共检出同时满足ROR和MHRA的ADE信号134个,二次筛选剔除无效及不相关的ADE信号(如产品问题、社会环境、各类手术及医疗操作等),并按照MedDRA 27.1分类后,得到94个有效PT信号,分布于19个SOC,其中以胃肠系统疾病最为高发,主要包括嗳气、便秘、恶心等;各类检查、各类神经系统疾病、代谢及营养类疾病、生殖系统及乳腺类疾病、给药部位各种反应等也较为高发,见表2。

2.3 报告频次及信号强度排序居前10位的ADE信号

报告频次排序居前10位的ADE为恶心、呕吐、食欲增加、体重增加、注射部位分泌物、便秘、痛觉异常、上腹痛、饥饿感及腹痛,见表3。信号强度排序居前10位的ADE为肠系膜淋巴结炎、痛觉异常、注射部位划痕、注射部位分泌物、阻塞性胰腺炎、多囊卵巢综合征、皮肤敏感、贪食、皮肤敏感化及食欲增加,见表4。

2.4 新发ADE信号

在筛选出的94个有效ADE信号中,有45个信号未被中文药品说明书记载,其中4个信号在英文药品说明书中提及,见表5。45个新发ADE信号共涉及16个SOC,其中生殖

表 2 司美格鲁肽注射液(减重版)相关 ADE 信号的 SOC 分布

SOC	PT	ADE 数量/个	新发 ADE 数量/个	ADE 频次/次
胃肠道系统疾病	嗳气、便秘、肠梗阻、肠梗阻(机能性)、肠扭转、肠胃气胀、恶心、反流、粪瘤 ^a 、腹痛、腹胀、干呕、急性胰腺炎、结肠炎 ^a 、呕吐、喷射样呕吐 ^a 、缺血性结肠炎 ^a 、上腹痛、胃肠疾病、胃排空障碍、胃食管反流病、消化不良、小肠梗阻、胰腺炎、阻塞性胰腺炎 ^a	25	5	1 094
各类检查	肝酶升高 ^a 、激素水平异常 ^a 、抗精神病药水平升高 ^a 、糖化血红蛋白升高 ^a 、体重增加、心率升高、血葡萄糖降低、血压异常、胰酶升高 ^a 、脂肪酶升高	10	5	207
各类神经系统疾病	感觉过敏、脑雾 ^a 、偏头痛、神经痛 ^a 、痛觉异常 ^a 、味觉障碍、嗅觉异常 ^a 、异常感觉、晕厥前期	9	4	239
代谢及营养类疾病	代谢紊乱、低血糖、葡萄糖耐量受损 ^a 、食欲增加 ^a 、贪食 ^a 、酮症酸中毒 ^a 、脱水、喂养障碍 ^a	8	5	257
生殖系统及乳腺疾病	绝经后出血 ^a 、卵巢囊肿 ^a 、阴道出血 ^a 、月经不规律 ^a 、月经出血过多 ^a 、月经期间出血 ^a 、月经频发 ^a 、月经稀发 ^a	8	8	45
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤刺激、皮肤敏感、皮肤敏感化、皮肤灼伤感、皮肤疼痛、皮肤皱纹 ^a	6	1	123
给药部位各种反应	注射部位凹陷 ^a 、注射部位出血 ^a 、注射部位分泌物 ^a 、注射部位划痕 ^a 、注射部位囊泡 ^a	5	5	195
肝胆系统疾病	胆绞痛 ^a 、胆囊病变、胆囊炎、胆石症、肝脂肪变性 ^a	5	2	62
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呃逆、口咽不适感、失声	3	0	18
全身性疾病	饥饿感 ^a 、口渴 ^a	2	2	82
精神病类	惊恐发作、自杀想法	2	0	49
心脏器官疾病	室性期外收缩 ^a 、心悸	2	1	37
眼器官疾病	虹膜睫状体炎 ^a 、缺血性视神经病变 ^a	2	2	17
内分泌系统疾病	多囊卵巢综合征 ^a 、甲状腺肿块	2	1	12
妊娠期、产褥期及围产期状况	自发流产 ^a	1	1	16
肾脏及泌尿系统疾病	肾结石 ^a	1	1	13
感染及侵染类疾病	阑尾炎	1	0	6
血液及淋巴系统疾病	肠系膜淋巴结炎 ^a	1	1	4
耳及迷路类疾病	晕动病 ^a	1	1	3
合计		94	45	2 479

注：“^a”表示药品说明书中未记录的 ADE。

表 3 报告频次排序居前 10 位的司美格鲁肽注射液(减重版)相关 ADE 信号

ADE	所属 SOC	报告频次/次(占比/%)	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
恶心	胃肠道系统疾病	299 (12.06)	3.382 (516.099)	3.686 (3.268~4.157)
呕吐	胃肠道系统疾病	225 (9.08)	4.406 (600.156)	4.724 (4.120~5.415)
食欲增加 ^a	代谢及营养类疾病	119 (4.80)	59.975 (6 764.494)	62.758 (52.161~75.506)
体重增加	各类检查	115 (4.64)	4.694 (333.434)	4.862 (4.033~5.862)
注射部位分泌物 ^a	给药部位各种反应	113 (4.56)	298.485 (31 303.469)	311.783 (256.834~378.488)
便秘	胃肠道系统疾病	98 (3.95)	4.441 (259.781)	4.573 (3.737~5.596)
痛觉异常 ^a	各类神经系统疾病	80 (3.23)	906.903 (60 321.266)	935.201 (734.415~1 190.882)
上腹痛	胃肠道系统疾病	76 (3.07)	3.419 (128.638)	3.490 (2.778~4.385)
饥饿感 ^{ab}	全身性疾病	75 (3.03)	56.308 (3 975.623)	57.924 (45.982~72.968)
腹痛	胃肠道系统疾病	63 (2.54)	2.620 (62.020)	2.659 (2.071~3.415)

注：“^a”表示药品说明书中未记录的 ADE；“^b”表示英文药品说明书中记录的 ADE。

表 4 信号强度排序居前 10 位的司美格鲁肽注射液(减重版)相关 ADE 信号

ADE	所属 SOC	报告频次/次(占比/%)	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
肠系膜淋巴结炎 ^a	血液及淋巴系统疾病	4 (0.16)	1 305.940 (3 151.750)	1 307.919 (433.798~3 943.432)
痛觉异常 ^a	各类神经系统疾病	80 (3.23)	906.903 (60 321.266)	935.201 (734.415~1 190.882)
注射部位划痕 ^a	给药部位各种反应	9 (0.36)	344.340 (2 566.793)	345.514 (175.571~679.953)
注射部位分泌物 ^a	给药部位各种反应	113 (4.56)	298.485 (31 303.469)	311.783 (256.834~378.488)
阻塞性胰腺炎 ^a	胃肠道系统疾病	11 (0.44)	195.891 (1 867.714)	196.706 (107.537~359.814)
多囊卵巢综合征 ^a	内分泌系统疾病	4 (0.16)	181.381 (528.884)	181.654 (66.913~493.152)
皮肤敏感	皮肤及皮下组织类疾病	54 (2.18)	129.317 (6 575.249)	131.995 (100.465~173.421)
贪食 ^a	代谢及营养类疾病	40 (1.61)	83.252 (3 116.404)	84.516 (61.687~115.796)
皮肤敏感化	皮肤及皮下组织类疾病	7 (0.28)	72.629 (419.249)	72.819 (34.492~153.737)
食欲增加 ^a	代谢及营养类疾病	119 (4.80)	59.975 (6 764.494)	62.758 (52.161~75.506)

注：“^a”表示药品说明书中未记录的 ADE。

系统及乳腺疾病、给药部位各种反应、代谢及营养类疾病、各类检查及胃肠道系统疾病所含新的 PT 信号较多。食欲增加、注射部位分泌物、痛觉异常和饥饿感的报告频次较多；肠系膜淋巴结炎、痛觉异常、注射部位划痕、注射部位分泌物、阻塞性胰腺炎、多囊卵巢综合征和贪食的信号强度较高。

3 讨论

国外上市的 3 种版本“司美格鲁肽”，其药理作用不同，使用剂量也不同，导致的不良反应也有差异。司美格鲁肽注射液

(减重版)于 2024 年 11 月在国内上市，作为减重的热点药物，迅速成为市场焦点，关注度极高，因此，临床使用的不良反应信号至关重要。

3.1 重要 ADE 分析

3.1.1 胃肠系统疾病：根据 FAERS 数据库的 ADE 报告分析，恶心、呕吐、便秘、上腹痛和腹痛 5 个药品说明书已记载的胃肠系统疾病最为高发，在报告频次排序居前 10 位的 ADE 中占 50%。司美格鲁肽注射液作为 GLP-1RA，可增强胰岛素释放并

表 5 司美格鲁肽注射液(减重版)的新发 ADE 信号

SOC	PT	报告频次排序	信号强度排序	报告频次/次(占比/%)	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
生殖系统及乳腺疾病	绝经后出血	66	21	6 (0.24)	21.961 (99.553)	22.009 (9.861~49.122)
	月经稀发	87	30	3 (0.12)	10.196 (16.501)	10.206 (3.286~31.703)
	月经频发	88	33	3 (0.12)	8.899 (13.851)	8.908 (2.868~27.666)
	月经出血过多	67	35	6 (0.24)	8.298 (31.513)	8.315 (3.730~18.537)
	月经间期出血	90	40	3 (0.12)	6.618 (9.229)	6.624 (2.133~20.569)
	卵巢囊肿	81	61	4 (0.16)	3.819 (5.741)	3.824 (1.433~10.199)
	阴道出血	44	91	12 (0.48)	2.344 (7.966)	2.350 (1.333~4.145)
	月经不规律	58	93	8 (0.32)	2.310 (4.710)	2.314 (1.156~4.633)
给药部位各种反应	注射部位划痕	51	3	9 (0.36)	344.34 (2.566.793)	345.514 (175.571~679.953)
	注射部位分泌物	5	4	113 (4.56)	298.485 (31.303.469)	311.783 (256.834~378.488)
	注射部位囊泡	17	12	35 (1.41)	52.465 (1.698.102)	53.157 (38.014~74.330)
	注射部位凹陷	65	18	6 (0.24)	25.912 (119.244)	25.968 (11.631~57.978)
代谢及营养类疾病	注射部位出血	23	70	32 (1.29)	3.285 (48.756)	3.313 (2.338~4.696)
	贪食	15	8	40 (1.61)	83.252 (3.116.404)	84.516 (61.687~115.796)
	食欲增加	3	10	119 (4.80)	59.975 (6.764.494)	62.758 (52.161~75.506)
	葡萄糖耐量受损	78	38	4 (0.16)	6.811 (14.429)	6.820 (2.556~18.198)
各类检查	喂养障碍	40	39	13 (0.52)	6.751 (58.024)	6.779 (3.929~11.695)
	酮症酸中毒	82	64	4 (0.16)	3.578 (5.073)	3.582 (1.343~9.554)
	胰酶升高	70	17	5 (0.20)	30.570 (114.260)	30.626 (12.702~73.843)
	抗精神病药水平升高	76	26	4 (0.16)	11.143 (27.423)	11.158 (4.180~29.786)
胃肠系统疾病	激素水平异常	92	46	3 (0.12)	5.714 (7.422)	5.720 (1.842~17.758)
	糖化血红蛋白升高	64	89	7 (0.28)	2.419 (4.499)	2.423 (1.154~5.089)
	肝酶升高	37	94	16 (0.65)	2.226 (9.633)	2.233 (1.366~3.651)
	阻塞性胰腺炎	45	5	11 (0.44)	195.891 (1.867.714)	196.706 (107.537~359.814)
各类神经系统疾病	喷射样呕吐	75	24	4 (0.16)	13.747 (35.293)	13.766 (5.156~36.757)
	粪瘤	91	44	3 (0.12)	6.096 (8.183)	6.102 (1.965~18.946)
	缺血性结肠炎	94	59	3 (0.12)	4.110 (4.289)	4.113 (1.325~12.768)
	结肠炎 ^a	52	90	9 (0.36)	2.409 (6.080)	2.414 (1.254~4.645)
全身性疾病	痛觉异常	7	2	80 (3.23)	906.903 (60.321.266)	935.201 (734.415~1190.882)
	脑雾	46	29	11 (0.44)	10.364 (83.788)	10.403 (5.750~18.819)
	嗅觉异常	79	49	4 (0.16)	5.074 (9.319)	5.080 (1.904~13.552)
	神经痛	43	51	12 (0.48)	4.824 (32.647)	4.841 (2.745~8.538)
肝胆系统疾病	饥饿感 ^a	9	11	75 (3.03)	56.308 (3.975.623)	57.924 (45.982~72.968)
	口渴	61	65	7 (0.28)	3.539 (10.337)	3.546 (1.688~7.447)
眼器官疾病	胆绞痛 ^a	42	13	12 (0.48)	42.771 (444.807)	42.962 (24.307~75.934)
	肝脂肪变性	60	62	7 (0.28)	3.736 (11.424)	3.744 (1.782~7.863)
耳及迷路类疾病	缺血性视神经病变	38	15	14 (0.56)	42.348 (520.174)	42.569 (25.119~72.139)
	虹膜睫状体炎	89	36	3 (0.12)	8.282 (12.595)	8.290 (2.669~25.745)
内分泌系统疾病	晕动病	84	23	3 (0.12)	14.278 (24.883)	14.293 (4.599~44.419)
	多囊卵巢综合征	74	6	4 (0.16)	181.381 (528.884)	181.654 (66.913~493.152)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤皱纹	86	28	3 (0.12)	10.383 (16.884)	10.394 (3.346~32.286)
	自发流产 ^a	36	76	16 (0.65)	3.087 (20.560)	3.099 (1.896~5.068)
肾脏及泌尿系统疾病	肾结石	41	83	13 (0.52)	2.690 (12.178)	2.698 (1.564~4.654)
	室性期外收缩	83	66	4 (0.16)	3.508 (4.882)	3.512 (1.317~9.367)
心脏器官疾病	肠系膜淋巴结炎	73	1	4 (0.16)	1.305.940 (3.151.750)	1.307.919 (433.798~3.943.432)

注:报告频次排序、信号强度排序及 ADE 报告频次占比统计数据范围均为包含药品说明书中已记录在内的全部 ADE 信号;“^a”表示英文药品说明书中记录的 ADE。

减少胃排空和食物摄入,最常见的 ADE 就是胃肠道不良事件,典型的胃肠道不良事件包括恶心、呕吐和腹泻,其他胃肠道不良事件包括食欲减退、腹痛、消化不良和便秘。多达 70% 的患者会出现恶心、呕吐、腹泻和腹痛等不良反应,并且会随着剂量的增加而愈发严重^[9]。但是与大家认知的不同,GLP-1RA 是通过激活下丘脑腹内侧核中的腺苷酸活化蛋白激酶来刺激棕色脂肪组织产热,从而导致体重减轻,且与食物摄入无关^[10]。因此,恶心和呕吐并不是导致体重减轻的直接因素,其与患者体重减轻的关系极小,只是用药时出现的不良反应^[11];通常来说,此类反应往往是轻度至中度,无需停药即可缓解;或以 1 周 1 次、1 次 0.25 mg 的初始剂量使用 4 周后,逐步递增至治疗剂量,也可以最大程度地缓解此类不良反应^[12]。

3.1.2 各类检查:使用司美格鲁肽注射液(减重版)会导致各类检查指标的变化,其中体重增加、心率升高、血葡萄糖降低、

血压异常及脂肪酶升高已在药品说明书中记载;而肝酶升高、激素水平异常、抗精神病药水平升高、糖化血红蛋白升高及胰酶升高未在药品说明书中记录。在心脏中,GLP-1 受体主要位于窦房结和肌细胞,这可能是 GLP-1RA 治疗后心率持续升高的原因^[13];抗精神病药水平升高则可能是司美格鲁肽减缓胃排空从而延长了药物的吸收时间所致^[14];虽然血清淀粉酶和脂肪酶的升高并不能预测未来发生急性胰腺炎的风险程度,但依然是十分值得关注的信息^[15]。有肝肾损伤、抑郁、高血压等基础疾病的患者使用司美格鲁肽注射液(减重版)时,建议定期检查各种指标,避免严重不良反应的发生。

3.1.3 与胃肠道反应相似的 ADE:药物导致肝损伤引起的肝酶升高可能出现乏力、食欲减退、恶心、呕吐、黄疸等症状^[16]。使用司美格鲁肽注射液的患者(尤其本身患有肝脏疾病的患者),应注意监测相关指标,避免将其与胃肠道不良反应混淆,

延误治疗;肠系膜淋巴结炎作为信号强度排序居首位的 ADE,在药品说明书中并未记录,主要表现为发热、呕吐及持续性或间歇性腹痛^[17],严重时需停药,由于与司美格鲁肽注射液(减重版)的胃肠道不良事件相似,在用药时应当警觉,若症状不能自行缓解需及时干预。

3.1.4 其他严重 ADE:在啮齿动物中,司美格鲁肽注射液与甲状腺 C 细胞肿瘤存在关联^[18]。虽然 FAERS 数据库中并未发现相关报告,但甲状腺肿块的 ADE 信号强度排序居前 20 位。结肠炎、饥饿感、胆绞痛及自发流产在中文版药品说明书中未记录,而在英文版药品说明书中有所提及。其中司美格鲁肽注射液(减重版)引起了 16 例次自发流产,作为严重 ADE,需要引起医师和患者的高度警惕。司美格鲁肽注射液可能会导致妊娠剧吐^[19];其引起的胃肠道不良事件也可能会降低口服避孕药的有效性,且由于潜在的致畸性,用药期间应当避免妊娠^[20]。

上述 ADE 或发生频次高,或信号强度高,或症状表现极易与常见的胃肠道反应混淆,临床不易区分,容易被忽略。因此,临床使用司美格鲁肽注射液(减重版)时,应注意观察患者的状态及反应,必要时对相关指标进行监测,避免严重 ADE 发生。

3.2 新发 ADE 分析

3.2.1 给药部位各种反应:在给药部位各种反应中,注射部位分泌物的报告频次排序居第 5 位,信号强度排序居第 4 位;注射部位划痕的信号强度排序居第 3 位;新发 ADE 中还有注射部位囊泡、注射部位凹陷以及注射部位出血,上述 ADE 发生较多^[21]。除外,药品说明书中还记录了注射部位瘙痒、红斑、炎症、硬结等注射部位不良反应,临床使用时,应当重点关注此种情况。由于司美格鲁肽注射液是患者自行注射,可能存在患者认知不够、教学不到位,或者药品说明书表达不明确等原因,导致患者注射后关于注射部位的 ADE 较多。建议医师在开具处方时应为患者详细讲解或演示注射方法,强调患者自行注射时需严格按照药品说明书步骤进行,并告知患者每次注射应更换注射部位,并仔细观察注射部位的变化,如果症状加重或出现其他异常及时就医,以减轻或避免此类 ADE 发生。

3.2.2 生殖系统及乳腺疾病:有研究认为,GLP-1RA 可作用于卵巢,通过减少胰高血糖素的分泌,影响促性腺激素释放激素的释放从而降低促黄体生成素的释放,最终可能会导致雌激素和孕酮水平降低,引起月经周期紊乱^[22]。另有研究认为,司美格鲁肽注射液在治疗代谢紊乱方面具有独特优势,可以改善多囊卵巢综合征患者的 BMI、糖代谢受损、血脂异常和高血压等,已成为多囊卵巢综合征的潜在治疗药物^[23-24]。目前,关于司美格鲁肽注射液对生殖系统影响的系统性研究较少,其影响尚无确定论,也无直接证据证实会引起上述激素水平的变化。但是 FAERS 数据库中,绝经后出血、月经稀发、月经频发、月经出血过多及卵巢囊肿等 8 项信号强度较高的生殖系统及乳腺疾病相关 ADE 报告较多,且药品说明书中均未记录。

3.2.3 眼器官疾病:糖尿病视网膜病变是一种微血管并发症,会影响周边视网膜及黄斑,是糖尿病患者视力残疾和失明的主要原因^[21,25]。在接受司美格鲁肽注射液治疗的患者中,视网膜病变并发症(包括玻璃体积血和失明)的发生率明显更高^[26]。这可能与血糖变化的速度和程度有关,而非药物的直接不良反应^[11];有研究则指出,皮下注射司美格鲁肽增加了糖

尿病视网膜病变的风险^[27]。虽然缺血性视神经病变及虹膜睫状体炎的 ADE 信号强度较高,但相关的眼器官疾病不良事件在司美格鲁肽注射液(减重版)中暂无相关研究。

3.3 本研究的局限性

FAERS 数据库中报告主要来源于医疗专业人员和患者的自发报告,可能存在漏报、错报的情况,并且 FAERS 数据不能直接证明因果关系,只能显示药物与不良事件之间的关联;主要上报人群来自美国,可能与亚洲人群存在一定的个体化差异;司美格鲁肽注射液(减重版)在国外上市时间较短,收集的 ADE 报告数较少。

综上所述,本研究基于 OpenVigil 2.1-MedDRA 平台,对 FAERS 数据库中司美格鲁肽注射液(减重版)的 ADE 报告进行了挖掘分析,其 ADE 主要集中在胃肠道反应及各类检查;由于上市时间较短,相当一部分 ADE 还未被药品说明书记载,尤其是给药部位各种反应、生殖系统及乳腺疾病、眼器官疾病,在临床使用时需重点关注;且多种 ADE 的临床表现相似,需要引起警惕,必要时需监测相关指标,以避免严重 ADE 的发生,保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] BUSEBEE B, GHUSN W, CIFUENTES L, et al. Obesity: a review of pathophysiology and classification [J]. Mayo Clin Proc, 2023, 98(12): 1842-1857.
- [2] ELMALEH-SACHS A, SCHWARTZ J L, BRAMANTE C T, et al. Obesity management in adults: a review [J]. JAMA, 2023, 330(20): 2000-2015.
- [3] DRUCKER D J. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity [J]. Science, 2024, 385(6706): 258-260.
- [4] WANG L, WANG W, KAEHLER D C, et al. GLP-1 receptor agonists and colorectal cancer risk in drug-naïve patients with type 2 diabetes, with and without overweight/obesity [J]. JAMA Oncol, 2024, 10(2): 256-258.
- [5] KADOWAKI T, ISENDAHL J, KHALID U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(3): 193-206.
- [6] 张坤, 邓燕, 欧阳冰, 等. 基于美国 FAERS 数据库的头孢曲松钠相关药品不良事件信号挖掘与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(11): 1389-1393.
- [7] 石亚飞, 李艳慧, 陈伟, 等. 基于 FAERS 数据库的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼致药品不良事件信号挖掘 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 492-497.
- [8] 刘红霞, 张越, 郑凯乐, 等. 基于美国 FAERS 数据库的克唑替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(6): 748-751, 755.
- [9] LONG B, PELLETIER J, KOYFMAN A, et al. GLP-1 agonists: a review for emergency clinicians [J]. Am J Emerg Med, 2024, 78: 89-94.
- [10] ABDALLA M A, DESHMUKH H, ATKIN S, et al. The potential role of incretin-based therapies for polycystic ovary syndrome: a narrative review of the current evidence [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12: 2042018821989238.

(下转第 1398 页)