中图分类号：R969.4；R972　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0045－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.011

3类心血管疾病治疗药物肾脏安全性药物警戒研究*

方振威，柏　杨，王　棋，李玉文△

（四川大学华西医院·四川大学华西临床医学院，四川 成都　610041）

摘要：目的　为临床心血管疾病（CVD）治疗药物的选择提供参考。**方法**　检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统（FAERS）2004年至2021年收到的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）相关肾损伤药品不良事件（ADE）报告，采用报告比值比（ROR）法和信息成分（IC）法挖掘并分析ADE信号。**结果**　ACEI，ARB，ARNI的相关肾损伤病例分别有13 155例、12 623例、2 411例，3类药物均挖掘出了急性肾损伤（AKI）、慢性肾脏病（CKD）阳性信号。与ACEI及ARB相比，ARNI相关AKI和CKD的阳性信号更强，且ARNI相关AKI病例的死亡构成比（18.31%比13.05%，$P<0.05$；18.31%比10.53%，$P<0.05$）和CKD病例的死亡构成比（23.50%比19.78%，$P<0.05$；23.50%比11.41%，$P<0.05$）均显著更高。**结论**　与ACEI和ARB相比，ARNI相关AKI和CKD的发生风险可能更高。

关键词：血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；血管紧张素转化酶抑制剂；血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；肾损伤；药品不良事件；美国食品和药物管理局不良反应事件报告系统；用药安全；信号挖掘

Kidney Safety of Three Types of Drugs for Cardiovascular Disease: A Pharmacovigilance Study

FANG Zhenwei, BAI Yang, WANG Qi, LI Yuwen

(West China Hospital, Sichuan University · West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China　610041)

Abstract: Objective　To provide a reference for the selection of drugs for cardiovascular disease (CVD) in clinical practice. **Methods**　The kidney injury - related adverse drug events (ADEs) induced by angiotensin receptor - neprilysin inhibitors (ARNIs), angiotensin - converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin Ⅱ receptor blockers (ARBs) in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2004 to 2021 were searched, the reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) methods were used to mine and analyze ADE signals. **Results**　There were 13 155, 12 623 and 2 411 cases of kidney injury induced by ACEIs, ARBs and ARNIs respectively. Positive signals for acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) were detected in all the three drugs. Compared with those induced by ACEIs and ARBs, the positive signals of AKI and CKD induced by ARNIs were stronger, the mortality composition ratios of patients with AKI (18.31% *vs.* 13.05%, $P<0.05$; 18.31% *vs.* 10.53%, $P<0.05$) and CKD (23.50% *vs.* 19.78%, $P<0.05$; 23.50% *vs.* 11.41%, $P<0.05$) induced by ARNIs were significantly higher. **Conclusion**　Compared with ACEIs and ARBs, ARNIs may have a higher risk of AKI and CKD.

Key words: angiotensin receptor - neprilysin inhibitor; angiotensin - converting enzyme inhibitor; angiotensin Ⅱ receptor blocker; kidney injury; adverse drug event; FDA Adverse Event Reporting System; medication safety; signal mining

心血管疾病（CVD）是导致死亡和残疾的主要原因[1－3]，传统的CVD治疗药物肾素－血管紧张素系统抑制剂会降低肾灌注压，导致预估肾小球滤过率（eGFR）短期内下降，有潜在的肾毒性风险。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI，2017年9月20日在我国获批上市）具有抑制血管紧张素Ⅱ水平升高和增加脑利钠肽活性的作用，被广泛用于心力衰竭、成人先天性心脏病等领域的治疗[4－5]。但其会增加循环血管活性肽的活性，导致急性血流动力学效应和低血压，故存在潜在肾损伤风险。PARADIGM－HF试验中比较了ARNI与依那普利治疗心力衰竭（射血分数正常）的效果，发现ARNI延缓了eGFR的下降，且ARNI治疗后1个月和8个月的尿白蛋白与肌酐的比值（UACR）显著升高[6－7]，而尿液中增多的白蛋白是肾损伤早期的敏感指标之一[8]。但另一项真实世界分析表明，在慢性肾脏病（CKD）患者和射血分数降低的心力衰竭患者中，相较使用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），使用ARNI治疗患者的高钾血症、症状性低血压和肾功能恶化的发生率更低[9]。ARNI，ACEI，ARB治疗CVD时肾脏安全性的证据仍较少且存在争议，尚无研究比较三者的肾脏安全性。为进一步判断药品上市后在真实世界中的安全性。在此，通过挖掘与分析美国食品和药物管理局

*基金项目：国家重点研发计划课题[2020YFC2008302]。

第一作者：方振威，男，在读硕士研究生，研究方向为临床药学，（电子信箱）1523418651@qq.com。

△通信作者：李玉文，女，博士，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）liyuwenzs@163.com。

(FDA)不良事件报告系统(FAERS)[10-11]中上述3类药物相关肾损伤不良事件,评估3类药物与肾损伤之间的关联,以及ARNI相对于ACEI和ARB的肾脏安全性,为CVD患者的用药选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

提取FAERS 2004年至2021年的ASCII数据文件,其中均包含个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、治疗结果记录(OUTC)、报告来源(RPSR)、治疗时间(THER)以及诊断(INDI)[12]。本研究中选择DEMO,REAC,DRUG和OUTC表进行分析。若CASEID(识别FAERS病例的编号)一致,则选择最新的FDA_DT(FDA接收病例的数据)报告;当CASEID和FDA_DT一致时,则选择较大的PRIMARYID(识别FAERS报告的唯一编号)。剔除DEMO表中的重复报告,并与其他表格进行映射,再利用MedEx_UIMA_1.3.7系统对DRUG表中药品名称进行标准化处理,提高药品检索的命中率[13]。根据《监管活动医学词典》(MedDRA 24.0)中的首选语(PT)对ADE信号进行归类分析[14]。

1.2 研究设计

根据世界卫生组织的WHO-ATC编码确定纳入研究的ARNI,ACEI和ARB类药物(见表1)。根据SMQ术语集(24.1版)确定肾损伤不良事件的定义为发生急性肾损伤(AKI)、CKD、蛋白尿、肾血管病变和肾小管间质性疾病(TIN)。ADR报告的药品怀疑程度分为首要怀疑药物(PS),次要怀疑药物(SS),合并用药(C)及药物相互作用(I)4个等级;仅纳入单药方案且确定为在PS,SS,C,I中仅报道了3类药物的其中一类。报告人员主要可分为健康相关专家(医师、药师、其他健康专家)和非健康相关专家(消费者、律师等),考虑到健康相关专家和非健康相关专家认知存在较大差异,故本研究中仅选取健康相关专家的报告。单例患者如报告多个结局,结果分析时仅纳入最严重的结局。

1.3 数据分析

采用基于比例失衡法的ADR分析方法评估3类药物与肾损伤之间的相关性。将同时被报告比值比(ROR)法[15]和贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法的信息成分(IC)法[16]检测到的阳性信号定义为肾损伤ADE信号。根据PT对应的报告例数计算出相应的*ROR*值、*IC*值和两者相应的95%置信区间(*CI*),公式见表2和表3。统计符合要求报告的阳性信号数,其对应的*ROR*值及*IC*值越大代表信号越强,即目标药物与目标ADE间的相关性越强[17]。比较目标药品的目标ADE发生比例与其他所有药品的目标ADE发生比例[11]。采用SPSS 24.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示,行描述性分析或χ^2检验。行双侧检验,检验水准$\alpha = 0.05$,$P < 0.05$为差异有统计学意义。

表1 纳入研究的ACEI,ARB,ARNI类药物

Tab. 1 ACEIs, ARBs, ARNIs included in study

ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称
C09AA01	卡托普利	C09AA08	西拉普利	C09AA15	佐芬普利	C09CA06	坎地沙坦
C09AA02	依那普利	C09AA09	福辛普利	C09AA16	咪达普利	C09CA07	替米沙坦
C09AA03	赖诺普利	C09AA10	群多普利	C09CA01	氯沙坦	C09CA08	非马沙坦
C09AA04	培哚普利	C09AA11	螺普利	C09CA02	依普沙坦	C09DX04	沙库巴曲缬沙坦
C09AA05	雷米普利	C09AA12	德拉普利	C09CA03	缬沙坦		
C09AA06	喹那普利	C09AA13	莫西普利	C09CA04	厄贝沙坦		
C09AA07	贝那普利	C09AA14	替莫普利	C09CA05	他索沙坦		

表2 比例失衡法四格表

Tab. 2 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	肾脏相关不良事件数	非肾脏相关不良事件数	合计
ARNI	a	b	$a+b$
ACEI/ARB	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表3 ROR法与IC法的公式及信号生成条件

Tab. 3 Calculation formulas and signal generation conditions of the ROR and IC methods

方法	公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$;且ROR 95%CI下限>1,即提示生成了1个信号
IC法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC95\%CI = e^{\ln(IC) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	IC的95%CI下限>0,即提示生成了1个信号

2 结果

2.1 报告基本情况

共涉及ACEI,ARB,ARNI相关肾损伤病例13 155例、12 623例、2 411例,共对应5种ADE,其中AKI与CKD不良事件报告占比较大,详见表4。信号检测结果见表5。3类药物AKI和CKD发生的临床特征分析见表6(其中除性别、年龄项外均以ARNI的AKI发生例数降序排序,且仅列出报告数量排前5的国家),均以医师报告的占比最高;ACEI相关AKI,CKD,以及ARNI相关AKI发生率男性多于女性,其余不良事件发生率女性多于男性;AKI和CKD病例均主要见于老年(≥65岁)患者。

表4 ACEI,ARB,ARNI不良事件发生情况(例)

Tab. 4 Incidence of ADEs induced by ACEIs, ARBs and ARNIs (case)

药品类别	AKI	CKD	蛋白尿	肾血管病变	TIN
ACEI(n = 13 155)	9 359	2 684	397	154	561
ARB(n = 12 623)	8 714	2 832	399	124	554
ARNI(n = 2 411)	1 715	651	18	14	13

表 5 ACEI, ARB, ARNI 所致肾损伤的信号检测结果

Tab. 5 Results of signal detection of kidney injury induced by ACEIs, ARBs and ARNIs

不良事件	用药方案	报告例数	ADR 例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(95%*CI*)	不良事件	用药方案	报告例数	ADR 例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(95%*CI*)
AKI	ACEI	9 359	168 741	2.20(2.15,2.25)	1.02(0.95,1.09)		ARNI vs. ACEI	18	23 839	0.30(0.19,0.48)	-1.59(-3.07,-0.02)
	ARB	8 714	147 358	2.36(2.30,2.41)	1.11(1.04,1.18)		ARNI vs. ARB	18	23 839	0.26(0.16,0.42)	-1.77(-3.25,-0.20)
	ARNI	1 715	25 654	2.58(2.45,2.71)	1.29(1.12,1.45)	肾血管病变	ACEI	154	168 741	2.27(1.92,2.67)	1.02(0.47,1.55)
	ARNI vs. ACEI	1 715	25 536	1.22(1.15,1.28)	0.23(0.05,0.40)		ARB	124	147 358	2.08(1.73,2.49)	0.90(0.29,1.49)
	ARNI vs. ARB	1 715	25 536	1.13(1.07,1.20)	0.14(-0.03,0.31)		ARNI	14	25 654	1.31(0.77,2.21)	0.28(-1.43,1.95)
CKD	ACEI	2 684	168 741	1.76(1.69,1.83)	0.70(0.57,0.83)		ARNI vs. ACEI	14	23 835	0.60(0.35,1.04)	-0.65(-2.38,1.13)
	ARB	2 832	147 358	2.16((2.08,2.25)	0.97(0.84,1.10)		ARNI vs. ARB	14	23 835	0.65(0.37,1.13)	-0.54(-2.29,1.25)
	ARNI	651	25 654	2.79(2.58,3.01)	1.37(1.11,1.63)	TIN	ACEI	561	168 741	1.24(1.14,1.35)	0.20(-0.08,0.49)
	ARNI vs. ACEI	651	24 472	1.61(1.48,1.76)	0.56(0.28,0.84)		ARB	554	147 358	1.41(1.30,1.54)	0.38(0.10,0.66)
	ARNI vs. ARB	651	24 472	1.32(1.21,1.44)	0.33(0.05,0.61)		ARNI	13	25 654	0.19(0.11,0.32)	-2.51(-4.16,-0.68)
蛋白尿	ACEI	397	168 741	1.51(1.36,1.67)	0.48(0.14,0.81)		ARNI vs. ACEI	13	23 834	0.15(0.09,0.27)	-2.53(-4.20,-0.68)
	ARB	399	147 358	1.76(1.59,1.95)	0.68(0.34,1.01)		ARNI vs. ARB	13	23 834	0.14(0.08,0.23)	-2.69(-4.36,-0.84)
	ARNI	18	25 654	0.44(0.28,0.71)	-1.27(-2.72,0.27)						

表 6 ARNI, ACEI, ARB 所致 AKI 及 CKD 病例的特征[例(%)]

Tab. 6 Characteristics of AKI and CKD cases induced by ARNIs, ACEIs and ARBs [case (%)]

维度	亚类	ACEI		ARB		ARNI	
		AKI(n = 9 359)	CKD(n = 2 684)	AKI(n = 8 714)	CKD(n = 2 832)	AKI(n = 1 715)	CKD(n = 651)
性别	男	4 819(51.49)	1 228(45.75)	3 470(39.82)	1 043(36.83)	1 039(60.58)	153(23.50)
	女	3 527(37.69)	953(35.51)	3 546(40.69)	1 057(37.32)	436(25.42)	402(61.75)
	未知	1 013(10.82)	503(18.74)	1 698(19.49)	732(25.85)	240(13.99)	96(14.75)
年龄	< 18 岁	125(1.34)	44(1.64)	71(0.81)	36(1.27)	2(0.12)	1(0.15)
	18 ~ < 65 岁	2 442(26.09)	667(24.85)	1 618(18.57)	574(20.27)	270(15.74)	87(13.36)
	≥ 65 岁	5 368(57.36)	1 191(44.37)	4 843(55.58)	1 209(42.69)	755(44.02)	243(37.33)
	未知	1 424(15.22)	782(29.14)	2 182(25.04)	1 013(35.77)	688(40.12)	320(49.16)
主要发生国家	美国	2 261(24.16)	1 208(45.01)	2 089(23.97)	1 151(40.64)	720(41.98)	338(51.92)
	法国	1 927(20.59)	307(11.44)	1 699(19.50)	368(12.99)	217(12.65)	45(6.91)
	德国	776(8.29)	196(7.30)	855(9.81)	253(8.93)	182(10.61)	62(9.52)
	英国	1 375(14.69)	152(5.66)	617(7.08)	19(0.67)	100(5.83)	13(2.00)
	日本	154(1.65)	38(1.42)	970(11.13)	273(9.64)	51(2.97)	15(2.30)
报告者	医师	3 701(39.54)	1 018(37.93)	4 450(51.07)	1 574(55.58)	1 022(59.59)	425(65.28)
	其他健康专家	2 615(27.94)	951(35.43)	2 012(23.09)	700(24.72)	422(24.61)	162(24.88)
	非健康相关专家	1 252(13.38)	497(18.52)	992(11.38)	342(12.08)	185(10.79)	56(8.60)
	药师	1 791(19.14)	218(8.12)	1 260(14.46)	216(7.63)	86(5.01)	8(1.23)

2.2 信号检测结果

3类药物均挖掘出了AKI和CKD阳性信号，且ARNI未生成蛋白尿、肾血管病变和TIN的阳性信号，ACEI未造成TIN信号。AKI与CKD信号由强到弱均分别为ARNI, ARB, ACEI。与ARB / ACEI相比，ARNI所致AKI和CKD信号均更强。

2.3 预后分析

结果见图1。与ACEI或ARB相比，ARNI相关AKI病例死亡构成比显著升高(18.31%比13.05%，P < 0.000 1；18.31%比10.53%，P < 0.000 1)；ARNI相关CKD病例的死亡构成比也显著升高(23.50%比19.78%，P < 0.05；23.50%比11.41%，P < 0.000 1)。

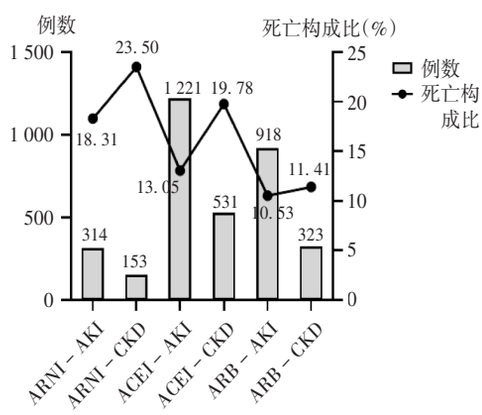


图1 死亡构成比分析

Fig. 1 Analysis of mortality composition ratio

3 讨论

近年来有研究证实，与常规肾素－血管紧张素－醛固酮系统抑制剂（包括ACEI和ARB）相比，ARNI能进一步有效降低血压，有益于合并心力衰竭患者的预后改善[18]及心血管和肾脏保护等[19－21]。但也有研究认为，ARNI可能导致肾功能的早期改变[22]，从而引发AKI[23]及CKD[24]。在ARNI的临床使用中也观察到患者早期肾功能的急剧恶化[24]，且有临床专家共识建议关注服用ARNI期间是否有肾功能恶化，必要时停止使用[23]。CHEN等[24]有研究则显示，ARNI与钠－葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂联用时，增加了AKI的发生。

本研究结果显示，ARNI，ACEI，ARB均检测出了AKI，CKD等肾损害ADE的信号。ARNI相较ACEI和ARB可能具有更高的AKI和CKD相关的肾损伤风险，且预后分析显示，ARNI相对ACEI和ARB有更高的死亡构成比。

ARNI，ACEI，ARB的肾损伤ADE的报告国家以欧美为主，缺少来自中国的报告，这可能与ARNI在我国上市较晚（2017年），且2019年才进入国家医保目录有关。2015年7月，FDA批准ARNI类药品上市，随后其在2016年5月于欧盟获批上市。发生不良反应人群年龄以65岁及以上群体为主，这符合CVD高发人群年龄特点。值得关注的是，有个别报告涉及18岁以下患者，这通常并非CVD的高发年龄，且沙库巴曲缬沙坦药品说明书也未批准用于该年龄段患者，说明该药品可能存在超药品说明书用药情况。

本研究中通过对FAERS中ARNI，ACEI，ARB肾损伤ADE的挖掘与分析，发现ARNI相较ACEI/ARB具有更高的肾脏毒性。这与部分研究结论不一致，原因可能在于对不良事件终点的判断选择。建议临床用ARNI替代ARB和ACEI用药时，需更谨慎，特别是对于肾功能减退的患者，在使用ARNI时注意监测肾功能，需紧密关注ADE发生情况，并及时救治[25]。

本研究中初步探讨了ARNI，ACEI，ARB与肾损伤之间的关联，但FAERS是自发呈报数据库，其产生于真实世界临床用药环境，可能存在多种报告来源，以及受复杂因素的影响，故结果存在一定偏倚[26]；虽然基于窄范围SMQ的搜索能在一定程度上避免对AKI或CKD的低估，但只能获得特定的ADE报告，而不是患者临床诊断报告，因此存在潜在偏差；ARNI，ACEI，ARB相关ADE的主要上报国家为欧美国家，不同人群中ADE发生情况可能存在种族差异[27]。故通过数据挖掘得到的药物信号与ADE之间的因果关系仍有待证实。

参考文献

[1] WANG H，ZHANG H，ZOU Z. Changing profiles of cardiovascular disease and risk factors in China：A secondary analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Chin Med J（Engl），2023，136（20）：2431－2441.

[2] PIRILLO A，NORATA GD. The burden of hypercholesterolemia and ischemic heart disease in an ageing world[J]. Pharmacol Res，2023，193：106814.

[3] PUSKA P，LAATIKAINEN T，KORPELAINEN V，et al. Contribution of the North Karelia Project to International Work in CVD and NCD Prevention and Health Promotion[J]. Glob Heart，2016，11（2）：243－246.

[4] GREENBERG B. Angiotensin Receptor－Neprilysin Inhibition（ARNI）in Heart Failure[J]. Int J Heart Fail，2020，2（2）：73－90.

[5] VOLPE M，RUBATTU S，BATTISTONI A. ARNi：A Novel Approach to Counteract Cardiovascular Diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences，2019，20（9）：2092.

[6] DAMMAN K，GORI M，CLAGGETT B，et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin－Neprilysin Inhibition in Heart Failure[J]. JACC Heart failure，2018，6（6）：489－498.

[7] TSUKAMOTO S，UEHARA T，AZUSHIMA K，et al. Updates for Cardio－Kidney Protective Effects by Angiotensin Receptor－Neprilysin Inhibitor：Requirement for Additional Evidence of Kidney Protection[J]. Journal of the American Heart Association，2023，12（8）：e029565.

[8] AGRAWAL S，SMOYER WE. Role of albumin and its modifications in glomerular injury[J]. Pflugers Archiv，2017，469（7－8）：975－982.

[9] GJYRIQI G，YORK M，ABUAZZAM F，et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Use and Blood Pressure Lowering in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Across the Spectrum of Kidney Function：An Analysis of the Veterans Administrative Health System[J]. Journal of Cardiac Failure，2023，29（3）：258－568.

[10] CIRMI S，EL ABD A，LETINIER L，et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia：An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database（FAERS）[J]. Cancers，2020，12（4）：826.

[11] 胡 静，邹 颖. 基于FAERS数据库达托霉素不良事件分析与信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志，2022，31（8）：544－549.

[12] 胡巧织，罗 敏，王华玲，等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究：利巴韦林[J]. 医药导报，2020，39（4）：513－518.

[13] 吴 斌，吴逢波，罗 敏，等. MedEx在FAERS药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志，2019，39（19）：1989－1992.

[14] 佘友俊，郭子寒，张忠伟，等. CDK4/6抑制剂不良反应评估：基于FAERS数据库的真实世界研究[J]. 中国癌症杂志，2023，33（10）：908－919.

[15] 赛尔比亚·玉努斯阿吉，熊代琴，吴 斌，等. 基于FAERS的糖皮质激素类药物相关骨质疏松及骨坏死类事件数据挖掘研究[J]. 医药导报，2023，42（4）：591－596.

[16] SUN L，SUN S，WANG T，et al. Parallel ADR Detection Based on Spark and BCPNN[J]. Tsinghua Science and Technology，2019，24（2）：195－206.

[17] 刘 迅，陈 力，陈 乾，等. 基于FAERS数据库的福沙匹坦不良事件信号挖掘[J]. 中国药业，2023，32（11）：102－107.

[18] 血管紧张素受体－脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中