马昔腾坦相关不良事件信号的挖掘与分析Δ

吴镇湖[1*]，陈鑫遥[2]，陈耀鑫[3]，许银姬[1#]（1.广东省中医院呼吸与危重症医学科，广州 510120；2.广州中医药大学第二临床医学院，广州 510405；3.中山大学公共卫生学院，广州 510080）

中图分类号 R969.3；R972 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）13-1628-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.15

摘 要 目的 挖掘肺动脉高压（PAH）治疗药物马昔腾坦的相关不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2013年第4季度至2023年第3季度的马昔腾坦相关ADE报告，采用比例失衡法中的报告比值比（ROR）法、英国药品和保健品管理局的综合标准法（简称“MHRA法”）进行数据挖掘，根据《国际医学用语词典》26.0版中的系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对ADE名称进行规范化编码，并进行事件发生时间（TTO）分析和威布尔分布形状参数（WSP）检验。**结果** 共提取到以马昔腾坦为首要怀疑药物的ADE报告26 079份，涉及患者以女性居多（73.25%），且集中于18～65岁（42.39%），主要上报国家为美国（84.42%），严重治疗结果以住院或住院时间延长（59.82%）最为常见。挖掘出马昔腾坦ADE阳性信号269个；甲状腺功能减退症，血肌酐升高、血尿素升高等肾损伤相关ADE，以及精神淡漠、绝望感等精神障碍相关ADE未被其药品说明书收录。TTO分析结果提示，大部分马昔腾坦ADE阳性信号发生在初始治疗后的0～30 d（492份，21.52%）和＞360 d（411份，17.98%）；WSP检验结果显示，报告数排前20位的ADE阳性信号大多符合早期失败型曲线特征。**结论** 临床在应用马昔腾坦治疗PAH时，除药品说明书中提及的不良反应外，还应重点关注甲状腺功能障碍、肾功能障碍、精神障碍等相关ADE。

关键词 马昔腾坦；肺动脉高压；药品不良事件；信号挖掘；比例失衡法；合理用药

Mining and analysis of adverse drug event signals related to macitentan

WU Zhenhu[1], CHEN Xinyao[2], CHEN Yaoxin[3], XU Yinji[1]（1. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To mine adverse drug event (ADE) signals related to the pulmonary arterial hypertension (PAH) therapeutic drug macitentan, and to provide reference for safe clinical medication. **METHODS** Macitentan-related ADE reports were collected from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the fourth quarter of 2013 to the third quarter of 2023. Data mining was conducted by using the reporting odds ratio (ROR) method and the comprehensive standard method established by the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (referred to as "MHRA method") under the proportional imbalance approach. According to the systemic organ class (SOC) and preferred term (PT) stated in 26.0 edition of *Medical Dictionary of Regulatory Activities*, standardized coding of ADE names was performed, followed by the analysis of time to onset (TTO) and the Weibull shape parameter (WSP) test. **RESULTS** Overall, a total of 26 079 ADE reports were identified with macitentan as the primary suspect drug. These reports predominantly involved female patients (73.25%) and were concentrated in the age range of 18 to 65 years (42.39%). The majority of reports originated from the US (84.42%), with hospitalization or prolonged hospital stays (59.82%) being the most common in severe treatment outcome. A total of 269 ADE positive signals related to macitentan were identified. Among these, hypothyroidism, ADE related to renal injury such as the increase of serum creatinine and blood urea nitrogen, and ADE related to psychiatric disorders like apathy and despair were not included in the drug label. TTO analysis indicated that the majority of macitentan-related ADE signals occurred between 0-30 days after initial treatment (492 reports, 21.52%) and over 360 days (411 reports, 17.98%). The results of WSP test showed that most of the top 20 reported ADE signals conformed to the characteristics of an early failure curve. **CONCLUSIONS** When clinically using macitentan in patients with PAH, attention should be given not only to the adverse reactions mentioned on the drug label but also to thyroid dysfunction, kidney dysfunction and mental disorder-related ADEs.

KEYWORDS macitentan; pulmonary arterial hypertension; adverse drug event; signal mining; proportional imbalance method; rational drug use

Δ **基金项目** 广州市科技计划项目（No.2023A03J0226）；广东省中医院“朝阳人才”培养项目（No.2Y2022YL26）

＊ **第一作者** 主治医师，硕士。研究方向：中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail：13560343754@139.com

\# **通信作者** 主任医师，硕士。研究方向：中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail：xuyinji@163.com

马昔腾坦是新一代双重内皮素受体拮抗剂（endothelin receptor antagonist，ERA），可通过拮抗内皮素受体A（endothelin receptor A，ETA）和ETB来减弱血管收缩，从而使肺平滑肌舒张、肺动脉压力下降[1]。马昔腾坦于2013年10月被美国FDA批准用于治疗肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）[2]，随后又被欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准用于治疗PAH，但直到2018年才在我国获批上市。

流行病学研究结果显示，PAH患病率为每百万15～50例[3]。马昔腾坦作为治疗该病有效性、安全性较高的ERA，其临床应用广泛，但在我国上市时间有限、国内临床应用经验较少，故对其进行安全性评估至关重要。基于此，本研究拟采用数据挖掘方法对美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）收录的马昔腾坦相关药品不良事件（adverse drug event，ADE）报告进行分析，通过上市后的大样本数据来初步评价马昔腾坦用于PAH的临床安全性，以期对临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

相关数据来源于FAERS数据库，提取时限为2013年第4季度至2023年第3季度。目标药物检索名称限定为马昔腾坦的通用名“macitentan”和商品名“Opsumit”，同时将“INDI”文件中的“INDI_PT”一栏限定为“pulmonary arterial hypertension”“arterial pulmonary hypertension”“pulmonary hypertension”，再根据美国FDA建议[4]筛除重复、存疑数据，最终得到以马昔腾坦为首要怀疑药物（primary suspect drug，PS）的ADE报告。

1.2 数据清洗

根据《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）26.0版中的系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred term，PT）对纳入的ADE名称进行规范化编码和中英文映射。

1.3 数据挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、英国药品和保健品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）的综合标准法（以下简称“MHRA法”）对数据进行挖掘。ROR与MHRA法相关参数的计算均基于比例失衡测量法的四格表，ADE阳性信号的判定需满足以下所有条件：（1）报告数≥3；（2）ROR法双侧检验95%置信区间（confidence interval，CI）的下限＞1；（3）比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）值＞2，χ^2＞4。具体计算公式见相关文献[5－6]。

1.4 事件发生时间分析

借助SAS 9.4软件，以“DEMO”文件中的ADE日期（EVENT_DT）减去“THER”文件中的治疗开始日期（START_DT）来计算事件发生时间（time to onset，TTO）[7]。本研究只使用完整的日期（YYYYMMDD格式），排除日期记录不全或缺失的情况，同时排除输入错误的情况（如EVENT_DT早于START_DT）。随后，本研究对ADE报告数排前20位的ADE阳性信号进行威布尔分布形状参数（the Weibull shape parameter，WSP）检验，以尺度参数α和形状参数β来描述其分布特征，并通过形状参数β来预测ADE随时间发生的危险性（即随时间减少或增加的风险）：当β等于或接近于1，且其95%CI包含1，则符合随机失败型曲线特征，即对应ADE随用药时间的推移而不断发生，呈偶然性；当β及其95%CI上限均小于1，则符合早期失败型曲线特征，即对应ADE的发生率随用药时间的推移而逐渐下降；当β大于1且其95%CI不包含1时，则符合磨损故障型曲线特征，即ADE的发生率随用药时间的推移而逐渐增加[8]。

1.5 数据处理

对纳入ADE报告中的患者基本信息、合并用药、严重ADE等信息进行描述性分析。计数资料采用例数和构成比表示。采用SAS 9.4、Excel 2021、R 4.2.2软件对数据进行处理和分析。

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

根据预设的检索条件，本研究最终共获得以马昔腾坦为PS的ADE报告26 079份，其中女性患者所占比例（19 104份，73.25%）远高于男性（6 800份，26.07%），男女比为1∶2.81；ADE报告中，患者年龄以18～65岁居多（11 056份，42.39%），体重数据缺失明显（19 018份，72.92%）；主要上报人群为医师（9 010份，34.55%）和其他健康专家（7 124份，27.32%），而消费者仅占4.55%；主要上报国家为美国（22 016份，84.42%）。在严重治疗结果方面，住院或住院时间延长（15 600份，59.82%）最为常见，其次是死亡（6 549份，25.11%）。在合并用药方面，马昔腾坦相关ADE报告所涉及的合并用药排前5位的依次是他达拉非、曲前列尼尔、呋塞米、利奥西呱、西地那非；共有1 420份ADE报告列出了合并症，其中高血压、心力衰竭、右心室衰竭、胃食管反流病较为常见。具体信息见表1。

2.2 ADE风险信号挖掘结果

共检测出马昔腾坦ADE阳性信号432个，涉及24个SOC。在这432个ADE阳性信号中，去除产品问题，社会环境，各项手术及医疗操作，各类损伤、中毒及操作并发症4个SOC项下的所有信号，以及23个表述不明确的信号（如肌钙蛋白、支气管镜检查），最终得到ADE风险信号269个。各SOC项下报告数排前3位（“内分泌系统疾病”只有1个ADE阳性信号）的PT见表2。其中，药品

表1　马昔腾坦ADE报告基本信息

项目	分类	报告数/份	构成比/%
性别	男性	6 800	26.07
	女性	19 104	73.25
	不明或缺失	175	0.67
年龄	<18岁	287	1.10
	18～65岁	11 056	42.39
	>65岁	10 130	38.84
	缺失	4 606	17.66
体重	<80 kg	4 275	16.39
	80～100 kg	1 156	4.43
	>100 kg	1 630	6.25
	缺失	19 018	72.92
上报人群	消费者	1 186	4.55
	医师	9 010	34.55
	健康专家	5 911	22.67
	药师	2 827	10.84
	其他健康专家	7 124	27.32
	缺失	21	0.08
上报国家(前5位)	美国	22 016	84.42
	日本	1 186	4.55
	澳大利亚	479	1.84
	加拿大	420	1.61
	哥伦比亚	369	1.41
合并症[a](前5位)	高血压	188	13.24
	心力衰竭	118	8.31
	右心室衰竭	102	7.18
	胃食管反流病	98	6.90
	疼痛	97	6.83
合并用药(前5位)	他达拉非	4 702	18.03
	曲前列尼尔	3 528	13.53
	呋塞米	3 339	12.80
	利奥西呱	2 741	10.51
	西地那非	2 701	10.36
严重治疗结果[b]	住院或住院时间延长	15 600	59.82
	死亡	6 549	25.11
	危及生命	438	1.68
	致残	388	1.49
	永久缺陷	7	0.03
	先天畸形	28	0.11
	其他	5 068	19.43

a：仅有1 420份报告列出了合并症，故构成比以1 420为分母计算；b：由于同一患者可能存在多种严重治疗结果，故该项合计值>26 079。

说明书已有提及的阳性信号包括血红蛋白降低、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、眶周肿、混合性过敏、颈静脉膨胀，涉及各类检查、眼器官疾病、免疫系统疾病、血管与淋巴管类疾病4个SOC；药品说明书未提及的风险信号更多，涉及呼吸系统、胸及纵膈疾病，血液及淋巴系统疾病，代谢及营养类疾病，肝胆系统疾病，感染及侵染类疾病等19个SOC。

2.3　TTO分析结果

在涉及上述269个ADE阳性信号的报告中，共筛选出事件发生时间记录完整无误的报告2 286份，进行下一步的TTO分析，结果见图1。由图1可知，大部分马昔腾坦ADE风险信号发生在初始治疗后的0～30 d(492份，21.52%)和>360 d(411份，17.98%)。

表2　各SOC项下报告数排前3位的ADE阳性信号

SOC	PT	报告数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
各类检查	血红蛋白降低	725	2.19(2.00,2.40)	2.18(306.12)
	天冬氨酸转氨酶升高	271	3.37(2.87,3.96)	3.37(249.90)
	丙氨酸转氨酶升高	225	2.89(2.44,3.42)	2.88(163.76)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	窒息[a]	46	3.48(2.36,5.16)	3.48(44.37)
	肺浸润[a]	38	2.64(1.76,3.96)	2.64(23.67)
	高碳酸血症[a]	37	2.00(1.35,2.96)	2.00(12.53)
血液及淋巴系统疾病	缺铁性贫血[a]	106	2.24(1.77,2.84)	2.24(47.41)
	全血细胞减少症[a]	65	2.26(1.67,3.05)	2.26(29.51)
	白细胞增多症[a]	36	2.54(1.68,3.85)	2.54(20.91)
代谢及营养类疾病	2型糖尿病[a]	18	3.26(1.76,6.04)	3.26(15.82)
	乳酸酸中毒[a]	16	2.30(1.25,4.23)	2.30(7.56)
	肥胖[a]	15	2.15(1.16,4.02)	2.15(6.12)
肝胆系统疾病	充血性肝病[a]	35	2.21(1.47,3.33)	2.21(15.14)
	眼黄疸[a]	30	3.12(1.95,5.02)	3.12(24.76)
	高胆红素血症[a]	19	2.64(1.49,4.69)	2.64(11.84)
感染及侵染类疾病	扁桃体炎[a]	10	2.60(1.18,5.74)	2.60(6.08)
	细菌性关节炎[a]	10	2.45(1.12,5.35)	2.45(5.41)
	肢体脓肿[a]	10	2.19(1.02,4.72)	2.19(4.25)
各类神经系统疾病	肝性脑病[a]	63	2.73(1.99,3.76)	2.73(41.84)
	单侧轻瘫[a]	27	2.81(1.73,4.58)	2.81(18.82)
	运动机能减退[a]	25	2.60(1.58,4.29)	2.60(15.20)
眼器官疾病	眶周肿	17	2.36(1.30,4.28)	2.36(8.51)
	睑缘炎[a]	5	3.47(1.06,11.38)	3.47(4.80)
	结膜变色[a]	3	12.50(1.30,120.15)	12.50(7.93)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	混合性结缔组织病[a]	13	4.92(2.21,10.99)	4.92(18.63)
	椎间盘退行性变[a]	8	2.78(1.14,6.79)	2.78(5.46)
	病理性骨折[a]	5	5.21(1.40,19.39)	5.21(7.55)
精神病类	情感淡漠[a]	29	2.88(1.79,4.62)	2.88(21.00)
	气馁[a]	9	4.69(1.81,12.15)	4.69(12.28)
	绝望感[a]	9	2.50(1.09,5.71)	2.50(5.06)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	胰腺癌[a]	28	2.20(1.39,3.48)	2.20(12.01)
	膀胱癌[a]	22	2.41(1.43,4.08)	2.41(11.52)
	肝转移[a]	17	2.62(1.43,4.81)	2.62(10.48)
免疫系统疾病	混合性过敏	77	2.36(1.78,3.12)	2.36(38.49)
	免疫缺陷[a]	15	2.23(1.19,4.18)	2.23(6.64)
	常见变异型免疫缺陷病[a]	4	16.66(1.86,149.10)	16.66(11.78)
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症[a]	40	2.16(1.48,3.17)	2.16(16.49)
皮肤及皮下组织类疾病	黄色皮肤[a]	19	4.66(2.42,8.96)	4.66(25.76)
	糖尿病足[a]	9	2.88(1.23,6.75)	2.88(6.55)
	紫癜[a]	8	3.33(1.32,8.44)	3.33(7.26)
全身性疾病及给药部位各种反应	伴随疾病恶化[a]	225	3.80(3.17,4.55)	3.79(242.51)
	伴随疾病进展[a]	48	2.35(1.65,3.35)	2.35(23.86)
	非心源性胸痛[a]	24	2.08(1.28,3.40)	2.08(9.01)
肾脏及泌尿系统疾病	尿气味异常[a]	13	2.17(1.11,4.23)	2.17(5.37)
	氮质血症[a]	12	2.38(1.17,4.84)	2.38(6.11)
	高张性膀胱[a]	10	2.31(1.07,5.01)	2.31(4.80)
生殖系统及乳腺疾病	外阴阴道疼痛[a]	6	6.25(1.76,22.14)	6.25(10.58)
	卵巢出血[a]	5	4.17(1.21,14.39)	4.17(6.01)
	阴道病变[a]	4	16.66(1.86,149.10)	16.66(11.78)
胃肠系统疾病	食管静脉曲张[a]	19	2.33(1.33,4.08)	2.33(9.23)
	急性胰腺炎[a]	18	2.08(1.18,3.67)	2.08(6.76)
	小肠结肠炎[a]	17	3.93(2.03,7.64)	3.93(19.14)
心脏器官疾病	心肾综合征[a]	16	2.02(1.11,3.67)	2.02(5.55)
	右心室肥大[a]	14	2.08(1.10,3.96)	2.08(5.26)
	急性左心室衰竭[a]	13	2.46(1.24,4.89)	2.46(7.09)
血管与淋巴管类疾病	颈静脉膨胀	26	2.85(1.73,4.69)	2.85(18.54)
	外周血管疾病[a]	18	3.41(1.83,6.36)	3.41(16.85)
	动脉硬化[a]	9	2.34(1.04,5.30)	2.34(4.44)

a：马昔腾坦药品说明书未提及的安全信号。

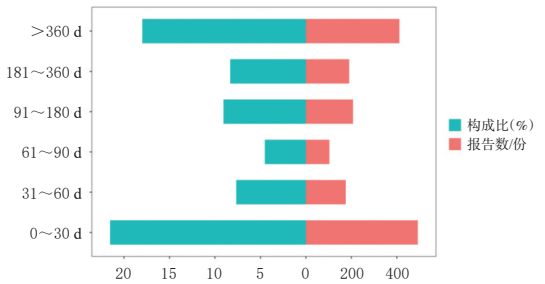


图1　马昔腾坦ADE阳性信号的TTO分析结果

对报告数排前20位的ADE阳性信号进行WSP分析，结果见表3。由表3可见，除全血细胞计数异常和氨基末端脑利钠肽激素原增加之外，其余ADE阳性信号的形状参数β及其95%CI上限均小于1，符合早期失败型曲线特征，即对应ADE的发生率随用药时间的推移而逐渐下降。

3　讨论

本研究利用FAERS数据库，采用ROR法和MHRA法挖掘出马昔腾坦用于PAH人群的ADE阳性信号269个，并进行TTO分析和WSP分析以探讨马昔腾坦ADE发生的时间特点。

3.1　马昔腾坦致ADE发生的人群特点

在检索到的26 079份ADE报告中，涉及的女性患者远多于男性。多家疾病登记机构的统计数据表明，女性PAH的患病率较高[9－10]，故女性使用马昔腾坦治疗的机会更多，相关ADE的发生风险也就随之升高。尽管纳入ADE报告的患者年龄数据存在部分缺失，但初步观察结果显示，18～65岁和＞65岁患者的ADE发生比例接近（42.39%和38.84%）。相关临床研究提示，与18～65岁受试者相比，65岁以上受试者使用马昔腾坦的安全性和有效性并无明显差异[11]。报告国家以美国最多，这与FAERS数据库为美国FDA设立且该药较早在美国上市有关；此外，日本上报的ADE报告数位居第二，相关报告可为亚裔患者的药物使用和安全性分析提供一定参考。以马昔腾坦为PS的ADE报告中，联合用药以磷酸二酯酶5（phosphodiesterase type 5，PDE5）抑制剂（他达拉非、西他那非）居多。ERA联合PDE5抑制剂治疗PAH是目前临床广泛应用的常规方案之一，其有效性虽已有临床数据证实[12]，但该联合用药方案的安全性尚未得到真实世界数据的充分支持。

3.2　药品说明书已提及的ADE阳性信号分析

根据药品说明书，马昔腾坦的常见ADE之一是血液毒性。最近的荟萃分析总结了5项随机对照临床试验的数据，结果显示，马昔坦治疗组患者的贫血发生率显著高于安慰剂组（RR为3.86，95%CI为2.05～7.30）[13]。本研究WSP分析结果表明，血红蛋白降低这一ADE阳性信号符合早期失败型曲线特征，提示治疗早期阶段发生贫血的风险较高，但随着用药时间的推移，该风险将逐渐降低，与临床试验发现的风险趋势基本一致[11]。此外，马昔腾坦剂量的增加也可能导致患者血红蛋白水平下降[11]，其具体机制尚未明确，但可部分归因于体液潴留和血液稀释[14－15]。

同时，本研究挖掘出眶周肿、颈静脉膨胀等与体液潴留相关的ADE风险信号。在慢性心力衰竭、慢性肾功能衰竭等情况下，应用ERA可能会引起明显的体液潴留[16]。有学者针对左心室功能衰竭致PAH的患者开展

表3　马昔腾坦报告数排前20位的ADE阳性信号的WSP分析结果

PT	报告数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	可用报告数[b]/份	WSP分析		失败类型
					α(95%CI)	β(95%CI)	
血红蛋白降低	725	2.19(2.00,2.40)	2.18(306.12)	339	207.36(168.59,246.13)	0.61(0.56,0.66)	早期失败型曲线
天冬氨酸转氨酶升高	271	3.37(2.87,3.96)	3.37(249.9)	192	128.85(100.12,157.58)	0.69(0.61,0.76)	早期失败型曲线
伴随疾病恶化[a]	225	3.80(3.17,4.55)	3.79(242.51)	123	128.58(88.97,168.19)	0.62(0.54,0.71)	早期失败型曲线
丙氨酸转氨酶升高	225	2.89(2.44,3.42)	2.88(163.76)	159	122.00(90.21,153.93)	0.65(0.57,0.73)	早期失败型曲线
血胆红素升高[a]	218	6.50(5.25,8.03)	6.49(395.84)	154	147.18(106.36,188.00)	0.62(0.54,0.69)	早期失败型曲线
血肌酐升高[a]	209	2.31(1.95,2.73)	2.30(99.34)	117	189.08(126.49,251.67)	0.60(0.52,0.68)	早期失败型曲线
红细胞压积降低[a]	162	3.59(2.91,4.43)	3.59(162.65)	97	124.93(81.30,168.56)	0.62(0.52,0.71)	早期失败型曲线
红细胞计数下降[a]	136	2.67(2.16,3.32)	2.67(86.75)	76	108.28(62.68,153.87)	0.58(0.48,0.68)	早期失败型曲线
全血细胞计数异常[a]	134	2.01(1.63,2.47)	2.01(45.78)	33	253.22(144.52,361.92)	0.85(0.62,1.08)	随机失败型曲线
白细胞计数降低[a]	116	2.38(1.90,2.99)	2.38(59.12)	74	140.77(84.70,196.83)	0.61(0.51,0.72)	早期失败型曲线
血碱性磷酸酶升高[a]	108	2.47(1.95,3.14)	2.47(59.44)	79	134.72(88.83,180.62)	0.70(0.58,0.83)	早期失败型曲线
缺铁性贫血[a]	106	2.24(1.77,2.84)	2.24(47.41)	66	102.39(59.68,145.10)	0.62(0.50,0.73)	早期失败型曲线
白细胞计数升高[a]	87	2.00(1.55,2.59)	2.00(29.49)	50	155.38(87.39,223.37)	0.68(0.53,0.83)	早期失败型曲线
血尿素升高[a]	81	2.84(2.14,3.76)	2.84(57.28)	59	116.78(57.38,176.17)	0.57(0.46,0.68)	早期失败型曲线
混合性过敏	77	2.36(1.78,3.12)	2.36(38.49)	27	383.59(164.58,602.61)	0.72(0.48,0.96)	早期失败型曲线
γ谷氨酰转移酶升高[a]	72	3.90(2.83,5.37)	3.90(80.09)	56	94.70(51.30,138.11)	0.62(0.50,0.75)	早期失败型曲线
氨基末端脑利钠肽激素原增加[a]	69	3.38(2.46,4.65)	3.38(63.90)	42	353.03(198.75,507.32)	0.78(0.57,1.00)	随机失败型曲线
全血细胞减少症[a]	65	2.26(1.67,3.05)	2.26(29.51)	43	140.80(65.32,216.27)	0.60(0.47,0.73)	早期失败型曲线
肝性脑病[a]	63	2.73(1.99,3.76)	2.73(41.84)	35	227.97(97.46,358.48)	0.63(0.46,0.80)	早期失败型曲线
伴随疾病进展[a]	48	2.35(1.65,3.35)	2.35(23.86)	18	169.01(37.71,300.31)	0.67(0.41,0.92)	早期失败型曲线

a：马昔腾坦药品说明书未提及的安全信号；b：ADE发生时间记录完整无误，可用于WSP分析的报告数。

了一项研究，结果显示，与安慰剂组患者相比，应用马昔腾坦的患者有更明显的体液潴留且更易因心力衰竭恶化而住院治疗[14]。因此，临床在应用马昔腾坦时，应密切监测患者体液潴留体征，尤其是对于合并心力衰竭的PAH患者；若发生具有临床意义的体液潴留事件，应对患者进行评估以明确病因，保证用药安全。

本研究检出了天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高等肝损伤相关的ADE阳性信号。一项以原代人肝细胞为对象的研究评价了马昔腾坦对胆汁淤积的影响，结果显示，在实验浓度下马昔腾坦并没有肝毒性[17]。最近的荟萃分析结果也表明，马昔腾坦没有与波生坦相似的肝毒性[13]。本研究WSP分析结果显示，天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高等ADE阳性信号均属于早期失败型。因此，临床在应用马昔腾坦治疗的早期，应监测患者的肝功能，并根据其症状作出合理的治疗决策。另外，最近一项病例报告通过分析代谢相关基因单核苷酸多态性来探讨遗传因素在马昔腾坦肝毒性中的价值，结果显示，与细胞色素P450酶2C8（cytochrome P450 2C8，CYP2C8）、CYP2C9低活性相关的等位基因突变可能是马昔腾坦致肝损伤的潜在危险因素[18]，未来可开展相关研究来验证这种关联，以协助临床识别马昔腾坦肝毒性风险较高的PAH患者。

3.3 药品说明书未提及的ADE阳性信号分析

在本研究检出的ADE阳性信号中，血肌酐升高、血尿素升高、尿气味异常、氮质血症、心肾综合征等可能与肾损伤相关的PT尚未被马昔腾坦药品说明书收录。一项单中心、开放标签临床试验结果表明，严重肝肾受损患者的肾功能与马昔腾坦药代动力学参数没有临床相关性，其剂量也不需要调整[19]。病因探讨展示了PAH患者肾功能不全的潜在机制，主要包括心室不同步、左心室间隔弯曲、神经激素激活等[20]。可见，PAH患者的肾功能可能受心功能不全的影响，靶向药物对心功能的改善可能有利于肾功能的保护。一项随机对照试验结果表明，ERA具有一定的肾脏保护作用[21]，但尚无马昔腾坦的相关数据。因此，上述有关肾损伤的ADE阳性信号是否与马昔腾坦直接相关，还有待进一步机制研究和临床试验予以验证。

在精神病类方面，本研究发现情感淡漠、气馁、绝望感等ADE阳性信号未被马昔腾坦药品说明书收录。PAH患者常患有精神障碍疾病[22]，但暂无学者关注ERA是否会促进PAH患者精神障碍的发生并加速其进展。由于PAH致病机制与精神障碍的关系尚不明确，临床在使用该药的过程中需注意防范此类ADE的发生。

同时，本研究还检出了甲状腺功能减退症的ADE阳性信号。目前关于伴有甲状腺功能障碍的PAH患者的临床特征以及甲状腺功能对该类患者治疗结局影响的研究数据有限：有研究指出，与甲状腺功能正常的特发性PAH患者相比，合并亚临床甲状腺功能减退患者的血液动力学特征和生存率与之相似，而合并临床甲状腺功能亢进/减退的特发性PAH患者具有更好的血液动力学指标和生存率[23]；一项日本回顾性研究显示，在特发性PAH和家族性PAH患者中，甲状腺毒症的患病率较高，而ERA可抑制甲状腺毒症的发生[24]。临床在使用马昔腾坦时，应重视该药对患者甲状腺功能的潜在影响，防范甲状腺功能减退症的发生。另外，胰腺癌、急性胰腺炎、小肠结肠炎、外阴阴道疼痛、卵巢出血等ADE阳性信号的PRR、ROR值均较高，临床应高度重视。但由于上述ADE的发生频次较少，相关文献报道有限，其发生率及发生机制亦未明确，故仍需进一步研究。

3.4 研究局限性

首先，由于FAERS数据库为自发呈报系统，虽数据涵盖面较广，但存在漏报、错报及信息缺失等不足。其次，本研究挖掘出的ADE阳性信号仅与药物存在统计学关联，无法进行绝对风险量化。最后，由于“遮蔽效应”的存在[25]，一些药品说明书已提及的ADE（如水肿、外周水肿等）未被挖掘出来。在后续研究中，本课题组还需基于已发现的ADE信号，开展更多的高质量研究，以明确各ADE在真实用药环境下的发生情况。

综上所述，临床应用马昔腾坦治疗PAH时，除药品说明书中提及的不良反应外，还应重点关注甲状腺功能减退症，血肌酐升高、血尿素升高等肾损伤相关ADE，以及精神淡漠、绝望感等精神障碍相关ADE。后续可开展专门研究以早期识别应用马昔腾坦后ADE发生风险较高的PAH特殊人群。

参考文献

[1] BEDAN M，GRIMM D，WEHLAND M，et al. A focus on macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol，2018，123（2）：103-113.

[2] Janssen Science. OPSUMIT®：macitentan[EB/OL]. [2023-11-25]. https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/OPSUMIT-pi.pdf.

[3] LEVINE D J. Pulmonary arterial hypertension：updates in epidemiology and evaluation of patients[J]. Am J Manag Care，2021，27（Suppl. 3）：S35-S41.

[4] U. S. FDA. FDA adverse event reporting system（FAERS）quarterly data extract files[EB/OL]. [2023-11-20]. https://fis. fda. gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPDQDE-FAERS.html.

[5] 狄潘潘，胡云飞，孟祥松，等. 阿替利珠单抗的不良事件风险信号挖掘[J]. 中国药房，2022，33（24）：3025-3028，3033.

DI P P，HU Y F，MENG X S，et al. Excavation for adverse events signals of atezolizumab[J]. China Pharm，2022，33（24）：3025-3028，3033.

[6] 黄玲，王凤玲，陈力，等. 基于美国FAERS数据库的利培酮不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房，2023，34(3)：350-354.
HUANG L，WANG F L，CHEN L，et al. Mining and analysis of risperidone adverse event signals based on FAERS database[J]. China Pharm，2023，34(3)：350-354.

[7] WU B，LUO M，WU F B，et al. Acute kidney injury associated with remdesivir：a comprehensive pharmacovigilance analysis of COVID-19 reports in FAERS[J]. Front Pharmacol，2022，13：692828.

[8] MAZHAR F，BATTINI V，GRINGERI M，et al. The impact of anti-TNFα agents on weight-related changes：new insights from a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system（FAERS）database[J]. Expert Opin Biol Ther，2021，21(9)：1281-1290.

[9] SKRIDE A，SABLINSKIS K，LEJNIEKS A，et al. Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry：comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe[J]. Pulm Circ，2018，8(3)：2045894018780521.

[10] LING Y，JOHNSON M K，KIELY D G，et al. Changing demographics，epidemiology，and survival of incident pulmonary arterial hypertension：results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland[J]. Am J Respir Crit Care Med，2012，186(8)：790-796.

[11] PULIDO T，ADZERIKHO I，CHANNICK R N，et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med，2013，369(9)：809-818.

[12] SITBON O，COTTIN V，CANUET M，et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J，2020，56（3）：2000673.

[13] WANG G Z，QIN J L，HAN D. Long-term safety of macitentan in patients with pulmonary hypertension：a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur J Clin Invest，2023，53(11)：e14059.

[14] VACHIÉRY J L，DELCROIX M，AL-HITI H，et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction[J]. Eur Respir J，2018，51(2)：1701886.

[15] RUOPP N F，COCKRILL B A. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension：a review[J]. JAMA，2022，327(14)：1379-1391.

[16] VERCAUTEREN M，TRENSZ F，PASQUALI A，et al. Endothelin ET_A receptor blockade，by activating ET_B receptors，increases vascular permeability and induces exaggerated fluid retention[J]. J Pharmacol Exp Ther，2017，361(2)：322-333.

[17] VILAS-BOAS V，GIJBELS E，LEROY K，et al. Primary human hepatocyte spheroids as tools to study the hepatotoxic potential of non-pharmaceutical chemicals[J]. Int J Mol Sci，2021，22(20)：11005.

[18] LATTANZIO M，FERRARI M，MARTINI S，et al. Pharmacological counseling in hepatotoxicity induced by macitentan and selexipag：a case report[J]. J Med Case Rep，2022，16(1)：385.

[19] SIDHARTA P N，LINDEGGER N，ULČ I，et al. Pharmacokinetics of the novel dual endothelin receptor antagonist macitentan in subjects with hepatic or renal impairment[J]. J Clin Pharmacol，2014，54(3)：291-300.

[20] BANSAL S，PRASAD A，LINAS S. Right heart failure-unrecognized cause of cardiorenal syndrome[J]. J Am Soc Nephrol，2018，29(7)：1795-1798.

[21] CHUNG E Y M，BADVE S V，HEERSPINK H J L，et al. Endothelin receptor antagonists in kidney protection for diabetic kidney disease and beyond? [J]. Nephrology，2023，28(2)：97-108.

[22] CALDARONE F，GEBHARDT P，HOEPER M M，et al. Metacognitions in patients with frequent mental disorders after diagnosis of pulmonary arterial hypertension[J]. Front Psychiatry，2022，13：812812.

[23] QIAN Y L，QUAN R L，CHEN X X，et al. Clinical features and long-term survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension with thyroid dysfunction：insights from a national multicentre prospective study[J]. ERJ Open Res，2023，9(6)：00495-02023.

[24] SATOH M，ASO K，NAKAYAMA T，et al. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Endocr J，2017，64(12)：1173-1180.

[25] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报，2022，43(2)：117-122.
YE X F. Progress and thinking of signal detection methodology on post-marketing adverse drug reaction surveillance[J]. Acad J Nav Med Univ，2022，43(2)：117-122.

（收稿日期：2023-11-28　修回日期：2024-04-27）
（编辑：张元媛）