替尔泊肽不良事件信号挖掘与分析Δ

谢泽宇[1*]，梁焯茹[1]，郑桂梅[1]，曹伟灵[1]，陈吉生[2#]（1.深圳市罗湖区人民医院药学部，广东 深圳 518000；2.广东药科大学附属第一医院国家临床药学重点专科，广州 510080）

中图分类号 R969.3；R587　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2025）08-0956-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.11

摘　要　目的 基于FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库，对替尔泊肽相关药物不良事件（ADE）信号进行挖掘分析，为临床安全用药提供参考。**方法** 通过FAERS数据库提取2022年5月1日至2024年6月30日替尔泊肽为首要怀疑药物的ADE报告，并利用《国际医学用语词典》对筛选后的ADE的系统器官分类（SOC）和首选术语进行系统归纳，再通过报告比值比法和比例报告比值法对上述ADE进行信号挖掘及分析。**结果** 共获得替尔泊肽相关ADE报告39 229份，严重ADE报告3 934份（10.03%），严重的ADE报告以导致住院/住院时间延长为主（3.82%），涉及131个ADE阳性信号；已报告患者性别和患者年龄的ADE报告中，女性26 195份（66.77%），男性7 869份（20.06%），年龄以18～64岁为主（54.26%）。发生频次排名前3位的ADE分别为注射部位疼痛、恶心和注射部位出血。信号较强且并未被替尔泊肽说明书提及的ADE分别为注射部位发凉、饥饿性酮症酸中毒、注射部位出血、饥饿、肾上腺素升高、注射部位皮肤开裂、贪食、皮肤松解、肠脓毒症、饱腹感缺乏和痛觉异常。患者性别和年龄亚组分析结果表明，不同性别和年龄段患者的ADE报告数在不同SOC下所占比例存在差异，男性或≥65岁患者在胃肠系统疾病的风险大于女性或＜65岁患者。**结论** 临床应用替尔泊肽时，除了关注药品说明书中记载的ADE外，还应关注注射部位发凉、饥饿性酮症酸中毒、注射部位出血、肾上腺素升高、肠脓毒症等药品说明书未提及的ADE，以保障患者安全用药。

关键词　替尔泊肽；FDA不良事件报告系统；药物不良事件；信号挖掘

Signal mining and analysis of adverse drug events of tirzepatide

XIE Zeyu[1], LIANG Zhuoru[1], ZHENG Guimei[1], CAO Weiling[1], CHEN Jisheng[2] (1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Luohu People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Key Specialty of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To identify and analyze adverse drug event (ADE) signals associated with tirzepatide based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, providing a reference for clinical medication safety. **METHODS** ADE reports from January 1, 2022, to June 30, 2024, with tirzepatide as the primary suspected drug, were extracted from the FAERS database. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* was used to systematically categorize the selected system organ class (SOC) and preferred term of ADE. Signal mining and analysis were performed using the reporting odds ratio method and the proportional reporting ratio method. **RESULTS** A total of 39 229 ADE reports related to tirzepatide were obtained, including 3 934 severe ADE reports (10.03%). The majority of severe ADE reports were related to hospitalization or prolonged hospitalization (3.82%), involving 131 positive ADE signals. Among the reports with documented patient gender and age, 26 195 were female (66.77%), 7 869 were male (20.06%), and the majority of patients were aged 18-64 years (54.26%). The top three most frequently reported ADE were injection site pain, nausea, and injection site hemorrhage. Strong ADE signals not mentioned in the tirzepatide instruction included injection site coldness, starvation ketoacidosis, injection site hemorrhage, hunger, elevated adrenaline, injection site skin cracking, binge eating, skin laxity, intestinal sepsis, lack of satiety, and dysesthesia. Subgroup analysis for patient's gender and age showed differences in the proportion of ADE reports across different SOC. Male patients or those aged≥65 years had a higher risk of gastrointestinal system disorders compared to female patients or those aged ＜65 years. **CONCLUSIONS** In clinical use of tirzepatide, in addition to monitoring ADE listed in the instruction, attention should also be paid to ADE not mentioned in the instruction, such as injection site coldness, starvation ketoacidosis, injection site hemorrhage, elevated adrenaline, and intestinal sepsis, to ensure patient safety.

KEYWORDS　tirzepatide; FDA Adverse Event Reporting System; adverse drug event; signal mining

Δ **基金项目** 中央财政医疗服务与保障能力提升补助资金项目（No. Z155080000004）；深圳市医疗卫生三名工程项目（No. SZSM202301035）

＊ **第一作者** 药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：578365488@qq.com

通信作者 主任药师。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：cjslym@163.com

2型糖尿病约占全球糖尿病的98%，研究显示，中国20～79岁成人糖尿病患病率由1990年的4.7%上升到2019年的8.0%，增长了70.2%；与2019年相比，预计2020－2030年，中国20～79岁成年人的糖尿病患病率将从8.0%上升到9.7%[1]。替尔泊肽注射液是一种可激

活葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）和胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）激素受体的2型糖尿病治疗药物，可选择性结合并激活GIP受体和GLP-1受体，通过降低胰高血糖素和血糖水平以及调节食欲来减少患者食物摄入、降低体重和减少脂肪量[2—3]。2022年5月美国FDA批准替尔泊肽用于改善成人2型糖尿病患者的血糖水平，随后该适应证相继在日本、欧盟等国家或地区获批；2023年11月该药被美国FDA批准用于成年肥胖症患者和超重人群的体重管理。2024年5月，替尔泊肽被我国国家药品监督管理局批准用于成人2型糖尿病患者血糖控制；同年7月，其用于长期体重管理的适应证也获得批准。

作者团队前期研究表明，在疗效上，替尔泊肽降低糖化血红蛋白和体重的效果显著优于GLP-1受体激动剂司美格鲁肽；在安全性上，二者差异无统计学意义[4—5]。基于这些研究结果，替尔泊肽的临床应用价值得到了进一步认可。美国糖尿病协会发布的2023年版糖尿病诊疗指南推荐，替尔泊肽用于治疗成人2型糖尿病和肥胖或超重人群的体重管理[6]。这一推荐进一步明确了替尔泊肽在糖尿病和体重管理中的重要地位。然而，由于替尔泊肽在我国上市时间短且并未广泛应用于临床，其安全性仍需进一步观察和验证。因此，本研究基于FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库，对替尔泊肽相关药物不良事件（adverse drug event，ADE）进行挖掘分析，以期为减少替尔泊肽相关ADE的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过Open Vigil 2.1平台（https://openvigil.sourceforge.net/）检索从2022年5月1日至2024年6月30日已被FAERS数据库上报的“tirzepatide（替尔泊肽）”ADE报告[7]，下载包含ADE、ADE上报日期、患者性别、患者年龄、报告国家/地区等信息的“Raw data”文件和“Frequentist methods”数据，并导出CSV格式文件，然后通过Microsoft Excel软件进行数据处理。

1.2 数据处理

将筛选替尔泊肽为首要怀疑药物后的ADE报告按《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）26.0中的“首选术语”（preferred term，PT）进行编码，并依据MedDRA 26.0归纳到系统器官分类（system organ class，SOC）中，排除不符合逻辑关系、不确定及无法判读的PT，最后针对ADE信号数量最多的累及系统进行分析。此外，对ADE报告发生频次排名前10位的SOC和发生频次排名前25位的ADE进行患者性别和年龄亚组分析。

1.3 信号挖掘

采用基于比例失衡四格表（表1）算法的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法对替尔泊肽及其ADE进行关联分析（表2），ROR和PRR法具有计算简单、灵敏度高及结果偏倚少等优点[8]。阳性信号条件：（1）ROR法——ADR上报频次$a\geqslant3$，95%CI下限>1；（2）PRR法——ADR上报频次$a\geqslant3$，PRR$\geqslant2$且$\chi^2\geqslant4$。若同时满足上述2个条件，则提示该ADE为可疑信号，表示药物及其ADE间有关联[9]。ROR值和PRR值越大，表示目标药物与目标ADE之间的关联性越强[10]。

表1 比例失衡四格表

药物	目标事件报告频次	其他事件报告频次	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 ROR法和PRR法的计算公式及信号生成标准

检测算法	公式	信号生成标准
ROR	$ROR=\frac{a/c}{b/d}=\frac{ad}{bc}$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	$a\geqslant3$，95%CI下限>1
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2=\frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(c+d)}$	$a\geqslant3$，PRR$\geqslant2$且$\chi^2\geqslant4$

CI：置信区间。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到替尔泊肽为首要怀疑药物的ADE报告39 229份，其中严重ADE报告3 934份（10.03%）；在已报告患者性别和年龄的ADE报告中，女性26 195份（66.77%），男性7 869份（20.06%），年龄以18～64岁为主（54.26%）；替尔泊肽上市后的ADE报告数逐年增长，主要以美国报告数量最多（98.43%），报告者大部分为消费者（93.61%）；严重的ADE报告以导致住院/住院时间延长为主（3.82%）。替尔泊肽相关ADE报告的基本信息见表3。

表3 替尔泊肽相关ADE报告的基本信息

项目	ADE报告数/份	占比/%	项目	ADE报告数/份	占比/%
患者性别			上报年份/年		
女性	26 195	66.77	2022	3 128	7.97
男性	7 869	20.06	2023	15 967	40.70
未报告	5 165	13.17	2024	20 134	51.32
患者年龄/岁			报告者		
≤17	12	0.03	健康专家	2 485	6.33
18～64	21 286	54.26	消费者	36 723	93.61
≥65	4 399	11.21	未报告	21	0.05
未报告	13 532	34.49	严重ADE		
报告国家/地区			死亡	141	0.36
美国	38 612	98.43	威胁生命	114	0.29
其他国家/地区（日本、英国、中国台湾、加拿大、德国等）	617	1.57	导致住院/住院时间延长	1 500	3.82
			残疾	84	0.21
			预防永久性损伤的必要干预	74	0.19
			其他	2 021	5.15

2.2 ADE报告信号检测结果

对替尔泊肽为首要怀疑药物检索得到的ADE信号进行处理后，共筛选出131个ADE阳性信号。报告频次较高的ADE为注射部位疼痛、恶心、注射部位出血、注射部位红斑、呕吐、便秘等，这与替尔泊肽说明书收录的ADE一致性较好，表明本次研究方法可靠。信号强度较强的ADE为注射部位发凉、注射部位损失、饥饿性酮症酸中毒等，其中注射部位发凉、饥饿性酮症酸中毒、注射部位出血、饥饿、肾上腺素升高、注射部位皮肤开裂、贪食、皮肤松解、肠脓毒症、饱腹感缺乏和痛觉异常均未被替尔泊肽说明书提及，提示以上ADE可能是替尔泊肽新的ADE。替尔泊肽发生频次和信号强度排名前25位的相关ADE见表4、表5。

表4 发生频次排名前25位的替尔泊肽相关ADE

PT	所属SOC	报告频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
注射部位疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	6 605	13.3(12.9,13.6)	11.4(61 961.7)
恶心	胃肠系统疾病	4 945	3.5(3.4,3.6)	3.2(7 916.2)
注射部位出血	全身性疾病及给药部位各种反应	2 932	20.2(19.4,21.0)	18.9(47 318.5)
注射部位红斑	全身性疾病及给药部位各种反应	2 113	9.4(9.0,9.8)	9.0(14 712.9)
呕吐	胃肠系统疾病	1 782	2.0(1.9,2.1)	2.0(914.1)
便秘	胃肠系统疾病	1 429	3.7(3.5,3.9)	3.6(27.6)
注射部位淤青	全身性疾病及给药部位各种反应	1 363	10.1(9.6,10.7)	9.9(10 627.6)
食欲减退	代谢及营养类疾病	1 314	2.9(2.8,3.1)	2.9(10 627.6)
血葡萄糖升高	各类检查	1 229	3.3(3.1,3.5)	3.3(1 970.1)
注射部位瘙痒	全身性疾病及给药部位各种反应	1 089	9.1(8.6,9.7)	8.9(7 515.3)
上腹痛	胃肠系统疾病	845	2.2(2.0,2.3)	2.1(538.9)
嗳气	胃肠系统疾病	825	27.6(25.7,29.6)	27.1(19 151.6)
注射部位肿块	全身性疾病及给药部位各种反应	737	9.9(9.2,10.6)	9.7(5 646.3)
患病	全身性疾病及给药部位各种反应	720	3.7(3.4,3.9)	3.6(1 378.0)
腹部不适	胃肠系统疾病	695	2.0(1.9,2.2)	2.0(385.0)
消化不良	胃肠系统疾病	640	3.4(3.1,3.7)	3.3(1 072.7)
注射部位肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	606	4.2(3.8,4.5)	4.1(1 436.0)
注射部位皮疹	全身性疾病及给药部位各种反应	592	10.9(10.0,11.8)	10.8(5 106.2)
注射部位损伤	全身性疾病及给药部位各种反应	585	70.6(64.6,77.3)	69.7(32 598.5)
注射部位荨麻疹	全身性疾病及给药部位各种反应	508	11.9(10.9,13.0)	11.8(4 853.0)
饥饿感	全身性疾病及给药部位各种反应	464	22.2(20.2,24.4)	22.0(8 712.7)
肠胃气胀	胃肠系统疾病	437	4.1(3.8,4.6)	4.1(1 032.6)
腹胀	胃肠系统疾病	429	2.2(2.0,2.5)	2.2(302.5)
胃肠疾病	胃肠系统疾病	400	2.3(2.1,2.6)	2.3(306.5)
胰腺炎	胃肠系统疾病	376	3.1(2.8,3.5)	3.1(541.1)

2.3 ADE报告信号的亚组分析结果

对ADE报告发生频次排名前10位的SOC进行患者性别和年龄亚组分析，结果显示，ADE报告数排名前3位的SOC分别为各类损伤、中毒及操作并发症，全身性疾病及给药部位各种反应，胃肠系统疾病。在患者性别和年龄亚组分析中，不同性别和年龄患者的ADE报告数在不同SOC下所占比例（图1、图2）分别与表3[女性占66.77%、男性占20.06%，年龄≤17岁占0.03%、18～64岁占54.26%、≥65岁占11.21%]趋势基本一致。

在发生频次排名前25位的ADE中，男性有更多的ADE阳性信号表现为胃肠道系统疾病，而女性则表现为全身性疾病及给药部位各种反应；此外，男性相关ADE的ROR值普遍高于女性。在发生频次排名前25位的ADE中，≥65岁患者报告胃肠道系统疾病的ADE较<65岁患者更频繁；然而，<65岁患者更多报告的是全身性疾病及给药部位各种反应的相关ADE（注射部位反应）。此外，没有观察到ROR值与年龄之间的联系。不同性别和年龄段患者发生频次排名前25位的替尔泊肽相关ADE的报告频次及ROR值见表6、表7。

表5 信号强度排名前25位的替尔泊肽相关ADE

PT	所属SOC	报告频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
注射部位发凉[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	111	103.5(83.6,128.2)	103.3(8 457.8)
注射部位损伤	全身性疾病及给药部位各种反应	585	70.6(64.6,77.3)	69.7(32 598.5)
饥饿性酮症酸中毒[a]	代谢及营养类疾病	7	42.1(19.1,92.5)	42.1(213.5)
注射部位感觉异常	全身性疾病及给药部位各种反应	80	32.0(25.4,40.3)	32.0(2 159.8)
嗳气	胃肠系统疾病	825	27.6(25.7,29.6)	27.1(19 151.6)
注射部位出血[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	2 932	20.2(19.4,21.0)	18.9(47 318.5)
饥饿[a]	代谢及营养类疾病	28	20.0(13.6,29.3)	19.9(458.2)
肾上腺素升高[a]	各类检查	3	16.5(5.1,52.7)	16.5(28.1)
注射部位皮肤开裂[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	19	15.6(9.8,24.8)	15.6(235.0)
贪食[a]	代谢及营养类疾病	120	14.9(12.4,18.0)	14.9(1 480.9)
皮肤松解[a]	皮肤及皮下组织类疾病	6	14.5(6.4,32.9)	14.5(60.0)
肠脓毒症[a]	感染及侵染类疾病	3	14.5(4.5,46.2)	14.5(24.3)
胃排空障碍	胃肠系统疾病	216	14.3(12.5,16.4)	14.3(2 548.4)
注射部位超敏	全身性疾病及给药部位各种反应	67	14.0(10.9,17.9)	14.0(764.0)
注射部位疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	6 605	13.3(12.9,13.6)	11.4(61 961.7)
甲状腺髓样癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤	6	13.0(5.7,29.5)	13.0(53.2)
注射部位皮炎	全身性疾病及给药部位各种反应	4	12.9(4.7,35.3)	12.9(31.8)
血降钙素升高	各类检查	4	12.8(4.7,34.9)	12.8(31.4)
外用药部位伤口	全身性疾病及给药部位各种反应	4	12.3(4.5,33.6)	12.3(30.0)
注射部位荨麻疹	全身性疾病及给药部位各种反应	508	11.9(10.9,13.0)	11.8(4 853.0)
饱腹感缺乏[a]	代谢及营养类疾病	4	11(4.0,29.8)	11.0(26.1)
注射部位皮疹	全身性疾病及给药部位各种反应	592	10.9(10.0,11.8)	10.8(5 106.2)
痛觉异常[a]	各类神经系统疾病	17	10.8(6.6,17.5)	10.8(137.0)
注射部位淤青	全身性疾病及给药部位各种反应	1 363	10.1(9.6,10.7)	9.9(10 627.6)
注射部位肿块	全身性疾病及给药部位各种反应	737	9.9(9.2,10.6)	9.7(5 646.3)

a：替尔泊肽说明书中未提及。

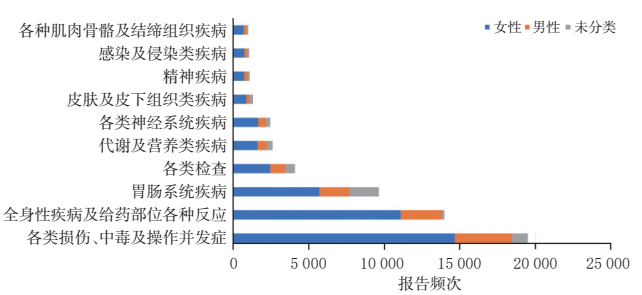
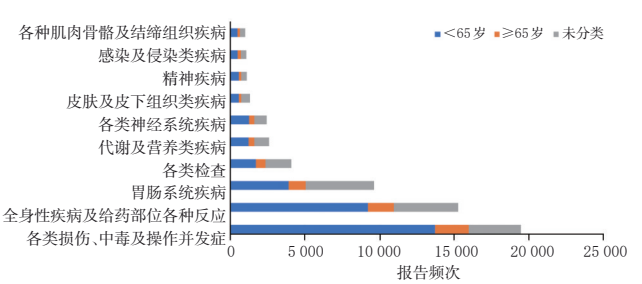


图1 不同性别患者在各SOC下ADE报告数的分布情况



注：由于≤17岁患者的ADE报告仅12份（0.03%），故后续均未作进一步分析。

图2 不同年龄段患者在各SOC下ADE报告数的分布情况

表6　不同性别患者发生频次排名前25位的替尔泊肽相关ADE的报告频次及ROR值

SOC	PT	男性		女性	
		报告频次	ROR	报告频次	ROR
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位疼痛	1 043	13.468	5 247	12.637
	注射部位出血	556	21.324	2 235	18.483
	注射部位红斑	309	14.274	1 636	7.446
	注射部位淤青	151	9.737	1 147	8.689
	注射部位瘙痒	107	10.370	872	7.424
	注射部位肿块	188	13.198	506	8.715
	注射部位肿胀	113	6.484	436	3.297
	患病	89	3.311	401	2.396
	装置相关损伤	104	67.494	395	9.671
	注射部位荨麻疹	66	16.951	391	9.173
	饥饿感	75	24.991	361	20.549
	注射部位皮疹	58	9.854	465	9.000
	注射部位损伤	－	－	454	68.861
	注射部位刺激	－	－	132	4.739
	注射部位不适	－	－	106	6.954
	注射部位发热	－	－	98	2.346
	注射部位发冷	－	－	87	101.807
胃肠系统疾病	恶心	765	3.828	3 464	2.835
	便秘	298	4.303	899	3.188
	嗳气	185	34.258	466	19.564
	消化不良	134	4.312	403	2.639
	肠胃气胀	135	7.030	219	2.762
	胰腺炎	85	3.209	172	2.265
	呕吐	299	2.177	－	－
	上腹痛	187	3.101	－	－
	腹部不适	180	3.274	－	－
	腹胀	118	3.839	－	－
	胃食管反流病	73	2.749	－	－
	腹泻	560	2.604	－	－
	胃肠疾病	93	3.340	－	－
	胃排空障碍	－	－	122	9.486
代谢及营养类疾病	喂养障碍	－	－	153	6.173

注：按男女亚组分别排序；－表示不适用。

表7　不同年龄段患者发生频次排名前25位的替尔泊肽相关ADE的报告频次及ROR值

SOC	PT	18～40岁		41～64岁		≥65岁	
		报告频次	ROR	报告频次	ROR	报告频次	ROR
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位疼痛	1 006	15.825	2 789	13.001	479	15.298
	注射部位出血	483	26.840	1 267	18.185	237	17.689
	注射部位红斑	232	5.694	889	7.497	177	17.480
	注射部位淤青	190	10.850	619	9.602	101	11.889
	注射部位瘙痒	110	4.598	393	6.292	87	19.108
	装置相关损伤	22	8.430	201	16.317	80	24.860
	注射部位肿块	96	8.940	327	9.964	68	12.136
	患病	40	2.239	165	2.161	52	2.875
	注射部位肿胀	72	2.415	244	3.359	48	8.379
	饥饿感	40	13.288	207	22.042	39	31.090
	注射部位荨麻疹	57	6.387	212	9.940	36	29.694
	注射部位皮疹	76	7.380	195	7.034	34	15.478
	注射部位损伤	128	125.189	269	85.762	31	49.213
	注射部位刺激	22	7.646	68	8.143	－	－
	注射部位不适	36	14.352	56	6.127	－	－
	注射部位发冷	30	209.783	47	81.620	－	－
	注射部位发热	－	－	55	2.250	－	－
	注射部位感觉异常	14	28.97	－	－	－	－
	注射部位囊泡	14	6.584	－	－	－	－
	注射部位变色	12	3.153	－	－	－	－
	注射部位发炎	8	4.590	－	－	－	－
	注射部位过敏	6	9.675	－	－	－	－
胃肠系统疾病	便秘	79	2.525	453	3.059	186	4.315
	嗳气	45	19.848	270	18.857	76	22.217
	恶心	－	－	1 669	2.428	412	3.679
	消化不良	－	－	218	2.326	90	5.419
	肠胃气胀	－	－	144	3.152	66	6.149
	呕吐	－	－	－	－	155	2.212
	上腹痛	－	－	－	－	95	2.959
	腹部不适	－	－	－	－	94	3.327
	腹胀	－	－	－	－	60	3.870
	胃食管反流病	－	－	－	－	46	3.343
	胰腺炎	－	－	－	－	22	3.208
	胃排空障碍	19	7.783	48	7.019	－	－
代谢及营养类疾病	喂养障碍	14	5.676	82	7.255	26	7.233
	贪食	－	－	52	13.208	－	－

注：按年龄亚组分别排序；－表示不适用。

3　讨论

3.1　替尔泊肽相关ADE基本信息分析

在已报告替尔泊肽相关ADE中，主要以女性（66.77%）和18～64岁患者为主（54.26%）；患者性别和年龄亚组分析结果表明，不同性别和年龄段患者的ADE报告数在各SOC下所占比例与ADE基本信息中患者性别、年龄亚组所占比例基本一致。相关研究表明，在动物实验中，性别不同会影响GLP-1受体激动剂的治疗效果与安全性，但尚未在人体临床试验中得到证实[11－12]。ADE报告者大部分为消费者（93.61%），严重的ADE报告以导致住院/住院时间延长为主（3.82%），与既往GLP-1受体激动剂司美格鲁肽基于FAERS数据库挖掘分析结果一致[13]。

3.2　替尔泊肽相关ADE的特点分析

本研究中ADE报告数排名前3位的SOC分别为各类损伤、中毒及操作并发症，全身性疾病及给药部位各种反应，胃肠系统疾病，与卢伟涛等[13]对基于FAERS数据库的司美格鲁肽相关ADE挖掘分析结果（ADE报告数排名前3位的SOC为胃肠系统疾病，各类损伤、中毒和操作并发症，代谢与营养类疾病）存在差异，间接表明替尔泊肽在全身性疾病及给药部位各种反应系统发生ADE的概率显著高于司美格鲁肽。此外，替尔泊肽相关ADE的高频PT主要以注射部位相关反应为主，与司美格鲁肽主要为胃肠道反应（如恶心、呕吐、腹泻等）[12]也存在显著差异。有案例报道，GLP-1转化为替尔泊肽后患者出现注射部位皮疹，停止替尔泊肽注射后皮疹减轻[14]。在临床实践中，临床医生或护士对使用替尔泊肽的患者应密切监测全身性疾病及给药部位的相关ADE发生情况，必要时给予相应预防措施。

患者性别和年龄的亚组分析结果表明，男性或≥65岁的患者报告胃肠道系统疾病的相关ADE多于女性或＜65岁患者，提示对使用替尔泊肽的男性或老年患者应密切关注胃肠系统疾病相关的ADE发生情况。Caruso等[15]的研究也表明，女性患者较男性患者表现出

更低的胃肠道风险，老年患者出现相关胃肠系统疾病的风险更大；此外，与GLP-1类药物相比，替尔泊肽在胃肠系统疾病的总体耐受性大于司美格鲁肽。本研究结果与Liu[16]、Huo等[17]的研究结果一致，不同之处在于：（1）本研究数据检索时间至2024年6月30日，数据获取时间范围更广，样本量更大，研究结果数据更具有代表性；（2）本研究进一步对FAERS数据库中不同性别和年龄患者的ADE报告进行了亚组分析，填补了替尔泊肽在真实世界性别和年龄差异方面的循证医学证据空白；（3）为使本研究结论更加可靠，本研究采用ROR法和PRR法排除了假阳性信号。

3.3 替尔泊肽新的ADE信号分析

本研究信号强度排名前25位的PT以SOC为全身性疾病及给药部位各种反应的报告数最多，其中相关PT如注射部位发凉、注射部位出血、注射部位皮肤开裂等未被最新替尔泊肽说明书收录，且信号强度较高；此外，信号强度较高的肾上腺素升高、痛觉异常、肠脓毒症和饥饿性酮症酸中毒也并未被药品说明书收录，且目前没有相关的研究表明存在一定的联系，因此其因果关系仍需临床进一步研究。临床在使用替尔泊肽时应注意观察新的ADE并及时干预，防止其在治疗过程中发生进展。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性包括：（1）ADE临床研究关注的信息包括发生率、始发时间、严重程度、风险因素，这些在FAERS中均不能得到可靠答复；（2）ADE分析的核心是因果关系判定，这些在数据库中不能明确；（3）FAERS是来源于非国内人群的ADE分析，所得信息结论与国内人群可能会有偏差；（4）部分患者还存在合并用药情况，使得无法准确排除药物间相互作用的影响。

综上所述，本研究对FAERS数据库中替尔泊肽相关ADE信号进行挖掘分析，检测到的ADE信号基本与药品说明书记载一致，但也出现了注射部位发凉、饥饿性酮症酸中毒、注射部位出血、肾上腺素升高、肠脓毒症等新的ADE。临床在使用替尔泊肽时应重点关注患者的注射部位相关反应，一旦出现异常应及时给予干预，以保障患者安全用药。

参考文献

[1] LIU J L, LIU M, CHAI Z L, et al. Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China: a spatio-temporal study from 2020 to 2030[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 33: 100700.

[2] 张文竹，周扬，石杰. 首个治疗2型糖尿病的GIP和GLP-1双重受体激动剂：替尔泊肽[J]. 中国新药与临床杂志，2023，42(10)：630-634.

[3] 郑彩云，林妹妹，戴亨纷. GLP-1受体激动剂致2型糖尿病患者胃肠道不良反应的网状Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志，2024，43(6)：460-468.

[4] XIE Z Y, ZHENG G M, LIANG Z R, et al. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Metabolism, 2024, 161: 156038.

[5] XIE Z Y, HU J, GU H Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1244432.

[6] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes: 2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46 (Suppl. 1): S140-S157.

[7] ZHANG X Y, HAMADEH I S, SONG S, et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(2): 336-340.

[8] HAUBEN M, HORN S, REICH L. Potential use of data-mining algorithms for the detection of 'surprise' adverse drug reactions[J]. Drug Saf, 2007, 30(2): 143-155.

[9] 王盼，朱文涛，郭国富，等. 药品不良反应信号检测研究现状[J]. 中国药房，2013，24(2)：97-100.

[10] 周瑞珊，卢佩雯，陈君恒，等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. 中国现代应用药学，2024，41(6)：864-870.

[11] KAUTZKY-WILLER A, LEUTNER M, HARREITER J. Sex differences in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2023, 66(6): 986-1002.

[12] RENTZEPERI E, PEGIOU S, KOUFAKIS T, et al. Sex differences in response to treatment with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: opportunities for a tailored approach to diabetes and obesity care[J]. J Pers Med, 2022, 12(3): 454.

[13] 卢伟涛，何家汝，陈文瑛. 基于FAERS数据库的司美格鲁肽药品不良事件信号挖掘[J]. 中国药房，2022，33(15)：1865-1869，1875.

[14] MIZUMOTO J. Tirzepatide-induced injection site reaction [J]. Cureus, 2023, 15(9): e45181.

[15] CARUSO I, DI GIOIA L, DI MOLFETTA S, et al. The real-world safety profile of tirzepatide: pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(11): 2671-2678.

[16] LIU L Y. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1397029.

[17] HUO Y, MA M H, LIAO X L. Data mining study on adverse events of tirzepatide based on FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024: 1-9.

（收稿日期：2024-10-14　修回日期：2025-02-13）
（编辑：舒安琴）