基于openFDA数据库的胰高血糖素样肽1受体激动剂不良反应信号挖掘与分析

董士超[1*]，王靖宇[2]（1.天津医科大学第二医院药学部，天津 300211；2.天津医科大学朱宪彝纪念医院/天津市内分泌研究所/国家卫生健康委激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室，天津 300134）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2022)12-1485-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.13

摘 要 目的 挖掘并分析胰高血糖素样肽1受体激动剂（GLP-1RA）相关不良反应（ADR）的风险信号。**方法** 收集美国食品药品监督管理局公共数据开放项目（OpenFDA）数据库2005年4月1日—2021年10月16日的GLP-1RA相关ADR数据，采用贝叶斯置信传播神经网络法进行数据挖掘；利用《国际医学用语词典》24.0版药物ADR术语集中的系统器官分类（SOC）对ADR进行分类和描述。**结果与结论** 共检索到GLP-1RA相关的ADR报告175 719份、ADR阳性信号140个，涉及艾塞那肽（ADR报告77 027份，ADR阳性信号31个）、度拉糖肽（ADR报告45 329份，ADR阳性信号26个）、利拉鲁肽（ADR报告42 748份，ADR阳性信号32个）、司美格鲁肽（ADR报告8 844份，ADR阳性信号27个）、利司那肽（ADR报告1 771份，ADR阳性信号24个）。按照SOC分类，GLP-1RA致ADR涉及胃肠系统及肝胆系统、神经系统、泌尿及肾脏系统、内分泌系统、免疫系统及给药部位。胃肠系统中，以（急性）胰腺炎的发生风险较高，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞艾塞那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽＞利司那肽；肝胆系统的ADR信号以胆石症较高，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞司美格鲁肽＞艾塞那肽＞利司那肽＞度拉糖肽。神经系统中，味觉障碍发生风险较高；与度拉糖肽、利司那肽相比，利拉鲁肽、艾塞那肽、司美格鲁肽更易引发头痛、头晕。泌尿及肾脏系统中，与艾塞那肽、度拉糖肽、利司那肽相比，利拉鲁肽、司美格鲁肽更易诱发急性肾损伤。内分泌系统中，低血糖发生风险较高，其风险高低排序依次为艾塞那肽＞利拉鲁肽＞利司那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽。免疫系统中，利司那肽致荨麻疹发生风险较高，利拉鲁肽、度拉糖肽未出现相关ADR风险信号。艾塞那肽、度拉糖肽致给药部位ADR的风险较高，而司美格鲁肽致相关ADR的风险较低。临床在使用GLP-1RA时，应密切监测患者的肾功能、血糖，并关注突发上腹疼痛的患者；若发生相关ADR应及时采取干预措施，以保证患者用药安全、有效。

关键词 胰高血糖素样肽1受体激动剂；FDA公共数据开放项目；药品不良反应；贝叶斯置信传播神经网络法；信号挖掘

Mining and analysis of glucagon-like peptide-1 receptor agonists related adverse drug reaction signals based on openFDA database

DONG Shichao[1], WANG Jingyu[2] (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Chu Hsien-I Memorial Hospital/Tianjin Institute of Endocrinology/NHC Key Laboratory of Hormones and Development/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To mine and analyze the risk signal of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) related adverse drug reaction (ADR). **METHODS** ADR data related to GLP-1RA from April 1, 2005 to October 16, 2021 in the openFDA database were collected, and the Bayesian confidence propagation neoral network (BCPNN) method was used for data mining. ADR were classified and described by using systematic organ classification (SOC) of drug ADR terminology set in 24.0 edition of MedDRA. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 175 719 ADR reports related to GLP-1RA were retrieved, with 140 ADR positive signals, involving five drugs such as exenatide (77 027 cases of ADR and 31 ADR positive signals), dulaglutide (45 329 cases of ADR and 26 ADR positive signals), liraglutide (42 748 cases of ADR and 32 ADR positive signals), semaglutide (8 844 cases of ADR and 27 ADR positive signals) and lixisenatide (1 771 cases of ADR and 24 ADR positive signals). According to SOC classification, GLP-1RA-induced ADR involved gastrointestinal system, hepatobiliary system, nervous system, urinary and renal system, endocrine system, immune system and administration site. In the gastrointestinal system, the risk of (acute) pancreatitis was higher, and the order of risk was liraglutide＞exenatide＞semaglutide＞dulaglutide＞lixisenatide; ADR signal of hepatobiliary system was stronger for cholelithiasis, and the order of risk was liraglutide＞semaglutide＞exenatide＞lixisenatide＞dulaglutide. In the nervous system, the risk of taste disorder was higher; compared with dulaglutide and lixisenatide, liraglutide, exenatide and semaglutide were more likely to cause headache and dizziness. In urinary and renal system,

* 主管药师。研究方向：临床药学。电话：022-88329039。E-mail：dsc55@163.com

compared with exenatide, dulaglutide and lixisenatide, liraglutide and semaglutide were more likely to cause acute renal injury. In the endocrine system, the risk of hypoglycemia was higher, and the order of risk was exenatide＞liraglutide＞lixisenatide＞semaglutide＞dulaglutide. In the immune system, lixisenatide was more likely to develop urticaria than other drugs, dulaglutide and liraglutide did not caused ADR signal. Among the administration sites, the risk of ADR caused by exenatide and dulaglutide was higher, while the risk of related ADR caused by semaglutide was lower. When using GLP-1RA clinically, we should closely monitor the renal function and blood glucose of patients, and pay attention to patients with sudden upper abdominal pain; in case of relevant ADR, timely intervention measures should be taken to ensure the safety and effectiveness of medication.

KEYWORDS glucagon-like peptide-1 receptor agonists; openFDA; adverse drug reaction; BCPNN; signal mining

糖尿病是一种慢性代谢性疾病，在我国的发病率逐年增高，其中2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）是主要类型（我国T2DM患者占糖尿病患者总数的90%以上）且已成为威胁我国人民健康的重大疾病[1]。目前，临床常用的T2DM治疗手段包括生活方式干预和药物治疗。作为一种进展性疾病，随着T2DM病程的进展，患者对外源性血糖控制手段的依赖逐渐增加[1]。因此，安全、有效地降低血糖是治疗糖尿病的关键。

胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）不仅具有显著的降糖作用，还可有效减少患者的心血管死亡风险，降低致死性或非致死性心肌梗死及肾脏复合终点的发生率[1-2]。《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》推荐，对于有冠状动脉粥样硬化性心脏病或慢性肾脏疾病的患者，无论糖化血红蛋白是否达标，均建议在服用二甲双胍的基础上联用GLP-1RA[1]。我国现已上市的GLP-1RA包括艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、贝那鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽，这些药物虽同属GLP-1RA，但在作用时间、免疫原性、患者耐受性、给药途径和血糖控制、患者体质量减轻等方面均存在差异[3]。因此，分析、比较不同GLP-1RA的安全性是有必要的。GLP-1RA主要的药品不良反应（adverse drug raction，ADR）为轻/中度胃肠道反应，包括腹泻、恶心、腹胀、呕吐等，这些ADR常见于治疗初期，其症状随治疗时间的延长而逐渐减轻[1]。相对于传统的磺脲类降糖药，GLP-1RA以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌，故患者的低血糖发生率较低[1]。近年来，国内外有关GLP-1RA的ADR报道，包括胰腺炎、急性肾衰竭、水疱性皮肤病、转氨酶升高、心动过速等，其中胰腺炎、急性肾衰竭为严重的ADR[4-8]。

建立药品安全性数据库是监测药品上市后安全性的主要方法，而药品安全性数据库是自发呈报型数据库[9]，医务人员、患者、药品研发人员等均可向自发呈报系统（spontaneous reporting system，SRS）上报可疑的药品安全事件，因此高效、准确地寻找潜在的ADR信号成为提高用药安全的关键。数据挖掘技术因能在广泛的数据中提取隐藏、未知的信息，而被广泛用于ADR监测领域[10]。美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）SRS中的公共数据开放项目（openFDA）是一个基于应用程序编程接口的弹性搜索数据库，该数据库提供药品、设备和食品的公开数据，具有规范化程度高、可用信息量大等特点[11]。基于此，本研究通过openFDA数据库收集了关于GLP-1RA的ADR数据，并分析了GLP-1RA相关ADR的发生风险，以期为该类药物的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集2005年4月1日－2021年10月16日openFDA数据库收集的GLP-1RA的ADR数据，数据上报自医疗专业人员、消费者和药品制造商，内容包括患者的基本信息、药品信息、ADR名称及ADR结局。

1.2 数据清理

以艾塞那肽（exenatide）、利拉鲁肽（liraglutide）、利司那肽（lixisenatide）、度拉糖肽（dulaglutide）、司美格鲁肽（semaglutide）为检索关键词，以《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）24.0版药物ADR术语集中的首选语（preferred term，PT）为ADR名称进行检索，利用系统器官分类（systematic organ classification，SOC）对ADR进行分类和描述。

1.3 数据挖掘方法

比值失衡法和贝叶斯网络法是数据挖掘的常用检测方法。其中，贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence propagation neoral network，BCPNN）法应用比值不平衡原理和贝叶斯方法构成前馈神经网络，对累积ADR报告进行重新评估，能在早期检测ADR信号，具有ADR挖掘能力[10,12]。信息论计算的信息成分（information component，IC）可作为BCPNN法的测量标准[11]。基于比值失衡法的四格表（表1），按下式分别计算IC、IC期望值[E(IC)]、IC标准差（SD）、IC方差[V(IC)]及γ。

表1 比值失衡法四格表

药物	目标ADR报告数	其他ADR报告数	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*

$$IC=\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)} \quad \text{公式(1)}$$

$$E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma_{11})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)} \quad \text{公式(2)}$$

$$SD=\sqrt{V(IC)} \quad \text{公式(3)}$$

$$V(IC)=(\frac{1}{\ln 2})^2\frac{(N-a+\gamma-\gamma_{11})}{(a+\gamma_{11})(1+N+\gamma)+\frac{(N-a-c+\beta-\beta_1)}{(a+c+\beta_1)(1+N+\beta)}+\frac{(N-a-b+a-\alpha_1)}{(a+b+\alpha_1)(1+N+\alpha)}} \quad \text{公式(4)}$$

$$\gamma=\gamma_{11}\frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(b+\alpha_1)(c+\beta_1)} \quad \text{公式(5)}$$

式中，$\alpha_1=1$，$\alpha=2$，$\beta_1=1$，$\beta=2$，$\gamma_{11}=1$，$N=a+b+c+d$[13]。$E(IC)$、$V(IC)$表示神经网络信息的权重；IC的95%置信区间下限[即$E(IC)-2SD$]表示信息论有关的依赖关系，其值越大，则信号与怀疑药物的关联性可能越强[11－14]。本文以95%置信区间下限＞0且报告数≥3记为1个ADR信号（即阳性信号）：其中，当0＜95%置信区间下限≤1.5时，为弱ADR信号；当1.5＜95%置信区间下限≤3.0时，为中等强度ADR信号；当95%置信区间下限＞3.0时，为强ADR信号[12]。

2　结果

2.1　ADR报告的基本情况

共检索到13 439 343份药物相关ADR报告，其中与GLP-1RA相关的报告有175 719份，包括艾塞那肽、度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽、利司那肽5种药物；以艾塞那肽最多（77 027份），其次依次为度拉糖肽（45 329份）、利拉鲁肽（42 748份）、司美格鲁肽（8 844份）、利司那肽（1 771份）。具体情况见表2。

2.2　ADR的分类情况

GLP-1RA导致的ADR主要为恶心、给药部位反应、头痛、过敏反应以及低血糖等[15－16]，故本研究对上述ADR进行重点挖掘。按照SOC分为胃肠系统及肝胆系统疾病（恶心、腹泻、胰腺炎、胆石症等）、神经系统疾病（头痛、头晕、味觉障碍）、泌尿及肾脏系统疾病（急性肾损伤、肾衰竭、慢性肾病）、内分泌系统疾病（低血糖、血糖降低）、免疫系统疾病（皮疹、瘙痒、荨麻疹等）及给药部位反应（注射部位疼痛、注射部位肿块等）。

2.2.1　胃肠系统及肝胆系统疾病　胃肠系统疾病中，共挖掘到利拉鲁肽等5种药物的多个中等强度或强ADR信号，如利拉鲁肽等5种药物致（急性）胰腺炎均为中等强度或强ADR信号，发生风险较高，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞艾塞那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽＞利司那肽。肝胆系统疾病ADR中，以胆石症发生风险较高，利拉鲁肽等5种药物均出现ADR阳性信号，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞司美格鲁肽＞艾塞那肽＞利司那肽＞度拉糖肽。结果见表3。

2.2.2　神经系统疾病　神经系统疾病ADR中，味觉障碍的发生风险较高，但均为弱ADR信号；与度拉糖肽、利司那肽相比，利拉鲁肽、艾塞那肽、司美格鲁肽更易引发头痛、头晕。结果见表4。

2.2.3　泌尿及肾脏系统疾病　泌尿及肾脏系统疾病ADR中，利拉鲁肽、司美格鲁肽引发泌尿及肾脏系统疾病ADR的风险较高，以利拉鲁肽更高，但均为弱ADR信号；与艾塞那肽、度拉糖肽、利司那肽相比，利拉鲁肽、司美格鲁肽更易诱发急性肾损伤。结果见表5。

2.2.4　内分泌系统疾病　内分泌系统疾病ADR中，利拉鲁肽等5种药物均可引起低血糖，发生风险较高，且均为中等强度或强ADR信号，其风险高低排序依次为艾塞那肽＞利拉鲁肽＞利司那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽。结果见表6。

表2　ADR报告的基本情况

项目	子项目	艾塞那肽		度拉糖肽		利拉鲁肽		司美格鲁肽		利司那肽	
		报告数	构成比/%	报告数	构成比/%	报告数	构成比/%	报告数	构成比/%	报告数	构成比/%
性别	男性	29 320	38.06	19 381	42.76	15 171	35.49	2 971	33.59	636	35.91
	女性	46 413	60.26	25 138	55.45	25 778	60.30	5 473	61.88	863	48.73
	未知	1 294	1.68	810	1.79	1 799	4.21	400	4.53	272	15.36
年龄	0～14岁	123	0.16	46	0.10	88	0.21	18	0.20	3	0.17
	15～44岁	3 642	4.73	1 631	3.60	3 310	7.74	578	6.54	74	4.18
	45～64岁	24 632	31.98	9 261	20.43	14 542	34.02	3 090	34.94	514	29.02
	≥65岁	16 117	20.92	7 710	17.01	9 790	22.90	2 858	32.31	415	23.43
	未知	32 513	42.21	26 681	58.86	15 018	35.13	2 300	26.01	765	43.20
上报人员	医师	9 000	11.68	3 321	7.33	9 931	23.23	2 127	24.05	371	20.95
	药师	1 856	2.41	1 774	3.91	1 611	3.77	830	9.38	91	5.14
	其他医务人员	3 231	4.19	3 101	6.84	5 269	12.33	1 501	16.97	237	13.38
	非医务人员	62 940	81.71	37 133	81.92	25 937	60.67	4 386	49.60	1 072	60.53
预后	好转	8 293	10.77	11 156	24.61	9 898	23.15	3 736	42.24	346	19.54
	未好转	10 910	14.16	9 334	20.59	9 705	22.70	3 504	39.62	235	13.27
	治疗中	2 944	3.82	5 016	11.07	2 852	6.67	918	10.38	125	7.06
	治疗完成但存在后续健康问题	243	0.32	77	0.17	212	0.50	43	0.49	13	0.73
	未知	54 637	70.93	19 746	43.56	20 081	46.98	643	7.27	1 052	59.40

2.2.5　免疫系统疾病　免疫系统疾病ADR中，荨麻疹发生风险较高，艾塞那肽、利司那肽、司美格鲁肽均出现弱ADR信号，以利司那肽的发生风险最高；未检出利拉鲁肽、度拉糖肽致免疫系统疾病ADR的风险信号。结果见表7。

2.2.6　给药部位反应　给药部位反应中，艾塞那肽、度拉糖肽致给药部位ADR的风险较高，多为中等强度或强ADR信号；司美格鲁肽致该ADR的风险相对较低。结果见表8。

2.3　ADR信号总体情况

在利拉鲁肽等5种药物的ADR报告中共挖掘出140个ADR信号，其中利拉鲁肽32个、艾塞那肽31个、司美格鲁肽27个、度拉糖肽26个、利司那肽24个。结果见表9。

表3　胃肠系统及肝胆系统疾病的ADR风险信号

SOC	PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
		报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
胃肠系统疾病	恶心	6 574	1.910[a]	14 044	2.166[a]	5 876	1.668[a]	110	0.538	1 693	2.159[a]
	腹泻	2 924	1.129	3 262	0.464	3 163	1.159	55	0.026	932	1.678[a]
	呕吐	2 899	1.483	5 282	1.513[a]	2 863	1.384	55	0.316	1 020	2.160[a]
	(急性)胰腺炎	3 051	3.840[a]	3 263	3.121[a]	1 242	2.462[a]	40	1.701[a]	364	2.875[a]
	食欲减退	1 953	1.953[a]	6 501	2.855[a]	1 807	1.762[a]	24	0.194	555	2.296[a]
	上腹部疼痛	1 245	1.490	1 602	1.038	1 341	1.514[a]	27	0.440	365	1.873[a]
	便秘	1 241	0.938	1 570	0.459	836	0.316	15	/	448	1.633[a]
	腹痛	996	0.293	1 051	/	92	/	21	/	324	0.863
	胰腺癌	924	2.116[a]	1 267	1.764[a]	145	/	6	/	27	/
	嗳气	718	3.975[a]	1 015	3.692[a]	709	3.878[a]	/	/	205	4.134[a]
	消化不良	697	1.620[a]	1 638	2.027[a]	687	1.522[a]	14	0.415	162	1.639[a]
	腹胀	556	1.356	1 531	1.982[a]	612	1.411	8	/	199	1.968[a]
	胃肠胀气	529	1.948[a]	760	1.672[a]	517	1.838[a]	/	/	182	2.466[a]
	胃食管反流病	518	1.432	841	1.319	380	0.932	7	/	120	1.441
肝胆系统疾病	胆石症	306	1.799[a]	410	1.439	95	0.198	5	0.279	70	1.706[a]

a：中等强度或强ADR信号；/：无信号

表4　神经系统疾病的ADR风险信号

PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
头痛	1 821	0.412	2 681	0.135	922	/	39	/	408	0.495
头晕	1 288	0.241	3 209	0.697	973	/	44	/	301	0.383
味觉障碍	334	0.901	734	1.199	208	0.206	8	0.106	62	0.660

/：无信号

表5　泌尿及肾脏系统疾病的ADR风险信号

PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
急性肾损伤	660	1.049	442	/	421	0.363	8	/	135	0.942
肾衰竭	406	0.254	780	0.347	236	/	11	/	55	/
慢性肾病	367	0.835	323	/	190	/	8	/	53	0.311

/：无信号

表6　内分泌系统疾病的ADR风险信号

PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
低血糖	1 140	3.151[a]	6 126	4.783[a]	1 090	3.007[a]	73	3.143[a]	268	3.124[a]
血糖降低	433	/	860	0.077	319	/	66	1.424	78	/

a：中等强度或强ADR信号；/：无信号

表7　免疫系统疾病的ADR风险信号

PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
皮疹	588	/	695	/	549	/	30	/	178	/
瘙痒	510	/	921	/	401	/	39	0.305	159	0.107
荨麻疹	344	/	699	0.137	238	/	23	0.441	87	0.214
周围肿胀	254	/	498	/	236	/	18	0.362	64	0.067

/：无信号

表8　给药部位反应的ADR风险信号

PT	利拉鲁肽		艾塞那肽		度拉糖肽		利司那肽		司美格鲁肽	
	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限	报告数	95%置信区间下限
注射部位疼痛	830	0.449	5 946	2.407[a]	4 994	2.898[a]	53	0.841	93	/
注射部位肿块	445	2.359[a]	3 417	4.513[a]	764	3.057[a]	10	0.918	35	0.859
注射部位瘙痒	442	1.442	1 932	2.734[a]	722	2.050[a]	17	0.916	159	2.036[a]
注射部位出血	361	1.068	5 904	4.246[a]	1 814	3.269[a]	12	0.492	27	/
注射部位青肿	352	0.972	2 961	3.181[a]	1 062	2.434[a]	9	0.199	45	0.288
注射部位皮疹	290	2.019[a]	555	2.163[a]	318	2.072[a]	16	1.639[a]	9	/
注射部位荨麻疹	270	2.232[a]	652	2.718[a]	257	2.088[a]	6	0.727	87	2.555[a]
注射部位红斑	585	0.967	1 513	1.493	893	1.474	16	0.276	31	/
注射部位结节	87	1.379	2 876	5.638[a]	71	1.050	71	4.731[a]	4	/
注射部位肿胀	163	0.056	833	1.464	411	1.192	15	0.732	15	/

a：中等强度或强ADR信号；/：无信号

表9　利拉鲁肽等5种药物ADR信号的总体情况（个）

药品名称	弱信号	中等强度信号	强信号	总计
利拉鲁肽	20	9	3	32
艾塞那肽	13	11	7	31
司美格鲁肽	12	13	2	27
度拉糖肽	11	11	4	26
利司那肽	20	2	2	24
合计	76	46	18	140

3　讨论

3.1　胃肠系统及肝胆系统疾病

胃肠系统ADR是GLP-1RA药品说明书中常见的ADR，主要表现为恶心、呕吐、腹痛及消化不良等。有研究发现，患者使用GLP-1RA后，虽然在治疗早期常出现胃肠系统ADR，但随着治疗时间的延长，机体对该ADR的耐受性增加；此外，从最低有效剂量起始治疗或使用长效制剂（如艾塞那肽长效制剂、艾塞那肽微球）时，药物致胃肠系统ADR的症状较弱[17－18]。有证据表明，GLP-1RA可导致胰腺炎，甚至诱发急性坏死性胰腺炎[19－20]。然而最新研究指出，相较于二肽基肽酶4抑制剂（dipeptidyl peptidase-4 inhibitors，DPP-4Is），GLP-1RA虽与胰腺炎发生风险的增加无关，但超重、饮酒、高脂饮食的患者极有可能伴有糖尿病，而这些因素是诱发胰腺炎的危险因素[21]。Streckel等[22]对含有代谢性疾病易感基因*GIPRdn*的幼年猪注射利拉鲁肽，结果显示，与安慰剂相比，利拉鲁肽既不会刺激内分泌腺中B细胞的增殖，也不会刺激外分泌腺中腺泡细胞的增殖，排除了利拉鲁肽对猪胰腺的影响。目前，关于GLP-1RA对人体胰腺的影响仍存在争议，尚需相关研究进一步分析。本研究结果发现，（急性）胰腺炎与GLP-1RA具有相关性，利拉鲁肽等5种药物致（急性）胰腺炎均为中等强度或强ADR信号，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞艾塞那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽＞利司那肽。这提示临床使用GLP-1RA时，需密切关注用药期间突发上腹疼痛的患者，以保证其用药安全。胆石症是GLP-1RA相关肝胆系统疾病ADR的主要表现。根据欧洲药物不良反应数据库收集的ADR报告，所有基于肠促胰岛素的疗法均可能导致胆囊疾病的发生[23]。利拉鲁肽的SCALE试验结果显示，用于肥胖治疗的大剂量利拉鲁肽与胆囊事件发生风险的增加相关；司美格鲁肽的临床试验结果显示，司美格鲁肽组有83例患者、安慰剂组有39例患者在服药后发生了胆囊事件，主要表现为胆石症；GLP-1RA致胆石症发生的原因可能与该药降低了胆囊的运动能力，从而导致胆汁淤积和胆结石形成有关[23]。另有证据表明，艾塞那肽可减少胆囊收缩素诱导的胆囊排空，利拉鲁肽能够延长胆囊达到最大排空的时间，两药均有诱发胆石症的风险[23－24]。本研究结果显示，在肝胆系统疾病ADR中，胆石症发生风险较高，其风险高低排序依次为利拉鲁肽＞司美格鲁肽＞艾塞那肽＞利司那肽＞度拉糖肽。这提示在使用GLP-1RA时，临床需密切关注患者相关症状以预防由结石阻塞胆囊管所致的急性胆囊炎。

3.2　神经系统疾病

神经系统ADR症状通常与糖尿病治疗相关，主要表现为频繁的头痛或头晕，其原因可能与糖尿病并发症有关，如酮症酸中毒或药物治疗引起的低血糖。一项纳入近15万人的荟萃分析结果显示，与胰岛素、噻唑烷二酮类等传统降糖药或安慰剂相比，GLP-1RA与DPP-4Is均可显著增加患者头晕和头痛的发生风险；在以肠促胰岛素为基础的治疗中，GLP-1RA较DPP-4Is具有更高的致头晕发生风险，这可能与GLP-1RA可激动中枢神经系统相关胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体有关[25]。GLP-1受体在自主神经系统中广泛分布，可通过与自主神经系统的传入神经相互作用而导致人脑部分区域的激活，从而诱发神经系统症状[25]。本研究结果显示，与度拉糖肽、利司那肽相比，利拉鲁肽、艾塞那肽、司美格鲁肽更易引发头痛、头晕。这提示当患者用药后出现神经系统ADR症状时，除低血糖因素外，医师还需考虑是否与服用GLP-1RA有关。

3.3　泌尿及肾脏系统疾病

糖尿病肾病是造成慢性肾病和终末期肾病的主要原因。现有研究证实，GLP-1RA可降低糖尿病患者新发大量蛋白尿的风险[1]。有研究指出，与安慰剂组相比，司美格鲁肽、利拉鲁肽或利司那肽组T2DM患者出现新的或恶化的糖尿病肾病的例数明显减少，尿白蛋白与肌酐之比＞300 mg/g的发生风险降低了22%～36%；此外，度拉糖肽可防止患者肾小球滤过率在1年内下降并可显

著延缓肾脏疾病的进展[26－27]。尽管存在明显的肾脏获益，但GLP-1RA的肾毒性仍不能忽视，多篇文献报道，患者在使用GLP-1RA（如利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽）后出现了急性肾衰竭[4,28－29]。本研究结果显示，利拉鲁肽、司美格鲁肽致泌尿及肾脏系统疾病ADR的风险较高，以利拉鲁肽最高，较其他药物更易诱发急性肾损伤。这提示在使用GLP-1RA时，临床应定期监测患者的肾功能，尤其是在治疗初期出现严重胃肠道反应的患者。

3.4 内分泌系统疾病

与传统降糖药相比，GLP-1RA与低血糖的发生表现出低关联性，但对于联合使用GLP-1RA和其他降糖药（如磺脲类药物）的患者，仍有较高的低血糖风险[30]。一项纳入34项安全性试验的荟萃分析结果显示，所有GLP-1RA均可能会增加患者低血糖的发生风险[31]。一项基于日本ADR报告数据库的降糖治疗致低血糖发生风险的分析结果显示，利司那肽致低血糖的发生风险明显高于其他GLP-1RA[32]。本研究结果显示，利拉鲁肽等5种药物均可引起低血糖，且均为中等强度或强ADR信号，其风险高低排序依次为艾塞那肽＞利拉鲁肽＞利司那肽＞司美格鲁肽＞度拉糖肽。这提示在使用GLP-1RA时，临床应密切监测患者的血糖水平。

3.5 免疫系统疾病及给药部位反应

GLP-1RA是合成肽，与其他皮下注射生物制剂一样，可能导致抗体形成；不同GLP-1RA具有不同的免疫原性，其中利司那肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽的抗体阳性率分别为69.8%、44.0%、8.6%、1.6%、2.9%[33－34]。根据分子结构，利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽均为GLP-1类似物，三者的氨基酸序列与人GLP-1高度同源；艾塞那肽、利司那肽则基于美洲蜥蜴唾液腺中的激动肽4合成，分别仅有53%、50%的氨基酸序列与人GLP-1相同[35]，这可能是利司那肽致敏性相对较高的原因之一。有研究发现，抗体阳性患者在使用GLP-1RA后，降糖效果明显降低，但并未发生除注射部位ADR以外的其他ADR[33]。注射部位反应是GLP-1RA常见的ADR。Trujillo等[36]研究发现，艾塞那肽微球致注射部位ADR的发生风险明显高于其他GLP-1RA。Yu等[37]研究发现，与短效制剂相比，长效GLP-1RA（如度拉糖肽或艾塞那肽微球）更易引发注射部位ADR，如局部隆起或炎症等。一项纳入4 328例T2DM患者的分析结果显示，在使用艾塞那肽微球后，抗体阳性患者出现注射部位红斑和瘙痒的发生率均高于抗体阴性患者和对照组患者[38]。可见，微球技术可能是艾塞那肽诱发注射部位ADR的重要原因。乙交酯-丙交酯共聚物[poly（lactic-co-glycolic acid），PLGA]是艾塞那肽微球制剂的关键组成部分，可通过影响药物递送系统的降解和药物释放行为来达到持续释放药物的目的[39－40]。由于PLGA的异物反应，皮下注射艾塞那肽微球后，可能会导致患者在注射部位出现结节，结节大小则取决于给予微球的数量和注射时长、深度、体积[40]。本研究结果显示，艾塞那肽、度拉糖肽致给药部位ADR的风险较高，多为中等强度或强ADR信号；而司美格鲁肽致该ADR的风险相对较低。目前，司美格鲁肽有注射剂和口服制剂两种剂型，而艾塞那肽虽仅有注射剂，但包含普通制剂和长效制剂。本研究在提取信息时无法准确获知用药方式，但剂型可能是司美格鲁肽致注射部位ADR风险较低、艾塞那肽致相关风险较高的原因。此外，注射部位ADR一般无需停药，症状通常在用药4～8周后消失。

综上所述，目前关于T2DM患者使用GLP-1RA后发生ADR的安全性研究较多，但大多数证据来自临床试验，并不能系统地了解相关ADR的风险或特征。本研究首次使用BCPNN法挖掘OpenFDA数据库，比较了不同GLP-1RA致ADR的发生风险及临床特征。虽然SRS存在漏报及信息不完整等缺陷，且GLP-1RA上市时间短、安全性事件报告数有限，但本研究挖掘到的数据提示了该药与胰腺炎、胆石症、低血糖、头晕、荨麻疹和注射部位反应的关联性，临床在使用GLP-1RA时应加强安全性监测，若发生相关ADR应及时采取干预措施，以保证患者用药安全、有效。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南：2020年版[J].中华糖尿病杂志，2021，13(4)：315-409.

[2] 程速远，李小静，罗建辉.胰高血糖素样肽-1受体激动剂研究进展[J].中国新药杂志，2020，29(22)：2580-2585.

[3] OWENS D R，MONNIER L，BOLLI G B. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab，2013，39(6)：485-496.

[4] BOUREZANE H，KASTLER B，KANTELIP J P. Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide[J]. Therapie，2012，67(6)：539-543.

[5] KAAKEH Y，KANJEE S，BOONE K，et al. Liraglutide-induced acute kidney injury[J]. Pharmacotherapy，2012，32(1)：e7-e11.

[6] BESEMER F，VERSCHOOR A J，DIAMANT M，et al. Vesiculopustular dermatosis：an uncommon side-effect of liraglutide[J]. J Diabetes Complications，2012，26(5)：458-459.

[7] 张凡，王丽霞.利拉鲁肽注射液致转氨酶升高1例[J].中国药物警戒，2018，15(6)：372-373.

[8] 时学秀，闫丹丹，任彦红，等.利拉鲁肽致心动过速一例分析及文献复习[J].中华内分泌代谢杂志，2014，30(4)：344-345.

[9] 迟立杰，陈晨鑫，郑轶，等.国外主要自发呈报系统数据库分析及应用[J].中国药物警戒，2021，18(12)：1144-1147.

[10] 张夙，俞佳，吕良忠.数据挖掘技术在药品不良反应监测领域中的应用[J].中国药房，2014，25(46)：4381-4384.

[11] 张妮，王红力，钟贵遵，等.基于BCPNN法对培门冬酶和左旋门冬酰胺酶上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J].中国药房，2021，32(16)：2012-2018.

[12] SUN L, SUN S, WANG T L, et al. Parallel ADR detection based on spark and BCPNN[J]. Tsinghua Sci Technol, 2018, 24(2): 195-206.
[13] PARK G, JUNG H, HEO S J, et al. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance[J]. Life(Basel), 2020, 10(8): 138.
[14] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A data mining approach for signal detection and analysis[J]. Drug Saf, 2002, 25(6): 393-397.
[15] 伏箫燕,陈力,陈成,等.基于FAERS数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(18):1957-1961.
[16] GILBERT M P, PRATLEY R E. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11: 178.
[17] HONIGBERG M C, CHANG L S, MCGUIRE D K, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(10): 1182-1190.
[18] HOROWITZ M, ARODA V R, HAN J, et al. Upper and/or lower gastrointestinal adverse events with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: incidence and consequences [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(5): 672-681.
[19] EGAN A G, BLIND E, DUNDER K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs: FDA and EMA assessment[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 794-797.
[20] FDA. NDA 22-341 VICTOZA(liraglutide [rDNA origin] injection) [EB/OL]. [2021-11-11]. https://www.fda.gov/media/78468/download.
[21] VETTER M L, JOHNSSON K, HARDY E, et al. Pancreatitis incidence in the exenatide BID, exenatide QW, and exenatide QW suspension development programs: pooled analysis of 35 clinical trials[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(4): 1249-1270.
[22] STRECKEL E, BRAUN-REICHHART C, HERBACH N, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide in juvenile transgenic pigs modeling a pre-diabetic condition[J]. J Transl Med, 2015, 13: 73.
[23] SMITS M M, VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2021, 12: 645563.
[24] TILINCA M C, TIUCA R A, BURLACU A, et al. A 2021 update on the use of liraglutide in the modern treatment of "diabesity": a narrative review[J]. Medicina(Kaunas), 2021, 57(7): 669.
[25] GAO L, YU S Q, CIPRIANI A, et al. Neurological manifestation of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. Aging Dis, 2019, 10(6): 1311-1319.
[26] DIETER B P, ALICIC R Z, TUTTLE K R. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from the patient-side to the bench-side[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1519-F1525.
[27] GÓRRIZ J L, SOLER M J, NAVARRO-GONZÁLEZ J F, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 947.
[28] ÜNÜBOL M, GENCER F, AKDAM H, et al. Exenatide-induced acute renal failure: a case report[J]. Tjem, 2013, 17(3): 68-70.
[29] TAYLOR S R, MOODY M T. Acute kidney injury occurring in a patient initiated on dulaglutide[J]. J Pharm Technol, 2018, 34(5): 231-232.
[30] SHYANGDAN D S, ROYLE P L, CLAR C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2010, 10: 20.
[31] HTIKE Z Z, ZACCARDI F, PAPAMARGARITIS D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(4): 524-536.
[32] GOSHO M. Risk of hypoglycemia after concomitant use of antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic medications: a database study[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(10): 1324-1331.
[33] FILIPPATOS T D, PANAGIOTOPOULOU T V, ELISAF M S. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists[J]. Rev Diabet Stud, 2014, 11(3/4): 202-230.
[34] EMA. Assessment report: semaglutide[EB/OL]. [2022-04-12]. http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf.
[35] ANDERSON S L, TRUJILLO J M. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2016, 7(1): 4-17.
[36] TRUJILLO J M, NUFFER W, ELLIS S L. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2015, 6(1): 19-28.
[37] YU M Z, BENJAMIN M M, SRINIVASAN S, et al. Battle of GLP-1 delivery technologies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 130: 113-130.
[38] MACCONELL L, GURNEY K, MALLOY J, et al. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4 328 patients [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8: 241-253.
[39] 张伊洁,郭宁子,刘万卉,等.缓控释注射剂中丙交酯乙交酯共聚物(PLGA)分析方法的研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(10):1180-1187.
[40] DEYOUNG M B, MACCONELL L, SARIN V, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(11): 1145-1154.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-03-21)
(编辑:陈 宏)