

# 基于FAERS数据库的布林佐胺不良事件的信号分析与挖掘



陈阿银<sup>1</sup>, 蒋卉<sup>2</sup>, 高亮<sup>2</sup>

1. 树兰(安吉)医院眼科(浙江湖州 313300)
2. 浙江树人学院树兰国际医学院附属树兰杭州医院眼科(杭州 310000)

**【摘要】目的** 布林佐胺是一种常用于治疗原发性开角型青光眼和高眼压的局部碳酸酐酶抑制剂。为了全面评估其在临床中的用药安全性,本研究从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中挖掘布林佐胺相关的药品不良事件(ADE),为后续合理联合用药和药品警戒提供参考依据。**方法** 通过检索2004年1月1日至2025年3月1日FAERS数据库,以布林佐胺为首要怀疑药物的ADE报告。采用报告比值比法(ROR)和贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN)进行可疑信号挖掘。分析ADE报告的基本特征、系统-器官分类(SOC)分布、首选术语(PT)频次及发生时间特征。**结果** 共纳入布林佐胺为首要怀疑药物的ADE报告12 922例次,涉及5 435例患者和191个ADE信号,覆盖17个SOC。报告频次排名前5的PT为眼刺激、眼充血、视物模糊、眼痛和视觉损害;信号强度最高的PT包括视觉损害、眼内压增高、睫毛生长、视力减退和眼睑水肿。部分ADE信号如视觉损害、眼压波动、角膜病损、睫毛异常生长等未见于布林佐胺药品说明书中。ADE发生时间的中位数为28 d,58.33%的ADE发生于用药后1个月内。女性患者(53.7%)的报告比例高于男性,提示性别可能影响ADE发生风险。**结论** 在使用布林佐胺时,除密切观察患者可能出现说明书提及的ADE外,还应针对可能会出现视觉功能变化、眼压波动等说明书中未提及的ADE进行重点监测,特别是在女性和老年人群中,保障患者用药安全。

**【关键词】** 布林佐胺;药品不良事件;FAERS数据库;青光眼

**【中图分类号】** R988.1

**【文献标识码】** A

## Signal mining and analysis of brinzolamide-associated adverse events based on the FAERS database

CHEN Ayin<sup>1</sup>, JIANG Hui<sup>2</sup>, GAO Liang<sup>2</sup>

1. Department of Ophthalmology, Shulan (Anji) Hospital, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

2. Department of Ophthalmology, Shulan (Hangzhou) Hospital, Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: GAO Liang, Email: 13588794025@163.com

**【Abstract】Objective** Brinzolamide is a topical carbonic anhydrase inhibitor commonly prescribed for the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. To comprehensively evaluate its medication safety in clinical practice, this study aims to identify and analyze brinzolamide-associated adverse drug events (ADEs) based on data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), thereby providing evidence to support

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505048

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目(B20232068)

通信作者: 高亮, 硕士, 主治医师, Email: 13588794025@163.com

rational drug combinations and pharmacovigilance strategies. **Methods** ADE reports listing brinzolamide as the primary suspected drug were extracted from the FAERS database, covering the period from January 1, 2004, to March 1, 2025. Signal mining was performed using two disproportionality analysis methods: Reporting Odds Ratio (ROR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). The basic characteristics of ADEs, their distribution across system organ classes (SOCs), frequency of preferred terms (PTs), and time-to-onset patterns were analyzed. **Results** A total of 12,922 ADE reports involving brinzolamide were included, corresponding to 5,435 patients and 191 ADE signals across 17 SOC. The five most frequently reported PTs were eye irritation, ocular hyperemia, blurred vision, eye pain, and visual impairment. PTs with the highest signal strength included visual impairment, increased intraocular pressure, eyelash growth, vision decreased, and eyelid edema. Several ADEs such as visual disturbances, intraocular pressure fluctuations, corneal lesions, and abnormal eyelash growth were not listed in the current drug labeling. The median time to onset of ADEs was 28 days, with 58.33% of cases occurring within the first month after drug initiation. The proportion of female patient reports exceeded that of males, suggesting a potential gender-related susceptibility to ADEs. **Conclusion** In addition to monitoring brinzolamide-related ADEs already documented in the labeling, healthcare professionals should pay close attention to unlisted but potentially significant adverse events—particularly those affecting visual function and intraocular pressure. Enhanced vigilance is recommended in high-risk populations, such as female and elderly patients, to ensure medication safety.

**【Keywords】** Brinzolamide; Adverse drug events; FAERS database; glaucoma

青光眼是一类以视神经进行性退化为特征的慢性疾病，是全球不可逆性视力丧失的主要原因之一<sup>[1]</sup>。其主要病理特征包括眼内压（intraocular pressure, IOP）升高与视神经结构损伤，而降低 IOP 是目前唯一被证实有效的干预手段。流行病学数据显示，2020 年全球约有超过 8 000 万人患有开角型或闭角型青光眼，预计至 2040 年将增至 1.11 亿人，疾病负担日益严峻<sup>[2]</sup>。

目前，局部滴眼仍为眼科药物最常用的给药途径。然而，传统眼用制剂（如溶液、乳剂、悬浮液）存在一系列药代动力学方面的挑战：由于角膜屏障、泪液稀释及泪液泵作用，仅约 1%~5% 的药物能够透过角膜到达眼内组织；大部分药物在数分钟内即被泪液冲刷，导致药效不持续，需频繁给药，进而影响患者依从性<sup>[3]</sup>。此外，部分药物经结膜吸收后进入全身循环，也可能引发系统性不良反应。青光眼早期通常无明显症状，而一旦患者出现可感知的视力损伤时，往往已丧失约 100 万个视网膜神经节细胞<sup>[4]</sup>。因此，早期诊断和干预治疗至关重要。目前降低 IOP 的药物仍是主要治疗手段，常用药物包括碳酸酐酶抑制剂（carbonic anhydrase inhibitors, CAIs）、 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂及前列腺素类似物等。

布林唑胺是一种高度特异、非竞争、可逆和有

效的碳酸酐酶 II（carbonic anhydrase II, CA-II）抑制剂，属于杂环磺胺类化合物。通过抑制睫状体上皮中 CA-II 的活性，减少碳酸氢盐的生成，能够抑制眼房水的形成，从而降低 IOP<sup>[5]</sup>。1998 年布林佐胺获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，用于治疗原发性开角型青光眼及高眼压症。目前市售代表性制剂 Azopt 为 1%（w/v）的水性悬浮液，因其本身水溶性较低，需添加表面活性剂以维持稳定性<sup>[6-7]</sup>。

尽管布林佐胺在眼科上被广泛使用，但其不良反应不容忽视，常见包括视物模糊、眼痛、刺痛、眼睑炎、眼干、味觉异常等<sup>[8]</sup>。这些反应多与其高浓度悬浮形式和局部刺激性相关<sup>[9]</sup>。而随着青光眼患者数量的不断增长，多药联合治疗逐渐成为常态。研究显示，约 40% 的患者在 5 年内需要至少两种降眼压药物以实现  $\geq 20\%$  的 IOP 下降目标，单一用药往往难以维持长期疗效，尤其在需要长期滴用、或与  $\beta$ 受体阻滞剂、前列腺素类药物联合使用时，风险可能进一步增加<sup>[10]</sup>。临床上应全面了解药物的药品不良事件（adverse drug events, ADE）进行组合给药。本研究基于美国 FAERS 数据库，采用信号挖掘方法系统分析布林佐胺相关的 ADE，识别潜在新增风险信号，为眼科临床合理用药及组合用药策略的优化提供数据支持与参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库中以“Brinzolamide”和商品名“Azopt”为关键词的 2004 年 1 月 1 日至 2025 年 3 月 1 日的数据。包括 DEMO 表、DRUG 表、REAC 表等信息。对收集的 ADE 报告进行筛选和整合，保留每一事件为最新版本报告。

### 1.2 数据处理

本研究将原始数据导入 SAS 9.4 统计分析软件，对 ADE 报告进行系统筛选，仅纳入以“Brinzolamide”作为首要怀疑药物的记录。采用《国际医学用语词典》(MedDRA, 27.1 版)对所有 ADE 进行标准化编码，运用首选术语 (preferred term, PT) 进行统一表述，并依据系统器官分类 (system organ class, SOC) 原则，对布林佐胺相关 ADE 进行系统性分类与详尽描述。在数据清洗阶段，严格参照美国 FDA 推荐的重复报告处理标准。具体流程如下：从 DEMO 数据表中提取 PRIMARYID、CASEID 和 FDA\_DT 字段，按照 CASEID、FDA\_DT 及唯一编号 PRIMARYID 的顺序对数据进行排序。对于同一 CASEID 的多条报告记录，仅保留 FDA\_DT 日期最新的条目；若 CASEID 和 FDA\_DT 完全一致，则保留 PRIMARYID 编号最大的报告，从而有效去除重复数据<sup>[11]</sup>。研究聚焦

于与 ADE 潜在相关的关键信息，涵盖性别、年龄、体重、基础疾病、ADE 临床表现及预后结局等维度，为后续分析提供数据基础<sup>[11]</sup>。

### 1.3 信号挖掘方法

运用比例失衡分析法中的报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 和贝叶斯置信度传播神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)，对 ADE 报告进行深入分析 (表 1 和表 2)。在 ROR 法中，若布林佐胺相关的 ADE 报告数量  $\geq 3$  例，并且其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 的下限  $> 1$ ，即检测到 1 个阳性信号；而对于 BCPNN 法，当布林佐胺 ADE 报告数量  $\geq 3$  例，且信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ( $IC_{0.025}$ )  $> 0$  时，同样表明检出 1 个阳性信号<sup>[12-14]</sup>。为确保结果的可靠性，只有同时满足上述 2 种检测方法的标准，才算作 1 个布林佐胺相关的潜在 ADE 信号。一般而言，ROR 值越大，意味着信号强度越高。不良反应的诱发时间，即 ADE 发生的事件日期与布林佐胺首次使用日

表1 比例失衡四联表

Table 1. Fourfold table of disproportionality

药物种类	目标药物	其他药物	合计
目标ADE报告数	a	c	a+c
其他ADE报告数	b	d	b+d
合计	a+b	c+d	N=a+b+c+d

表2 ROR与BCPNN计算公式及阈值

Table 2. ROR and BCPNN equations and formulas

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$ 且 ROR 的 95%CI (下限) $> 1$ 则提示生成 1 个信号
BCPNN	$\alpha_i = \beta_j = 1, \alpha = \beta = 2, \gamma_{ij} = 1$ $N = a + b + c + d$ $IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \frac{(N + \alpha)(N + \beta)}{(a + b + \alpha_i)(a + c + \beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a + \gamma_{ij})(N + \alpha)(N + \beta)}{(N + \gamma)(a + b + \alpha_i)(a + c + \beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left[ \frac{N - \alpha + \gamma + \gamma_{ij}}{(a + \gamma_{ij})(1 + N + \gamma)} + \frac{N - \alpha - b + \alpha + \alpha}{(a + b + \alpha_i) \cdot (1 + N + \alpha)} + \frac{N - \alpha - c + \beta - \beta_j}{(a + c + \beta_j)(1 + N + \beta)} \right]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $BCPNN_{0.025} = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$ ; BCPNN 的 95%CI 下限 ( $IC_{0.025}$ ) $> 0$ ，则提示生成 1 个信号

期之间的时间间隔<sup>[15-17]</sup>。在评估不良反应诱发时间时，本研究采用中位数及四分位数检验的方式，并借助 R（4.3.1）软件进行数据处理与统计分析。结果以 *n*（%）的形式描述。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共获取以布林佐胺为 PT 药物的 ADE 报告 12 922 例次，涉及 5 435 例患者。男性为 1 844 例，女性为 2 921 例，性别不详的 670 例；患者年龄多集中于 65~85 岁（14.5%）；上报国家以美国为主（43.5%）；结局方面，导致住院的患者 271 例（5.0%）。具体见表 3。

### 2.2 布林佐胺 ADE 信号 SOC 分布

纳入的 12 922 次报告的布林佐胺相关 ADE 报告中基于 ROR 和 BCPNN 对布林佐胺的 PT 分析，排除与适应证及疾病相关等 PT 后，共挖掘到 191 个有效信号。将 191 个有效信号映射到 17 个 SOC 中。按信号个数排序，映射到 SOC 排序前 3 位的为眼器官疾病（98 个信号，51.3%），各类损伤、中毒及操作并发症（16 个信号，8.4%），产品问题（15 个信号，7.9%）。按 ADE 报告例数排序，映射到 SOC 排序前 3 位的为眼器官疾病（4 245 例，49.63%），全身性疾病及给药部位各种反应（1 891 例，22.11%），各类检查（478 例，5.59%）。具体见表 4。

表3 布林佐胺 ADE 报告的基本情况

Table 3. Basic information of relevant ADE reports with brinzolamide

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
性别			报告年份 (年)		
女	2 921	53.7	2004—2010	99	1.8
男	1 844	33.9	2011—2019	2 675	49.2
不详	670	12.3	2020	1 491	27.4
年龄 (岁)			2021	550	10.1
<2	11	0.2	2022	269	4.9
2~17	20	0.4	2023	172	3.2
18~64	309	5.7	2024	153	2.8
65~85	790	14.5	2025	26	0.5
>85	6	0.1	报告国家		
不详	4 138	76.1	中国	43	0.8
体重 (kg)			美国	2 366	43.5
<50	36	0.7	日本	113	2.1
>100	20	0.4	其他国家	1 172	21.6
50~100	362	6.7	不详	1 741	32.0
不详	5 017	92.3	结局		
报告者			住院	271	5.0
消费者	3 537	65.1	死亡	82	1.5
其他健康专家	323	5.9	危及生命	51	0.9
医师	928	17.1	残疾	83	1.5
药师	110	2.0	永久缺陷	7	0.1
医疗专业人员	393	7.2	其他	1 703	31.3
不详	144	2.6	不详	3 238	59.6

表4 布林佐胺 ADE 信号的 SOC 分布

Table 4. SOC distribution for ADE signals of brinzolamide

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE 例次	构成比 (%)
眼器官疾病	98	51.30	4 245	49.63
各类损伤、中毒及操作并发症	16	8.40	261	3.05
产品问题	15	7.90	370	4.32
各类检查	9	4.70	478	5.59
各类神经系统疾病	9	4.70	410	4.80
全身性疾病及给药部位各种反应	7	3.70	1 891	22.11
呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	3.14	93	1.09
心脏器官疾病	6	3.14	137	1.60
耳及迷路类疾病	5	2.60	141	1.65
感染及侵袭类疾病	5	2.60	88	1.03

续表4

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
血管与淋巴管类疾病	5	2.60	91	1.06
免疫系统疾病	4	2.10	353	4.13
肾脏及泌尿系统疾病	2	1.00	31	0.36
代谢及营养类疾病	1	0.52	42	0.49
精神病类	1	0.52	4	0.05
皮肤及皮下组织类疾病	1	0.52	10	0.12
胃肠系统疾病	1	0.52	93	1.09

### 2.3 ADE报告例次及信号强度

以 ADE 例次数对布林佐胺相关 ADE 进行排序, 报告数排名前 5 位的 PT 分别为治疗失败、药物无效、眼刺激、眼充血和视物模糊 (表 5)。根据 ROR 值, 对布林佐胺的 ADE 信号强度进行

排名。信号强度前 5 位的 PT 分别为结膜滤泡、眼过敏症、IOP 波动、IOP 降低和视神经凹陷 (表 6)。视觉损害、睫毛增厚/生长/脱落、IOP 波动/升高/降低、角膜病损、结膜疤痕、流泪增加等 ADE 信号未被药品说明书记载。

表5 布林佐胺ADE报告例次前20的PT

Table 5. Top 20 PTs with reported cases of brinzolamide-related adverse events

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (EIC-2SD)
治疗失败	1 296	90.64 (85.54, 96.04)	6.32 (6.15)
药物无效	450	1.66 (1.52, 1.83)	0.71 (0.57)
眼刺激	417	40.94 (37.12, 45.15)	5.30 (5.03)
眼充血	382	42.76 (38.60, 47.36)	5.36 (5.07)
视物模糊	295	10.66 (9.50, 11.97)	3.38 (3.17)
眼痛	273	25.63 (22.73, 28.91)	4.64 (4.34)
视觉损害	255	10.35 (9.14, 11.71)	3.34 (3.11)
IOP增高	244	93.37 (82.15, 106.11)	6.49 (5.85)
超敏反应	227	6.01 (5.27, 6.86)	2.56 (2.34)
青光眼	227	58.09 (50.91, 66.30)	5.82 (5.31)
头晕	180	1.74 (1.50, 2.01)	0.79 (0.57)
白内障	155	12.95 (11.05, 15.17)	3.67 (3.34)
失明	142	17.18 (14.56, 20.28)	4.08 (3.69)
眼睛瘙痒	138	21.92 (18.52, 25.93)	4.43 (3.99)
药物性超敏反应	114	2.79 (2.32, 3.36)	1.47 (1.18)
眼过敏症	108	377.43 (309.85, 459.75)	8.43 (6.09)
干眼	98	10.71 (8.77, 13.06)	3.41 (2.98)
眼睛不适	97	48.62 (39.77, 59.44)	5.58 (4.72)
口干	93	5.59 (4.56, 6.85)	2.47 (2.10)
产品质量问题	93	3.20 (2.61, 3.92)	1.67 (1.34)

表6 布林佐胺ADE报告信号强度前20的PT

Table 6. Top 20 PTs with reported signal intensity of brinzolamide-related adverse events

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (EIC-2SD)
结膜滤泡	3	502.76 (152.15, 1661.28)	8.82 (0.45)
眼过敏症	108	377.43 (309.85, 459.75)	8.43 (6.09)
IOP波动	13	341.49 (194.14, 600.69)	8.31 (2.95)
IOP降低	34	318.67 (224.88, 451.59)	8.21 (4.47)
视神经凹陷	7	277.36 (129.17, 595.59)	8.03 (1.91)
外用药部位吸收不良	8	256.41 (125.65, 523.24)	7.92 (2.13)
角膜增厚	3	229.33 (71.81, 732.37)	7.77 (0.49)
角膜脱落	4	202.68 (74.36, 552.42)	7.60 (0.97)
睫毛增厚	4	155.63 (57.40, 421.98)	7.23 (0.97)
结膜疤痕	4	139.44 (51.52, 377.42)	7.08 (0.96)
眼表疾病	6	124.52 (55.30, 280.39)	6.92 (1.63)
虹膜新生血管症	3	121.03 (38.43, 381.24)	6.88 (0.49)
点状角膜炎	21	120.56 (78.12, 186.07)	6.87 (3.6)
IOP检测异常	17	119.60 (73.85, 193.7)	6.86 (3.28)
眼感觉错乱	3	94.72 (30.17, 297.35)	6.53 (0.49)
IOP增高	244	93.37 (82.15, 106.11)	6.49 (5.85)
治疗失败	1 296	90.64 (85.54, 96.04)	6.32 (6.15)

续表6

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (EIC-2SD)
视盘出血	3	75.12 (23.99, 235.24)	6.21 (0.48)
眼睑缘结膜	35	67.61 (48.4, 94.45)	6.05 (4.07)
角膜糜烂	7	63.30 (30.01, 133.52)	5.96 (1.82)

## 2.4 ADE发生时间分布情况

剔除不准确、缺失、重复或未知发生时间的报告后，对获得的 333 例报告进行 ADE 发生时间分析，总体中位数为 28 d，ADE 发生时间分布情况见图 1。病例发生 ADE 时间为 0~30 d ( $n=175$ , 52.55%)，其次是 31~90 d ( $n=57$ , 17.12%)。值得注意的是，用药 1 年后仍有 ADE 发生的情况 ( $n=46$ , 13.81%)。

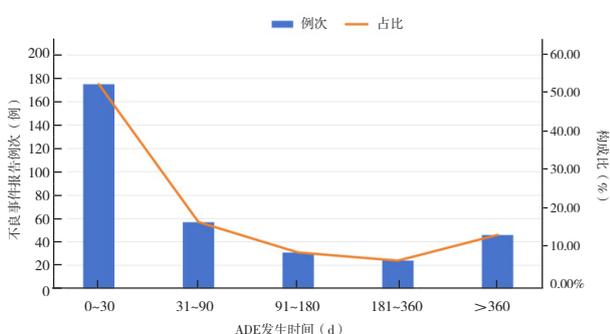


图1 ADE发生时间分布情况

Figure 1. Temporal distribution of ADE occurrence

## 3 讨论

本研究数据显示，在已知性别的布林佐胺 ADE 报告中，女性报告数高于男性 1.53 倍，提示女性患者可能是布林佐胺使用中的重点关注人群。研究证明，女性的视力障碍和失明发生率显著高于男性，可能与激素波动、妊娠、绝经状态及口服避孕药使用等生理状态因素有关，这些容易引起眼压波动并诱发青光眼<sup>[18]</sup>。此外，研究显示，女性使用布林佐胺时不良反应发生率较高，医务人员在使用布林佐胺给女性患者治疗时，应注意监测布林佐胺 ADE 的发生<sup>[19-20]</sup>。

研究所纳入的 FAERS 报告中患者年龄多集中于 65~85 岁，符合青光眼的流行病学特征。然而由于患者年龄、性别等关键信息存在一定比例缺失，可能会对结果解读造成偏倚。从报告来源分布来看，美国的 ADE 报告数量最多，这可能与布林佐胺在不同国家的使用频率、上市时间及药物警戒系统成熟度有关。结局分析显示“导致住院”的报告比例达 5.0%，提示部分 ADE 具有较严重的临床影响，需要持续监测布林佐胺相关 ADE 的重要性。

本研究还发现，布林佐胺相关 ADE 信号主要集中于“眼器官疾病”“损伤、中毒及操作并发症”等 SOC，与药品说明书中已知的不良反应风险基本一致，验证了数据分析的稳定性与结果的可信度。为提高信号识别的准确性，本研究同时采用了两种常用的信号挖掘方法，最大程度减少假阳性发生。在眼器官疾病 SOC 中，报告例次数排名前五位的 PT 依次为眼刺激、眼充血、视物模糊、眼痛和视觉损害。有研究表明，青光眼患者使用 CAIs 通过减少房水生成来降低眼压是早期治疗的选择，然而，包括多尿和感觉异常在内的频繁副作用导致了局部 CAIs 的发展。CAIs 通过直接降低血管的阻力来提高血流速度、恢复正常循环，从而影响眼部血流动力学。布林佐胺本身也可能有显著的不良反应，相对禁忌证应根据个体情况进行考虑。这些反应虽多为轻度至中度，但在长期或联合用药背景下，仍需引起临床关注。

值得注意的是，本研究还发现部分 ADE 信号并未在现行药品说明书中被明确列出，存在潜在的新增安全风险。例如，视觉损害、睫毛增厚/生长/脱落、IOP 波动/升高/降低、角膜病损、结膜疤痕、流泪增加等，均在报告中呈现一定频率，且具有药理作用支持的理论基础。CAIs 通过抑制 CA-II 在睫状体中的表达，减少碳酸氢盐的生成和钠水的转运，从而降低房水生成与 IOP。但该抑制作用亦可能对毛囊微环境产生影响。研究表明，CA-II 活性在毛囊上皮细胞中表达，与毛发生长周期相关，长期局部使用 CAIs 可能干扰睫毛毛囊代谢与生长节律，从而导致睫毛增厚、生长延长或异常脱落等表型<sup>[21]</sup>。本研究观察到的 IOP 波动 ADE 信号也具有合理的生理学依据。已有动物研究发现，即使在平均 IOP 保持不变的情况下，IOP 波动本身即可能导致视网膜神经节细胞的凋亡、氧化应激增强与胶质细胞活化，加速视神经退化进程<sup>[22-24]</sup>。这类损伤机制与 IOP 升高所致视神经损伤不同，可能通过视神经灌注压力不稳定、局部代谢紊乱等路径实现<sup>[25]</sup>。不规则用药所致的 IOP 波动也可能加剧该过程。因此，尽管“睫毛改变”“IOP 波动”等 ADE 未被药品说明书明确

列出，但其在临床中出现的频次及所伴随的生物机制均说明其具有被识别为潜在不良反应信号的合理性和临床相关性。此外，布林佐胺可通过降低睫状体碳酸氢根生成，间接影响眼局部乃至全身的酸碱平衡与血流动力学<sup>[26]</sup>。有研究指出，局部 CAI 治疗可导致眼组织内局部酸中毒，继而引起血管扩张与视网膜灌注变化，可能成为视觉功能变化及相关 ADE 的潜在机制<sup>[27]</sup>。前列腺素类似物和  $\beta$  受体阻滞剂等联合用药情况下也可能产生协同或相互干扰作用，对布林佐胺不良反应的表达产生影响<sup>[28]</sup>。布林佐胺相关 ADE 信号分布集中、强度较高，眼部局部反应占比较大，个别新增信号具有潜在临床风险。药品安全性监测应进一步关注说明书外 ADE 的发生趋势，加强对特殊人群（如老年人、女性）的风险管理。

研究显示，ADE 多集中于用药后的早期阶段，0~30 d 内报告例次较多，中位发生时间为 28 d，提示布林佐胺相关不良反应主要在治疗初期出现。这一特征与局部 CAIs 药效发挥时间及机体对药物的反应周期基本一致。然而，部分患者在使用布林佐胺超过 1 年后仍存在报告 ADE。布林佐胺虽以局部滴眼为主，但可能具有累积性或者延迟风险，尤其是在长期用药、联合用药或伴有基础疾病（如肾功能减退）的患者中。此外，FAERS 数据库报告中部分信息缺失，尤其是在 ADE 发生时间、起止用药时间等关键字段方面，可能影响对 ADE 发生时序特征的全面判断。因此，在今后研究中应鼓励临床一线加强完整报告的提交，提高真实世界数据的质量。综合来看，布林佐胺相关 ADE 具有起效早、监测窗口明确的特点。为保障患者安全用药，建议临床医务人员在布林佐胺治疗起始阶段加强监测，特别是前 1 个月应关注眼部刺激、视觉变化及潜在全身症状，指导患者规范用药、密切随访<sup>[29-30]</sup>。如果发现异常，应当及时调整用药方案或对症处理，防止 ADE 进一步进展。

本研究基于 FAERS 数据库进行 ADE 信号挖掘，虽然样本量大、数据来源广泛，能够为临床使用补充试验之外的药物安全性信息，但仍存在一定的局限性。FAERS 数据库作为典型的自发报告系统，数据质量在很大程度上依赖于报告者的主动性与专业水平，可能存在报告滞后、信息缺失、重复上报及因果关系不明等问题。在本研究中，部分报告缺失关键人口学信息（如年龄、性别、用

药剂量及开始/停止时间等），限制了对某些亚组的深入分析，可能对 ADE 的发生频率及严重程度估计造成偏差。其次，信号挖掘结果本质上基于统计学关联性，不能直接推断药物与 ADE 之间存在因果关系，尤其在存在合并用药或基础疾病影响时，ADE 的判断会更加复杂<sup>[31]</sup>。虽然本研究已排除部分明显与适应证不相关的 PT，但仍不能完全避免适应证混淆对信号的干扰。此外，FAERS 数据库是以美国为主导，数据来源具有明显的地域代表性差异。此外，报告中对具体 ADE 的描述存在一定主观性，不同报告者对症状认知与描述方式差异较大，可能导致 PT 归类有偏差。部分已知的药品不良反应由于公众或临床人员认知度较高，上报概率也相对增加，可能稀释了新信号的显著性。相反，一些新发或尚未被重视的 ADE 在报告中被忽略，易造成漏检<sup>[32]</sup>。综上所述，FAERS 数据库在药物警戒研究中具有重要价值，但结果仍然需要结合临床研究进行验证。

## 参考文献

- 1 Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1788–1801. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01289-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01289-8).
- 2 Ehrlich JR, Burke-Conte Z, Wittenborn JS, et al. Prevalence of glaucoma among US adults in 2022[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2024, 142(11): 1046–1053. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2024.3884](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.3884).
- 3 Arbab A, Bao X, Shalaby WS, et al. Systemic side effects of glaucoma medications[J]. *Clin Exp Optom*, 2022, 105(2): 157–165. DOI: [10.1080/08164622.2021.1964331](https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1964331).
- 4 Popovic MM, Schlenker MB, Thiruchelvam D, et al. Serious adverse events of oral and topical carbonic anhydrase inhibitors[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140(3): 235–242. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2021.5977](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.5977).
- 5 Jiang J, Kong K, Fang X, et al. CRISPR–Cas9–mediated deletion of carbonic anhydrase 2 in the ciliary body to treat glaucoma[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101524. DOI: [10.1016/j.xcrm.2024.101524](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101524).
- 6 Orii Y, Kunikane E, Yamada Y, et al. Ocular distribution of brimonidine and brinzolamide after topical instillation of a 0.1% brimonidine tartrate and 1% brinzolamide fixed-combination ophthalmic suspension: an interventional study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4175. DOI: [10.3390/jcm12134175](https://doi.org/10.3390/jcm12134175).
- 7 Onoe H, Hirooka K, Nagayama M, et al. The efficacy, safety, and satisfaction associated with switching from brinzolamide or brimonidine to brinzolamide/brimonidine in open-angle glaucoma patients[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(12): 2057. DOI: [10.3390/jpm12122057](https://doi.org/10.3390/jpm12122057).
- 8 徐岩, 庞广仁, 陈祖基. 最新型局部碳酸酐酶抑制剂派立明的临床前及临床研究[J]. *眼科研究*, 2002, 20(6): 560–564. [Xu Y, Pang GR, Chen ZJ. Preclinical and clinical studies on

- brinzolamide, the newest topical carbonic anhydrase inhibitor[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2002, 20(6): 560–564.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2002.06.025.
- 9 Inoue K, Kunimatsu-Sanuki S, Ishida K, et al. Intraocular pressure-lowering effects and safety of brimonidine/brinzolamide fixed combination after switching from other medications[J]. Jpn J Ophthalmol, 2022, 66(5): 440–446. DOI: 10.1007/s10384-022-00930-3.
- 10 Patil RK, Srivastava V, Bhawale R, et al. Revamping the corneal permeability and antiglaucoma therapeutic potential of brinzolamide using transniosomes: optimization, *in vitro* and preclinical evaluation[J]. Nanomedicine (Lond), 2024, 19(11): 947–964. DOI: 10.2217/nnm-2023-0280.
- 11 Chen Y, Fan Q, Liu Y, et al. Cardiovascular toxicity induced by SSRIs: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. Psychiatry Res, 2023, 326: 115300. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115300.
- 12 Godfrey H, Leibovitz-Reiben Z, Jedlowski P, et al. Alopecia associated with the use of semaglutide and tirzepatide: a disproportionality analysis using the FDA adverse event reporting system (FAERS) from 2022 to 2023[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2025, 39(2): e153–e154. DOI: 10.1111/jdv.20197.
- 13 Yin Y, Shu Y, Zhu J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555. DOI: 10.1038/s41598-022-23834-1.
- 14 Zhou C, Peng S, Lin A, et al. Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. Eclinicalmedicine, 2023, 59: 101967. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101967.
- 15 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796–803. DOI: 10.7150/ijms.6048.
- 16 杨佳钰, 王维娜, 温爱萍, 等. 基于 FAERS 数据库比较三种新型雄激素受体阻滞剂的安全性 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(5): 614–620. [Yang JY, Wang WN, Wen AP, et al. Safety comparison of three novel androgen receptor inhibitors based on the FAERS database[J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2024, 14(5): 614–620.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.15.
- 17 苏小涵, 曾姣, 李雪, 等. 基于美国 FAERS 数据库的乳腺癌患者使用阿贝西利不良事件分析 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(5): 580–586. [Su XH, Zeng J, Li X, et al. Adverse events of abemaciclib in breast cancer patients based on US FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(5): 580–586.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20240131.
- 18 Bonardi A, Supuran CT. Polypharmacology of carbonic anhydrase inhibitors and activators[J]. Expert Opin Pharmacother, 2025, 26(5): 567–580. DOI: 10.1080/14656566.2025.2474574.
- 19 Sharif NA. Human experience and efficacy of omidenepag isopropyl (Eybelis<sup>®</sup>; Omlonti<sup>®</sup>): discovery to approval of the novel non-prostaglandin EP2-receptor-selective agonist ocular hypotensive drug[J]. Curr Opin Pharmacol, 2024, 74: 102426. DOI: 10.1016/j.coph.2023.102426.
- 20 Jung KI, Woo JE, Park CK. Intraocular pressure fluctuation and neurodegeneration in the diabetic rat retina[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(13): 3046–3059. DOI: 10.1111/bph.15033.
- 21 Han JS, Park CK, Jung KI. Retinal neurodegeneration in an intraocular pressure fluctuation rat model[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3689. DOI: 10.3390/ijms25073689.
- 22 Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. Influence of ocular hypotensive eyedrops on intraocular pressure fluctuation with postural change in eyes with normal-tension glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(4): 693–695. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.020.
- 23 Enz TJ, Bittner M, Tribble JR, et al. Comparative assessment of retinal blood flow velocity changes following brimonidine and brinzolamide administration using retinal function imaging[J]. Transl Vis Sci Technol, 2022, 11(2): 1. DOI: 10.1167/tvst.11.2.1.
- 24 Maruyama Y, Ikeda Y, Yoshii K, et al. Improvement of corneal epithelial damage after switching from the concomitant use of brinzolamide and brimonidine to a brinzolamide/brimonidine fixed-dose combination[J]. Jpn J Ophthalmol, 2024, 68(5): 556–561. DOI: 10.1007/s10384-024-01088-w.
- 25 Stoner A, Harris A, Oddone F, et al. Topical carbonic anhydrase inhibitors and glaucoma in 2021: where do we stand?[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(10): 1332–1337. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319530.
- 26 Singh P, Arifuddin M, Supuran CT, et al. Carbonic anhydrase inhibitors: Structural insights and therapeutic potential[J]. Bioorg Chem, 2025, 156: 108224. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108224.
- 27 Angeli A, Chelli I, Lucarini L, et al. Novel carbonic anhydrase inhibitors with dual-tail core sulfonamide show potent and lasting effects for glaucoma therapy[J]. J Med Chem, 2024, 67(4): 3066–3089. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c02254.
- 28 Ruiz-Lozano RE, Azar NS, Mousa HM, et al. Ocular surface disease: a known yet overlooked side effect of topical glaucoma therapy[J]. Front Toxicol, 2023, 5: 1067942. DOI: 10.3389/ftox.2023.1067942.
- 29 Naeem N, Sadiq A, Othman GA, et al. Exploring heterocyclic scaffolds in carbonic anhydrase inhibition: a decade of structural and therapeutic insights[J]. RSC Adv, 2024, 14(48): 35769–35970. DOI: 10.1039/d4ra06290f.
- 30 Patchinsky A, Petitpain N, Gillet P, et al. Dermatological adverse effects of anti-glaucoma eye drops: a review[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(5): 661–670. DOI: 10.1111/jdv.17928.
- 31 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1338902. DOI: 10.3389/fphar.2024.1338902.
- 32 Li J, Wang Y, Yang X, et al. Drug-induced hypoglycemia: a disproportionality analysis of the FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 23(8): 1061–1067. DOI: 10.1080/14740338.2023.2278700.

收稿日期: 2025 年 05 月 15 日 修回日期: 2025 年 06 月 27 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮