·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的药物相关缺血性脑卒中信号挖掘

马小玲[1,2]，吴　芳[1,2]，葛卫红[1,3]，于　锋[2]

1. 中国药科大学南京鼓楼医院药学部（南京 210008）
2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院（南京 210009）
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部（南京 210008）

【摘要】**目的** 对药物相关缺血性脑卒中（IS）信号进行挖掘和分析，总结潜在风险药物，为临床安全用药提供参考。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）中 2004 年 1 月—6 月的 IS 报告，使用报告比值比（ROR）法、比例报告比值比（PRR）法和贝叶斯可信传播神经网络（BCPNN）法探索药物与 IS 之间的关系，并分析 IS 发生时间和患者结局。**结果** 共检索出 21 497 699 例药物不良事件（ADE）报告，其中根据首选术语检测出 74 046 例 IS 报告。共筛选出 IS 信号药物 77 个，其中报告数≥30 有 32 种药物，Andexanet alfa 是 IS 信号最强的药物（ROR=52.58）。药物发生 IS 时间中位数是 166 d，其中雷珠单抗相关 IS 发生最快（中位时间 0 d），罗格列酮相关 IS 发生最慢（中位时间 1 282 d）。Andexanet alfa（31.33%）等 4 个药物的死亡占比较高。**结论** 潜在的 IS 高信号、IS 发生迅速以及死亡风险高的药物可以作为一个警示，帮助临床医生管理药物相关 IS，以及在卒中风险高的人群中选择更合适的替代药物，从而降低卒中的发病率和死亡率。

【关键词】缺血性脑卒中；药物警戒；药物不良事件；信号挖掘；卒中风险；美国食品药品监督管理局不良事件报告系统

【中图分类号】 R969　　【文献标识码】A

A pharmacovigilance study for drug-associated ischaemic stroke based on FAERS database

MA Xiaoling[1,2], WU Fang[1,2], GE Weihong[1,3], YU Feng[2]

1. Department of Pharmacy, China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding authors: GE Weihong, Email: glg6221230@163.com; YU Feng, Email: yufengcpu@163.com

【Abstract】Objective To mine and analyze signals of ischemic stroke (IS) related to drugs, comprehensively summarize the potential risk drugs, and to provide a reference for safe clinical medication. Methods IS reports from January 2004 to June 2024 in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database were retrieved. The relationship between specific drugs and IS was assessed using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411056

通信作者：葛卫红，主任药师，博士研究生导师，Email：glg6221230@163.com
于锋，教授，博士研究生导师，Email：yufengcpu@163.com

ratio (PRR), and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methodologies. In addition, time to onset and patient outcomes were also analyzed. **Results** A total of 21,497,699 ADE reports were retrieved, among which 74,046 cases were identified as IS reports based on the preferred terms search. A total of 77 IS signaling drugs were screened, of which there were 32 drugs with ≥30 reports, and Andexanet alfa was the drug with the strongest IS signal (ROR=52.58). The median time of drug-associated IS occurrence was 166 days, with ranibizumab-associated IS occurring the earliest (median time of 0 day) and rosiglitazone-associated IS occurring the latest (median time of 1,282 days). Andexanet alfa (31.33%) and three other drugs had higher proportions of mortality. **Conclusion** Drugs with potentially high signals of IS, rapid onset of IS, and elevated mortality risk can serve as a warning to help clinicians in managing drug-related IS and selecting more appropriate alternative drugs for populations at high risk of stroke, thereby reducing stroke morbidity and mortality.

【Keywords】Ischaemic stroke; Pharmacovigilance; Adverse drug events; Signal detection; Risk of stroke; FAERS

缺血性脑卒中（ischaemic stroke，IS）是卒中最常见的类型，在全球范围内约占所有卒中的60%~70%[1]。IS是由于脑血管栓塞引起的大脑局部缺血性损伤而导致的神经功能障碍，临床表现为偏瘫、言语不清、视力丧失等[2]。卒中是第二大死亡率和第三大致残率疾病，给社会经济带来了沉重的负担[3]。人们通常关注的是由于各种社会因素如吸烟、饮食不当、缺乏运动及疾病因素高血压病、糖尿病、房颤等引起的卒中，而由药物因素引起的卒中所受关注较小[4]。目前关于药物相关性卒中的系统性研究较少，现有研究是根据临床试验、病例报告以及药品说明书了解特定药物是否存在IS风险，可能存在遗漏药物、数据滞后的缺陷。美国食品监督管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System，FAERS）是全球最大的药物不良事件（adverse drug event，ADE）报告数据库，因其自发性、自愿性和公开性而收集到了来自不同国家和地区的不同群体（医疗工作者、消费者、律师等）提交的不良反应和用药错误报告信息，因此数据更为全面，是研究药物安全性的重要资源[5]。本研究对FAERS数据库中IS报告进行分析，旨在挖掘出更多潜在IS风险药物，同时分析其发生时间和临床结局，为识别和应用IS药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源为FAERS数据库中2004年1月—6月药物ADE报告。从FAERS数据库下载美国信息互换标准代码（American standard code for information interchange，ASCII）数据包，包括患者的人口学信息、用药信息、ADE、结局、适应证、报告来源和报告时间7个表格。根据FDA的建议去重，即若案例编号（caseid）相同，则保留FDA接收日期（fda_dt）最新的，若fda_dt相同，则保留主报告编号（primaryid）中最大的。

1.2 研究对象

FAERS数据库中的ADE术语根据《监管活动医学词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）进行编码，以首选术语为“ischaemic stroke，ischaemic cerebral infarction，cerebral infarction，embolic cerebral infarction，embolic stroke，thrombotic stroke，thrombotic cerebral infarction”作为不良反应的检索词，搜索FAERS数据库中发生上述不良反应的案例，仅纳入首要怀疑的报告。

1.3 药品名称标准化及分类

采用药物信息数据库DrugBank（https://go.drugbank.com）手动对药品名称进行标准化，建立IS相关药品名及其对应的通用名库。排除非药品、未上市药品和已撤市药品。为消除混杂因素，排除预防和治疗IS的药物。根据世界卫生组织解剖学治疗学化学系统（World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical，ATC）对药品进行分类。

1.4 信号处理分析

建立四格表（表1），采用比例失衡分析中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、比例报告比值比（proportional reporting ratios，PRR）法及贝叶斯可信传播神经网络（Bayesian

confidence propagation neural network，BCPNN）法[5-6]探究选定药物与 IS 事件之间的相关性，计算公式和阈值见表 2。比值失衡法的基本原理是估计报告中实际出现的与某种药物有关的不良反应数据量与预期数量或与其他药物引发的其他不良反应数量的比值，若比值大到一定程度（失衡），则药物与不良反应之间存在某种关联[7]。BCPNN 应用了贝叶斯判别原理，通过计算信息成分（information component，IC）确定目标药物和目标不良反应之间联系的强弱[6]。本研究采用 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法联用的方式，以减少假阳性信号带来的偏差。同时满足 3 种分析方法的阈值：ADE 报告数≥3、ROR 值的 95%CI 下限＞1；PRR≥2 且 χ^2≥4；IC-2SD＞0，方可代表生成 1 个 IS 信号。以 ROR 值判断药物产生的信号关联性大小，ROR 值越大，表明选定的药物与 IS 的关联性越强[8]。分别剔除报告时间不完整和结局缺失的案例，进一步分析 IS 发生时间和患者对应的结局。

描述性分析用于总结和呈现药物相关 IS 报告的基本信息。使用 MySQL 15.0 、Navicat Premium 15 及 Microsoft excel 2019 处理数据。

表1 比例失衡法四格表

Table 1. Four-fold table of disproportionality methods

项目	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	总计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
总计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 信号挖掘计算方法及阈值标准

Table 2. Signal mining calculation method and threshold standard

算法名称	计算公式	阈值
ROR	$ROR=\frac{a/c}{b/d}$	a≥3；ROR的95%CI下限＞1
	$95\%CI=e^{(\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	a≥3；PRR≥2；χ^2≥4
	$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	
BCNPP	$IC=\log 2\frac{(a+1)(N+2)^2}{(N+r)(a+b+1)(a+c+1)}$	a≥3；IC-2SD＞0；
	$SD=\frac{1}{(\ln 2)^2}\sqrt{\frac{N-a+r-1}{(a+1)(N+r+1)}+\frac{N-a+b+1}{(a+b+1)(N+3)}+\frac{N-a-c+1}{(a+c+1)(N+3)}}$	
	$r=\frac{(N+2)^2}{(a+b+1)(a+c+1)}$；$N=a+b+c+d$	

注：CI：置信区间（confidence interval）。

2 结果

2.1 一般情况

2004 年 1 月—6 月从 FAERS 数据库共检索出 21 497 699 例 ADE 报告，根据首选术语检测出 74 046 例药物相关 IS 的 ADE 报告（表3）。在信息已知的报告中，发生 IS 的例数女性多于男性（47.96% *vs*. 42.49%），患者年龄多集中在 60 岁以上（46.75%），体重中位数是 74 kg（60.78，90.53）；医疗工作者占据了大部分的报告来源（66.57%），其次是消费者（24.34%）；IS 报告最多的前 3 个国家是美国（38.73%）、日本（15.99%）和法国（6.26%）。

2.2 信号检测

共筛选出 77 个出现 IS 信号的药物，选出病例数≥30 的 32 个药物，涉及 9 个分类系统，主要包括抗肿瘤和免疫调节药、血液和造血器官类药及生殖泌尿系统和性激素类药等，具体见表 4。其中罗格列酮是报告数最多的药物（2 454 例）。ROR 前 7 的药物分别是 Andexanet alfa（N=150，ROR=52.58）、凝血酶原复合物（prothrombin complex concentrate，PCC）

（N=100，ROR=17.72）、依达赛珠单抗（N=87，ROR=14.13）、门冬酰胺酶（N=42，ROR=8.4）、重组人凝血因子 VIIa（N=95，ROR=7.53）、碘化油（N=30，ROR=7.44）、甲氧聚二醇重组人促红素注射液（N=35，ROR=7.27）。Andexanet alfa 等 13 个药物已在药品说明书中提到有 IS 的不良反应，依达赛珠单抗等 4 个药物已在药品说明书中提及血栓栓塞的风险。

表3 药物相关IS的ADE报告的基本信息

Table 3. Basic information on ADE reports of drug-related IS

项目	报告数	项目	报告数
性别 [*n*（%）]		报告者 [*n*（%）]	
男	31 459（42.49）	医生	31 491（42.53）
女	35 515（47.96）	药师	4 671（6.31）
未知	7 072（9.55）	其他医疗工作者	13 131（17.73）
年龄 [*n*（%），岁]		律师	2 848（3.85）
<18	1 675（2.26）	消费者	18 022（24.34）
18~44	5 047（6.82）	未知	3 883（5.24）
45~60	11 091（14.98）	报告国家 [*n*（%）]	
>60	34 619（46.75）	美国	28 675（38.73）
未知	21 614（29.19）	日本	11 842（15.99）
体重 [M（Q1，Q3）]		法国	4 635（6.26）
中位数	74（60.78，90.53）	英国	3 662（4.95）
未知	48 870（66.00）	德国	3 355（4.53）
		其他	21 877（29.55）

注：M（Q1，Q3）为中位数及其范围。

表4 IS信号药物报告数及ROR值

Table 4. Report numbers and ROR values of IS signal drugs

药物及分类	报告数	ROR（95%CI）	药物及分类	报告数	ROR（95%CI）
消化道及代谢类药			抗肿瘤药和免疫机能调节药		
罗格列酮	2 454	5.13（4.92，5.33）	尼洛替尼①	309	2.68（2.39，3.00）
SGLT2抑制剂	241	6.34（5.58，7.20）	泊纳替尼①	139	2.73（2.31，3.22）
DPP4抑制剂	41	3.04（2.23，4.13）	索拉非尼	206	2.37（2.06，2.71）
胰岛素	138	2.61（2.20，3.08）	仑伐替尼②	183	2.43（2.09，2.80）
血液和造血器官类药			雷莫西尤单抗②	31	2.20（1.54，3.12）
注射用重组人凝血因子VIIa①	95	7.53（6.14，9.23）	门冬酰胺酶	42	8.40（6.18，11.40）
艾曲泊帕②	143	4.30（3.64，5.07）	巴瑞替尼②	75	2.57（2.04，3.22）
罗普司亭	52	4.51（3.42，5.92）	普罗文奇	63	3.13（2.44，4.01）
凝血酶原复合物②	100	17.72（14.40，21.60）	亮丙瑞林①	118	2.69（2.23，3.21）
氨甲环酸②	43	2.72（2.01，3.67）	肌肉-骨骼系统用药		
甲氧聚二醇重组人促红素注射液①	35	7.27（5.19，10.10）	罗莫左单抗①	159	4.53（3.87，5.30）
阿尔法达贝波丁①	62	2.13（1.66，2.73）	神经系统用药		
生殖泌尿系统和性激素药			利斯的明透皮贴剂	67	2.87（2.25，3.65）
睾酮①	652	3.84（3.55，4.14）	感觉器官用药		
复合避孕药①	567	2.74（2.52，2.97）	雷珠单抗①	666	6.09（5.63，6.57）
孕激素①	289	3.07（2.73，3.45）	杂类药		
雷洛昔芬①	212	3.17（2.76，3.62）	依达赛珠单抗②	87	14.13（11.30，17.50）
米拉贝隆	32	2.46（1.73，3.47）	Andexanet alfa①	150	52.58（44.10，62.50）
系统用抗感染药			碘化油	30	7.44（5.17，10.60）
人免疫球蛋白G	78	3.28（2.62，4.10）			

注：SGLT2：钠-葡萄糖协同转运蛋白2（sodium-glucose cotransporter 2）；DPP4：二肽基肽酶4（dipeptidyl peptidase 4）；药品说明书不良反应栏已标明：①脑卒中和②血栓栓塞。

2.3 发生时间

3 789 份报告展示了完整的药物相关 IS 发生时间信息，发生时间中位数和四分位数为 166 d（20 d，940 d）。1 110 份报告（29%）发生 IS 的时间在 1 个月内（图 1）。有效报告数≥100 的 7 种药物 IS 发生时间的中位数及范围见表 5。

雷珠单抗相关 IS 发生最快（中位时间 0 d），其次是索拉非尼（中位时间 32 d），罗格列酮相关 IS 发生最慢（中位时间 1 282 d）。

2.4 患者结局

9 649 份报告可获得患者结局信息，其中 1 167 份报告患者死亡（12.09%）。表 6 展示了有效报告数≥100 的 17 个 IS 信号药物的各结局报告占比，包括死亡、残疾、住院、生命威胁和其他严重结局。死亡报告占比最高的前 4 个药物是凝血酶原复合物（prothrombin complex concentrate，PCC）（32.00%）、Andexanet alfa（31.33%）、亮丙瑞林（24.57%）和泊纳替尼（22.30%）。

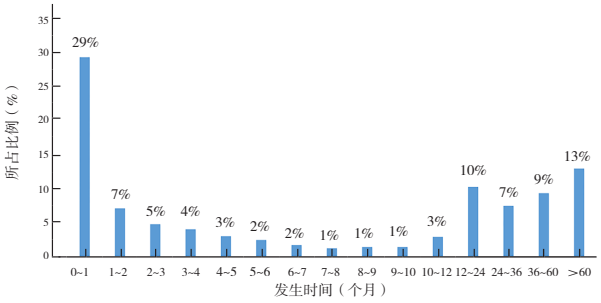

图1 药物相关IS的发生时间分布

Figure 1. Temporal distribution of the occurrence of drug-related IS

表5 有效报告数≥100药物的IS发生时间

Table 5. Time of IS occurrence for drugs with≥100 valid reports

药物	有效报告数	发生时间 [M（Q1，Q3），d]
罗格列酮	1 088	1 282（546，2191）
睾酮	257	282（65，1012）
复方避孕药	255	214（42，583）
孕激素	139	211（62，777）
雷珠单抗	137	0（0，196）
SGLT2抑制剂	118	86（28，305）
索拉非尼	110	32（11，120）

表6 有效报告数≥100药物的IS临床结局及占比

Table 6. Clinical outcomes and proportion of IS for drugs with≥100 valid reports

药物	有效报告数	报告数 [n（%）]				
		死亡	残疾	住院	生命威胁	其他严重不良结局
罗格列酮	2 454	298（12.14）	39（1.58）	2 140（87.20）	6（0.24）	955（38.91）
雷珠单抗	666	34（5.10）	49（7.35）	409（61.41）	37（5.55）	335（50.30）
睾酮	652	44（6.74）	108（16.56）	333（51.07）	15（2.30）	533（81.74）
复合避孕药	539	9（1.66）	58（10.76）	396（73.46）	49（9.09）	287（53.24）
尼洛替尼	309	43（13.91）	21（6.79）	169（54.69）	21（6.79）	219（70.87）
孕激素	250	14（5.60）	27（10.80）	168（67.20）	38（15.20）	224（89.60）
SGLT2抑制剂	230	30（13.04）	14（6.08）	153（66.52）	9（3.91）	137（59.56）
雷洛昔芬	207	4（1.93）	20（9.66）	109（52.65）	12（5.79）	132（63.76）
索拉非尼	206	30（14.56）	19（9.22）	136（66.01）	23（11.16）	103（50.00）
仑伐替尼	183	28（15.30）	8（4.37）	139（75.95）	9（4.91）	44（24.04）
罗莫左单抗	159	15（9.43）	14（8.80）	84（52.83）	10（6.28）	148（93.08）
Andexanet alfa	150	47（31.33）	31（20.66）	39（26.00）	36（24.00）	87（58.00）
艾曲泊帕	143	21（14.68）	20（13.98）	87（60.83）	13（9.09）	79（55.24）
泊纳替尼	139	31（22.30）	13（9.35）	108（77.69）	13（9.35）	111（79.85）
胰岛素	126	5（3.96）	5（3.96）	68（53.96）	2（1.58）	99（78.57）
亮丙瑞林	118	29（24.57）	9（7.62）	77（65.25）	11（9.32）	62（52.54）
凝血酶原复合物	100	32（32.00）	29（29.00）	27（27.00）	19（19.00）	59（59.00）

3 讨论

目前，药物相关 IS 研究报道并不多。本研究利用 FAERS 数据库全面系统地检索了具有卒中风险的潜在药物，分析了 IS 发生时间和死亡结局，这些发现可以帮助临床工作者预防和治疗药物性 IS，促进临床合理用药。

3.1 基本信息

本研究揭示了药物相关性 IS 在特定人群中的高发特征，其中 60 岁以上的患者占比高达 46.75%。相关文献[9]也显示，该年龄段患者发生 IS 的风险显著增加（风险比 2.99，95%CI：1.91，4.68），这可能跟年龄增长引起的脑微循环和大循环障碍有关。此外，女性患者报告药物相关 IS 的比例高于男性（47.96% *vs*. 42.49%），这与全球的流行病学研究结果一致[1]。研究表明，雌激素对早期动脉粥样硬化具有延缓作用，并能保护神经[10]。然而，更年期后女性雌激素水平下降，可能使中老年女性更容易发生 IS[9]。因此，临床工作者应综合考虑患者的年龄、性别以及潜在的

激素水平变化，权衡药物的效益与风险，制定更为精准的治疗方案。同时，建议在老年女性患者中进行卒中风险因素筛查，以便早期发现并处理潜在的 IS 事件，从而降低严重 ADE 的发生率。

3.2 IS信号分析

在本项研究中，通过对药物数据的深入挖掘，发现具有 IS 信号的药物大多数（20/32）能在药品说明书里找到相同或相似的不良反应描述。在这些药物中，血液和造血器官类药及抗肿瘤药占比最多。而在排名前 7 的药物中，有 5 种药物与血液系统相关。

Andexanet alfa、PCC、依达赛珠单抗均为抗凝逆转剂，或通过与抗凝剂直接结合，恢复未结合的内源性 Xa 因子 [11] 或凝血酶的活力 [12]，或本身含有凝血因子 [13]，促进了凝血过程，增加了 IS 或血栓栓塞发生的风险 [14-16]。其中 IS 信号最强的 Andexanet alfa 因具有动脉和静脉血栓栓塞事件及缺血（如心肌梗死和脑卒中）风险，而被 FDA 发出了黑框警告 [17]。Andexanet alfa 是一种重组修饰的人 Xa 因子蛋白，可与 Xa 因子抑制剂（如利伐沙班和阿派沙班）结合，达到逆转抗凝的作用[18]。另外的作用机制还包括竞争性结合肝素-抗凝血酶复合物来中和肝素的作用，但临床疗效和安全性证据尚不足以支撑这一应用 [17]。临床研究表明，注射用重组人凝血因子 VIIa 用于治疗心脏手术后的难治性出血后，血栓栓塞事件总发生率为 19.6%，其中动脉型占 17.6%[19]。提示在临床应用这类药物逆转抗凝作用或止血时，应注意是否符合强适应证，使用时需密切监测凝血因子水平的变化，确定合适的停药及重启抗凝的时机等，减少血栓栓塞的发生。

说明书中提到，当使用甲氧聚二醇重组人促红素的患者血红蛋白＞11 g/L 时，卒中风险增加，这可能与高血红蛋白导致的血液黏稠度增加和血压升高相关 [20]。因此，在应用这类涉及血液系统的药物时，除需密切监测凝血因子水平的动态变化外，亦应重视血红蛋白等关键指标的卒中风险临界值。一旦相关指标接近或达到风险阈值，应依据具体情况采取剂量调整、药物替换或暂停用药等措施，以减少严重 ADE 的发生。

本研究挖掘到 12 个说明书未记录且病例数≥30 的 IS 信号药物，信号排名前 7 的药物中有门冬酰胺酶和碘化油，两者均可用于肿瘤的化疗。门冬酰胺酶主要用于治疗白血病，可通过抑制抗凝血蛋白 C、S 和抗凝血酶 III 的生成，增加脑静脉窦血栓形成的风险[21-22]。碘化油通常用于造影，但也可用于肝癌等恶性肿瘤的栓塞治疗，通过在肿瘤血管中形成栓塞，减少肿瘤组织的血供，从而抑制肿瘤的生长；然而，若碘化油误入脑血管，可能诱发脑栓塞，进而导致 IS[23]。在临床实践中，当使用这些说明书中未记录IS或血栓栓塞不良反应的药物时，需关注其是否可能干扰凝血系统或通过其他机制导致栓塞。一旦患者出现 IS 或血栓栓塞等不良反应，应深入探究其与药物使用的关联性，并在必要时采取更换化疗药物或实施溶栓治疗等干预措施。

为降低临床上药物相关 IS 的发生率，在给患者用药前，应对其血栓或栓塞风险进行评估。对于高风险患者，应优先选用 IS 阴性信号的药物。当 IS 阴性信号药物无法满足临床需求时，建议选择同类药物中 IS 信号更弱的替代药物，以进一步降低风险。

3.3 发生时间

本研究中药物相关 IS 发生时间跨度较大，中位发生时间为 166 d，提示临床工作者在药物监测策略上需要根据药物特征进行个体化调整。不同药物发生 IS 的时间差异很大，例如短的可能在使用当天或 1 个月内发生，长的可达数年。雷珠单抗和索拉非尼 IS 发生时间较短，分别是 0 d 和 32 d，但前者的发生时间个体差异较大。雷珠单抗的 IS 发生时间第 1 和第 3 分位数分别为 0 d 和 196 d，与文献 [24-25] 报道的 1 个月及 6 个月的时间相似。因此在使用雷珠单抗和索拉非尼 1 个月内应重点监测，而雷珠单抗随后 6 个月需继续观察有无 IS 发生。罗格列酮发生 IS 的时间较长，文献中关于罗格列酮发生 IS 的时间 1至 10 年不等 [26-27]，与本研究较大的时间跨度相符。在临床使用罗格列酮时，需要进行长期监测，以及时发现和处理潜在的 IS。本研究对 IS 信号药物发生时间的探索，为部分药物的治疗监测时间提供了重要参考，并进一步凸显了药物监测策略个体化的重要性。在临床实践中，对于 IS 发生时间较短的药物应密切监测，监测频次可根据不同药物的特点设定为每日 1 次至每月 1 次不等，并根据不良反应的发生情况及时调整治疗策略；而对于 IS 发生时间跨度较大的药物，应特别注意长期监测的必要性，监测频次可定为每半年 1

次至每年 1 次不等，以避免因监测不足而导致的潜在风险。

3.4 死亡结局

本研究中 PCC（32.00%）、Andexanet alfa（31.33%）、亮丙瑞林（24.57%）和泊纳替尼（22.30%）出现了较高的死亡报告占比，其中 PCC 和 Andexanet alfa 的占比略高于文献报道的死亡率[PCC（26%）[28] 和 Andexanet alfa（23.3%）][29]。这一结果可能与本研究基于药物上市后的真实世界数据有关，扩大样本量使得更多潜在的严重 ADE 得以显现。值得注意的是，Andexanet alfa 和 PCC 主要用于治疗因抗凝药物导致出血的患者，这类患者多为高龄且合并多种心脑血管疾病，本身死亡风险较高。因此，这些药物的高死亡占比可能部分归因于患者的基线健康状况。研究发现，亮丙瑞林 [30] 和泊纳替尼 [31] 长期使用会引起血栓形成和心血管事件（如心肌梗死和中风），从而显著提高患者的死亡风险。本研究对药物相关 IS 导致死亡结局的分析，强调了医疗专业人员在识别和停用高风险药物方面的重要性。及时干预不仅能有效降低 IS 引起的严重结局发生率，还能改善患者的预后。因此，建议在临床实践中，对于高血栓或栓塞风险患者，尽量避免使用 IS 强信号的药物，确需使用时，应进行更密切的监测，以便早期发现并处理潜在的不良反应。

3.5 创新性及临床意义

第一，区别于以往仅对引起 IS 的药物进行简单汇总的综述，本研究基于药物上市后的真实世界数据，运用 ROR、PRR、BCPNN 法分析药物与 IS 的关联性，所生成的 IS 信号强度为临床用药风险规避提供了有力依据。第二，与以往利用 FAERS 数据库多集中于单一药物不良反应的挖掘不同，本研究从药物不良反应入手，挖掘出与 IS 不良反应相关的药物，将药物警戒范围从单一药物拓展至多种药物，为临床用药选择及监测提供了重要参考。第三，本研究还补充了药物发生 IS 的时间及患者临床结局信息，以便在临床使用相关药物时确定合适的监测时间并及时进行有效干预，进而改善患者的预后。

本研究借助 FAERS 数据库，不仅成功筛选出说明书已明确记载 IS 或血栓栓塞不良反应信号的药物，还意外发现部分未在说明书中记录相关不良反应却呈现 IS 信号的药物。这一研究结果一方面有力验证了 FAERS 数据库在挖掘药物不良反应信号方向上的科学性和准确性；另一方面，鉴于 FAERS 数据库对上市后药物不良反应进行持续追踪监测的特性，其揭示了某些药物潜在的 IS 风险，为临床实践中识别具有潜在不良反应的药物提供了重要线索和有力支持，有助于进一步完善药物安全监测体系，保障患者用药安全。

3.6 局限性

本研究有以下几个局限性：首先，作为一个为自发报告系统，FAERS 数据库不可避免地存在漏报、低报和不完整的报告，可能会影响结果的准确性和稳健性。其次，FAERS 缺乏种族数据，而生态和遗传因素也是影响药物不良反应的一个重要原因。最后，虽然多个药物存在 IS 信号，但并不表明其之间的因果关系，其之间的关系未来还需进一步研究阐明。尽管有这些限制，FAERS 包含了大量与药物相关的 ADE，仍然是一个研究药物警戒的重要工具。

综上，本研究基于 FAERS 数据库筛选出 32 个具有 IS 潜在风险的药物，临床使用这些药物时应谨慎。雷珠单抗和索拉非尼发生 IS 较快，在使用后第 1 个月重点监测。Andexanet alfa、PCC、亮丙瑞林和泊纳替尼药物发生 IS 后的死亡风险较大，应重点关注。当临床中使用到 IS 高信号、IS 发生迅速、死亡率高的药物时，对于卒中风险高的患者，临床医生应该选择更合适的替代药物，从而降低卒中的发病率和死亡率。

参考文献

1 Hilkens NA, Casolla B, Leung TW, et al. Stroke[J]. Lancet, 2024, 403(10446): 2820–2836. DOI: 10.1016/S0140–6736(24)00642–1.

2 Feske SK. Ischemic stroke[J]. Am J Med, 2021, 134(12): 1457–1464. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027.

3 GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795–820. DOI: 10.1016/S1474–4422(21)00252–0.

4 Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

5 李冰，梁力，陈燕，等. 基于美国 FAERS 数据库对未成年人群肝衰竭 ADE 信号的挖掘与分析 [J]. 中国药房，2023, 34(17): 2144–2148. [Li B, Liang L, Chen Y, et al. Mining and analysis for adverse drug event signals of liver failure in underage population

based on the FAERS database[J]. China Pharmacy, 2023, 34(17): 2144–2148.] DOI: 10.6039/j.issn.1001–0408.2023.17.17.

6 刘靖, 叶国菊, 王启明, 等. 模糊贝叶斯置信度递进神经网络法检测药品不良反应报告信号 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19: 1113–1117. [Liu J, Ye GJ, Wang QM, et al. Detection of report signals of adverse drug reactions by fuzzy BCPNN[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19: 1113–1117.] DOI: 10.19803/j.1672–8629.20210189.

7 磨国鑫. 国内药物警戒中比值失衡测定法研究与实践的回顾 [J]. 中国药物评价, 2015, 32(2): 118–121. [Mo GX. Review the research and practice of measures of disproportionality in pharmacovigilance in China[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2015, 32(2): 118–121.] DOI: 10.3969/j.issn.2095– 3593.2015.02.018.

8 Zhang L, Mao W, Liu D, et al. Risk factors for drug–related acute pancreatitis: an analysis of the FDA adverse event reporting system(FAERS)[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1231320. DOI: 10.3389/fphar.2023.1231320.

9 Juli C, Heryaman H, Arnengsih, et al. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 138. DOI: 10.1186/s40001–022–00768–y.

10 Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(6): 460–473. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab756.

11 Buka RJ. Andexanet alfa: trials just leave us with more questions[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2025, 9(1): 102628. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102628.

12 Frol S, Pretnar Oblak J, Sabovic M, et al. Idarucizumab in dabigatran–treated patients with acute stroke: a review and clinical update[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1389283. DOI: 10.3389/fneur.2024.1389283.

13 Tanaka KA, Shettar S, Vandyck K, et al. Roles of four–factor prothrombin complex concentrate in the management of critical bleeding[J]. Transfus Med Rev, 2021, 35(4): 96–103. DOI: 10.1016/j.tmrv.2021.06.007.

14 Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor–associated acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2024, 390(19): 1745–1755. DOI: 10.1056/NEJMoa2313040.

15 Bouzat P, Charbit J, Abback PS, et al. Efficacy and safety of early administration of 4–factor prothrombin complex concentrate in patients with trauma at risk of massive transfusion: the PROCOAG randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 329(16): 1367–1375. DOI: 10.1001/jama.2023.4080.

16 Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. Idarucizumab for emergency reversal of the anticoagulant effects of dabigatran: final results of a japanese postmarketing surveillance study[J]. Cardiol Ther, 2023, 12(4): 723–740. DOI: 10.1007/s40119–023–00333–6.

17 Abuan I, Wong KH, Bolinske B, et al. Andexanet alfa: a recombinant modified human factor xa protein for drug reversal of rivaroxaban and apixaban[J]. J Pharm Technol, 2019, 35(3): 119–125. DOI: 10.1177/8755122519839437.

18 Andexanet alfa for reversal of direct factor Xa inhibitor anticoagulation[J]. Aust Prescr, 2024, 47(1): 31–32. DOI: 10.18773/austprescr.2024.008.

19 Marsh K, Green D, Raco V, et al. Antithrombotic and hemostatic stewardship: evaluation of clinical outcomes and adverse events of recombinant factor VIIa [Novoseven(R)] utilization at a large academic medical center[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2020, 14: 1–10. DOI: 10.1177/1753944720924255.

20 Marto JP, Strambo D, Livio F, et al. Drugs associated with ischemic stroke: a review for clinicians[J]. Stroke, 2021, 52(10): e646–e659. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033272.

21 Zadeh C, AlArab N, Muwakkit S, et al. Stroke in Middle Eastern children with cancer: prevalence and risk factors[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 31. DOI: 10.1186/s12883–022–02556–x.

22 Ruiz–Llobet A, Gassiot S, Sarrate E, et al. Thrombin generation profile using ST–genesia after PEG–asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. Thromb Haemost, 2024, 124(10): 973–985. DOI: 10.1055/a–2316–4547.

23 Batcheller L, Thaller M, Wright B. Cerebral lipiodol embolisation[J]. Pract Neurol, 2022, 22(1): 55–56. DOI: 10.1136/practneurol–2021–002952.

24 Lee WA, Shao SC, Liao TC, et al. Comparative risk of arterial thromboembolic events between aflibercept and ranibizumab in patients with maculopathy: a population–based retrospective cohort study[J]. BioDrugs, 2021, 35(5): 579–588. DOI: 10.1007/s40259–021–00497–4.

25 Chou YI, Chang HY, Lin MY, et al. Risk analysis for patients with arterial thromboembolic events after intravitreal ranibizumab or aflibercept injections[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 7597. DOI: 10.1038/s41598–023–34128–5.

26 Yen FS, Wei JC, Chiu LT, et al. Thiazolidinediones were associated with higher risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and cirrhosis[J]. Liver Int, 2021, 41(1): 110–122. DOI: 10.1111/liv.14714.

27 Lu CJ, Sun Y, Muo CH, et al. Risk of stroke with thiazolidinediones: a ten–year nationwide population–based cohort study[J]. Cerebrovascular Diseases, 2013, 36(2): 145–151. DOI: 10.1159/000353679.

28 Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, et al. Evaluation of direct oral anticoagulant reversal agents in intracranial hemorrhage: a systematic review and meta–analysis[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(11): e2240145. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.40145.

29 Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P, et al. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor reversal in acute major bleeding: a systematic review and Meta–analysis[J]. Crit Care Med, 2021, 49(10): e1025–e1036. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005059.

30 Shao YJ, Hong JH, Chen CK, et al. Cardiovascular risk of gonadotropin–releasing hormone antagonist versus agonist in men with prostate cancer: an observational study in Taiwan[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2023, 26(4): 722–729. DOI: 10.1038/s41391–022–00555–0.

31 Hnatiuk AP, Bruyneel AAN, Tailor D, et al. Reengineering ponatinib to minimize cardiovascular toxicity[J]. Cancer Res, 2022, 82(15): 2777–2791. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–21–3652.

收稿日期：2024 年 11 月 15 日　修回日期：2025 年 03 月 09 日
本文编辑：李　阳　　钟巧妮