

麦考酚钠合并用药的不良事件风险：基于FAERS数据库分析



郑靖萍¹, 张震坡¹, 马 麟², 梁燕坤¹, 丁楚凤¹, 许琴琴², 宿 凌¹

1. 暨南大学药学院 (广州 511443)

2. 广东省中医院器官移植管理办公室 (广州 510120)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库对麦考酚钠的所有不良事件 (AE) 报告进行数据挖掘和信号检测。**方法** 联合报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健产品管理局 (MHRA) 法以及贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法对 FAERS 数据库中 2004 年第一季度至 2023 年第四季度记录的麦考酚钠报告进行信号检测。**结果** 本研究共收集 4 842 例麦考酚钠 AE 报告, 其中单药组 2 301 例 (47.5%); 合并用药组 2 541 例 (52.5%)。单药组报告频次最高的临床结局为死亡 (346 例, 15.0%), 合并用药组报告频次最高的 AE 为恶心 (104 例, 4.1%)。合并用药组中, 钙调磷酸酶抑制剂为最主要合并用药。单药组检测到 27 个信号, 涉及 12 个系统-器官分类 (SOC); 合并用药组检测到 102 个信号, 涉及 16 个 SOC; 两组共有 12 个信号重合。**结论** 麦考酚钠联合其他药物的治疗方案可能会增加 AE 的复杂性和严重程度, 不仅可能增加已知的胃肠道不良反应、感染、心脏损伤等风险, 也可能引发新的 AE, 例如脑血管意外、视觉损害、听觉减退等。

【关键词】 麦考酚钠; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 合并用药; 不良事件; 药物警戒

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 A

Mycophenolate sodium in combination therapy: a signal detection analysis using the FAERS database

ZHENG Jingping¹, ZHANG Zhenpo¹, MA Lin², LIANG Yankun¹, DING Chufeng¹, XU Qinqin², SU Ling¹

1. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 511443, China

2. Organ Transplant Management Office, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Corresponding authors: SU Ling, Email: 38105596@163.com; XU Qinqin, Email: xq200130@163.com

【Abstract】Objective To conduct data mining and signal detection on all adverse event (AE) reports for mycophenolate sodium based on the FAERS database. **Methods** Signal detection was performed on mycophenolate sodium reports recorded in the FAERS database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023, using a combination of reporting odds ratio (ROR), the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN). **Results** A total of 4,842 AE reports related to mycophenolate sodium were collected, including 2,301 (47.5%) in the monotherapy group and 2,541 (52.5%) in the combination

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202501005](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202501005)

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (C2024075)

通信作者: 宿凌, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: 38105596@163.com

许琴琴, 硕士, 主管护师, Email: xq200130@163.com

therapy group. The most frequently reported outcome in the monotherapy group was death (346 cases, 15.0%), while nausea (104 cases, 4.1%) was most frequently reported AE in the combination therapy group. Calcineurin inhibitors were the predominant co-administered drugs in the combination therapy group. Signal detection identified 27 signals across 12 SOCs in the monotherapy group and 102 signals across 16 system organ class (SOC) in the combination therapy group, with 12 signals overlapping between the two groups. **Conclusion** Treatment with mycophenolate sodium in combination with other drugs may increase the complexity and severity of AEs. This combination may not only elevate the risk of known AEs, such as gastrointestinal reactions, infections, and cardiac disorders, but may also lead to new AEs, such as cerebrovascular accidents, visual impairment, and hearing loss.

【Keywords】 Mycophenolate sodium; FAERS; Concomitant therapy; Adverse event; Pharmacovigilance

霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物是基础免疫抑制治疗的重要组成部分, 是肾移植受者首选的免疫抑制剂^[1-2]。国内广泛应用的 MPA 类药物主要有吗替麦考酚酯和麦考酚钠 (mycophenolate sodium, MPS)。临床试验显示, 两者在疗效和安全性上相当, 常见的药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 包括腹泻、腹部不适、排斥反应、病毒感染、白细胞减少症等^[3-5]。MPS 肠溶片 (enteric-coated MPS, EC-MPS) 因其剂型特点, 在降低胃肠道 ADR 方面显示出潜在优势^[6]。然而, 目前缺乏 MPS 的上市后研究。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 提供了一个包含广泛药品上市后安全报告的数据库, 为药物安全性研究提供了丰富的数据资源。本研究旨在利用 FAERS 数据库, 系统性分析 MPS 单药及合并用药的不良事件 (adverse event, AE) 信号, 探讨其不同用药情况下的安全性特征, 为临床优化治疗方案、提高治疗安全性提供参考数据。

1 资料方法

1.1 数据来源与处理

本研究采用 SQL Server 数据库管理系统对 FAERS 数据库中 2004 年第一季度至 2023 年第四季度的麦考酚钠的报告进行整理。纳入标准为: ①单药组: MPS 作为首要怀疑药物 (primary suspect, PS), 且无次要怀疑药物 (secondary suspect, SS) 的报告; ②合并用药组: MPS 为 PS 药物, 且存在其他 SS 药物的报告。

本研究严格按照 FDA 官方指导文件中的推荐方法, 处理重复报告及无效记录。首先, 依据 FDA 季度数据中的 DELETE 文件, 删除已撤回/标记无效的报告。其次, 根据 DEMO 文件中的

ISR/PRIMARYID 和 CASE ID 进行数据清理。首选 CASE ID 相同者, 保留 FDA_DT (报告日期) 最新的记录。若 CASE ID 与 FDA_DT 均相同, 保留 ISR/PRIMARYID (原始报告 ID) 最大的记录。三者完全相同的记录仅保留唯一 ISR/PRIMARYID。最后, 排除怀疑药物、AE 或患者基本信息严重错误或不全的报告。报告中药物名称将商品名/通用名标准化为中文通用名; 所有 AE 均基于 MedDRA 28.0 版中的“首选术语” (preferred term, PT) 进行编码, 并根据 PT 进行系统-器官分类 (system organ class, SOC) 的分组和汉化处理。

1.2 AE 定义与严重性判定

本研究中的 AE 是指 FAERS 报告中基于 MedDRA 的 PT 编码记录的任何不良医学事件, 包括严重 AE (serious AE, SAE) 与一般 AE。关于 SAE 的判定, 一方面参照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[7] 的定义, 另一方面参照 FAERS 对结局代码 (OUTC_COD) 的使用规范^[8]。本研究将出现下列任一结局的报告视为具有严重结局: ①导致死亡 (death, DE); ②危及生命 (life-threatening, LT); ③先天畸形/致出生缺陷 (congenital anomaly, CA); ④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤 (disability, DS); ⑤导致住院或者住院时间延长 (hospitalization-initial or prolonged, HO); ⑥其他重要医学事件或需干预以防止永久性损害 (other serious (important medical event), OT)。

由于 FAERS 的 OUTC_COD 字段允许同时记录多个结局代码, 为避免重复计数, 本研究采用从重原则进行判定: 若报告含有多个严重结局代码, 则按严重程度从高到低依次归类, 即 DE>LT>CA>DS>HO>OT。若未含任何严重结局代码, 则归入一般 AE。

1.3 信号检测与分析方法

本研究使用 GraphPad Prism 9 和 Microsoft Excel 2019 软件进行数据统计和可视化绘图。为了尽量降低单一算法导致的结果偏倚,本研究联合报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 法以及贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法进行信号检测。基于比例失衡法四格表 (表 1),

根据 3 种算法的计算公式和信号生成条件 (表 2), 筛选出报告数和信号强度均大于阈值的信号^[9]。最终纳入分析的信号剔除了与 FDA 批准的适应症相关的 PT, 如肾移植、移植肾并发症等。

表1 比例失衡法四格表

Table 1. The 2x2 contingency table for disproportionality analysis

药物	目标AE报告数	其他AE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	N=a+b+c+d

表2 检测方法、计算公式及阈值标准

Table 2. Detection algorithms, calculation formulas, and threshold criteria

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, 95%CI下限>1
MHRA	$PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 3$, $\chi^2 \geq 4$
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $95\%CI = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(C_{xy} + Y_1)(C + \alpha)(C + \beta)}{(C + \gamma)(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$ $V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \frac{C - C_{xy} + \gamma - \gamma_1}{(C + \gamma_1)(1 + C + \gamma)} \right\} + \left[\frac{C - C_x + \alpha - \alpha_1}{(C_x + \alpha_1)(1 + C + \alpha)} \right]$ $\gamma = Y_1 \frac{(C + \alpha)(C + \beta)}{(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$ $\alpha_1 = \beta_1 = 1; \alpha + \beta = 2; \gamma_1 = 2$ $C = a + b + c + d; C_x = a + b$ $C_y = a + c; C_{xy} = a$	$a \geq 3$, 95%CI下限>0

1.4 统计学分析

本研究采用 GraphPad Prism 9 软件进行统计学分析。分类变量以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共收集了 4 842 例以 MPS 为怀疑药物的 AE 报告。其中, 单药组报告数量为 2 301 例 (47.5%); 合并用药组报告数量为 2 541 例 (52.5%)。单药组男性 1 105 例 (48.0%), 女性 1 097 例 (47.7%), 18~64 岁 434 例 (18.9%), 另有 1 702 例 (74.0%) 年龄不详; 合并用药组男性 1 314 例 (51.7%), 女性 1 100 例 (43.3%),

18~64 岁 1 326 例 (52.2%), 另有 826 例 (32.4%) 年龄不详; 两组性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但年龄构成差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。临床结局方面, 合并用药组的死亡 (FAERS 结局代码 DE) 和一般 AE (指未记录任何严重结局的报告) 构成比低于单药组 ($P < 0.05$), 而 LT、HO 及其他 SAE (包括 CA、DS、OT) 的构成比高于单药组 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

2.2 报告频次前10的PT

单药组报告频次最高的 PT 为死亡 (346 例, 15.0%), 其次为难受 (152 例, 6.6%) 和腹泻 (76 例, 3.3%)。合并用药组中报告频次最高的不良事件为恶心 (104 例, 4.1%), 其次为呼吸困难 (96 例, 3.8%)、血红蛋白降低 (91 例, 3.6%) 和贫血 (91 例, 3.6%)。具体见表 4。

表3 单药组和合并用药组的性别、年龄、临床结局和用药情况

Table 3. Comparison of sex, age, and outcomes between the monotherapy and combination therapy groups				
类别	单药组 (n=2 301)	合并用药组 (n=2 541)	χ^2	P
性别			9.642	0.086
男	1 105 (48.0)	1 314 (51.7)		
女	1 097 (47.7)	1 100 (43.3)		
不详	99 (4.3)	127 (5.0)		
年龄 (岁)			840.686	<0.001
≤17	17 (0.7)	70 (2.8)		
18~64	434 (18.9)	1 326 (52.2)		
≥65	148 (6.4)	319 (12.6)		
不详	1 702 (74.0)	826 (32.4)		
临床结局				
DE	427 (18.6)	277 (10.9)	64.320	<0.001
LT	20 (0.9)	92 (3.6)	47.850	<0.001
HO	408 (17.7)	1 052 (41.4)	362.410	<0.001
其他SAE	478 (20.8)	858 (33.8)	112.560	<0.001
一般AE	968 (42.0)	262 (10.3)	642.677	<0.001

注：DS、CA、OT三类合并统计为“其他SAE”，若报告未含上述任一严重结局代码，则记为“一般AE”。

表4 单药组和合并用药组报告频次前10的PT
Table 4. Top 10 preferred term between the monotherapy and combination therapy groups

单药组PT	例数 (%)	合并用药组PT	例数 (%)
死亡	346 (15.0)	肾功能损害	72 (2.8)
难受	152 (6.6)	虚弱	72 (2.8)
腹泻	76 (3.3)	白细胞减少症	75 (3.0)
COVID-19	68 (3.0)	肾衰	77 (3.0)
视觉损害	49 (2.1)	难受	84 (3.3)
肾衰	48 (2.1)	咳嗽	90 (3.5)
感染性肺炎	44 (1.9)	贫血	91 (3.6)
失明	43 (1.9)	血红蛋白降低	91 (3.6)
跌倒	43 (1.9)	呼吸困难	96 (3.8)
鼻咽炎	41 (1.8)	恶心	104 (4.1)

2.3 合并用药组前10合并药物情况

对 2 541 例合并用药组报告中的联合用药进行频次分析，排名前 10 的合并药物如表 5 所示。免疫抑制剂占据绝对主导地位（95.8%），其中钙调磷酸酶抑制剂为最主要合并用药，他克莫司（31.1%）与环孢素（14.3%）合计占比 45.4%；糖皮质激素泼尼松（16.0%）及甲泼尼龙（4.4%）合计占比 20.4%；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂依维莫司（6.8%）与西罗莫司（1.7%）合计占比 8.5%；生物制剂巴利昔单抗（6.7%）与利妥昔单抗（1.6%）合计占比 8.3%。值得注意的是，近 3% 的病例同时使用吗替麦考酚酯，提示可能存在 MPA 类药物的重复用药风险。

2.4 单药组和合并用药组的信号比较

通过 FAERS 数据库中的 ROR 法、MHRA 法和 BCPNN 法进行信号挖掘，单药组共检测出 27 个信号，涉及 12 个 SOC；合并用药组则检测到 102 个信号，涉及 16 个 SOC；其中两组重叠均有涉及的有 10 种 SOC（表 6）。仅单药组有信号涉及的为眼器官疾病和耳及迷路疾病，而仅合并用药组有信号涉及的是检查类、呼吸系统、胸及纵隔疾病、血液及淋巴系统疾病、血管与淋巴管疾病、皮肤及皮下组织疾病和免疫系统疾病。按照信号强度（ROR 95%CI 下限值）为排序依据，单药组中信号较强的 PT 包括死亡（ROR 95%CI=7.56）、患病（ROR 95%CI=6.17）、失明（ROR 95%CI=4.49）和难受（ROR 95%CI=4.41）；合并用药组中信号较强的 PT 为血尿素升高（ROR 95%CI=25.37）、白细胞减

表5 合并用药组Top 10合并药物情况
Table 5. Top 10 reported drugs in the combination therapy group

药品	例数 (%)	药品类别
他克莫司	790 (31.1)	钙调磷酸酶抑制剂
泼尼松	407 (16.0)	糖皮质激素
环孢素	363 (14.3)	钙调磷酸酶抑制剂
依维莫司	174 (6.8)	mTOR抑制剂
巴利昔单抗	169 (6.7)	生物制剂（IL-2R拮抗剂）
甲泼尼龙	112 (4.4)	糖皮质激素
吗替麦考酚酯	73 (2.9)	嘌呤合成抑制剂
西罗莫司	43 (1.7)	mTOR抑制剂
利妥昔单抗	40 (1.6)	生物制剂（CD20单抗）
硫唑嘌呤	36 (1.4)	嘌呤拮抗剂

少症 (ROR 95%CI=24.80)、巨细胞病毒感染 (ROR 95%CI=24.37) 和发热 (ROR 95%CI=23.98)。另外, 通过比较单药组与合并用药组的信号, 有 12 个信号在两组中均出现 (表 6)。

表6 单药组和合并用药组的信号情况

Table 6. Signals detected in the monotherapy and combination therapy groups

SOC	单药组PT (ROR 95%CI下限)	合并用药组PT (ROR 95%CI下限)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡 (7.56)、患病 (6.17)、难受 (4.41)、感受异常 (2.24)、步态障碍* (1.64)	发热 (23.98)、寒战 (13.51)、外周水肿 (10.45)、胸部不适 (9.97)、药物无效 (8.89)、胸痛 (7.62)、虚弱 (6.37)、病情恶化 (4.91)、疲劳 (4.85)、药物不耐受 (4.37)、全身状况恶化 (4.18)、疼痛 (3.64)、步态障碍* (1.64)
感染及感染类疾病	流行性感 (4.15)、COVID-19 (4.14)、鼻咽炎* (2.58)、支气管炎 (2.09)	巨细胞病毒感染 (24.37)、尿路感染 (9.91)、感染性休克 (9.19)、上呼吸道感染 (7.92)、感染 (4.26)、脓毒症 (4.09)、感染性肺炎 (2.90)、带状疱疹 (2.70)、BK病毒感染 (2.61)、鼻咽炎* (1.47)
胃肠系统疾病	腹部不适* (1.38)	腹痛 (12.05)、腹泻 (9.64)、腹胀 (7.62)、恶心 (7.51)、便秘 (7.14)、呕吐 (6.35)、胃炎 (5.47)、腹水 (4.15)、胃食管反流病 (4.14)、上腹痛 (2.60)、腹部不适* (2.35)、胃肠疾病 (1.94)
各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒* (2.44)、超说明书使用* (2.29)、产品使用问题* (2.15)、给予不正确的剂量* (1.93)、产品漏用问题* (1.75)	产品用于未经批准的适应症 (7.10)、孕产妇在妊娠过程中的暴露 (6.93)、超说明书使用* (1.96)、用药过量 (1.95)、产品使用问题* (1.85)、给予不正确的剂量* (1.64)、跌倒* (1.61)
肾脏及泌尿系统疾病	肾脏疾病* (2.27)、肾衰* (1.35)	蛋白尿 (13.81)、肾盂积水 (9.19)、肾功能损害 (9.10)、排尿困难 (7.14)、肾衰* (3.50)、急性肾损伤 (3.41)、肾脏疾病* (1.47)
各类神经系统疾病	记忆受损 (3.85)、脑血管意外* (2.74)、言语障碍 (2.50)	头痛 (4.34)、震颤 (3.40)、头晕 (2.99)、意识丧失 (2.96)、嗜睡 (2.43)、脑血管意外* (1.34)
心脏器官疾病	心肌梗死 (2.24)	心动过速 (4.81)、房颤 (3.60)、心悸 (2.61)、充血性心力衰竭 (2.27)、心脏疾病 (1.94)
代谢及营养类疾病	糖尿病* (1.15)	低钾血症 (7.24)、高钾血症 (6.17)、食欲减退 (4.41)、脱水 (4.02)、糖尿病* (3.58)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	系统性红斑狼疮 (2.09)	关节痛 (5.05)、肌痛 (4.65)、肢体疼痛 (3.32)、背痛 (2.64)
精神病	意识模糊状态* (1.37)	失眠 (4.43)、焦虑 (3.37)、意识模糊状态* (2.15)
各类检查	—	血尿素升高 (25.37)、血红蛋白降低 (23.36)、肌酐升高 (17.67)、血葡萄糖升高 (12.48)、白细胞计数降低 (11.67)、血小板计数降低 (10.75)、体重降低 (8.42)、血压升高 (7.62)、红细胞压积降低 (5.47)、体重增加 (4.48)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	—	胸腔积液 (9.97)、咳嗽 (8.40)、呼吸困难 (7.80)、呼吸衰竭 (5.68)、肺水肿 (4.43)、肺部疾病 (3.92)、口咽疼痛 (3.46)
血液及淋巴系统疾病	—	白细胞减少症 (24.80)、中性粒细胞减少症 (14.67)、血小板减少症 (13.88)、全血细胞减少症 (12.71)、贫血 (10.54)、粒细胞缺乏症 (8.02)
血管与淋巴管类疾病	—	低血压 (9.15)、高血压 (5.04)、出血 (2.87)
皮肤及皮下组织类疾病	—	红斑 (4.81)、瘙痒 (3.95)、皮疹 (2.67)
免疫系统疾病	—	过敏反应 (2.23)
眼器官疾病	失明 (4.49)、视觉损害 (3.65)	—
耳及迷路类疾病	听觉减退 (3.76)	—

注: “*” 的信号为单药组和合并用药组共有的信号; “—” 未报道; COVID-19为新型冠状病毒肺炎。

3 讨论

本研究共收集了 4 842 例疑似与 MPS 相关的 AE 报告, 分为单药组 (47.5%) 和合并用药组 (52.5%)。性别分布显示男性报告略多于女性, 这与既往研究中男性作为活体肾移植接受者比例较高的发现一致^[10]。患者年龄主要集中在 18~64

岁的成年人, 符合药品说明书中的适应症人群, 但在儿童和老年人中也观察到超说明书用药的情况。我们的研究显示, 单药组和合并用药组的死亡构成比均在 10%~20% 之间, 但合并用药组中危及生命及导致住院或延长住院时间的 SAE 构成比显著高于单药组。有研究表明, 多数移植中心的肾移植受者术后 1 年生存率随着时间推移呈上

升趋势^[11]。因此,不能排除患者疾病本身的复杂性对 AE 产生的影响。

现有研究表明,患者同时使用 MPA 类药物和其他免疫抑制剂治疗时,可能会对急性排斥反应、BK 病毒感染、肝脏毒性等 AE 产生不同的影响^[12-14]。这与本研究的结论一致,即 MPS 联合其他药物的治疗方案可能使报告的 AE 类型更复杂,并伴随严重结局(如住院、危及生命等)占比增加。本研究表明,合并用药可能加重胃肠道症状和肾功能损伤,前者表现为腹泻、腹痛、腹部不适等,后者表现为蛋白尿、急性肾损伤、肾衰等。此外,在合并用药组中,心脏器官、感染、内分泌与代谢、呼吸系统和血液系统的信号较单药组更为频繁。这些信号可能是由联合用药方案本身的特性导致的 AE,也可能为报告者上报的需额外药物治疗的并发症。

本研究观察到 MPS 可能导致步态障碍、跌倒、记忆受损、言语障碍、意识模糊和脑血管意外等新信号。这些信号提示其可能增加脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的风险。CSVD 会影响脑小动脉、小静脉、微动脉、微静脉和毛细血管,临床表现包括认知障碍、步态障碍和平衡障碍等^[15-16]。CSVD 患者中约 70% 可能出现步态障碍^[17],与跌倒和死亡等不良预后相关。MPS 作为选择性次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)抑制剂,通过阻断鸟嘌呤核苷酸合成途径,优先抑制 T/B 淋巴细胞增殖。该机制可能同时诱导的内皮氧化应激与 DNA 修复障碍,与 CSVD 的血脑屏障破坏存在理论关联^[18-19]。需强调的是,目前证据尚不足以建立 MPS 与 CSVD 之间的因果关系。然而,建议在临床实践中加强对治疗期间新发步态障碍、意识模糊等症状患者并发 CSVD 的监测,尤其对高龄(≥ 65 岁)或合并脑血管危险因素者。

此外,还检测到视觉损害、听觉减退等新信号,提示 MPS 可能与这些风险有关联。进一步分析合并用药组构成发现,高频合并药物包括他克莫司(31.1%)、泼尼松/甲泼尼龙(合计 20.4%)及环孢素(14.3%)。他克莫司组合并“巨细胞病毒感染”信号显著增强(ROR=32.15 vs. 单药组 24.37),提示特定组合可能放大感染风险。值得注意的是,有 73 例报告存在吗替麦考酚酯联用现象,可能导致 MPA 过度暴露。但因

FAERS 未记录用药细节(如剂量、时序),深入组合分析受限,未来需结合电子病历数据探索。

综上所述,研究认为 MPS 联合其他药物的治疗方案不仅可能增加已知的胃肠道不良反应、感染、心脏损伤等风险,也可能引发新的 AE,例如脑血管意外、视觉损害、听觉减退等。建议临床警惕高频合并方案(如他克莫司)的感染风险,避免 MPA 类药物重复使用,并加强用药教育。建议临床在诊疗过程中多询问和关注患者是否存在相关症状,以降低 APR 的发生率,避免 SAE 的发生。

本文也存在一定的局限性,包括:①本研究基于 FAERS 数据库中药品上市后的 AE 报告,可能存在漏报、错报及数据不规范等问题,从而导致分析偏倚;②本研究未能详细探讨肾移植患者术后使用 MPS 的时间,难以准确评估长期用药对 AE 的影响;③研究中未深入分析 MPS 剂量与 AE 之间的关系,未解释“超说明书用药”方面的信号。因此,本研究的信号检测结果仅揭示了 AE 与 MPS 使用的潜在关联,必然的因果关系仍需进一步临床研究加以证实。

参考文献

- 1 Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, et al. Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology[J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 150-200. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000871](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000871).
- 2 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 213-226. [Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical application of immunosuppressants in organ transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplantation*, 2019, 10(3): 213-226.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001).
- 3 Gioco R, Corona D, Ekser B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 26(38): 5797-5811. DOI: [10.3748/wjg.v26.i38.5797](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5797).
- 4 中华医学会器官移植学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会. 中国肾脏移植长期健康管理指南(2023 版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(5): 283-298. [Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Kidney Transplantation of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Guideline for long-term health management after kidney transplantation in China (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2024, 45(5): 283-298.] DOI: [10.3760/ema.j.cn421203-](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn421203-)

- 20240408-00084.
- 5 Gramkow AM, Baatrup JH, Gramkow ET, et al. The impact of reduced immunosuppression on alloimmunity: a retrospective study of pediatric kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2024, 28(7): e14880. DOI: [10.1111/petr.14880](https://doi.org/10.1111/petr.14880).
- 6 刘燕, 虞佳, 熊国营, 等. 肾移植术后受者霉酚酸药代动力学特征及浓度监测进展 [J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(1): 56-61. [Liu Y, Yu J, Xiong GY, et al. Progress in pharmacokinetic characteristics and concentration monitoring of mycophenolic acid in recipients after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2022, 43(1): 56-61.] DOI: [10.3760/cma.j.cn421203-20210512-00149](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn421203-20210512-00149).
- 7 国家药品监督管理局. 《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号) [EB/OL]. (2011-05-04) [2024-11-15]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325_7.html?utm_source=chatgpt.com.
- 8 FDA. FAERS Quarterly Data Files Documentation[EB/OL]. (2015-10-22) [2024-11-15]. <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/faers-quarterly-data-files-documentation>.
- 9 Zhao B, Zhang X, Chen M, et al. A real-world data analysis of acetylsalicylic acid in FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(6): 381-387. DOI: [10.1080/17425255.2023.2235267](https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2235267).
- 10 Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, et al. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants[J]. *Biol Sex Differ*, 2016, 7(1): 35. DOI: [10.1186/s13293-016-0088-4](https://doi.org/10.1186/s13293-016-0088-4).
- 11 LentineKL, SmithJM, HartA, et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: kidney[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22 Suppl 2: 21-136. DOI: [10.1186/s13293-016-0088-4](https://doi.org/10.1186/s13293-016-0088-4).
- 12 Silva TX, Nascimento E, de Oliveira MG, et al. Impact of renal allograft histopathological findings on transplant patient outcomes and graft survival: a retrospective single-center study[J]. *Transpl Immunol*, 2024, 87: 102142. DOI: [10.1016/j.trim.2024.102142](https://doi.org/10.1016/j.trim.2024.102142).
- 13 Wajih Z, Karpe KM, Walters GD. Interventions for BK virus infection in kidney transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 10(10): CD013344. DOI: [10.1002/14651858.CD013344.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013344.pub2).
- 14 Mao J, Yu F, Qin W, et al. *In vitro* mechanistic study on mycophenolate mofetil drug interactions: effect of prednisone, cyclosporine, and others[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1443794. DOI: [10.3389/fphar.2024.1443794](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1443794).
- 15 何畅, 谈跃. 脑小血管病相关步态障碍的分析 [J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3493-3499. [He C, Tan Y. Analysis of gait disorders associated with cerebral small vessel disease[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2022, 12(4): 3493-3499.] DOI: [10.12677/ACM.2022.124507](https://doi.org/10.12677/ACM.2022.124507).
- 16 王伊龙. 重视脑小血管病的步态障碍 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(9): 641-643. [Wang YL. Gait dysfunction of cerebral small vessel disease deserves clinical attention[J]. *National Medical Journal of China*, 2019, 99(9): 641-643.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.09.001).
- 17 宗黎霞, 姜坤, 崔丽英, 等. 57例脑小血管病患者步态及平衡障碍特征分析 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(12): 1000-1005. [Zong LX, Jiang K, Cui LY, et al. Characteristics of gait and balance disorders in 57 patients with cerebral small vessel disease[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2015, 10(12): 1000-1005.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5765.2015.12.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2015.12.004).
- 18 Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF)[J]. *Clin Transplant*, 1996, 10(1 Pt 2): 77-84. DOI: [10.1111/j.1399-0012.1996.tb00651.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.1996.tb00651.x).
- 19 Staats CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(7): 1351-1389. DOI: [10.1007/s00204-014-1247-1](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1247-1).

收稿日期: 2025 年 01 月 02 日 修回日期: 2025 年 04 月 02 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮