

# 原研门冬胰岛素 30 注射液的药品不良反应/药品不良事件风险信号挖掘与用药启示<sup>△</sup>

刘 宁<sup>1\*</sup>, 范宝霞<sup>2</sup>, 张红艳<sup>1</sup>, 彭婷婷<sup>1</sup>(1. 山东中医药大学第二附属医院药学部, 济南 250001; 2. 济南市第四人民医院药学部, 济南 250031)

中图分类号 R977.1<sup>+</sup>5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)06-0756-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.026



**摘要** 目的:挖掘门冬胰岛素 30 注射液原研品种的药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)风险信号,为我国仿制品种的临床安全应用提供参考。方法:运用报告比值比法(ROR)、比例报告比法(PRR)和综合标准法(MHRA),对 2004 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告进行风险信号挖掘。结果:在 FAERS 数据库中收集到门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告 2 344 例。运用 3 种方法检测出首选术语(PT)层级信号 137 个,累及 21 个系统器官分类(SOC),在标准 Med DRA 分析查询(SMQ)层级检测出风险信号 24 个。分别按照 SOC 报告数、PT 的信号强度、SMQ 的报告数和信号强度排序,低血糖及低血糖导致的各种临床表现为最常见的 ADR/ADE。挖掘出血糖升高、体重增加、胰岛素自身免疫综合征和各种新生儿疾病是药品说明书中未提及的 ADR/ADE,对以上信号的临床指导意义进行了分析。结论:门冬胰岛素 30 注射液的药品说明书中未记载的血糖升高、体重增加、胰岛素自身免疫性综合征等 ADR/ADE,需在用药过程中格外注意;一般妊娠期不建议使用门冬胰岛素 30 注射液控制血糖。

**关键词** 门冬胰岛素 30 注射液;不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;信号挖掘

## Risk Signal Mining of Adverse Drug Reactions/Adverse Drug Events of Original Insulin Aspart 30 Injection and Medication Enlightenment<sup>△</sup>

LIU Ning<sup>1</sup>, FAN Baoxia<sup>2</sup>, ZHANG Hongyan<sup>1</sup>, PENG Tingting<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the the risk signals of adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) of original insulin aspart 30 injection, so as to provide reference for the clinical safety application of generic medicine in China. **METHODS:** Reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and medicines and healthcare products regulatory agency method (MHRA) method were used to mine the risk signals of insulin aspart 30 injection in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2022. **RESULTS:** A total of 2 344 ADR/ADE reports of insulin aspartate 30 injection were collected in the FAERS database. Three methods were used to detect 137 signals at the preferred terminology (PT) level, including 21 system organ classification (SOC), and 24 risk signals at the standard Med DRA analysis query (SMQ) level. According to the number of SOC reports, signal strength of PT, number of SMQ reports and signal strength ranking, hypoglycemia and various clinical manifestations induced by hypoglycemia were the most common ADR/ADE. Elevated blood glucose, weight gain, insulin autoimmune syndrome and various neonatal disorders were obtained as ADR/ADE that were not mentioned in the drug instructions, and the significance of the above signals for clinical guidance was analyzed. **CONCLUSIONS:** Extra attention should be paid to hyperglycemia, weight gain, and insulin autoimmune syndrome that are not documented in the drug instructions of insulin aspart 30 injection. Insulin aspart 30 injection is not recommended for glycemic control during pregnancy.

**KEYWORDS** Insulin apart 30 injection; A adverse events; FAERS; Signal mining

门冬胰岛素 30 注射液由可溶性门冬胰岛素和精蛋白门

冬胰岛素按 30:70 的比例混合而成,属于低预混胰岛素类药物,该品种能同时提供基础及餐时胰岛素,给药方案简便、易操作,在我国糖尿病患者中应用广泛<sup>[1]</sup>。该品种原研产品于 2001 年在美国注册,2004 年在我国获批上市。2020 年 12 月,国产门冬胰岛素 30 注射液逐步获批上市。目前,国内有 4 家

<sup>△</sup> 基金项目:山东省第二批药品临床综合评价项目(No. 2022YZ004)

\* 主管药师。研究方向:药物警戒、临床综合评价。E-mail:9125ln@163.com

企业生产该品种,其中 2 家企业的产品中胰岛素集中带量采购。国产品种上市时间短,药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)报告较少,药品说明书中记载的 ADR 信息均参考原研产品。目前,我国 ADR 上报信息尚未对外公开,无法对以往数据进行统计分析。因此,本研究检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库,统计分析门冬胰岛素 30 注射液原研产品的 ADR/ADE 报告,运用数据挖掘方法,研究该药品的风险信号,以期为国产品种胰岛素 30 注射液的安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

应用 OpenVigil 2.1 数据平台,提取 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度的 ADR/ADE 报告信息。限定检索词为“NOVOLOG MIX 70/30”“NOVOMIX 30”“NOVOMIX 30 FLEXPEN”“INSULIN ASPART 70/30”和“NOVORAPID 30”。使用《国际医学用语词典》(MedDRA)的系统器官分类(SOC)、首选术语(PT)以及标准 MedDRA 分析查询(SMQ),对门冬胰岛素 30 注射液相关 ADR/ADE 信息进行分类汇总统计。

### 1.2 信号挖掘

本研究采取 3 种常用的比例失衡法进行风险信号挖掘,即报告比值法(ROR)、比例报告比法(PRR)和综合标准法(MHRA)。算法计算基于比例失衡法四联表,见表 1;计算公式及信号判定标准见表 2。

表 1 比例失衡法四联表

药物品种	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	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 计算公式及信号判定标准

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3$ 且 95%CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$	$a \geq 3$ 且 95%CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$ 且 PRR $\geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ , 则提示生成 1 个信号

## 1.3 信号统计与分析

排除产品问题、注射装置问题等与药物治疗无关的信号。统计门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告基本情况、报告数排序居前 5 位的 SOC 及各项下前 5 位的 PT、信号强度排序居前 30 位的 PT、排序居前 10 位的 SMQ 信号检测结果。将统计结果与药品说明书进行对比,分析药品说明书中未提及的 ADR。

## 2 结果

### 2.1 门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告基本情况

2004 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度,FAERS 数据库共收到门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告 2 344 例,其中,女性患者所占比例(53.07%)高于男性患者(43.43%);患者年龄主要集中在 45~<65 岁(占 24.57%);报告国家主要为美国(943 例,占 40.23%),见表 3。ADR/ADE 报告类型中,505 例该项内容缺失,严重不良反应 1 159 例(占 49.45%)。ADR/ADE 发生时间(初次用药后)集中在用药 3 个月及以上(271 例,占 11.56%)及用药 7 d 内(218 例,占 9.30%)。ADR/ADE 发生时间各时间段报告数排序居前 3 位的 PT 见表 4。

表 3 门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告基本情况

项目	特征	报告数/例	占总报告数的比例/%
性别	男性	1 018	43.43
	女性	1 244	53.07
年龄/岁	不清楚	82	3.50
	<18	22	0.94
	18~<45	160	6.83
	45~<65	576	24.57
	65~<75	463	19.75
	$\geq 75$	371	15.83
	未知	752	32.08
报告国家(前 5 位)	美国	943	40.23
	英国	131	5.59
	中国	119	5.08
	巴基斯坦	83	3.54
	南非	69	2.94
	未知	743	31.70
严重不良反应类型	住院或住院时间延长	930	39.68
	死亡	172	7.34
	危及生命	138	5.89
	残疾	43	1.83
ADR/ADE 发生时间(初次用药后)	需要采取干预措施防止永久性损害	32	1.37
	先天异常	5	0.21
	0~7 d	218	9.30
	>7 d 至 4 周	61	2.60
	>4~<12 周	71	3.03
	$\geq 12$ 周	271	11.56
	缺失或异常值(<0)	1 723	73.51

表 4 ADR/ADE 发生时间各时间段报告数排序居前 3 位的 PT

序号	0~7 d		>7 d 至 4 周		>4~<12 周		$\geq 12$ 周	
	PT	报告数/例	PT	报告数/例	PT	报告数/例	PT	报告数/例
1	血糖升高	34	低血糖	9	血糖升高	8	血糖升高	51
2	头晕	16	肢体疼痛、意识丧失、血糖降低、头晕	4	低血糖	6	低血糖	33
3	多汗	15	注射部位瘙痒、早产儿、血糖升高、心动过速、糖尿病酮症酸中毒、嗜睡、呕吐、呼吸困难、感觉减退、多汗	3	高血糖、超敏反应	4	心肌梗死、死亡	13

## 2.2 门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 信号检测结果

应用 ROR、PRR、MHRA 法挖掘 PT 层级信号数,分别为 150、150、138 个,3 种方法均检测出的信号为 137 个,累及 21 个 SOC。按各 SOC 总例数及其项下 PT 报告数进行降序排序,报告数排序居前 5 位的 SOC 及各项下居前 5 位的 PT 见

表 5 报告数排序居前 5 位的 SOC 及各项下居前 5 位的 PT

SOC	总报告数/例	信号数/个	排序居前 5 位的 PT	报告数/例	严重报告/例(%)	ROR 95%CI 下限	PRR 95%CI 下限	MHRA
各类检查	817	8	血糖升高	498	173 (34.74)	23.00	21.45	10 650.40
			血糖降低	142	39 (27.46)	22.40	22.01	3 391.17
			体重增加*	55	13 (23.64)	1.80	1.80	42.43
			血糖波动	54	26 (48.15)	33.64	33.44	2 237.49
			糖化血红蛋白升高	34	10 (29.41)	9.49	19.46	384.14
代谢及营养类疾病	388	9	低血糖	175	92 (52.57)	28.73	28.09	5 328.14
			糖尿病控制不佳	65	28 (43.08)	26.40	26.21	2 034.30
			高血糖	49	26 (53.06)	9.28	9.24	503.92
			糖尿病酮症酸中毒	45	35 (77.78)	12.98	12.92	689.60
			脱水	31	22 (70.97)	1.49	1.49	18.15
各类神经系统疾病	348	15	脑血管意外*	62	28 (45.16)	2.50	2.49	93.75
			意识丧失*	52	22 (42.31)	2.83	2.82	102.30
			低血糖性无意识	50	15 (30.00)	159.70	158.80	10 117.12
			低血糖昏迷	40	32 (80.00)	92.64	92.25	4 875.60
			震颤*	40	7 (17.50)	1.59	1.59	25.19
眼器官疾病	208	12	视觉损害*	50	4 (8.00)	2.91	2.90	104.14
			视物模糊	36	5 (13.89)	1.81	1.80	32.36
			糖尿病性视网膜病	25	2 (8.00)	45.99	45.88	1 634.73
			失明*	23	2 (8.70)	3.68	3.67	85.16
			白内障*	21	0 (0)	2.31	2.31	38.30
全身性疾病及给药部位各种反应	124	14	面肿	18	5 (27.78)	1.62	1.62	17.26
			注射部位瘙痒	17	5 (29.41)	1.51	1.51	14.21
			水肿	15	7 (46.67)	1.58	1.58	14.96
			饥饿感	11	3 (27.27)	5.49	5.49	88.06
			注射部位硬结	10	6 (60.00)	3.63	3.63	48.90

注:“\*”为药品说明书中未记载的不良反应。

## 3 讨论

### 3.1 门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告基本情况

FAERS 数据库从 2004 年开始对外公开数据,本研究共收集到 2004 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度门冬胰岛素 30 注射液的 ADR/ADE 报告 2 344 例,相较已发表的药品风险信号挖掘的案例,该报告数较少。笔者调研济南市 2 家三级医院自 2004 年至今近 20 年的 ADR/ADE 报告,约 6 200 例,其中仅 1 例为门冬胰岛素 30 注射液导致的注射部位硬结。但药品说明书中记载低血糖为十分常见的不良反应,发生率>10%。检索 29 篇临床研究文献,对单独使用门冬胰岛素 30 注射液治疗的 1 687 例患者进行统计,不良反应发生率约为 8.18%,其中低血糖发生率为 6.25%。笔者临床工作中也常遇到使用该品种导致低血糖、注射部位瘙痒、硬结的不良反应。表 5 中,严重不良反应报告占比较高的低血糖昏迷、糖尿病酮症酸中毒均为糖尿病患者在治疗过程可能出现的反应。胰岛素应用过量或不足是引起上述结果的主要药物因素。

由此可见,上报数据少,一方面说明胰岛素相对安全;另一方面,临床观察与研究数据显示 ADR/ADE 发生率并不低,说

明医务人员与公众的上报意识不足,忽略了某些临床反应,而导致报告数量少。可推断,该药的 ADR/ADE 发生率是被低估的。同时,某些严重不良反应报告占比较高,如糖尿病酮症酸中毒、低血糖昏迷,提示用药过程中需重视药品的安全性,密切关注可能出现的已知的、未知的 ADR/ADE。

按 ROR 95%CI 下限排序,信号强度排序居前 30 位的 PT 见表 6。按照 SMQ 层级进行信号检测,ROR、PRR 法得到 37 个信号,MHRA 法得到 24 个信号,3 种方法均检测出的信号为 24 个。分别按照报告数、信号强度降序排列,前 10 位 SMQ 见表 7。

明医务人员与公众的上报意识不足,忽略了某些临床反应,而导致报告数量少。可推断,该药的 ADR/ADE 发生率是被低估的。同时,某些严重不良反应报告占比较高,如糖尿病酮症酸中毒、低血糖昏迷,提示用药过程中需重视药品的安全性,密切关注可能出现的已知的、未知的 ADR/ADE。

### 3.2 信号分析

3.2.1 血糖升高:本研究中,血糖升高、糖尿病控制不佳、高血糖性无意识、高血糖/新发糖尿病(SMQ)等在报告数排序、信号强度排序中均靠前。门冬胰岛素 30 注射液药品说明书“不良反应”项下并无该类临床表现的记录,但“药品注意事项”中描述“本品注射剂量不足或治疗中断时可能导致高血糖和糖尿病酮症酸中毒”。原研门冬胰岛素 30 注射液的英文药品说明书记录上市后经验发现,在局部淀粉样变部位反复注射易引起血糖升高。而原研产品的中文药品说明书及国产品种的药品说明书中均未提及。当胰岛素治疗方案发生改变时,包括剂量、注射次数、品种、注射部位,均有可能引起血糖波动。严格来讲,血糖升高并非药物的不良反应,而血糖升高报告数多在一定程度上客观反映了该药治疗效果欠佳,尤其是用药后的前

表 6 信号强度排序居前 30 位的 PT

序号	PT	ROR 95%CI 下限	PRR 95%CI 下限	MHRA	报告数/例
1	低血糖性无意识	159.70	158.80	10 117.12	50
2	高血糖性无意识	140.97	140.96	1 640.31	5
3	低血糖昏迷	92.64	92.25	4 875.60	40
4	低血糖性癫痫发作	91.18	91.07	2 309.95	16
5	胰岛素自身免疫综合征*	81.04	81.03	949.10	5
6	无知觉性低血糖	46.90	46.90	548.53	5
7	糖尿病性视网膜病	45.99	45.88	1 634.73	25
8	糖尿病高血糖昏迷	40.75	40.75	423.05	4
9	葡萄糖波动	33.64	33.44	2 237.49	54
10	屈光障碍	30.08	30.08	272.28	3
11	低血糖	28.73	28.09	5 328.14	175
12	糖尿病控制不佳	26.40	26.21	2 034.25	65
13	葡萄糖升高	23.00	21.45	10 650.40	498
14	低血糖脑病	22.89	22.89	206.09	3
15	葡萄糖降低	22.40	22.01	3 391.17	142
16	胰岛素抵抗*	22.21	22.20	364.64	9
17	糖尿病酮症酸中毒	12.98	12.92	689.60	45
18	糖化血红蛋白升高	9.49	9.46	384.14	34
19	新生儿黄疸*	9.42	9.42	103.16	5
20	高血糖症	9.28	9.24	503.92	49
21	葡萄糖异常	8.10	8.09	243.10	24
22	糖尿病昏迷*	7.84	7.83	92.82	6
23	糖尿病肾病*	7.76	7.76	83.30	5
24	注射部位脓肿	7.72	7.72	82.84	5
25	糖尿病代谢失代偿*	6.62	6.62	55.66	3
26	饥饿感	5.49	5.49	88.06	11
27	尿酮体检出*	5.48	5.48	45.14	3
28	糖尿病足*	4.59	4.59	45.52	5
29	胎儿死亡*	4.43	4.43	51.73	7
30	坏疽*	3.82	3.82	39.66	6

注：“\*”为药品说明书中未记载的不良反应。

表 7 报告数、信号强度排序居前 10 位的 SMQ

序号	SMQ	报告数排序				MHRA	SMQ	信号强度排序			报告数/例	占总报告数的比例/%
		报告数/例	占总报告数的比例/%	ROR 95%CI 下限	PRR 95%CI 下限			ROR 95%CI 下限	PRR 95%CI 下限	MHRA		
1	高血糖/新发糖尿病	736	31.40	17.44	15.70	10 988.87	低血糖	35.96	33.83	10 117.12	433	18.47
2	低血糖	433	18.47	35.96	33.83	15 146.59	高血糖/新发糖尿病	17.44	15.70	1 640.31	736	31.40
3	动脉栓塞和血栓事件*	92	3.92	2.06	2.05	84.23	先天性胆类疾病*	9.42	9.42	4 875.60	5	0.21
4	缺血性中枢神经系统血管疾病*	88	3.75	2.42	2.40	114.59	视网膜异常	5.93	5.90	2 309.95	57	2.43
5	妊娠、临产和分娩并发症以及风险因素(不包括流产及死产)*	82	3.50	2.04	2.03	75.35	各种新生儿疾病*	5.34	5.32	949.10	45	1.92
6	血管类型不明及动静脉混合性栓塞和血栓事件*	81	3.46	1.85	1.84	58.62	各种先天性家族性遗传性疾病*	4.24	4.23	548.53	16	0.68
7	心肌梗死*	70	2.99	2.02	2.01	65.53	青光眼*	3.65	3.65	1 634.73	13	0.55
8	出血性中枢神经系统血管疾病*	65	2.77	2.03	2.03	63.13	妊娠终止和流产风险*	2.80	2.79	423.05	28	1.19
9	视网膜异常	57	2.43	5.93	5.90	328.77	晶状体疾病*	2.58	2.57	2 237.49	25	1.07
10	各种新生儿疾病*	45	1.92	5.34	5.32	236.86	正常妊娠状况和结果*	2.52	2.52	272.28	11	0.47

注：“\*”为药品说明书中未记载的不良反应。

3 个月(见表 4)。对于用药后>3 个月出现的血糖升高报告,除了本身控制不佳外,确有因反复注射引起的可能。因此,在药品使用过程中,特别是方案调整后,需要密切监测血糖。建议国产品种生产厂家在药品说明书“注意事项”中提醒患者轮换注射部位,以防因反复注射导致局部淀粉样变而引起血糖波动。

3.2.2 体重增加:体重增加是胰岛素治疗的普遍不良反应,本研究中其报告数在各类检查项下(SOC)排序较靠前,见表 5。

原研门冬胰岛素 30 注射液的中文药品说明书未予记录,但其英文药品说明书中明确记载了该项内容。4-T 研究中,使用门冬胰岛素 30 注射液治疗的患者第 1 年体重增加 4.7 kg,第 3 年体重增长高于地特胰岛素组<sup>[2-3]</sup>。Meta 分析结果显示,与单纯口服药物治疗的患者相比,使用门冬胰岛素 30 注射液的患者体重增加幅度更大<sup>[4]</sup>。持续饮食不当、血糖控制改善后尿糖减少、有意或无意加餐来预防胰岛素剂量过高时发生低血糖、过度纠正低血糖和(或)血糖目标过于严格,均有可能导致

体重增长。体重增长会增加胰岛素抵抗,导致胰岛素剂量增加,进而形成恶性循环。因此,建议在药品说明书中增加该项内容,给予患者提醒。

3.2.3 胰岛素自身免疫综合征:胰岛素自身免疫综合征是临床出现反复自发性低血糖的少见疾病,本研究中胰岛素自身免疫综合征信号强度较高,见表6。其主要特点为患者出现低血糖的反复发作,血液中可检测到高浓度的免疫活性胰岛素以及高滴度的胰岛素自身抗体、胰岛素受体抗体,以及出现C肽与胰岛素分离的现象<sup>[5-6]</sup>。导致胰岛素自身免疫综合征的药物常含有巯基或代谢可产生巯基,外源性胰岛素也可导致患者发生胰岛素自身免疫综合征<sup>[7]</sup>。有文献报道,外源性胰岛素诱导的胰岛素自身免疫综合征发生在用药后1个月至15年,多发生于夜间或清晨<sup>[7-8]</sup>。由于胰岛素自身免疫综合征的症状与胰岛素过量引起的症状相同,容易被忽视。因此,临床中遇到反复发作的低血糖,除考虑调整药物剂量外,还应对所用药品进行甄别,必要时进行血液检测,以判断是否为胰岛素自身免疫综合征。

3.2.4 各种新生儿疾病:除高血糖/新发糖尿病、低血糖、视网膜异常在门冬胰岛素30注射液的药品说明书中列出外,其余SMQ均未出现在药品说明书中。报告数以及信号强度排序均居前10位的SMQ为各种新生儿疾病。每个SMQ是药物安全所关注的一种临床状况,每个SMQ由1个综合性的PT清单组成,PT清单包含诊断、体征/症状、实验室检查结果等方面的术语,这些PT与该SMQ的主题状况相关,可来源于不同的SOC<sup>[9]</sup>。报告病例中涉及的新生儿疾病包括新生儿黄疸、胎儿死亡。新生儿疾病方面的ADR/ADE考虑与妊娠期用药有关。门冬胰岛素30注射液的药品说明书中记载,本品用于妊娠期妇女的经验有限,尚未在妊娠期妇女中对本品进行研究。临床研究结果显示,门冬胰岛素30用于妊娠期糖尿病患者,观察到新生儿低血糖、黄疸、呼吸窘迫、巨大儿或畸形等不良妊娠结局<sup>[10]</sup>。虽然《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》指出可应用于妊娠期的胰岛素包括胰岛素类似物<sup>[11]</sup>,但由于妊娠期胎盘引起的胰岛素抵抗导致的餐后血糖升高更为显著,门冬胰岛素30因其组成比例,应用存在局限性,不作为常规推荐。

### 3.3 本研究的局限性

本研究用于信号挖掘的报告数较少:一方面,可能由于低血糖等反应为胰岛素最常见的不良反应而被忽视;另一方面,该数据多来自美国,缺少亚洲人群的用药数据。由于FAERS是自发呈报,报告质量无法严格控制。除上报数据不完整外,由于不良反应的上报原则为可疑即报,报告人对不良反应关联性判断参差不齐,会导致报告质量的差别。部分信号可能由疾病进展或其他原因导致,并非药物所致,本研究仅能排除如产品质量问题、机械功能故障等不良事件,无法准确区分是否由

于疾病或其他药物导致。检测出的信号只能表明药物与ADR/ADE之间存在统计学关系,而非必然的因果关系,因此,需要大量真实世界临床数据来验证信号的可信度。其余药品说明书中未提及的ADR/ADE,综合考虑到报告数少、信号强度低或未检索到相关支持文献等原因,未做进一步分析。

综上所述,本研究收集FAERS数据库中门冬胰岛素30注射液2344条ADR/ADE报告,对血糖升高、体重增加、胰岛素自身免疫综合征、各种新生儿疾病4条风险信号进行了分析,以上信号在药品说明书中均未记载。国产门冬胰岛素30注射液自2022年5月进入集中带量采购,临床用量逐渐增多,而国产品种均借鉴了原研药的药品说明书。本研究通过对原研品种上市后的ADR/ADE进行统计分析的信号挖掘,可为国产门冬胰岛素30注射液的临床安全使用提供信息。

### 参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素临床应用专家共识(2016年版)[J]. 药品评价, 2016, 13(9): 5-11.
- [2] HOLMAN R R, THORNE K I, FARMER A J, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1716-1730.
- [3] HOLMAN R R, FARMER A J, DAVIES M J, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(18): 1736-1747.
- [4] QAYYUM R, BOLEN S, MARUTHUR N, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(8): 549-559.
- [5] 李敏, 尤晓红, 计成. 临床药师参与药物致胰岛素自身免疫综合征的诊疗分析[J]. 中国药业, 2023, 32(9): 121-124.
- [6] DAILEY G, ROSENSTOCK J, MOSES R G, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(10): 2363-2368.
- [7] CHEN F Y, YANG J M, LIU Y Q, et al. Insulin autoimmune syndrome: three case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13486.
- [8] 王静, 张荣萍, 陈伯华, 等. 一例门冬胰岛素30注射液致自身免疫性低血糖的处置分析[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1126-1128.
- [9] ZHAO-WONG A C, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(1): 74-78.
- [10] 高新艳. 二甲双胍联合门冬胰岛素30对妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(2): 240-241.
- [11] 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.

(收稿日期:2023-12-04 修回日期:2024-02-19)

欢迎订阅《中国医院用药评价与分析》杂志!