

# 基于美国 FAERS 数据库对替度格鲁肽相关药品不良事件信号的挖掘与分析<sup>△</sup>

李汶睿\*, 汪潇潇, 唐宗伟, 陈万一<sup>#</sup> (重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400010)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1272-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.024



**摘要** 目的:挖掘并分析替度格鲁肽的风险信号,为临床合理用药提供参考。方法:使用 OpenVigil 2.1 在线数据平台,提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库建库至 2023 年第 4 季度的替度格鲁肽相关药品不良事件 (ADE) 报告,采用比例报告比值 (PRR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法,对替度格鲁肽的 ADE 信号进行挖掘,根据《国际医学用语词典》(26.1 版)对 ADE 报告进行系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 描述。结果:共获得以“替度格鲁肽”为“首要怀疑药物”的 ADE 报告 10 955 例,涉及女性患者偏多 (6 207 例,占 56.66%);45~<65 岁患者占比最大 (2 344 例,占 21.40%);主要上报国家为美国 (8 271 例,占 75.50%)。共挖掘出阳性信号 704 个、ADE 27 112 例次,涉及 SOC 26 种,其中胃肠道系统疾病所包含的信号数最多 (137 个,占 19.46%)。按信号强度排序,以造口相关 PT (造口部位血栓形成、胃肠造口排便量减少、胃肠造口排便量异常等) 为主;按报告频次排序,居前 5 位的 PT 为体重降低、血管装置感染、腹泻、恶心、腹痛;新型冠状病毒感染 (COVID-19)、外周肿胀等 PT 未在替度格鲁肽的药品说明书中提及;血管装置感染、造口并发症、装置相关的脓毒症及胃肠造口排便量增加等 4 个 PT 的报告频次、PRR 信号强度排序均居前 50 位。结论:替度格鲁肽相关 ADE 主要分布于胃肠道系统疾病,大部分与药品说明书相符。临床需特别注意十二指肠息肉等 ADE,建议使用替度格鲁肽的患者在治疗前完善肠镜检查,并在治疗后及时随访。COVID-19 和外周肿胀是替度格鲁肽新的潜在 ADE,需在未来的治疗中持续关注和进一步验证。

**关键词** 替度格鲁肽;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;信号挖掘

## Mining and Analysis of Teduglutide-Related Adverse Drug Event Signals Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database<sup>△</sup>

LI Wenrui, WANG Xiaoxiao, TANG Zongwei, CHEN Wanyi (Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400010, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore and analyze the risk signal of teduglutide, so as to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** The OpenVigil 2.1 online data platform was used to extract teduglutide-related adverse drug event (ADE) reports from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database until the fourth quarter of 2023. The proportional reporting ratio (PRR) method and Bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method were used to mine the teduglutide-related ADE signals. According to the International Dictionary of Medical Terms (26.1 Edition), ADE reports were described by Systematic Organ classification (SOC) and preferred term (PT). **RESULTS:** A total of 10 955 ADE reports were obtained, with “teduglutide” as the “primary suspected drugs”, including a higher proportion of female patients (6 207 reports, 56.66%), with the largest proportion of patients aged from 45 to <65 years (2 344 reports, 21.40%), mainly reported in the United States (8 271 reports, 75.50%). A total of 704 positive signals and 27 112 ADE cases were detected, involving 26 kinds of SOC, among which the number of signals ranked by gastrointestinal system diseases took the lead (137 signals, 19.46%). Sorted by signal intensity, the main focus was on stoma related PT (thrombosis at the stoma site, reduced bowel volume at the gastrointestinal stoma, abnormal bowel volume at the gastrointestinal stoma). Ranked by reporting frequency, the top five PT were body weight loss, vascular device infection, diarrhea, nausea, and abdominal pain. PT such as COVID-19 and peripheral swelling were not mentioned in the drug instructions of teduglutide. Four PT (vascular device infection, stoma complications, device related sepsis, and increased bowel volume at the gastrointestinal stoma) were all ranked on the top 50 in terms of reporting

△ 基金项目:北京康盟慈善基金会临床与基础研究专项 (No. HS202003)

\* 主管药师。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:wenrui155@163.com

# 通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail:chenwany1@cqu.edu.cn

frequency and PRR signal intensity. **CONCLUSIONS:** Teduglutide-related ADE are mainly in gastrointestinal disorders and most of them are consistent with the drug instructions. Special attention should be paid to ADE such as duodenal polyps in clinical practice. It is recommended that patients who use teduglutide complete colonoscopy before treatment and follow up promptly after treatment. COVID-19 and peripheral swelling are potential ADE of teduglutide, which need to be continuously monitored and further validated in the future treatments.

**KEYWORDS** Teduglutide; Adverse drug events; The U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database; Signal mining

短肠综合征 (short bowel syndrome, SBS) 是由于各种疾病导致的肠道广泛切除或旷置后, 患者出现不同程度吸收功能障碍的一组综合征<sup>[1]</sup>。SBS 可导致肠衰竭 (intestinal failure, IF), 大部分 SBS-IF 患者因无法通过胃肠道途径吸收足够的营养物质, 需要静脉补充大量营养物质用于维持营养状态, 使得肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 成为其十分重要的治疗手段<sup>[2]</sup>。虽然 PN 显著改善了 SBS-IF 患者的预后, 但长期 PN 导致的并发症不容忽视<sup>[3]</sup>。因此, 如何最大化发挥残肠功能并降低对 PN 的依赖仍是 SBS 治疗的重点。替度格鲁肽作为一种胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 类似物, 可帮助剩余的肠道吸收更多的营养, 减少 PN 的频率和使用量。替度格鲁肽的有效性在多项临床研究及真实世界研究中获得证实<sup>[4-7]</sup>。美国胃肠病协会发布的指导意见指出, 对于在常规内科和外科治疗后需要 PN 支持的 SBS-IF 患者, 如果没有 GLP-2 的禁忌证, 应考虑使用 GLP-2 类似物<sup>[8]</sup>。2024 年 2 月, 替度格鲁肽正式获得国家药品监督管理局批准, 适用于 SBS 成人和 1 岁及以上儿童患者。替度格鲁肽的有效性虽已证实, 但尚无其安全性的全面分析。为更好、更全面地了解 and 评估替度格鲁肽的安全性, 本研究拟对美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库收录的相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告进行提取和分析, 为进一步临床规范、合理使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究的原始数据来源于美国 FAERS 数据库, 利用 OpenVigil 2.1 数据平台<sup>[9]</sup> 进行数据查询及提取, 提取美国 FAERS 数据库建库至 2023 年第 4 季度的替度格鲁肽相关 ADE 报告。检索词设定为替度格鲁肽的通用名“Teduglutide”, 并在“role of drug”项中选择“Primary Suspect”, 从而得到将替度格鲁肽作为首要怀疑药物的 ADE 报告。为减少适应证偏倚, 本研究剔除了与替度格鲁肽适应证相关的首选术语 (PT)。同时, 根据《国际医学用语词典》(MedDRA) 26.1 版中 ADE 术语集的系统器官分类 (SOC) 和 PT 对 ADE 报告进行分类和描述<sup>[10]</sup>。

### 1.2 信号挖掘与分析

采用比例报告比值 (PRR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法对替度格鲁肽的 ADE 信号进行挖掘, PRR 法和 BCPNN 法均基于比例失衡法的 2×2 列表进行计算, 见表 1。PRR 法阳性信号的判定标准: 目标药物目标事件报告数 ≥ 3, PRR ≥ 2 且  $\chi^2 \geq 4$ , PRR 值越大代表信号强度越强; BCPNN 法需计算信息成分 (IC) 值及其下限 (IC-2SD), 其阳性信号的判

定标准为  $IC-2SD > 0$  (SD 为标准差)。

表 1 比例失衡法的 2×2 列表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

## 2 结果

### 2.1 替度格鲁肽相关 ADE 报告的基本情况

本研究共获得 10 955 例以替度格鲁肽为首要怀疑药物的 ADE 报告。替度格鲁肽的 ADE 报告数随年份呈增长趋势, 近 3 年报告数急剧增长, 均 > 2 000 例; 其中, 2023 年的报告数最多, 为 3 113 例, 见图 1。去除性别缺失的报告, 替度格鲁肽相关 ADE 报告中, 女性患者报告数占比 (占 56.66%) 大于男性患者 (占 34.63%); 45 ~ < 65 岁患者报告数占比最多 (占 21.40%); ADE 报告数排序居前 5 位的国家/地区分别为美国、德国、法国、日本、加拿大, 见表 2。

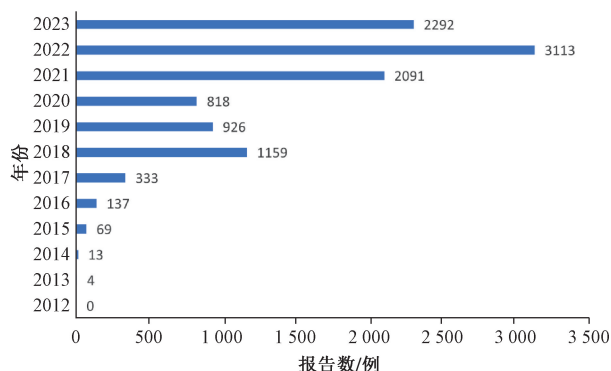


图 1 各年替度格鲁肽相关 ADE 报告发布

表 2 替度格鲁肽相关 ADE 报告的基本信息

项目	特征	报告数/例	占总报告数的比例/%
性别	男性	3 794	34.63
	女性	6 207	56.66
	缺失	954	8.71
年龄/岁	< 18	930	8.49
	18 ~ < 45	827	7.55
	45 ~ < 65	2 344	21.40
	≥ 65	1 875	17.12
	缺失	4 979	45.45
上报国家/地区	美国	8 271	75.50
	德国	786	7.17
	法国	635	5.80
	日本	244	2.23
	加拿大	175	1.60
	其他	844	7.70

## 2.2 替度格鲁肽相关 ADE 信号检测结果

本研究共得到以替度格鲁肽为首要怀疑药物的阳性信号 704 个、ADE 27 112 例次。704 个阳性信号共涉及 26 种 SOC, 以胃肠系统疾病所包含的信号数及 ADE 例次数最多, 涉及信号 137 个(占 19.46%)、ADE 7 230 例次(占 26.67%);其次为感染及侵袭类疾病, 涉及信号 115 个(占 16.34%), 涉及 ADE 5 002 例次(占 18.45%), 见表 3。

排除适应证及疾病相关的 PT 后, 以 PRR 值对替度格鲁肽相关 ADE 信号强度进行排序, 前 20 位信号中, 以造口相关 PT 为主, 包括造口部位血栓形成、胃肠造口排便量减少、胃肠造口排便量异常、胃肠造口排便量增加、造口并发症等;其次为

感染相关性 PT, 包括变形杆菌性胃肠炎、装置相关性菌血症、细菌过度生长及装置相关的脓毒症;以及胃肠系统疾病相关性 PT, 如胃黏膜异位、肠道黏膜肥大及十二指肠息肉;此外, 转流性结肠炎、胆囊黏膜囊肿等 PT 也分布在前 20 位中, 见表 4。

对替度格鲁肽相关 ADE 例次数进行排序, 前 20 位信号中, 以体重降低、血管装置感染、腹泻、恶心、腹痛等 PT 为主;新型冠状病毒感染(COVID-19)、外周肿胀等 PT 未在替度格鲁肽的药品说明书中提及, 见表 5。

以替度格鲁肽为首要怀疑药物的阳性信号中, 血管装置感染、造口并发症、装置相关的脓毒症及胃肠造口排便量增加等 4 个 PT 均居 ADE 例次数、PRR 信号强度排序前 50 位, 见表 6。

表 3 替度格鲁肽相关 ADE 信号的 SOC 分布

SOC	信号数/个	信号数占比/%	例次数	例次数占比/%
胃肠系统疾病	137	19.46	7 230	26.67
感染及侵袭类疾病	115	16.34	5 002	18.45
各类损伤、中毒及操作并发症	80	11.36	2 843	10.49
各类检查	68	9.66	3 045	11.23
全身性疾病及给药部位各种反应	64	9.09	2 194	8.09
各种手术及医疗操作	42	5.97	1 661	6.13
代谢及营养类疾病	42	5.97	2 086	7.69
肾脏及泌尿系统疾病	23	3.27	735	2.71
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	23	3.27	115	0.42
肝胆系统疾病	16	2.27	315	1.16
产品问题	16	2.27	647	2.39
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	14	1.99	425	1.57
血管与淋巴管类疾病	12	1.70	243	0.90
皮肤及皮下组织类疾病	8	1.14	44	0.16
心脏器官疾病	7	0.99	56	0.21
生殖系统及乳腺疾病	6	0.85	37	0.14
精神病类	6	0.85	74	0.27
各类神经系统疾病	6	0.85	54	0.20
社会环境	4	0.57	181	0.67
眼器官疾病	3	0.43	25	0.09
血液及淋巴系统疾病	3	0.43	28	0.10
免疫系统疾病	3	0.43	31	0.11
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	0.43	24	0.09
内分泌系统疾病	1	0.14	5	0.02
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.14	5	0.02
耳及迷路类疾病	1	0.14	7	0.03

表 4 替度格鲁肽相关 ADE 信号强度排序居前 20 位的信号

排序	PT	SOC	例次数	PRR( $\chi^2$ )	IC-2SD
1	造口部位血栓形成	各类损伤、中毒及操作并发症	4	3 749.136(2 294.247)	0.565 323 693
2	胃肠造口排便量减少	各类检查	35	2 982.267(24 235.086)	4.459 748 224
3	胃肠造口排便量异常	各类检查	50	2 130.191(31 866.238)	5.037 019 341
4	胃肠造口排便量增加	各类检查	139	1 550.982(80 521.100)	6.508 312 989
5	转流性结肠炎	各类损伤、中毒及操作并发症	8	1 499.654(4 049.217)	1.915 475 173
6	造口并发症	各类损伤、中毒及操作并发症	378	1 434.386(213 424.220)	7.638 794 730
7	胆囊黏膜囊肿	肝胆系统疾病	3	1 405.926(1 169.107)	0.128 088 201
8	变形杆菌性胃肠炎	感染及侵袭类疾病	5	1 171.605(2 104.393)	1.079 403 153
9	脉管穿刺部位红斑	全身性疾病及给药部位各种反应	7	937.284(2 821.633)	1.713 599 826
10	造口部位水肿	各类损伤、中毒及操作并发症	40	892.651(17 793.334)	4.683 778 030
11	肠造口闭合术	各种手术及医疗操作	3	702.963(833.650)	0.220 602 439
12	血管装置感染	感染及侵袭类疾病	855	624.612(319 142.700)	7.907 914 967
13	胃黏膜异位	胃肠系统疾病	5	585.802(1 454.123)	1.155 397 909
14	手术恐惧	精神病类	5	520.713(1 349.616)	1.168 031 221
15	肠道黏膜肥大	胃肠系统疾病	12	449.896(3 334.336)	2.715 650 480
16	装置相关性菌血症	感染及侵袭类疾病	46	449.115(13 603.291)	4.864 004 824
17	细菌过度生长	感染及侵袭类疾病	29	424.707(8 146.707)	4.163 459 667
18	装置相关的脓毒症	感染及侵袭类疾病	249	419.001(71 472.914)	6.859 701 364
19	造口阻塞	各类损伤、中毒及操作并发症	37	403.250(10 100.853)	4.533 124 231
20	十二指肠息肉	胃肠系统疾病	22	282.469(4 527.461)	3.712 596 846

表5 替度格鲁肽相关 ADE 例次数排序居前 20 位的信号

排序	PT	SOC	例次数	PRR( $\chi^2$ )	IC-2SD
1	体重降低	各类检查	1016	8.577(6 805.326)	2.983 090 247
2	血管装置感染	感染及侵袭类疾病	855	624.612(319 142.700)	7.907 914 967
3	腹泻	胃肠道系统疾病	785	2.653(826.896)	1.295 217 223
4	恶心	胃肠道系统疾病	780	2.224(540.515)	1.042 141 853
5	腹痛	胃肠道系统疾病	760	8.314(4 880.709)	2.921 883 528
6	脱水	代谢及营养类疾病	685	14.371(8 416.877)	3.682 696 610
7	体重增加	各类检查	668	6.779(3 291.213)	2.624 422 453
8	呕吐	胃肠道系统疾病	590	3.012(803.019)	1.460 777 823
9	腹胀	胃肠道系统疾病	512	12.152(5 182.281)	3.424 206 000
10	发热	全身性疾病及给药部位各种反应	496	3.628(949.898)	1.714 911 651
11	脓毒症	感染及侵袭类疾病	466	10.850(4 126.053)	3.257 571 519
12	装置相关感染	感染及侵袭类疾病	410	75.811(27 948.623)	5.758 680 024
13	上腹痛	胃肠道系统疾病	381	4.221(936.751)	1.909 886 095
14	造口并发症	各类损伤、中毒及操作并发症	378	1 434.386(213 424.220)	7.638 794 730
15	COVID-19	感染及侵袭类疾病	358	3.523(647.807)	1.647 520 106
16	感染性肺炎	感染及侵袭类疾病	331	2.350(258.095)	1.063 814 499
17	食欲减退	代谢及营养类疾病	325	3.208(494.545)	1.505 906 925
18	食欲减退	代谢及营养类疾病	325	3.208(494.545)	1.505 906 925
19	治疗中断	各种手术及医疗操作	321	11.442(3 019.554)	3.290 538 839
20	外周肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	311	3.771(632.806)	1.731 955 977

表6 替度格鲁肽相关 ADE 例次数、PRR 信号强度排序均居前 50 位的阳性信号

PT	SOC	例次数	PRR( $\chi^2$ )	IC-2SD	PRR 信号强度排序	例次数排序
血管装置感染	感染及侵袭类疾病	855	624.612(319 142.700)	7.907 914 967	15	4
造口并发症	各类损伤、中毒及操作并发症	378	1 434.386(213 424.220)	7.638 794 730	8	17
装置相关的脓毒症	感染及侵袭类疾病	249	419.001(71 472.914)	6.859 701 364	24	27
胃肠造口排便量增加	各类检查	139	1 550.982(80 521.100)	6.508 312 989	6	37

### 3 讨论

替度格鲁肽于 2012 年 12 月在美国上市,根据各年 ADE 报告数据,在替度格鲁肽上市后的前 5 年,其 ADE 报告数均 < 200 例,原因可能与临床使用较少有关;其后替度格鲁肽 ADE 报告数逐步升高,并于 2022 年达到最高值(3 113 例),提示替度格鲁肽的临床应用日益广泛。替度格鲁肽相关 ADE 报告中,以女性患者为主,患者年龄多集中于 45~<65 岁,与流行病学及美国 FDA 的替度格鲁肽药品说明书中信息一致<sup>[11]</sup>。流行病学调查结果也显示,SBS 在女性中比男性更常见,可能与女性的小肠长度比男性短有关<sup>[2]</sup>。

本研究对替度格鲁肽的信号挖掘结果涉 26 种 SOC,提示替度格鲁肽相关 ADE 可能累及全身多个系统,在临床使用替度格鲁肽的过程中应密切监测患者的 ADE 发生情况,并及时做好相关干预措施的准备。替度格鲁肽相关 ADE 信号的 SOC 分布中,居第 1 位的是胃肠道系统疾病,与现有的真实世界研究及美国 FDA 的替度格鲁肽药品说明书中提及的不良事件基本相符<sup>[11]</sup>。根据 ADE 例次数排序,胃肠道系统疾病涉及的主要 PT 包括腹泻、恶心、腹痛、脱水、呕吐、腹胀、上腹痛等,虽然上述胃肠道 ADE 在美国 FDA 的替度格鲁肽药品说明书中均有提及,但由于 SBS 患者不具有良好的消化吸收功能,易导致腹泻及脱水,或人工瓣膜术等治疗措施的介入,可能导致肠梗阻、肠套叠等并发症从而诱发腹痛,因此,对于替度格鲁肽导致的腹泻、恶心、腹痛等部分胃肠道 ADE 的判定,需注意与自身疾病症状相鉴别<sup>[11]</sup>。研究结果显示,替度格鲁肽导致的胃肠道 ADE 包括腹痛、腹胀、呕吐和腹部不适,往往在治疗过程的早期更频繁发生,提示许多常见的胃肠道相关问题可能会随着替度格鲁肽的长期治疗而减少或消失<sup>[1-2]</sup>。

替度格鲁肽相关 ADE 信号强度排序居前 4 位的均为造口相关 ADE,同时,造口并发症及胃肠造口排便量增加均在 ADE 例次数、信号强度排序的前 50 位内。美国 FDA 的替度格鲁肽药品说明书提及,胃肠造口并发症为使用替度格鲁肽的患者中发生率>5%的 ADE,替度格鲁肽的相关临床研究也证实了这一点。一项关于替度格鲁肽安全性的综述中提及,多项随机对照试验中替度格鲁肽组患者胃肠造口并发症的风险显著增加,并且在临床试验及临床实践中均有观察到造口增大,可能与替度格鲁肽诱导的肠道肥厚或肠血流量增加相关<sup>[1]</sup>。除造口并发症外,感染相关 ADE 也同时在 ADE 例次数、信号强度排序的前 50 位内,涉及变形杆菌性胃肠炎、装置相关性菌血症、细菌过度生长及装置相关的脓毒症。研究发现,感染性不良事件报告在治疗超过 48 周的患者中更为频繁<sup>[1]</sup>。因此,对使用替度格鲁肽的患者,尤其是治疗超过 48 周的患者监测感染性不良事件的发生是有必要的。

需特别注意的是,十二指肠息肉在替度格鲁肽相关 ADE 信号强度排序中居前 20 位,并且息肉及肿瘤相关的 ADE 也在多项研究中被报道。一项替度格鲁肽的安全性研究中,6 例接受替度格鲁肽治疗的受试者报告了与胃肠息肉相关的治疗相关不良事件<sup>[11]</sup>;一项针对 SBS 患者的随机对照试验及其扩展研究的事后分析显示,接受替度格鲁肽的患者中结肠息肉的发生率从基线的 12%升高为 18%<sup>[12]</sup>。导致,该 ADE 的原因可能与替度格鲁肽是一种生长因子相关,动物研究表明替度格鲁肽具有促进胃肠道息肉增生以及加速肿瘤生长的作用,活动性肿瘤患者应谨慎使用该药<sup>[8,13]</sup>。因此,建议使用替度格鲁肽的患者在治疗及治疗后随访肠镜检查,同时综合考虑当地对中高风险个体进行结肠直肠癌筛查的指南和政策。

替度格鲁肽相关 ADE 例次数排序居前 20 位的风险信号中,COVID-19、外周肿胀并未被药品说明书收录,但 COVID-19 可归属于呼吸道感染,与药品说明书中的 ADE 相符。外周肿胀虽未查找到进一步的文献报道,但猜测外周肿胀的原因可能与液体滞留相关,即外周水肿,相关研究已观察到替度格鲁肽导致的液体超负荷情况。因此,对于患有心血管疾病的患者,如心功能不全和高血压等,应监测液体负荷情况,如果出现体重突然增加、脚踝肿胀或呼吸困难,应警惕替度格鲁肽相关性外周水肿的可能。同时,也有在临床研究中观察到充血性心力衰竭的发生,如果替度格鲁肽治疗中出现心血管疾病的显著恶化,应评估是否需要继续使用<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,基于美国 FAERS 数据库挖掘的替度格鲁肽相关 ADE 风险信号中,以替度格鲁肽为首要怀疑药物的阳性信号主要分布在胃肠系统疾病、感染及侵袭类疾病及各类检查等,与药品说明书的记载相符,也与目前各真实世界研究的常见不良事件相符。胃肠道相关性 ADE 主要涉及腹泻、恶心、腹痛、脱水、呕吐、腹胀、上腹痛等,需注意与自身疾病症状相鉴别;感染性 ADE 主要涉及变形杆菌性胃肠炎、装置相关性菌血症、细菌过度生长及装置相关的脓毒症等,建议使用替度格鲁肽期间密切监测感染性 ADE 的发生;各类检查以体重变化及造口相关 ADE 为主,替度格鲁肽使用期间需注意监测患者体重变化及造口情况。临床还需特别注意十二指肠息肉、外周水肿等 ADE,建议使用替度格鲁肽的患者在治疗前完善肠镜检查,并在治疗后及时随访。COVID-19 和外周肿胀是替度格鲁肽新的潜在 ADE,需在未来的治疗中持续关注 and 进一步验证。

## 参考文献

[1] 李幼生,蔡威,黎介寿,等. 中国短肠综合征诊疗共识(2016 年版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(8): 569-576.

[2] MASSIRONI S, CAVALCOLI F, RAUSA E, et al. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(3): 253-261.

[3] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会,中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外营养安全管理中国专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(5): 495-502.

[4] KURIN M, SHAH R, DAVITKOV P. Characterization of American teduglutide consumers from 2015-2020: a large database study[J]. Curr Dev Nutr, 2020, 4(S2): nzaa061\_057.

[5] BIOLETTO F, D' EUSEBIO C, MERLO F D, et al. Efficacy of teduglutide for parenteral support reduction in patients with short

bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2022, 14(4): 796.

[6] PIRONI L, ALLARD J P, JOLY F, et al. Use of teduglutide in adults with short bowel syndrome-associated intestinal failure[J]. Nutr Clin Pract, 2024, 39(1): 141-153.

[7] GOMBOŠOVÁ L, SUCHANSKY M, KRIVUŠ J, et al. Evaluation of the effectiveness of teduglutide treatment in patients with short bowel syndrome in Slovakia-multicenter real-world study[J]. J Clin Med, 2024, 13(5): 1238.

[8] 丁佐佑,刘皓,程雨曦,等. 美国胃肠病协会(AGA)所发布短肠综合征临床实践指导意见解读[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(1): 59-65.

[9] BŮHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA—inspection of U. S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.

[10] ZHAO B, ZHANG X H, CHEN M L, 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.

[11] 替度格鲁肽 FDA 说明书[EB/OL]. [2024-01-17]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

[12] ARMSTRONG D, FORBES A, JEPPESEN P B, et al. Colon polyps in patients with short bowel syndrome before and after teduglutide: post hoc analysis of the STEPS study series[J]. Clin Nutr, 2020, 39(6): 1774-1777.

[13] YAZBECK R, HOWARTH G S, ABBOTT C A. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(2): 175-184.

[14] COMPHER C, LEVINSON K B, CAMBOR C L, et al. A patient with parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome and cardiovascular disease with 4-year exposure to teduglutide [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(5): 725-729.

[15] NAKAMURA S, WADA M, MIZUSHIMA T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of teduglutide in adult Japanese patients with short bowel syndrome and intestinal failure: two phase III studies with an extension[J]. Surg Today, 2023, 53(3): 347-359.

(收稿日期:2024-06-03 修回日期:2024-07-18)

(上接第 1271 页)

[19] WANG F, QIN S K, LOU F, et al. Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis from 12 cancer centers in China[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(S15): e15130.

[20] LI C H, BHATTI S A, YING J. Immune checkpoint inhibitors-associated cardiotoxicity[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1145.

[21] KUROKAWA K, MITSUISHI Y, SHIMADA N, et al. Association between the efficacy and immune-related adverse events of pembrolizumab and chemotherapy in non-small cell lung cancer patients: a retrospective study [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):

1047.

[22] BRUMBERGER Z L, BRANCH M E, KLEIN M W, et al. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors[J]. Cardiooncology, 2022, 8(1): 3.

[23] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会,中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组,中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会,等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1027-1038.

(收稿日期:2024-05-08 修回日期:2024-07-08)