

# 基于美国 FAERS 数据库的 7 种他汀类药物相关药品不良事件信号挖掘<sup>△</sup>

黄格日勒<sup>1,2\*</sup>, 栗玉杰<sup>2</sup>, 古世龙<sup>1,2</sup>, 郭浩<sup>1,2#</sup> (1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古自治区人民医院药学处, 呼和浩特 010017)

中图分类号 R972<sup>+</sup>.6; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0236-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.022



**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), 挖掘和分析他汀类药物与肝功能异常、肌病和糖尿病等药品不良事件 (ADE) 的关联性, 为临床安全用药提供参考。方法: 收集 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度的 7 种他汀类药物 (阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀) 相关肝功能异常、肌病和糖尿病的报告, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 和贝叶斯置信区间传播神经网络法 (BCPNN) 检测他汀类药物的风险信号。结果: 共检索到他汀类药物相关肝功能异常、肌病和糖尿病的报告 74 334 例, 其中肝功能异常的 ADE 报告 6 737 例, 肌病的 ADE 报告 53 678 例, 糖尿病的报告 13 919 例。在导致丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高方面, 氟伐他汀的风险信号均最高 (PRR 分别为 18.85、20.87、32.88); 在导致肌痛方面, 匹伐他汀的风险信号最高 (PRR=24.06); 在导致横纹肌溶解和肌炎方面, 辛伐他汀的风险信号均最高 (PRR 分别为 60.41、39.67); 在导致糖尿病方面, 阿托伐他汀的风险信号最高 (PRR=109.16); 在导致糖化血红蛋白升高方面, 匹伐他汀的风险信号最高 (PRR=6.17)。结论: 基于真实世界数据, 不同他汀类药物在肝功能异常、肌病和糖尿病相关 ADE 方面存在较大差异, 其中, 氟伐他汀导致肝功能异常的发生率较高, 辛伐他汀和阿托伐他汀导致肌病的发生率较高, 阿托伐他汀导致糖尿病的发生率较高。

**关键词** 他汀类药物; 药品不良事件; 肝功能异常; 肌病; 糖尿病; FAERS 数据库

## Signal Mining of Adverse Drug Events Related to 7 Kinds of Statins Based on the U. S. FAERS Database<sup>△</sup>

HUANG Gerile<sup>1,2</sup>, LI Yujie<sup>2</sup>, GU Shilong<sup>1,2</sup>, GUO Hao<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 2. Dept. of Pharmacy, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to mine and analyze the correlation between statins and adverse drug events (ADE) such as abnormal liver function, myopathy and diabetes, and to provide references for clinical medication safety. **METHODS:** ADE reports of abnormal liver function, myopathy and diabetes related to 7 kinds of statins (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pivalastatin, fluvastatin, lovastatin and pravastatin) from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2025 were collected from the FAERS database, report odds ratio (ROR) method, proportional reporting ratio (PRR) method and Bayesian confidence interval propagation neural network (BCPNN) method were used to detect the risk signals of statins. **RESULTS:** A total of 74 334 ADE reports of abnormal liver function, myopathy and diabetes related to statins were retrieved, including 6 737 ADE reports of abnormal liver function, 53 678 ADE reports of myopathy and 13 919 ADE reports of diabetes. In terms of elevating alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyltransferase, fluvastatin showed the highest risk signals (PRR were 18.85, 20.87 and 32.88, respectively). In terms of causing myalgia, pitavastatin showed the highest risk signal (PRR=24.06). In terms of causing rhabdomyolysis and myositis, simvastatin showed the highest risk signals (PRR were 60.41 and 39.67, respectively). In terms of causing diabetes, atorvastatin showed the highest risk signal (PRR=109.16). In terms of elevating glycated hemoglobin, pitavastatin showed the highest risk signal (PRR=6.17). **CONCLUSIONS:** Base on real-world data, there are significant differences between different statins in causing abnormal liver function, myopathy and diabetes related ADE, among which fluvastatin shows a higher incidence of abnormal liver function, simvastatin and atorvastatin show higher incidences of myopathy, and atorvastatin shows higher incidence of diabetes.

**KEYWORDS** Statins; Adverse drug events; Abnormal liver function; Myopathy; Diabetes; The FAERS database

△ 基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委公立医院科研联合基金科技项目 (No. 2024GLLH0125)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 15848729010@163.com

# 通信作者: 主任药师, 博士, 硕士生导师。研究方向: 临床药学。E-mail: guohao19870323@yeah.net

大量研究表明,他汀类药物具有调脂、抗炎和稳定斑块等作用,作为治疗外周动脉硬化性疾病、心脑血管疾病等的一线药物,在临床治疗中不仅可降低心肌梗死率,还能有效防止脑卒中和心血管事件的发生,从而降低心血管疾病患者的死亡率,因此,各国指南均推荐他汀类药物作为心血管疾病一级预防和二级预防的基本用药<sup>[1-2]</sup>。文献报道,美国使用他汀类药物的人数从2012—2013年的3700万增至2018—2019年的9200万<sup>[3]</sup>。临床上常用的他汀类药物有阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀。鉴于他汀类药物在全球范围内的广泛使用和长期用药特点,即使是罕见的不良反应也可能对大量人群产生显著影响,目前其主要的不良反应主要集中在肌肉毒性(如肌痛、肌无力、横纹肌溶解等)和肝功能异常等方面<sup>[4]</sup>。研究表明,1%~2%的使用他汀类药物的患者会出现氨基转移酶水平升高,甚至>3倍正常值上限<sup>[5]</sup>;10%~15%的患者可能出现不同程度的肌肉疼痛等不良反应<sup>[6]</sup>。一项Meta分析结果表明,他汀类药物还可能使新发糖尿病的风险增加约12%<sup>[7]</sup>。然而,目前尚缺乏不同他汀类药物在上述不良反应方面信号强度差异的比较研究。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库是挖掘新发或罕见药品不良事件(adverse drug event, ADE)的有力工具,其数据集庞大且对公众免费开放,常被用于药物警戒研究,以检测与ADE相关的信号<sup>[8-10]</sup>。随着对安全用药的需求增加,利用现有技术从数据库中挖掘潜在的药品风险信号具有重要意义。基于此,本研究基于FAERS数据库,围绕上述7种常用他汀类药物,开展与肝功能异常、肌病及糖尿病等ADE相关的信号挖掘分析,探讨其在真实世界中的安全性特征,为临床合理用药提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

FAERS数据库自2004年开始对外公开(每季度更新1次),并同时提供2种格式(ASCII数据包与XML数据包)的数据以供下载,本研究选择ASCII数据包进行分析。每季度的ASCII数据包包含7个子文件,分别为患者人口统计和管理信息(DEMO)、不良事件编码(REAC)、药物/生物信息(DRUG)、患者结局(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗开始和结束日期(THER)以及诊断/适应症(INDI)<sup>[11-12]</sup>。提取阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀7种他汀类药物自2004年第1季度至2025年第1季度的ASCII数据包中引起肝功能异常、肌病和糖尿病相关ADE数据,限制目标药物的通用名为“atorvastatin”“rosuvastatin”“simvastatin”“pravastatin”“pitavastatin”“lovastatin”和“fluvastatin”,导入SAS 9.4软件中进行数据清理与分析。

### 1.2 数据处理

由于FAERS数据库收集数据采用的是自发呈报,存在一些重复报告或者已被撤回/删除的报告,因此,美国FDA官方指导文件给出了相应数据去重的规则及需要删除报告的列表,本研究严格按照美国FDA官网指导文件进行数据清理。数据清理的规则:首先,根据美国FDA推荐的去除重复报告的方法进行去重,选取DEMO表的唯一编号(PRIMARYID)、案件的编号(CASEID)和FDA接受案件的日期(FDA\_DTFDA)

字段,按照CASEID、FDA\_DT以及PRIMARYID排序,对具有相同CASEID的报告,保留FDA\_DT值最大的;对于CASEID和FDA\_DT均相同的,保留PRIMARYID值最大的。其次,自2019年第1季度后,每季度的数据包中均存在删除报告列表,在数据去重后,根据删除报告列表中的CASEID进行剔除报告<sup>[13]</sup>。数据去重依据2004年第1季度下载的ASCII数据包中ASC\_NTS.DOC文件第11页,删除报告依据2019年第1季度下载的ASCII数据包中FAQS.PDF文件第10页。

根据《国际医学用语词典》(Med DRA) 27.0版的首选术语(PT)、系统器官分类(SOC)对纳入的ADE进行分类统计。检索FAERS数据库的REAC和DEMO文件,获取由医务人员(包括MD Physician、PH Pharmacist、HP Health professional、OT Other health-professional)和消费者上报的ADE报告。将ADE报告中的药品名称(DRUGNAME)手动标准化为药品通用名,并进行排序,列出与ADE相关的最常见药物,并按世界卫生组织解剖学治疗学及化学分类系统(ATC)代码分类。

### 1.3 信号挖掘方法

采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN),对7种药物的ADE信号进行挖掘。ROR法计算简单,能消除大量偏倚,灵敏度高,但特异性较低,容易出现假阳性;PRR法可用于估计相对风险,但也容易出现假阳性信号;BCPNN法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构,结果更稳定、特异性更高<sup>[14]</sup>。为减少假阳性信号的产生,将3种计算方法结合,当3种方法的结果均为阳性时,判断该信号为ADE阳性信号,以降低单一算法导致的结果偏倚。根据比例失衡法四格表和PT对应的报告数计算相应的ROR、PRR、 $\chi^2$ 值和95%CI下限,统计信号数<sup>[15]</sup>。ROR、PRR、信息成分(IC)值越大,说明信号越强,药物与不良事件之间的统计学关系越强<sup>[16]</sup>。分析7种药物相关肝功能异常、肌病和糖尿病ADE报告的基本情况,探讨其不同点,使用Excel软件对查询的结果进行分析整理,并绘制相关图表。

## 2 结果

### 2.1 数据提取结果

在FAERS数据库中经过检索、去重、检测后,提取到74334例他汀类药物相关ADE报告,最后得到6737例他汀类药物相关肝功能异常的ADE报告,其中阿托伐他汀3318例,瑞舒伐他汀1203例,普伐他汀154例,氟伐他汀565例,洛伐他汀39例,辛伐他汀1300例,匹伐他汀158例;得到53678例他汀类药物相关肌病的ADE报告,其中阿托伐他汀22549例,瑞舒伐他汀13170例,普伐他汀2062例,氟伐他汀707例,洛伐他汀541例,辛伐他汀13955例,匹伐他汀694例;得到13919例他汀类药物相关糖尿病的ADE报告,其中阿托伐他汀12216例,瑞舒伐他汀1407例,普伐他汀45例,氟伐他汀10例,洛伐他汀0例,辛伐他汀228例,匹伐他汀13例。女性患者的ADE报告为34785例,高于男性患者的31130例,提示女性患者使用他汀类药物的过程中可能更易发生或更倾向于上报ADE。尤其是在阿托伐他汀的糖尿病相关ADE中,女性患者(7169例)显著多于男性患者(534例),可能与女性在代谢能力、体脂分布、激素水平等方面的生理特征相关,也可能受主观不适感受及报告意愿影响。ADE报告

中, ≥65 岁人群最多 (26 567 例), 其次为 45 ~ <65 岁人群 (23 527 例), 提示中老年人群使用他汀类药物时发生 ADE 的风险较高, 或该人群为主要使用群体。尤其是在横纹肌溶解、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 升高等严重 ADE 中, ≥65 岁人群占比

更高。例如, 阿托伐他汀相关横纹肌溶解中, ≥65 岁患者有 1 715 例, 占 49.65%; 瑞舒伐他汀相关肌炎中, ≥65 岁患者占 47.14%。这可能与老年患者常伴有肝肾功能降低、基础疾病较多、联合用药复杂有关, 从而增加了 ADE 发生的可能性, 见表 1。

表 1 7 种他汀类药物的肝功能异常、肌病和糖尿病相关 ADE 报告中患者的性别、年龄分布

药品	事件	ADE 报告/例	性别/例			年龄/例					
			男性	女性	未知	<18 岁	18~<45 岁	45~<65 岁	≥65 岁	未知	
阿托伐他汀 (n=38 083)	糖化血红蛋白 (HbA <sub>1c</sub> ) 升高	177	88	78	11	0	11	65	60	41	
	糖尿病	11 236	534	7 169	3 533	1	498	4 389	1 328	5 020	
	葡萄糖升高	798	294	474	30	1	27	341	223	206	
	空腹血糖受损	5	3	2	0	0	1	2	1	1	
	肌痛	9 241	4 146	4 367	728	18	316	2 621	3 141	3 145	
	横纹肌溶解	3 454	1 923	1 151	380	3	137	962	1 715	637	
	肌无力	2 947	1 316	1 446	185	2	96	789	1 186	874	
	肌痉挛	3 575	1 987	1 390	198	4	104	979	1 161	1 327	
	肌炎	556	292	217	47	0	21	163	270	102	
	肌肉萎缩	682	383	251	48	0	15	165	252	250	
	肌酸磷酸激酶升高	2 094	1 237	689	168	5	99	637	843	510	
	丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高	907	400	449	58	2	45	303	408	149	
	天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高	788	351	399	38	0	34	263	365	126	
	GGT 升高	474	200	247	27	0	18	139	231	86	
	血胆红素升高	290	127	150	13	0	13	86	153	38	
	血碱性磷酸酶升高	361	119	229	13	0	13	89	205	54	
	肝功能异常	498	242	227	29	4	18	167	249	60	
	瑞舒伐他汀 (n=15 780)	HbA <sub>1c</sub> 升高	120	67	48	5	0	2	55	28	35
		糖尿病	1 287	409	473	405	0	35	366	237	649
		葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—
空腹血糖受损		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肌痛		5 130	2 195	2 632	303	2	239	1 803	1 818	1 268	
横纹肌溶解		2 539	1 305	960	274	14	130	601	1 222	572	
肌无力		1 554	639	835	80	0	47	474	683	350	
肌痉挛		2 348	761	1 444	143	1	53	683	913	698	
肌炎		210	105	88	17	0	17	62	99	32	
肌肉萎缩		209	119	76	14	0	3	76	71	59	
肌酸磷酸激酶升高		1 180	694	424	62	0	91	416	455	218	
ALT 升高		466	217	226	23	1	31	178	183	73	
AST 升高		380	186	176	18	1	29	145	155	50	
GGT 升高		117	51	61	5	1	4	72	30	10	
血胆红素升高		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
血碱性磷酸酶升高		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝功能异常		240	146	86	8	1	13	91	113	22	
辛伐他汀 (n=15 483)		HbA <sub>1c</sub> 升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		糖尿病	228	134	80	14	0	12	89	72	55
		葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	空腹血糖受损	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	肌痛	4 769	2 387	2 041	341	12	224	1 623	1 752	1 158	
	横纹肌溶解	3 731	2 255	1 196	280	9	111	996	1 978	637	
	肌无力	1 572	757	731	84	2	37	516	701	316	
	肌痉挛	1 429	653	688	88	1	61	441	541	385	
	肌炎	522	300	194	28	1	30	177	247	67	
	肌肉萎缩	351	221	112	18	0	3	136	132	80	
	肌酸磷酸激酶升高	1 581	962	534	85	7	82	505	752	235	
	ALT 升高	484	268	194	22	0	31	155	255	43	
	AST 升高	342	187	142	13	0	29	112	168	33	
	GGT 升高	99	50	43	6	0	4	37	45	13	
	血胆红素升高	124	79	42	3	0	3	35	74	12	
	血碱性磷酸酶升高	126	62	59	5	0	5	38	73	10	
	肝功能异常	125	65	50	10	1	13	32	65	14	
	氟伐他汀 (n=1 282)	HbA <sub>1c</sub> 升高	10	4	6	0	0	0	3	4	3
		糖尿病	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—
空腹血糖受损		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肌痛		232	124	98	10	0	10	74	87	61	
横纹肌溶解		119	57	57	5	0	5	30	62	22	
肌无力		79	41	36	2	0	4	23	40	12	
肌痉挛		65	29	33	3	0	6	15	19	25	
肌炎		16	10	6	0	0	0	7	6	3	

续表 1

药品	事件	ADE 报告/例	性别/例			年龄/例					
			男性	女性	未知	<18 岁	18~<45 岁	45~<65 岁	≥65 岁	未知	
洛伐他汀 (n=580)	肌肉萎缩	16	10	6	0	0	1	4	6	5	
	血肌酸磷酸激酶升高	180	109	66	5	0	11	61	76	32	
	ALT 升高	146	49	95	2	0	8	47	73	18	
	AST 升高	140	50	88	2	0	7	43	74	16	
	GGT 升高	94	35	58	1	0	2	32	43	17	
	血胆红素升高	51	15	36	0	0	1	16	29	5	
	血碱性磷酸酶升高	76	18	57	1	0	2	24	42	8	
	肝功能异常	58	20	37	1	0	5	22	22	9	
	HbA <sub>1c</sub> 升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	糖尿病	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	空腹血糖受损	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	肌痛	208	84	102	22	2	3	53	66	84	
	横纹肌溶解	124	57	50	17	2	2	26	64	30	
	肌无力	62	26	34	2	1	2	17	24	18	
	肌痉挛	82	27	49	6	1	4	22	15	40	
	肌炎	16	6	3	7	0	0	3	5	8	
	肌肉萎缩	10	4	6	0	0	0	4	4	2	
	血肌酸磷酸激酶升高	39	33	5	1	0	6	14	14	5	
	ALT 升高	17	13	4	0	0	4	7	5	1	
AST 升高	17	12	5	0	0	4	7	5	1		
GGT 升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
血胆红素升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
血碱性磷酸酶升高	5	3	2	0	0	1	2	1	1		
肝功能异常	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
普伐他汀 (n=2 261)	HbA <sub>1c</sub> 升高	16	9	7	0	0	0	10	3	3	
	糖尿病	29	8	21	0	5	3	12	0	9	
	葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	空腹血糖受损	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	肌痛	962	455	426	81	1	21	291	328	321	
	横纹肌溶解	259	167	69	23	0	24	70	123	42	
	肌无力	222	93	114	15	0	1	73	101	47	
	肌痉挛	327	113	193	21	1	7	95	124	100	
	肌炎	48	31	16	1	0	3	13	26	6	
	肌肉萎缩	48	19	26	3	0	1	20	17	10	
	血肌酸磷酸激酶升高	196	135	36	25	0	15	66	66	49	
	ALT 升高	68	35	31	2	0	4	25	30	9	
	AST 升高	59	36	23	0	0	4	21	29	5	
	GGT 升高	27	9	18	0	0	0	7	16	4	
	血胆红素升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	血碱性磷酸酶升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	肝功能异常	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	匹伐他汀 (n=865)	HbA <sub>1c</sub> 升高	13	7	1	5	0	0	2	4	7
		糖尿病	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		葡萄糖升高	—	—	—	—	—	—	—	—	—
空腹血糖受损		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肌痛		348	71	108	169	0	2	55	83	208	
横纹肌溶解		75	42	29	4	0	6	21	39	9	
肌无力		67	19	19	29	0	0	15	19	33	
肌痉挛		129	22	48	59	0	1	30	23	75	
肌炎		4	2	1	1	0	0	1	1	2	
肌肉萎缩		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
血肌酸磷酸激酶升高		71	37	16	18	0	5	20	21	25	
ALT 升高		44	18	20	6	0	3	14	20	7	
AST 升高		51	23	22	6	0	5	16	21	9	
GGT 升高		20	9	10	1	0	0	7	11	2	
血胆红素升高		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
血碱性磷酸酶升高		17	5	10	2	0	3	4	8	2	
肝功能异常		26	13	12	1	0	1	9	15	1	

注：“—”表示没有数据。

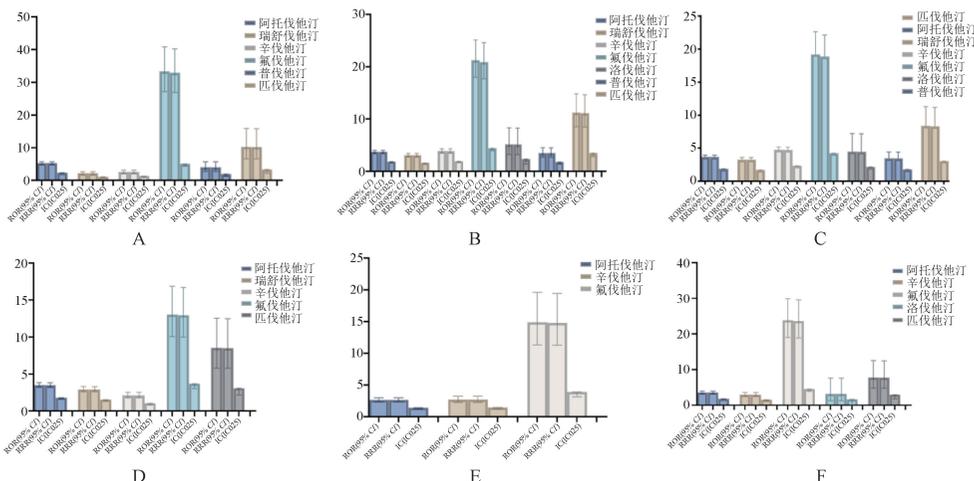
## 2.2 肝功能异常相关 ADE 信号检测结果

他汀类药物导致肝功能异常相关 ADE 中,阿托伐他汀的报告数最多(3 318 例),其次为辛伐他汀(1 300 例)。其中,ALT 升高方面,阿托伐他汀的报告数最多(907 例),风险信号

强度(PRR 值)由高至低排序为氟伐他汀(18.85)>匹伐他汀(8.32)>辛伐他汀(4.72)>洛伐他汀(4.46)>阿托伐他汀(3.70)>普伐他汀(3.47)>瑞舒伐他汀(3.28);AST 升高方面,阿托伐他汀的报告数最多(788 例),风险信号强度(PRR 值)

由高至低排序为氟伐他汀(20.87)>匹伐他汀(11.14)>洛伐他汀(5.15)>辛伐他汀(3.85)>阿托伐他汀(3.71)>普伐他汀(3.48)>瑞舒伐他汀(3.09);GGT 升高方面,阿托伐他汀的报

告数最多(474 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为氟伐他汀(32.88)>匹伐他汀(10.23)>阿托伐他汀(5.26)>普伐他汀(4.00)>辛伐他汀(2.60)>瑞舒伐他汀(2.22),见图 1。



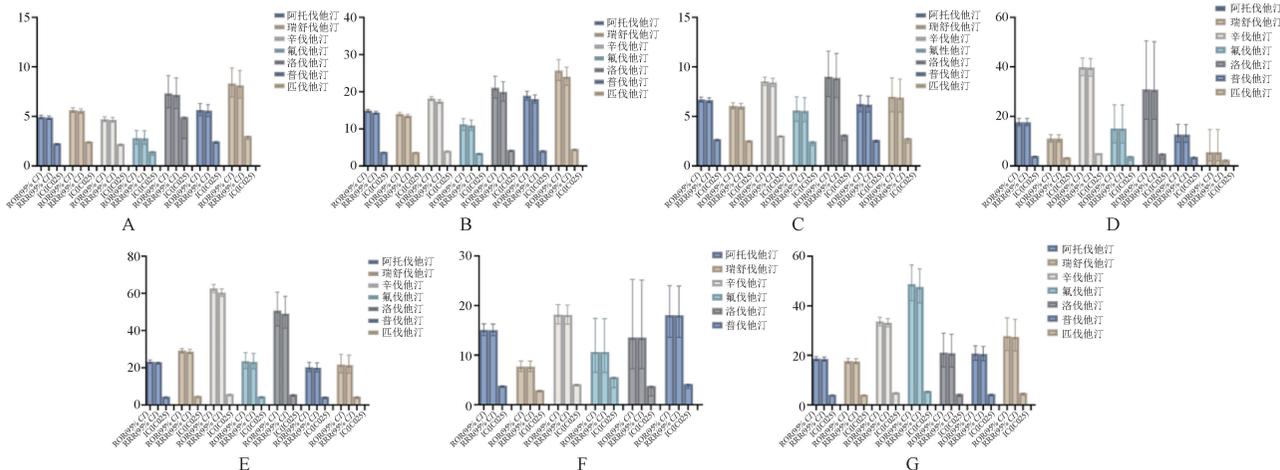
A. GGT 升高;B. AST 升高;C. ALT 升高;D. 肝功能异常;E. 血胆红素升高;F. 血碱性磷酸酶升高。

图 1 他汀类药物的肝功能异常相关 ADE 信号检测结果

### 2.3 肌病相关 ADE 信号检测结果

他汀类药物的肌病相关 ADE 中,阿托伐他汀的报告数最多(22 549 例),其次为辛伐他汀(13 955 例)。其中,肌痛方面,阿托伐他汀的报告数最多(9 241 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为匹伐他汀(24.06)>洛伐他汀(19.92)>普伐他汀(17.99)>辛伐他汀(17.36)>阿托伐他汀(14.38)>瑞舒伐他汀(13.52)>氟伐他汀(10.91);横纹肌溶解方面,辛伐他汀的报告

数最多(3 731 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为辛伐他汀(60.41)>洛伐他汀(49.14)>瑞舒伐他汀(28.68)>氟伐他汀(23.15)>阿托伐他汀(23.00)>匹伐他汀(21.39)>普伐他汀(20.02);肌炎方面,阿托伐他汀的报告数最多(556 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为辛伐他汀(39.67)>洛伐他汀(30.78)>普伐他汀(18.02)>阿托伐他汀(17.60)>氟伐他汀(15.11)>瑞舒伐他汀(11.05)>匹伐他汀(5.54),见图 2。



A. 肌痉挛;B. 肌痛;C. 肌无力;D. 肌炎;E. 横纹肌溶解;F. 肌肉萎缩;G. 血肌酸磷酸激酶升高。

图 2 他汀类药物的肌病相关 ADE 信号检测结果

### 2.4 糖尿病相关 ADE 信号检测结果

他汀类药物的糖尿病相关 ADE 中,阿托伐他汀的报告数最多(12 216 例),其次为瑞舒伐他汀(1 407 例)。其中,糖尿病方面,阿托伐他汀的报告数最多(11 236 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为阿托伐他汀(109.16)>瑞舒伐他汀(8.80)>普伐他汀(1.62)>辛伐他汀(1.24);HbA<sub>1c</sub> 升高方面,阿托伐他汀的报告数最多(177 例),风险信号强度(PRR 值)由高至低排序为匹伐他汀(6.17)>氟伐他汀

(3.23)>瑞舒伐他汀(2.12)>普伐他汀(2.05)>阿托伐他汀(1.80),见表 2。

### 3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库,系统分析了 7 种常用他汀类药物与肝功能异常、肌病和糖尿病相关 ADE 之间的关联性,结果显示,他汀类药物在真实世界使用中与多种 ADE 呈现较强的风险信号。高鹤等<sup>[17]</sup>采用 ROR 法和 BCPNN 法对他汀类药物的不良反应信号进行分析,新发现他汀类药物部分共性不良

表2 他汀类药物的糖尿病相关 ADE 信号检测结果

药品	检测值	HbA <sub>1c</sub> 升高	糖尿病	血糖升高	空腹血糖受损
阿托伐他汀	ROR (95% CI)	1.80 (1.55~2.08)	113.87 (111.18~116.63)	1.03 (0.96~1.11)	4.14 (1.71~10.03)
	PRR (95% CI)	1.80 (1.55~2.08)	109.16 (106.65~111.73)	1.03 (0.96~1.11)	4.14 (1.71~10.03)
	IC (IC025)	0.84 (0.62)	6.20 (6.16)	0.05 (-0.06)	2.03 (0.24)
瑞舒伐他汀	ROR (95% CI)	2.12 (1.77~2.53)	8.84 (8.19~9.53)	—	—
	PRR (95% CI)	2.12 (1.77~2.53)	8.80 (8.16~9.49)	—	—
	IC (IC025)	1.08 (0.80)	3.11 (2.98)	—	—
辛伐他汀	ROR (95% CI)	—	1.24 (1.07~1.45)	—	—
	PRR (95% CI)	—	1.24 (1.06~1.45)	—	—
	IC (IC025)	—	0.31 (0.08)	—	—
氟伐他汀	ROR (95% CI)	3.24 (1.74~6.02)	—	—	—
	PRR (95% CI)	3.23 (1.74~6.00)	—	—	—
	IC (IC025)	1.69 (0.56)	—	—	—
洛伐他汀	ROR (95% CI)	—	—	—	—
	PRR (95% CI)	—	—	—	—
	IC (IC025)	—	—	—	—
普伐他汀	ROR (95% CI)	2.05 (1.26~3.35)	1.63 (1.19~2.22)	—	—
	PRR (95% CI)	2.05 (1.26~3.34)	1.62 (1.19~2.21)	—	—
	IC (IC025)	1.03 (0.25)	0.70 (0.23)	—	—
匹伐他汀	ROR (95% CI)	6.18 (3.59~10.66)	—	—	—
	PRR (95% CI)	6.17 (3.58~10.62)	—	—	—
	IC (IC025)	2.62 (1.40)	—	—	—

注：“—”表示没有数据。

反应(>4种他汀类药物存在的新发不良反应)12种,且他汀类药物与新发糖尿病之间存在较强的关联性。但该研究只关注了他汀类药物的新发不良反应,并未挖掘他汀类药物的肝功能异常和肌病相关不良反应。

在肝功能异常方面,氟伐他汀相关的信号强度最为显著,尤其是在ALT、AST及GGT升高等指标上均表现出高ROR、PRR及IC值,提示该药可能具有较高的肝毒性风险,可能与脂溶性越强的药物对肝脏具有较高的选择性,容易扩散进入肝细胞内扰乱肝脏的代谢,进而影响脂代谢有关<sup>[18]</sup>;而阿托伐他汀和辛伐他汀虽报告数量多,但信号强度略低,或与其使用人群基数更大有关。此外,部分他汀类药物(如瑞舒伐他汀和匹伐他汀)在GGT和碱性磷酸酶升高方面也显示出较强信号,提示其可能引发胆汁淤积型肝损伤的潜在风险。本研究结果显示,普伐他汀较其他他汀类药物具有更低的肝毒性,主要得益于其代谢途径不依赖于CYP酶系统,与其他药物几乎没有相互作用,并且还有较强的亲水性特征<sup>[19]</sup>。因此,对于肝功能异常患者(如合并脂肪肝、ALT升高),应避免使用氟伐他汀,可优先考虑普伐他汀或瑞舒伐他汀;并且在初始阶段,建议每月监测1次ALT、AST水平。

药物诱导的肌肉不良反应是指各种药物对肌肉组织和细胞造成的损害,包括肌痛、肌病、肌炎、肌坏死和横纹肌溶解等病症<sup>[20]</sup>。在肌病方面,阿托伐他汀、辛伐他汀和瑞舒伐他汀的ADE报告数显著高于其他品种,尤其是辛伐他汀在横纹肌溶解方面的PRR值及IC值最高,提示其对肌肉组织的潜在毒性风险较大。其原因可能是亲脂性他汀类药物(辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀)会增加肌毒性,与亲水性他汀类药物(瑞舒伐他汀、普伐他汀)相比,亲脂性他汀类药物能够以非选择性方式扩散穿过肝外组织的细胞膜<sup>[21]</sup>。研究发现,亲脂性他汀类药物与他汀类药物相关肌肉症状风险增加相关;与亲水性他汀类药物相比,亲脂性他汀类药物涉及的药物相互作用较高,因此其发生相关肌病不良反应增加<sup>[22-23]</sup>。这与本研究结果一致。此外,洛伐他汀、氟伐他汀等相对使用较少的药物,在肌病方面的ROR值也不容忽视,提示即便是使用频率低的药物亦可能产生严重ADE。因此,对于肌肉疾病高风险患

者(如老年人、甲状腺功能异常、联合应用CYP3A4抑制剂),应避免使用辛伐他汀、洛伐他汀,可选择普伐他汀或瑞舒伐他汀,必要时可加用还原型辅酶Q<sub>10</sub>预防肌毒性。

糖尿病异常方面,阿托伐他汀的信号最强,其ROR、PRR及IC值均远高于其他他汀类药物,显示其可能与新发糖尿病风险显著相关。瑞舒伐他汀亦表现出中等强度的糖尿病和HbA<sub>1c</sub>升高信号,而匹伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀虽报告数量较少,但部分亦显示出阳性信号。这可能与药物的调脂强度有关,匹伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀属于中低强度的调节血脂药,临床应用相对较少,所以其ADE相对较少。文献报道,他汀类药物引起血糖异常主要是通过影响脂代谢和糖代谢,进而干扰胰岛素的功能<sup>[24]</sup>。目前,他汀类药物影响血糖水平的机制仍不完全清楚,但出现了2个主要假设,第一个认为其对胰岛β细胞有直接影响;第二个则认为是葡萄糖代谢中的胰腺外干扰,他汀类药物可能通过损害β细胞功能促进糖尿病<sup>[25-26]</sup>。研究表明,与水溶性他汀类药物相比,脂溶性他汀类药物可增加新发糖尿病或加重糖尿病的发生风险<sup>[27]</sup>,该结果与本研究得到的信号值一致。值得注意的是,部分他汀类药物在我国的使用剂量已超过药品说明书推荐上限,提示长期、大剂量使用可能是ADE风险升高的原因之一。故对于糖尿病或糖耐量异常患者,应慎用阿托伐他汀和瑞舒伐他汀,可考虑使用匹伐他汀、普伐他汀等对血糖影响较小的药物;对于新发糖尿病高风险人群(如肥胖、代谢综合征),应监测HbA<sub>1c</sub>水平。本研究结果显示,导致HbA<sub>1c</sub>升高方面,匹伐他汀的风险信号最高(PRR=6.17),与大部分研究结论并不一样,可能是由于本研究所用数据来自自发呈报的数据库,该系统本身存在固有局限性。正因为匹伐他汀被宣传为“对血糖友好”,所以当服用该药的患者(很多本身就是高血糖风险人群)出现HbA<sub>1c</sub>升高时,医师和患者会感到意外,并更倾向于将这一事件归因于药物,从而进行上报;反之亦然,对于阿托伐他汀等已知对血糖有影响的药物,HbA<sub>1c</sub>升高可能被视为“预期之中”的ADE,反而被低估和少报。这种报告行为的差异,会人为地抬高匹伐他汀的PRR值,使其看起来风险“最高”。

从人群特征来看,ADE报告中以女性及中老年人群为主,

可能与该类人群代谢能力较弱,并发症多或联合用药复杂有关,也提示临床在为该类人群选择他汀类药物时应更加慎重。 $\geq 65$ 岁的老年患者使用他汀类药物时,建议常规监测肝酶、肌酶和血糖;对于合并多种慢性病的患者,应尽量避免使用药物间相互作用风险大的他汀类药物(如 CYP3A4 代谢药物)。

本研究的局限性:(1)单一数据库和信号挖掘方法可能存在一定的假阳性或假阴性。后续研究可考虑联合 FAERS、EudraVigilance、JADER 等国际数据库,并综合使用机器学习、自然语言处理、贝叶斯建模等新兴分析手段,提升信号检测的广度和准确性。(2)FAERS 数据库的报告主要来源于欧美地区,其人群的遗传背景、疾病谱、用药模式与我国存在差异。因此,未来应构建和利用基于我国患者真实世界数据的药品不良反应监测体系(ADR 监测系统、医院信息系统和药品不良反应报告数据库),以开展具有更高人群适用性的区域性的药物警戒研究。(3)FAERS 数据库作为自发呈报系统,存在报告随机性和数据完整性的缺陷,可能与实际结果发生偏差。具体表现为不同报告人员上报的 ADE 名称不同、信息完整度参差不齐,且存在漏报、重报等现象。患者真实世界数据仍需通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。(4)本研究使用的信号挖掘方法均基于比例失衡原理,无法调整潜在混杂因素(如年龄、性别、联合用药、基础疾病等)。未来可尝试引入多变量回归模型、倾向性评分匹配等方法,对数据进行深入建模分析,以提高因果推断的可信度。

综上所述,虽然他汀类药物在心血管疾病的预防和治疗中具有确切疗效,但其潜在的肝功能异常、肌肉毒性及血糖代谢不良等风险不容忽视。在临床用药过程中,医师应特别警惕氟伐他汀相关的肝功能异常,辛伐他汀、阿托伐他汀引起的肌病,以及阿托伐他汀诱发糖尿病的风险。

## 参考文献

[1] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.

[2] MILIONIS H, NTAIOS G, KOROMPOKI E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: a meta-analysis and critical overview [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(4): 377-384.

[3] MATYORI A, BROWN C P, ALI A, et al. Statins utilization trends and expenditures in the U. S. before and after the implementation of the 2013 ACC/AHA guidelines [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(6): 795-800.

[4] 陈锐, 王昊天, 张抒扬. 他汀类药物安全性研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2012, 27(2): 158-160.

[5] 刘玉, 钱志平. 警惕“他汀类药物”的肝毒性和肌毒性 [J]. *肝博士*, 2023(5): 44-45.

[6] 丁宗君. 他汀类药物治疗慢性肝病的临床应用及不良反应研究进展 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(3): 273-277.

[7] THAKKER D, NAIR S, PAGADA A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis [J]. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2016, 25(10): 1131-1149.

[8] WU Z Y, ZHOU P X, HE N, et al. Drug-induced torsades de pointes: Disproportionality analysis of the United States Food and

Drug Administration adverse event reporting system [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 966331.

[9] ZHOU C Z, PENG S K, LIN A Q, 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.

[10] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Curr Drug Saf*, 2019, 14(1): 21-26.

[11] 陈燕, 李冰, 刘霞, 等. 基于 FAERS 数据库对未成年人群哮喘不良事件药物警戒信号的挖掘 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(1): 28-36.

[12] 何雄, 马俊龙, 阳国平. 基于 FAERS 对靶向 HER2 抗体偶联药品不良反应/事件的分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(8): 915-920.

[13] 刘长青, 张乾, 谢万军, 等. 基于 FEARS 数据库研究利培酮不良反应信号 [J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(18): 3075-3081.

[14] 崔振桃, 成娟. 基于 FAERS 数据库的药物相关乙型肝炎病毒再激活信号挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(6): 640-649.

[15] 刘少华, 蒋王艳, 郭洁茹, 等. 基于美国 FAERS 数据库的卡格列净不良反应信号挖掘 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(13): 1365-1370.

[16] SHU Y M, HE X C, LIU Y X, et al. A real-world disproportionality analysis of Olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802.

[17] 高鸱, 程峰, 李浩. 基于 FAERS 数据库挖掘分析他汀类药物不良反应 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(22): 2383-2387.

[18] 李颖, 王远敏. 基于 FAERS 数据库的他汀类药物血糖相关不良反应事件信号挖掘 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(14): 1-5.

[19] BHARDWAJ S S, CHALASANI N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(3): 597-613, vii.

[20] ROSENSON R S, BAKER S K, JACOBSON T A, et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S58-S71.

[21] VINCI P, PANIZON E, TOSONI L M, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11687.

[22] THOMPSON P D, PANZA G, ZALESKI A, et al. Statin-associated side effects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(20): 2395-2410.

[23] IWERE R B, HEWITT J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 363-371.

[24] CARMENA R, BETTERIDGE D J. Diabetogenic action of statins: mechanisms [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(6): 23.

[25] WARD N C, WATTS G F, ECKEL R H. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328-350.

[26] PASEBAN M, BUTLER A E, SAHEBKAR A. Mechanisms of statin-induced new-onset diabetes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12551-12561.

[27] PARK Z H, JUSKA A, DYAKOV D, et al. Statin-associated incident diabetes: a literature review [J]. *Consult Pharm*, 2014, 29(5): 317-334.

(收稿日期:2025-09-01 修回日期:2025-11-03)