·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 数据库对拉替拉韦和多替拉韦的药物不良事件信号挖掘与分析

谷佳慧[1,2,3],赵建群[2,3],陈晴宇[1,2,3],曹艳丽[2,3],马银玲[1,2,3]*

(1 河北医科大学药学院,石家庄 050017;2 河北省人民医院药学部,石家庄 050051;
3 河北省临床药学重点实验室,石家庄 050051)

[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(FDA adverse event reporting system,FAERS)数据库挖掘拉替拉韦和多替拉韦的药物不良事件(adverse drug event,ADE)信号,为临床安全用药及合理选药提供参考。**方法**:提取 FAERS 数据库中拉替拉韦 2007 年第 4 季度至 2024 年第 4 季度、多替拉韦自 2013 年第 3 季度至 2024 年第 4 季度的 ADE 报告数据,采用报告比值比法(reporting odds ratio,ROR)和比例报告比法(proportional reporting ratio,PRR)进行数据挖掘。**结果**:排除各类损伤、中毒及操作并发症,各类手术及医疗操作,以及产品问题和社会问题等与药物无关的信号后,得到拉替拉韦相关的 ADE 报告有 4 136 例,有效信号为 288 个,涉及 23 个系统器官;多替拉韦相关的 ADE 报告有 2 119 例,有效信号为 165 个,涉及系统器官 22 个。拉替拉韦和多替拉韦差异较大的相关 ADE 信号主要集中在各类神经系统疾病、精神类疾病、感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、妊娠期、产褥期及围产期状况、各种先天性家族性遗传性疾病、眼器官疾病等方面,且多替拉韦在各类神经系统疾病和精神类疾病相关 ADE 具有更高风险,而拉替拉韦在其余疾病相关 ADE 具有更高风险。**结论**:研究发现拉替拉韦与多替拉韦在治疗获得性免疫缺陷综合征时的不良事件发生风险存在较大差异,可为临床个体化治疗提供参考。

[关键词] 拉替拉韦;多替拉韦;获得性免疫缺陷综合征;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;药物不良事件;信号挖掘

[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)11 - 1222 - 11

Signal mining and analysis of adverse drug events of raltegravir and dolutegravir based on the FAERS database

GU Jia-hui[1,2,3], ZHAO Jian-qun[2,3], CHEN Qing-yu[1,2,3], CAO Yan-li[2,3], MA Yin-ling[1,2,3]*

(1 *School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang* 050051, *China*; 3 *Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang* 050051, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To mine the adverse drug event (ADE) signals of raltegravir and dolutegravir based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, and provide references for clinical medication safety and rational drug selection. **Methods**: All ADE reports of raltegravir from the fourth quarter of 2007 to the fourth quarter of 2024 and dolutegravir from the third quarter of 2013 to the fourth quarter of 2024 in the FAERS database were mined using reporting odds ratio (ROR) and proportional report ratio (PRR). **Results**: After excluding all kinds of injuries, poisoning, and operation complications, as well as other unrelated signals such as all kinds of operations and medical operations, product problems and social problems, there were 4 136 ADE reports related to

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20241004);国家自然科学青年科学基金资助项目(82104288);河北省自然科学基金生物医药联合基金资助项目(H2020307043)

[作者简介] 谷佳慧,女,硕士,研究方向:临床药学。E-mail:17731174848@163.com。

[通讯作者] *马银玲,女,博士,硕士生导师,研究方向:药动学。E-mail:maling-shz@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.013

raltegravir, 288 effective signals were obtained, and the signals involved 23 system organs; there were 2 119 cases of dolutegravir-related ADE reports, 165 effective signals were mined, and 22 system organs were involved. The related ADE signals with significant differences between raltegravir and dolutegravir were mainly concentrated in nervous system disorders, psychiatric disorders, infections and infestations, blood and lymphatic system diseases, pregnancy, puerperium and perinatal conditions, congenital, familial and genetic diseases, and eye diseases, etc. Dolutegravir had a higher risk of ADEs in nervous system disorders and psychiatric disorders, while raltegravir had a higher risk in other disease-related ADEs. **Conclusion**: The study found that there is a significant difference in the risk of adverse events between raltegravir and dolutegravir in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome, which can provide references for individualized clinical treatment.

[**Key words**] raltegravir; dolutegravir; acquired immune deficiency syndrome; FDA adverse event reporting system; adverse drug event; signal mining

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)也称为艾滋病,是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染引起的致死性传染病[1]。截至2020年底,我国共有105.3万人感染HIV/AIDS,累计报告死亡35.1万人,艾滋病仍然是我国正在面临并且需要解决的重大公共卫生问题[2]。目前,治疗HIV的药物主要有逆转录酶抑制剂(如齐多夫定、利匹韦林)、蛋白酶抑制剂(如替拉那韦、利托那韦)、整合酶抑制剂(如拉替拉韦、多替拉韦)、融合抑制剂(如艾博韦泰)、CCR5辅助受体拮抗剂(如马拉韦罗)。HIV整合酶是除逆转录酶和蛋白酶抑制剂外,在HIV复制周期中第3种不可缺少的酶,它催化病毒复制过程中的整合环节,将HIV逆转录产物cDNA整合入宿主基因组中[3]。HIV整合酶抑制剂能够有效地阻断HIV复制,并且具有较高的选择性,药物治疗安全性高,是近年来抗HIV治疗药物研究领域的热点。

当前,美国FDA已正式批准拉替拉韦与多替拉韦作为临床使用的HIV整合酶抑制剂。拉替拉韦(raltegravir,RAL)是第一个被批准用于治疗HIV感染的整合酶抑制剂,2007年10月美国FDA批准用于与其他抗逆转录药物联合用药,用于HIV-1感染成人患者的治疗,并于2013年在中国上市[4]。多替拉韦(dolutegravir,DTG)是第2代HIV整合酶抑制剂,2013年8月美国FDA批准适用于与其他抗反转录病毒药物联合使用,用于治疗HIV-1,并于2015年在中国上市[4]。这2种药物在有效减少病毒载量、控制病毒复制以及延缓HIV疾病进展方面展现出显著优势。然而2种药物的安全性信息主要来自上市前临床研究,样本量小且无法获取罕见事件及迟发性不良反应。且拉替拉韦与多替拉韦在真实世界中的安全性具有差异性,两者均可能引起疲劳和头痛等常见不良反应,但拉替拉韦更易导致胃肠道不适、皮疹,甚至引发严重不良反应如横纹肌溶解和严重的皮肤和超敏反应,而多替拉韦则较少出现此类不良反应,更常引起失眠等神经系统相关不良反应[5-6]。因此本文通过对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)收集到的拉替拉韦和多替拉韦数据进行信号的挖掘和筛选,以真实世界数据可视化两药药物不良事件(adverse drug event,ADE)的类别及对比评估两者发生相关不良反应的风险,为临床安全用药及合理选药提供参考依据。

资料与方法

1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库。FAERS数据库是公开发布的数据库,收集了来自全球不同地区的医疗保健专家、制药企业、患者等自发上报的ADE报告。该数据库自2004年开始每季度进行一次数据的更新与扩充。

2 数据提取与处理

提取FAERS数据库中拉替拉韦自2007年第4季度至2024年第4季度、多替拉韦自2013年第3季度至2024年第4季度的ADE报告,根据人用药物注册技术要求国际协调会《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)24.1版中的系统器官分类(system organ classification,SOC)和首选术语(preferred term,PT)对ADE进行分类描述。整理收集不良反应报告中的药物信息、患者人口统计学信息等数据。

3 数据挖掘

本研究基于比例失衡法中的报告比值比(repor-

ted odds ratio,ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio,PRR)法进行信号挖掘,两者均展现出高灵敏度、低偏倚性、计算便捷以及高度一致性的显著优点[7]。其算法基于比例失衡法四格表(见表1)。ROR 法计算公式:$ROR = (a/c)/(b/d)$;$ROR95\%\ CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{(1/a+1/b+1/c+1/d)}}$。PRR 法计算公式:$PRR = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$;$\chi^2 = [(ad-bc)^2(a+b+c+d)]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$。检测阈值标准:报告数 $a \geq 3$;ROR 值 95% CI 下限 >1,提示有风险信号;PRR 法:$a \geq 3$;$PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 提示有风险信号。信号值数值越大,信号越强,表示目标药物与可疑 ADE 的关联性越紧密。

表 1 比例失衡法四格表

药物	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	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

结　果

1　不良事件报告病例的基本特征

提取得到与拉替拉韦、多替拉韦相关的 ADE 报告分别为 5 335 和 2 827 份。ADE 报告基本特征见表 2。拉替拉韦和多替拉韦的不良事件报告中,2 种药物报告的男性患者例数均稍多于女性患者;患者年龄以 18 ~ 65 岁为主;报告国家均主要集中于美国;二者的报告来源以消费者、医师、其他健康专家和药师为主;两者严重不良事件报告均以住院或住院时间延长为主,但拉替拉韦导致死亡、住院或住院时间延长及致残的不良事件占比较多替拉韦高。

表 2 拉替拉韦和多替拉韦 ADE 报告中患者基本情况

项目与亚类	拉替拉韦		多替拉韦	
	报告数/例	构成比/%	报告数/例	构成比/%
总报告例数	5 335	—	2 827	—
性别				
女性	2 028	38.01	603	21.33
男性	2 726	51.10	1 566	55.39
未知	581	10.89	658	23.28
年龄				
<18 岁	122	2.29	21	0.74
>85 岁	3	0.06	1	0.04
18 ~ 64.9 岁	2 780	52.11	1 136	40.18
65 ~ 85 岁	218	4.09	152	5.38
未知	2 212	41.46	1 517	53.66
报告来源				
消费者	1 825	34.21	1 334	47.19
卫生专业人员	201	3.77	210	7.43
律师	5	0.09	3	0.11
医师	1 568	29.39	608	21.51
其他健康专家	993	18.61	206	7.29
药师	500	9.37	393	13.90
未知	243	4.55	73	2.58
报告国家				
美国	3 012	56.46	1 578	55.82
法国	587	11.00	167	5.91
英国	404	7.57	180	6.37
日本	243	4.55	312	11.04
其他	1 089	20.41	590	20.87
结局/转归				
CA(先天畸形)	115	2.16	15	0.53
DE(死亡)	505	9.47	247	8.74
DS(残疾)	87	1.63	30	1.06
HO(住院)	1 106	20.73	497	17.58
LT(危及生命)	196	3.67	57	2.02
OT(其他)	1 344	25.19	809	28.62
RI(永久缺陷)	1	0.02	11	0.39
未知	1 981	37.13	1 161	41.07

2　ADE 报告信号

2.1　拉替拉韦与多替拉韦 ADE 信号累及的 PT 分布　为获取与拉替拉韦、多替拉韦更常见、更显著相关的信号,在排除各类损伤、中毒及操作并发症,各类手术及医疗操作,产品问题和社会问题等与药物无关的信号后[8],将两者挖掘到的有效信号分别按照报告频次和信号响应强度值进行降序排列,获得报告频次和信号响应强度值排前 30 名的 ADE 信号。其中,拉替拉韦在报告频次前 30 位中有 3 个 ADE 未在药品说明书中出现,在信号强度前 30 位的 ADE 中有 5 个新的可疑高风险信号。多替拉韦在报告频次前 30 位中有 4 个 ADE 未在药品说明书中出现,在信号强度前 30 位的 ADE 中有 6 个新的可疑高风险信号。两药具体表现见表 3 和表 4。

表 3 拉替拉韦 ADE 频次和信号强度排列前 30 位的 PT 分布

序号	不良反应报告例数排序		信号强度排序			
	PT	例数/例	PT	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)	例数/例
1	抑郁	123	CD4/CD8 比率降低	687.86(16 488.42)	689.34(462.03～1 028.5)	28
2	皮疹	118	免疫重建炎性综合征相关卡波西肉瘤	257(960.89)	257.08(93.65～705.74)	4
3	药物相互作用	111	泄殖腔外翻[a]	227.8(642.37)	227.85(71.27～728.42)	3
4	吞咽困难[a]	104	进行性眼外肌麻痹[a]	208.81(1 181.83)	208.91(92～474.38)	6
5	病原体耐药	89	CD8 淋巴细胞升高	205.39(581.59)	205.44(64.45～654.83)	3
6	贫血	83	耐药突变	198.87(939.64)	198.95(81.1～488.03)	5
7	耐药	82	半脊椎畸形	182.71(1 212)	182.81(85.75～389.74)	7
8	早产儿	82	HIV 相关性神经认知障碍	177.71(674.19)	177.77(65.35～483.6)	4
9	失眠	76	膀胱发育不全[a]	167.05(476.13)	167.09(52.69～529.89)	3
10	肌痛	73	病毒负荷异常	131.54(502.36)	131.58(48.62～356.04)	4
11	病毒学失败	72	先天性肺动脉瓣疾病	124.05(355.61)	124.08(39.35～391.24)	3
12	血肌酸磷酸激酶升高	67	先天性胃肠道疾病	121.64(348.78)	121.67(38.6～383.52)	3
13	体重增加	63	病毒载量降低	121.05(462.83)	121.09(44.8～327.27)	4
14	分娩提前	62	胎儿生长异常	120.18(459.53)	120.22(44.49～324.88)	4
15	谷丙转氨酶升高	61	先天性生殖器畸形	110.63(423.34)	110.66(41～298.73)	4
16	谷草转氨酶升高	56	CD4 淋巴细胞降低	98.64(4 437.72)	98.99(74.09～132.26)	47
17	肾衰	54	新生儿呼吸停止	97.88(281.09)	97.9(31.16～307.63)	3
18	小样儿[a]	49	先天性膀胱异常	96.38(276.77)	96.4(30.68～302.84)	3
19	糖尿病	49	免疫重建炎性综合征相关结核病	91.79(527.2)	91.83(40.89～206.24)	6
20	出生体重偏轻的婴儿	48	CD4 淋巴细胞异常	88.86(340.24)	88.88(33.01～239.33)	4
21	CD4 淋巴细胞降低	47	尾椎退化综合征[a]	87.61(251.6)	87.63(27.93～274.99)	3
22	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状	46	妊娠贫血	85.23(244.73)	85.25(27.18～267.42)	3
23	血小板减少症	45	斜头畸形	85.04(732.53)	85.1(43.97～164.67)	9
24	自杀想法	45	分娩并发症	77.63(371.3)	77.66(32.06～188.12)	5
25	横纹肌溶解	41	外生殖器分化不明[a]	74.58(213.95)	74.59(23.81～233.66)	3
26	脓毒症[a]	39	先天性主动脉异常	71.59(205.3)	71.61(22.87～224.22)	3
27	周围神经病	39	获得性脂肪营养不良	70.1(2 210.76)	70.28(49.8～99.18)	33
28	胰腺炎	38	分枝杆菌检测阳性	66.64(190.93)	66.66(21.3～208.58)	3
29	免疫重建炎性综合征	38	病毒学失败	62.61(4 300.65)	62.95(49.85～79.49)	72
30	肝酶升高	36	脊髓栓系综合征	60.53(173.12)	60.54(19.36～189.28)	3

a:代表未在拉替拉韦说明书中出现的 PT

表 4 多替拉韦 ADE 频次和信号强度排列前 30 位的 PT 分布

序号	ADE 频次排序		信号强度排序			
	PT	例数/例	PT	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)	例数/例
1	头痛	102	脂肪再分布	142.76(552.69)	142.84(53.11～384.19)	4
2	皮疹	99	AIDS	112.98(765.55)	113.09(53.6～238.61)	7
3	失眠	84	浆母细胞淋巴瘤	110.57(428.11)	110.64(41.22～296.96)	4
4	难受	76	免疫重建炎性综合征	97.85(5 489.71)	98.64(76.06～127.94)	58
5	体重增加	70	T-淋巴细胞计数降低	72.98(421.91)	73.04(32.68～163.26)	6
6	发热	67	非急性卟啉病[a]	54.04(155.08)	54.06(17.36～168.35)	3
7	免疫重建炎性综合征	58	CD4 淋巴细胞降低	45.05(513.82)	45.12(25.57～79.63)	12

续表 4

序号	ADE 频次排序		信号强度排序			
	PT	例数/例	PT	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)	例数/例
8	肾功能损害	54	酶异常	44.2(125.93)	44.22(14.21～137.58)	3
9	肌痛	49	隐球菌性脑膜炎[a]	36.03(237.27)	36.06(17.16～75.81)	7
10	抑郁	45	非典型分枝杆菌感染	33.85(158.68)	33.87(14.07～81.56)	5
11	神经毒性	40	病毒突变鉴定阳性	32.77(460.01)	32.83(19.76～54.55)	15
12	血肌酐升高	39	神经管缺陷	32.35(90.75)	32.36(10.41～100.61)	3
13	自杀想法	36	卡波西肉瘤	32.12(360.32)	32.17(18.24～56.75)	12
14	药物相互作用	32	隐球菌性肺炎	29.43(82.07)	29.44(9.47～91.5)	3
15	病原体耐药	30	甲型肝炎	29.39(81.95)	29.4(9.46～91.38)	3
16	肾衰	28	病原体耐药	27.93(776.38)	28.05(19.58～40.17)	30
17	肝酶升高	27	尿结石[a]	21.32(77.27)	21.34(7.99～56.94)	4
18	痫性发作[a]	27	神经毒性	20.47(738.96)	20.58(15.08～28.09)	40
19	耐药	27	获得性脂肪营养不良	19.06(85.36)	19.07(7.93～45.89)	5
20	糖尿病[a]	23	白色便	19(85.03)	19.01(7.9～45.73)	5
21	神经系统病变	22	病毒学失败	17.19(167.39)	17.22(9.52～31.12)	11
22	胰腺炎[a]	22	前列腺炎[a]	16.31(86.07)	16.33(7.33～36.38)	6
23	谷丙转氨酶升高	21	足癣[a]	15.47(40.53)	15.48(4.99～48.06)	3
24	吞咽困难[a]	21	甲状腺乳头状癌	15.01(39.16)	15.02(4.84～46.63)	3
25	血肌酸磷酸激酶升高	20	肾小管疾病	14.31(61.79)	14.32(5.95～34.44)	5
26	异常做梦	20	尿崩症[a]	13.73(47.15)	13.74(5.15～36.66)	4
27	睡眠障碍	20	巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎	13.46(34.55)	13.47(4.34～41.81)	3
28	实施自杀行为	20	鸟结核分枝杆菌复合感染	13.4(45.8)	13.4(5.02～35.75)	4
29	肝功能异常	18	血肌酸升高	11.32(56.36)	11.33(5.08～25.24)	6
30	黄疸	18	急性精神病	10.19(24.82)	10.19(3.28～31.63)	3

a:代表未在多替拉韦说明书中出现的 PT

2.2 拉替拉韦与多替拉韦各器官系统累计 ADE 报告 将筛选得到的 ADE 信号按照 MedDRA 中的 SOC 进行分类合并;另外,筛选出用 ROR 法和 PRR 法进行计算后,两法所得的信号响应值均重合的 PT。在排除与药物无关的信号后,最终获得两药各自有效信号数和累及系统。拉替拉韦 ADE 有效信号为 288 个,来自 4 136 例次报告,涉及 23 个 SOC;而多替拉韦有效信号数为 165 个,来自 2 119 例次报告,共累及 22 个 SOC。其中,“眼器官疾病”是拉替拉韦特有的信号反应,而多替拉韦则未观察到 ADE 信号。拉替拉韦与多替拉韦在以下多个 SOC 中存在显著差异:在“各类神经系统疾病”和“精神类病”方面,多替拉韦的占比高于拉替拉韦;而在“感染及侵染类疾病”“血液及淋巴系统疾病”“妊娠期、产褥期及围产期状况”“各种先天性家族性遗传性疾病”以及“眼器官疾病”等方面,拉替拉韦的占比均高于多替拉韦。两药主要累及系统器官相关的具体表现见表 5 和图 1。

表 5 拉替拉韦、多替拉韦相关不良事件累及的系统和器官

SOC	拉替拉韦			多替拉韦		
	信号数/个	不良事件/例数	占比/%	信号数/个	不良事件/例数	占比/%
各类检查	38	659	15.93	21	313	14.74
感染及侵染类疾病	39	444	10.74	20	150	7.07
各类神经系统疾病	17	140	3.38	12	237	11.16
胃肠系统疾病	6	179	4.33	7	65	3.06
精神类疾病	17	386	9.33	21	344	16.20
全身性疾病及给药部位各种反应	8	227	5.49	7	216	10.17

续表 5

SOC	拉替拉韦			多替拉韦		
	信号数/个	不良事件/例数	占比/%	信号数/个	不良事件/例数	占比/%
皮肤及皮下组织类疾病	15	330	7.98	8	137	6.45
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	21	0.51	2	6	0.28
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	169	4.09	5	82	3.86
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	14	99	2.39	7	58	2.73
代谢及营养类疾病	18	184	4.45	9	68	3.20
肾脏及泌尿系统疾病	12	166	4.01	8	120	5.65
血液及淋巴系统疾病	9	237	5.73	4	31	1.46
肝胆系统疾病	22	291	7.04	20	173	8.15
生殖系统及乳腺疾病	1	14	0.34	3	12	0.57
各种先天性家族性遗传性疾病	36	168	4.06	2	6	0.28
心脏器官疾病	2	9	0.22	1	3	0.14
血管与淋巴管类疾病	1	3	0.07	1	4	0.19
妊娠期、产褥期及围产期状况	19	355	8.58	5	24	1.13
免疫系统疾病	1	38	0.92	1	58	2.73
耳及迷路类疾病	1	3	0.07	1	12	0.57
内分泌系统疾病	1	3	0.07	1	4	0.19
眼器官疾病	2	11	0.27	—	—	0.00
合计	288	4 136	100.00	165	2 119	100.00

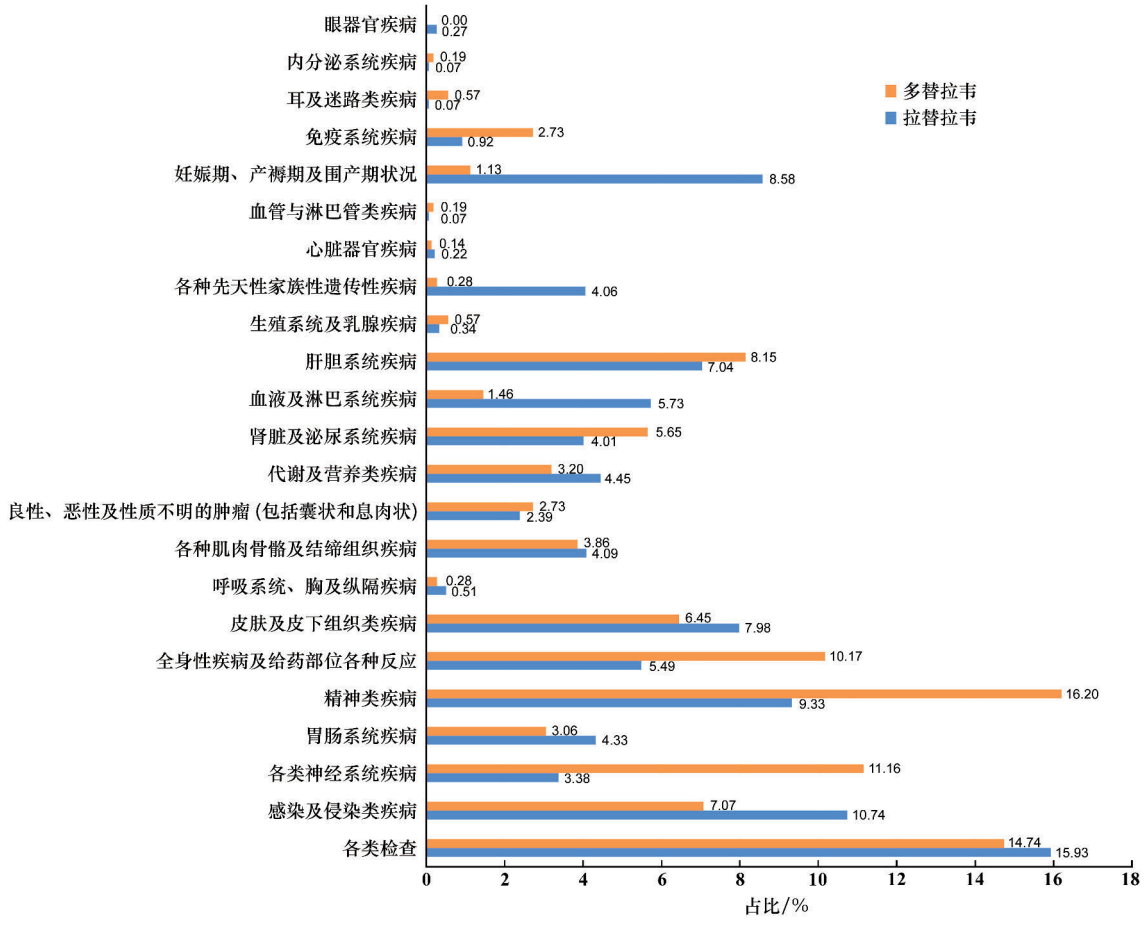


图 1 拉替拉韦、多替拉韦相关不良事件风险信号的系统器官分类构成比情况

2.3 拉替拉韦与多替拉韦差异性较大的 SOC 排前 10 名的 PT 分布 将拉替拉韦与多替拉韦差异性较大的 SOC(各类神经系统疾病、精神类病、感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、妊娠期、产褥期及围产期状况、各种先天性家族性遗传性疾病、眼器官疾病)排前 10 名的 PT 进行分析,结果见表 6。

表 6 两药差异性较大的 SOC 排前 10 名的 PT 分布

SOC	PT	拉替拉韦			多替拉韦		
		不良事件/例数	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)	不良事件/例数	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)
各类神经系统疾病	周围神经病	39	1.98(18.95)	1.98(1.45~2.72)	—	—	—
	神经毒性	17	4.77(50.64)	4.78(2.97~7.69)	40	20.47(738.96)	20.58(15.08~28.09)
	神经系统病变	16	2.3(11.72)	2.3(1.41~3.75)	22	5.75(86.31)	5.77(3.79~8.76)
	脑病[a]	11	2.1(6.32)	2.1(1.16~3.79)	—	—	—
	脑积水[a]	7	5.91(28.5)	5.91(2.82~12.41)	—	—	—
	精神运动技能损伤[a]	7	11.99(70.32)	12(5.71~25.2)	—	—	—
	肝性脑病[a]	6	2.91(7.49)	2.91(1.3~6.47)	—	—	—
	脑缺氧[a]	5	22.45(101.94)	22.46(9.33~54.1)	—	—	—
	视神经炎	5	2.49(4.47)	2.5(1.04~6)	—	—	—
	神经病学症状	4	3.28(6.35)	3.28(1.23~8.75)	—	—	—
	头痛	—	—	—	102	1.37(10.22)	1.37(1.13~1.67)
	痫性发作[b]	—	—	—	27	2.06(14.79)	2.07(1.42~3.02)
	大脑梗死[b]	—	—	—	10	3.38(16.74)	3.38(1.82~6.29)
	全身强直阵性癫痫发作[b]	—	—	—	6	3.22(9.2)	3.23(1.45~7.18)
	感觉过敏[b]	—	—	—	6	5.89(24.34)	5.89(2.65~13.13)
	瘫痪[b]	—	—	—	6	3.47(10.55)	3.47(1.56~7.73)
	多发神经病	—	—	—	6	4.35(15.45)	4.35(1.95~9.69)
	意识状态改变	—	—	—	6	2.42(5.01)	2.42(1.09~5.39)
精神类疾病	抑郁	123	2.43(103.97)	2.44(2.05~2.92)	45	1.62(10.67)	1.62(1.21~2.18)
	失眠	76	1.3(5.36)	1.3(1.04~1.63)	84	2.62(84.54)	2.64(2.13~3.27)
	自杀想法	45	2.26(31.56)	2.26(1.69~3.03)	36	3.29(57.36)	3.3(2.38~4.58)
	偏执	26	6.85(129.74)	6.86(4.67~10.09)	20	5.88(80.94)	5.89(3.8~9.14)
	精神病性障碍	19	2.96(24.66)	2.96(1.89~4.65)	—	—	—
	梦魇	16	2.1(9.2)	2.1(1.29~3.43)	—	—	—
	精神性代偿失调[a]	14	34.27(448.55)	34.31(20.27~58.07)	—	—	—
	精神状态改变	11	1.82(4.07)	1.82(1.01~3.29)	—	—	—
	自杀型抑郁	11	14.53(138.15)	14.54(8.04~26.3)	—	—	—
	抑郁症状	10	13.59(116.22)	13.6(7.31~25.3)	—	—	—
	睡眠障碍	—	—	—	20	2.47(17.56)	2.48(1.6~3.84)
	实施自杀行为	—	—	—	20	2.76(22.52)	2.77(1.78~4.29)
	精神障碍	—	—	—	15	2.89(18.6)	2.9(1.75~4.81)
	心境抑郁	—	—	—	13	2.12(7.7)	2.12(1.23~3.66)
	定向力障碍[b]	—	—	—	12	2.48(10.64)	2.49(1.41~4.38)
	惊恐发作[b]	—	—	—	12	2.76(13.44)	2.76(1.57~4.86)
感染及侵染类疾病	病原体耐药	89	45.86(3 863.58)	46.17(37.44~56.94)	30	27.93(776.38)	28.05(19.58~40.17)
	病毒学失败	72	62.61(4 300.65)	62.95(49.85~79.49)	11	17.22(9.52~31.12)	17.19(167.39)
	脓毒症[a]	39	1.61(9.02)	1.61(1.18~2.21)	—	—	—
	结核病	26	9.34(193.35)	9.36(6.37~13.76)	14	9.15(101.52)	9.17(5.42~15.49)
	下呼吸道感染	17	1.83(6.41)	1.83(1.14~2.95)	—	—	—

续表 6

SOC	PT	拉替拉韦			多替拉韦		
		不良事件/例数	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)	不良事件/例数	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)
	丙型肝炎	15	5.35(53.01)	5.36(3.23～8.89)	9	5.84(36.09)	5.85(3.04～11.24)
	食管念珠菌病	14	16.84(207.7)	16.85(9.97～28.49)	—	—	—
	耶氏肺孢子虫肺炎	12	5.77(47.3)	5.78(3.28～10.18)	11	9.63(85)	9.64(5.34～17.43)
	隐球菌性脑膜炎	10	28.33(261.91)	28.35(15.22～52.82)	7	36.03(237.27)	36.06(17.16～75.81)
	巨细胞病毒感染	—	—	—	10	5.1(32.93)	5.1(2.74～9.49)
	进行性多灶性脑白质病[b]	—	—	—	8	8.21(50.6)	8.22(4.11～16.44)
	获得性免疫缺陷综合征	—	—	—	7	112.98(765.55)	113.09(53.6～238.61)
	乙型肝炎	—	—	—	6	8.22(38)	8.22(3.69～18.32)
血液及淋巴	贫血	83	1.98(40.6)	1.99(1.6～2.47)	—	—	—
系统疾病	血小板减少症	45	1.88(18.44)	1.88(1.4～2.52)	—	—	—
	全血细胞减少症	33	2.78(37.53)	2.78(1.98～3.91)	—	—	—
	嗜酸性粒细胞增多症	27	7.28(146.14)	7.3(5～10.65)	—	—	—
	淋巴结病	21	2.73(23.04)	2.73(1.78～4.2)	10	2.37(7.89)	2.37(1.27～4.4)
	溶血性贫血	19	9.75(148.86)	9.76(6.22～15.32)	—	—	—
	巨红细胞性贫血	3	6.54(14.04)	6.54(2.11～20.29)	—	—	—
	妊娠贫血	3	85.23(244.73)	85.25(27.18～267.42)	—	—	—
	出血倾向[a]	3	3.74(6.02)	3.74(1.21～11.61)	—	—	—
	脾肿大[b]	—	—	—	8	5.66(30.64)	5.66(2.83～11.33)
	骨髓功能衰竭	—	—	—	7	2.75(7.81)	2.75(1.31～5.78)
	凝血障碍[b]	—	—	—	6	2.99(7.95)	2.99(1.34～6.66)
妊娠期、产	出生体重偏轻的婴儿	48	27.92(1 237.56)	28.02(21.08～37.23)	—	—	—
褥期及围	早产	23	17.61(358.9)	17.64(11.71～26.58)	—	—	—
产期状况	死产	21	19.17(360.04)	19.2(12.5～29.49)	4	6.63(2.48～17.66)	6.63(2.48～17.66)
	胎儿死亡	13	11.71(127.04)	11.72(6.8～20.21)	6	9.83(47.51)	9.83(4.41～21.91)
	胎儿生长受限	12	9.44(90.35)	9.45(5.36～16.65)	6	8.58(40.15)	8.59(3.86～19.13)
	妊娠糖尿病[b]	5	5.04(16.16)	5.04(2.1～12.11)	5	9.17(36.34)	9.17(3.82～22.06)
	胎儿生长异常	4	120.18(459.53)	120.22(44.49～324.88)	—	—	—
	胎儿疾病	4	21.04(75.97)	21.05(7.88～56.22)	—	—	—
	胎膜早破[b]	—	—	—	3	10.07(24.47)	10.07(3.25～31.26)
各种先天性	先天性异常	12	7.13(63.09)	7.13(4.05～12.57)	—	—	—
家族性遗	基因突变	10	23.74(216.62)	23.76(12.76～44.25)	—	—	—
传性疾病	斜头畸形	9	85.04(732.53)	85.1(43.97～164.67)	—	—	—
	食管闭锁[a]	8	57.9(441.25)	57.94(28.83～116.44)	—	—	—
	先天性肾脏囊性病[a]	7	37.29(245.02)	37.31(17.72～78.53)	—	—	—
	室间隔缺损[a]	7	5.42(25.23)	5.43(2.59～11.39)	—	—	—
	半脊椎畸形	7	182.71(1 212)	182.81(85.75～389.74)	—	—	—
	脐膨出[a]	6	49.04(279.07)	49.06(21.93～109.73)	—	—	—
	畸形足	6	8.5(39.61)	8.5(3.82～18.94)	—	—	—
	进行性眼外肌麻痹[a]	6	208.81(1 181.83)	208.91(92～474.38)	—	—	—
	非急性卟啉病[b]	—	—	—	3	54.04(155.08)	54.06(17.36～168.35)
	神经管缺陷	—	—	—	3	32.35(90.75)	32.36(10.41～100.61)
眼器官疾病	上睑下垂[a]	8	3.77(16.29)	3.77(1.89～7.55)	—	—	—
	眼肌麻痹[a]	3	9.2(21.88)	9.2(2.96～28.57)	—	—	—

a：代表拉替拉韦未在说明书中出现的 PT；b：代表多替拉韦未在说明书中出现的 PT

讨　论

本研究通过美国 FAERS 数据挖掘得到拉替拉韦和多替拉韦的 ADE 情况，并与药品说明书进行了对比分析。结果提示，虽然大部分 ADE 已被说明书收录，但仍存在较多的说明书未收录和新可疑高风险信号，需要临床予以特别关注。

1　药品说明书未提及的 ADE

本研究发现药品说明书收录不全之处。例如：对比拉替拉韦说明书与本研究中拉替拉韦 ADE 信号可以发现，本研究所检测到的拉替拉韦可能引起婴儿的 ADE，如小样儿、泄殖腔外翻、膀胱发育不全、尾椎退化综合征、外生殖器分化不明等，其余还包括进行性眼外肌麻痹、吞咽困难、脓毒症等 ADE 信号，均是说明书未提及的。到目前为止，尚未有明确一致的研究资料显示拉替拉韦会引起婴儿发生不良反应[9]。但新的风险信号的发现，为临床实践提供了更多信息，提示医师需给予以高度关注。对比多替拉韦说明书与本研究中多替拉韦 ADE 信号可以发现，本研究所检测到的多替拉韦可能引起痫性发作、糖尿病、胰腺炎、吞咽困难、非急性卟啉病、隐球菌性脑膜炎、尿结石、前列腺炎、足癣、尿崩症等 ADE 信号，均未收录于其说明书中。

2　拉替拉韦与多替拉韦累及 SOC 的差异性

多替拉韦累及各类神经系统疾病（11.16%），其中头痛（102 例）、神经毒性（40 例）、痫性发作（27 例）、神经系统病变（22 例）ADE 的报告数或信号强度均列于前 30 位，而拉替拉韦相关 ADE 信号较少（3.37%），仅有周围神经病（39 例）ADE。一项大型前瞻性队列研究显示，在接受多替拉韦或拉替拉韦治疗的患者中，因神经精神不良事件停药的比例分别为 2.7% 和 1.7%[10]，这表明相较于拉替拉韦，多替拉韦因神经毒性导致停药的风险更高。因此，在临床实践中，对多替拉韦可能引发的神经不良反应进行严密的监测显得尤为关键和重要。

在精神病方面，多替拉韦（16.20%）累及 SOC 比拉替拉韦（9.33%）占比较多。其中多替拉韦在失眠（84 例）、难受（76 例）、抑郁（45 例）、自杀想法（36 例）、异常做梦（20 例）、睡眠障碍（20 例）、实施自杀行为（20 例）ADE 的报告数或信号强度均列于前 30 位，而拉替拉韦相关 ADE 信号相对较少，包括抑郁（123 例）、失眠（76 例）、自杀想法（45 例）3 种 ADE。有研究显示[11]，在 SINGLE 试验中，观察到多替拉韦相关失眠的发生率为 3% ~8%，而拉替拉韦的发生率为 3% ~7%。这表明在临床试验中，接受多替拉韦或拉替拉韦治疗的患者发生失眠及睡眠障碍的概率较低且相似。同时，严重不良反应事件（如自杀等）的报告频率较低，临床中很少在使用多替拉韦时需要进行停药。

由于 HIV 感染者的免疫系统通常较为脆弱，他们更容易受到各种感染和侵染的威胁，易发生细菌、真菌等感染[12]。本研究分析挖掘得到的拉替拉韦与多替拉韦相关信号发现，多替拉韦感染及侵染类疾病的 SOC 明显比拉替拉韦占比少。这一发现可能归因于多替拉韦具有较高的耐药屏障特性，HIV 病毒更容易对拉替拉韦产生耐药性。具体而言，单一突变对多替拉韦的活性影响较小，使其在长期治疗过程中稳定性更高，从而有效降低了耐药性的风险。而拉替拉韦耐药屏障较低，特定关键位点突变就可能导致病毒对其敏感性降低，耐药发生风险相对较高[13]。因此，正确使用抗逆转录病毒药物对于预防和控制这些并发症至关重要。

艾滋病患者往往合并免疫功能低下，其血液学也会发生相应的改变。有研究显示，HIV 通过感染基质细胞影响细胞因子生成并损坏造血微环境，其对造血祖细胞的破坏机制涉及骨髓内细胞因子等成分的改变及病毒或病毒基因产物与造血祖细胞表面受体的直接结合，最终导致造血细胞功能缺陷[14]。有研究表明，拉替拉韦在眼部有一定的渗透性[15]，这可能是拉替拉韦会出现眼器官疾病的原因。

拉替拉韦可用于青少年、儿童、幼儿和新生儿（体重 >2 kg）患者。多替拉韦可用于青少年和≥6 岁的儿童患者。大鼠试验发现，拉替拉韦和多替拉韦均能在乳汁中分泌，且乳汁中药物浓度高于血浆，但母乳中药物摄入剂量及累积对新生儿的影响尚不明朗[16]。Van 等[17] 研究也曾提示，在受孕时暴露于多替拉韦的婴儿中，神经管缺陷的风险可能略有增加。本研究新发现了关于“妊娠期、产褥期及围产期状况”以及“各种先天性家族性遗传性疾病”的安全性问题风险信号，为临床实践增添了重要信息，强调了医师需对此类风险信号给予高度重视。

3　各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的差异

在肌肉毒性方面，拉替拉韦累及各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（4.09%），其中挖掘到肌痛（73 例）、横纹肌溶解（41 例）ADE，其与多替拉韦相关 ADE 信号相比，多替拉韦仅有肌痛（49 例）ADE，无

横纹肌溶解等严重不良反应事件,总体上显示出较低的肌肉毒性风险。已有研究表明,拉替拉韦有关的严重不良反应包括横纹肌溶解,而多替拉韦在这方面的不良反应较少[6]。近期一项横断面研究指出[18],相较于采用其他抗逆转录病毒治疗方案的患者,使用拉替拉韦进行治疗的 HIV 患者表现出更高的骨骼肌毒性发生率。Lee 等[19]结果发现,以拉替拉韦为基础的治疗会导致较高的骨骼肌毒性症状发生率,这种毒性似乎与药物浓度或时间无关,也与肌酸激酶升高无关。近端肌病可能是拉替拉韦暴露的一个罕见但严重的不良反应。并且研究[20]提示,虽然此类严重不良反应较为罕见,但在临床应用拉替拉韦时仍应谨慎,并密切监测患者的肌肉疼痛和无力症状。

4 其他 ADE 的差异

在分析 ADE 信号时,发现糖尿病、胰腺炎等 ADE 信号在拉替拉韦和多替拉韦中均有出现。然而,在拉替拉韦的说明书中已提及该 ADE,而在多替拉韦的说明书中则未提及相应的 ADE。目前已有研究发现[21],患者在使用多替拉韦治疗 3 ~ 6 个月后,可能会出现血糖中度升高的情况。并且 Hirigo 等[22]结果显示,使用多替拉韦的抗逆转录病毒疗法有可能引起高血糖的不良反应。因此,治疗期间及随访需定期监测血糖,尤其是多替拉韦联合用药患者。关于多替拉韦引起的急性胰腺炎的描述已多次报道[23]。目前研究表明,胰腺炎的发病率及其对 HIV 阳性患者的未来临床影响仍不清楚[24]。当 HIV 患者出现腹痛伴胰酶升高时,医师需考虑抗逆转录病毒药物相关胰腺炎的可能。

5 研究方法的局限性

本研究利用 FAERS 数据库对拉替拉韦与多替拉韦进行分析,克服了临床研究中样本量有限及观察周期短暂等局限性,从而获得了药物上市后在真实世界中的应用效果。然而,本研究仍存在以下局限性。① FAERS 数据库为自发报告系统[25],其 ADE 报告存在主观性、低报、漏报及信息不全等问题,这些问题均可干扰研究结果,限制 2 种药物的对比分析[26-28]。② FAERS 数据库以欧洲、美国人群为主,存在人种差异,该数据库所得出的结论不适用于中国患者群体。③ 本研究采用 ROR 和 PRR 法,虽然两法均具有较高的灵敏度,但随着报告数量的增长,假阳性率也会相应提升[29]。④ FAERS 数据库挖掘到的药物与 ADE 仅为统计学关联,并不表示两者存在因果联系,故需进一步的临床试验以指导临床用药。

结　论

本研究利用美国 FAERS 数据库进行挖掘信号,对比了拉替拉韦与多替拉韦的用药安全性 ADE 信号。研究发现,多替拉韦在各类神经系统疾病和精神类相关 ADE 具有更高风险,而拉替拉韦在感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、妊娠期、产褥期及围产期状况、各种先天性家族性遗传性疾病、眼器官疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病相关 ADE 具有更高风险。拉替拉韦与多替拉韦在治疗获得性免疫缺陷综合征时的不良事件发生风险有较大差异,可为临床个体化治疗提供参考。

[参 考 文 献]

[1] 赵豪梅, 张清燕, 桑锋, 等. 人类免疫缺陷病毒储存库检测方法的现状及应用前景[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(11): 2444-2451.

[2] HE N. Research progress in the epidemiology of HIV/AIDS in China[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(48): 1022-1030.

[3] 谢小慧, 于凤婷, 张霞, 等. HIV-1 整合酶抑制剂耐药研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(8): 900-902, 915.

[4] 梁梦然, 邹潇白, 陈曦. HIV-1 整合酶抑制剂的发展和基因耐药研究[J]. 中国热带医学, 2021, 21(12): 1197-1200, 1216.

[5] ELZI L, ERB S, FURRER H, *et al*. Adverse events of raltegravir and dolutegravir[J]. *AIDS*, 2017, 31(13): 1853-1858.

[6] LIEDTKE MD, RYAN TOMLIN C, LOCKHART SM, *et al*. Long-term efficacy and safety of raltegravir in the management of HIV infection[J]. *Infect Drug Resist*, 2014, 7: 73-84.

[7] 陈乾, 陈力, 程艺. 基于美国 FAERS 数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报, 2020, 39(10): 1366-1374.

[8] 何家汝, 卢伟涛, 黄雅焱, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽与阿巴洛肽不良事件信号挖掘[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 956-963.

[9] MALIAKKAL A, WALMSLEY S, TSENG A. Critical review: review of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 72(2): 153-161.

[10] CUZIN L, PUGLIESE P, KATLAMA C, *et al*. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(3): 754-760.

[11] FETTIPLACE A, STAINSBY C, WINSTON A, *et al*. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 74(4): 423-431.

[12] 胡桃语, 高丽英. HIV/结核分枝杆菌合并感染的临床特征及诊断的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(3): 317-320.

[13] SMITH SJ, ZHAO XZ, PASSOS DO, *et al*. HIV-1 integrase inhibitors that are active against drug-resistant integrase mutants[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(9): e00611-20.

[14] 薛成军, 罗效梅, 杨坤, 等. HIV 感染/AIDS 患者血小板减少和贫血发病机制及临床研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(3): 415-418.

[15] GERBER WM, MEYER D, SMIT DP. Ocular and cerebrospinal fluid penetration of antiretroviral agents[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(7): 476-481.

[16] 整合酶抑制剂临床应用专家共识[J]. 上海医药, 2018, 39(23): 19-26, 59.
[17] VAN DE VEN NS, POZNIAK AL, LEVI JA, *et al*. Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(12): 2599-2606.
[18] MUSSINI C, RONCAGLIA E, BORGHI V, *et al*. A prospective randomized trial on abacavir/lamivudine plus darunavir/ritonavir or raltegravir in HIV-positive drug-naïve patients with CD4200 cells/uL (the PRADAR study)[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222650.
[19] LEE FJ, AMIN J, BLOCH M, *et al*. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 62(5): 525-533.
[20] TSAI WJ, LEE SS, TSAI HC, *et al*. Rapid onset of rhabdomyolysis after switching to a raltegravir-based antiretroviral regimen [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(2): 286-288.
[21] BAHAMDAIN F. Effect of dolutegravir on plasma glucose among human immunodeficiency virus patients in a community health center setting[J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e30556.
[22] HIRIGO AT, GUTEMA S, EIFA A, *et al*. Experience of dolutegravir-based antiretroviral treatment and risks of diabetes mellitus [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2022, 10: 2050313X221079444.
[23] OLIVEIRA NM, FERREIRA FAY, YONAMINE RY, *et al*. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2014, 12(1): 112-119.
[24] KOWALSKA JD, BIEŃKOWSKI C, WOJTYCHA-KWAŚNICA B, *et al*. Acute pancreatitis as a clinical presentation of COVID-19 in a patient with HIV infection: a case report[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2022, 10(1): goac003.
[25] 倪文骐, 朱峰, 周双, 等. 基于FAERS数据库的老年患者药源性低血压信号挖掘与分析[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(4): 422-431.
[26] 曾惠琼, 刘维, 林茴, 等. 巴瑞替尼真实世界药物安全性分析:来自FAERS的信号检测与风险评估[J]. 今日药学, 2026, 36(3): 199-205.
[27] 肖洒, 蔡泽政, 朱志洪, 等. 基于FAERS数据库对免疫检查点抑制剂致噬血细胞性淋巴组织细胞增生症不良事件的风险信号挖掘[J]. 中国现代应用药学, 2026, 43(2): 307-314.
[28] 周瑞欧, 季欢欢, 龚莉, 等. 基于FAERS数据库对利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹不良事件检测与评价[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 205-209.
[29] LI Y, JIMENO YEPES A, XIAO C. Combining social media and FDA adverse event reporting system to detect adverse drug reactions[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(9): 893-903.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025-06-29