·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 数据库的真实世界分析:非唑奈坦和雌二醇不良事件信号挖掘与风险再评价

左家伟[1],孟　涛[2],吴　君[1],王媛媛[1*]

(1 安徽医科大学第二附属医院药学部,合肥 230601; 2 安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)普外科,合肥 230061)

[**摘要**]　**目的**:挖掘非唑奈坦和雌二醇药物不良事件(adverse drug event,ADE)信号,为女性更年期血管舒缩症状(vasomotor symptoms,VMS)合理用药提供临床参考。**方法**:从第三方数据平台 OpenVigil 2.1 挖掘美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)中非唑奈坦和雌二醇的 ADE 信号,采用报告比值比法和比例报告比值比法分析和对比二者的风险信号。**结果**:本研究共挖掘 72 255 份 ADE 报告(非唑奈坦 1 616 例,雌二醇 70 639 例)。经标准化筛选后,非唑奈坦相关 ADE 344 个,33 个阳性信号(绝经期症状、肝脏功能检查值升高和绝经后出血等),涉及 11 个系统器官分类(system organ classification,SOC,包括各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应和胃肠系统疾病等);雌二醇相关 ADE 3 540 个,557 个阳性信号(子宫肌瘤坏死、睾丸混合型生殖细胞肿瘤和假性性早熟等),覆盖 26 个 SOC(全身性疾病及给药部位各种反应、产品问题和生殖系统及乳腺疾病等)。本研究发现了新的潜在风险信号:非唑奈坦包括脑雾、构音障碍、口腔不适及心悸等;雌二醇相关 SOC 则包括良性、恶性及性质不明的肿瘤以及神经、泌尿和胃肠等系统。**结论**:非唑奈坦主要 ADE 体现在各种肝功能指标异常和胃肠系统疾病,而雌二醇相关 ADE 则主要表现在产品使用和生殖系统及乳腺疾病方面。临床在治疗患者绝经期 VMS 等症状时,应注意个体化用药,严格监测 ADE。

[**关键词**]　非唑奈坦;雌二醇;FAERS 数据库;药物不良事件;回顾性分析

[**中图分类号**] R969.3　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003 - 3734(2026)16 - 1785 - 08

A real-world analysis based on the FAERS database: mining and risk reassessment of adverse event signals of fezolinetant and estradiol

ZUO Jia-wei[1],MENG Tao[2],WU Jun[1],WANG Yuan-yuan[1*]

(1 *Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230601, *China*; 2 *Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230061, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To detect the adverse drug event (ADE) signals of fezolinetant and estradiol to provide references for rational drug use in treatment of vasomotor symptoms (VMS) in women during menopause. **Methods**: The ADE signals of fezolinetant and estradiol from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database were mined from the third-party data platform OpenVigil 2.1. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were adopted to analyze and compare the risk signals of the two drugs. **Results**: A total of 72 255 adverse event reports (1 616 cases of fezolinetant and 70 639 cases of estradiol) were mined. After standardized screening, 344 cases of fezolinetant-related ADE were detected, and 33 positive signals were detected

[**基金项目**]　安徽省教育厅高等学校省级质量工程项目(2024jyxm0769);安徽省高等学校科学研究项目(AHWJ2023BAa20181);安徽省卫生健康科研项目(2024AH050782);安徽医科大学附属医院青年科技人才培养项目(2023cy020)

[**作者简介**]　左家伟,女,硕士,主要从事临床药学和药事管理学研究。E-mail:2998314741@qq.com。孟涛,男,硕士,主要从事肝脏疾病研究。E-mail:joe_mt@163.com。

[**通讯作者**]　*王媛媛,女,博士,主要从事临床药学和药事管理学研究。E-mail:wangyuanyuan@ahmu.edu.cn。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.014

(menopausal symptoms, elevated liver function test values and postmenopausal bleeding, etc.), involving 11 system organ classification (SOC, all kinds of examinations, systemic diseases and various reactions at the administration site, and gastrointestinal system diseases, etc.). In 3 540 estradiol-associated ADE, 557 positive signals were detected (necrosis of uterine fibroids, testicular mixed germ cell tumors and pseudo-precocious puberty, etc.), covering 26 SOC classes (systemic diseases and various reactions at the administration site, product issues, and reproductive system and breast diseases, etc.). This study identified the following new potential risk signals: new ADE related to brain fog, dysarthria, oral discomfort and palpitations were discovered for fezolinetant; the SOC related to the estradiol group included benign, malignant and tumors of unknown nature, as well as those in the nervous, urinary and gastrointestinal systems. **Conclusion**: The major adverse events of fezolinetant were associated with abnormal liver function indicators and gastrointestinal system diseases, while estradiol related ADE were associated with product use, reproductive system and breast diseases. The treatment of menopausal patients with vasomotor and other symptoms should be individualized and adverse drug reactions should be monitored.

[**Key words**] fezolinetant; estradiol; FAERS database; adverse drug event; retrospective analysis

更年期是指女性因卵巢功能衰退导致雌激素和孕激素水平下降,引发月经周期永久性终止的生理阶段[1]。多达80%的女性在此期间会出现血管舒缩症状(vasomotor symptoms,VMS),通常以潮热、盗汗和全身发热为主要临床表现[2-3]。严重的VMS已被证明对女性的生活质量有显著负面影响,如睡眠、情绪(焦虑和抑郁症状)和认知功能等方面[4],VMS是女性最可能需要寻求治疗的症状[5]。《中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版》提出激素治疗既可以缓解绝经相关症状,也能在一定程度上延缓或避免中老年女性慢性代谢性疾病的发生,改善和提高中老年女性的生命质量[6]。

雌激素是治疗VMS最有效的措施,雌二醇是激素替代疗法的核心药物。有报道指出雌二醇戒断时破坏了正常的神经平衡,并可能造成潮热、抑郁和焦虑等更年期症状[7],但使用时又面临不明原因的阴道流血、乳腺癌、性激素依赖性恶性肿瘤和严重肝肾功能不全等问题[6],尤其在合并用药或特殊人群(如围绝经期女性、乳腺癌患者)中的安全性亟须动态监测。最近研究指出使用雌激素可能会发生某些药物不良事件(adverse drug event,ADE),如深静脉血栓形成、中风、胆囊疾病和痴呆等[8]。2023年5月经美国FDA批准上市的一种选择性神经激肽3受体(neurokinin 3 receptor, NK3R)拮抗药非唑奈坦,成为全球首个治疗围绝经期女性VMS的非激素类靶向药[9]。非唑奈坦通过抑制中枢神经系统中NK3R介导的信号,调节与体温调节相关的神经元活动,从而降低VMS的频率和严重程度[10]。非唑奈坦在国外现已广泛用于缓解绝经期VMS的临床治疗,但其长期安全性仍须进一步验证。据现有报道指出,非唑奈坦临床最常见ADE为头痛,其次为腹痛、腹泻、失眠、背痛、潮热和肝转氨酶升高等[11]。2025年4月,英国药品和健康产品管理局发布非唑奈坦的治疗与药物性肝病风险有关,要求使用非唑奈坦的患者在治疗前和治疗期间监测肝功能,而患有肝病或肝病风险较高的患者应避免使用[12]。

美国FAERS数据库作为国际公认的药物警戒数据库,采用多方机构自主呈报机制,其结构化数据涵盖人口统计学特征、药物暴露信息及ADE描述等多维信息源。本研究用回顾性分析方式挖掘同为治疗VMS的药物非唑奈坦和雌二醇,将二者真实世界的ADE信号进行分析和对比,研究结果旨在为临床制定个体化用药方案、完善药物警戒策略提供实证依据,为药物真实世界安全性评价方法学提供新思路。

资料与方法

1 数据来源

OpenVigil 2.1是一个对接FAERS数据库的在线分析网站,通过OpenVigil平台提取FAERS数据库中雌二醇和非唑奈坦相关ADE。检索时间跨度为2004年第一季度—2024年第四季度,检索主题词为“estradiol”和“fezolinetant”,并删除重复、错误和缺失的报告。

2 数据处理

本研究采用报告比值比法(reporting odds ratio,ROR)和比例报告比值法(proportional reporting ratio,PRR)进行信号挖掘[13]。依据目标ADE报告数$a \geq 3$且ROR的95% CI下限>1,PRR≥2且$\chi^2 \geq 4$进行条件筛选,1个首选术语(preferred term,PT)则对应

1 个阳性信号[13]。采用《监管活动医学词典》(MedDRA 27.1)对 PT 和系统器官分类(system organ classification,SOC)进行匹配和分析。

结　果

1　ADE 报告基本情况

本研究经首要怀疑筛选后共获得 ADE 报告 34 654 份,其中雌二醇 33 635 份、非唑奈坦 1 019 份。两药的主要受众为女性,年龄主要分布在 50 周岁以上,大部分患者转归未知,少数患者住院或住院时间延长(见表 1)。非唑奈坦相关 ADE 上报年份主要集中在 2024 年,而雌二醇相关 ADE 从 2017—2024 年都在 2 000 例以上,二者上报国家排名前 3 位均是美国、英国和德国。

表 1　非唑奈坦和雌二醇 ADE 报告基本信息

项目	非唑奈坦		雌二醇	
	报告数/*n*	构成比/%	报告数/*n*	构成比/%
性别				
男	6	0.59	417	1.24
女	974	95.58	29 216	86.86
未知	39	3.83	4 002	11.90
年龄				
<18 岁	—	—	130	0.39
18~30 岁	—	—	284	0.84
30~40 岁	4	0.39	594	1.77
40~50 岁	63	6.18	1 871	5.56
50~60 岁	216	21.20	4 652	13.83
60~70 岁	133	13.05	3 121	9.28
70~80 岁	64	6.28	1 515	4.50
≥80 岁	19	1.86	627	1.86
未知	520	51.03	20 841	61.96
转归				
住院或住院延长	16	1.57	1 477	4.39
危及生命	3	0.29	373	1.11
残疾	1	0.10	296	0.88
死亡	—	—	143	0.43
需要干预以防止永久性损伤	4	0.39	107	0.32
未知	995	97.64	31 219	92.82
上报年份(近 10 年)				
2024 年	838	82.24	3 928	11.68
2023 年	181	17.76	3 085	9.17
2022 年	—	—	2 966	8.82
2021 年	—	—	2 458	7.31
2020 年	—	—	2 341	6.96
2019 年	—	—	3 364	10.00
2018 年	—	—	2 398	7.13
2017 年	—	—	2 039	6.06
2016 年	—	—	1 694	5.04
2015 年	—	—	1 349	4.01
上报国家[a]				
美国	978	95.98	29 547	87.85
英国	20	1.96	792	2.35
德国	11	1.08	386	1.15
加拿大	—	—	310	0.92
澳大利亚	3	0.29	305	0.91
中国	3	0.29	—	—

a:每组各有 5 个国家的数据

2 风险信号检测结果

2.1 PT 信号频次及强度 以雌二醇和非唑奈坦为首要怀疑的相关 ADE 信号分别为 3 540 和 344 个，将 ADE 信号按报告量进行排序，前 20 名 ADE 见图 1。通过 ROR 法和 PRR 法筛选后，雌二醇和非唑奈坦按照 PT 分类共筛选出 557 和 33 个阳性信号，其中按报告数结果进行排序，前 30 名见图 2。雌二醇常见 PT 为产品附着力问题、潮热和产品使用技术错误，非唑奈坦报告最多的 PT 为药物无效、谷丙转氨酶升高、头痛、潮热和失眠等。按信号强度 ROR 排序，前 30 名的 PT 报告见图 3。雌二醇信号强度排名靠前的有子宫肌瘤坏死、睾丸混合型生殖细胞肿瘤和假性性早熟等，非唑奈坦则主要体现在绝经相关症状和肝脏功能检查值升高。

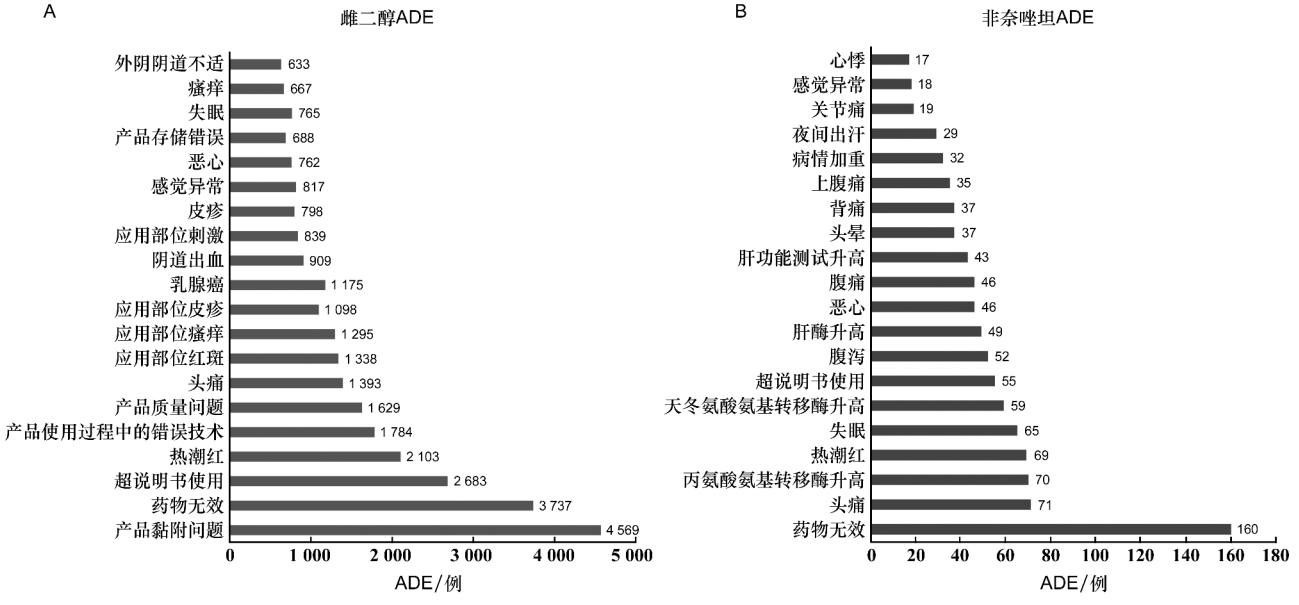


图 1 雌二醇(A)和非唑奈坦(B)的 ADE 信号(报告数排序前 20 名)

A

PT	Total/*n*	HR (95% CI)	ıı̈视化
产品附着力问题	4137	126.481 (121.99～131.138)	
潮热	2327	28.94 (27.709～30.226)	
产品使用技术性错误	1645	5.585 (5.313～5.872)	
产品质量问题	1469	8.771 (8.319～9.248)	
外用药部位红斑	1212	39.671 (37.368～42.116)	
外用药部位瘙痒	1184	45.567 (42.878～48.425)	
外用药部位皮疹	988	57.33 (53.607～61.312)	
乳腺癌	811	4.647 (4.332～4.984)	
阴道出血	794	14.643 (13.631～15.73)	
外用药部位刺激	759	48.821 (45.259～52.663)	
感受异常	702	2.194 (2.036～2.365)	
产品存储差错	666	4.951 (4.583～5.348)	
外阴阴道不适	566	125.476 (114.236～137.822)	
外用药部位疼痛	525	18.596 (17.029～20.308)	
脱发	513	2.096 (1.921～2.288)	
外阴阴道灼烧感	464	67.187 (60.901～74.121)	
盗汗	448	12.9 (11.735～14.18)	
器械粘连问题	432	21.855 (19.829～24.087)	
产品替换问题	428	5.074 (4.61～5.585)	
阴道分泌物	407	35.332 (31.92～39.108)	
偏头痛	403	3.489 (3.161～3.851)	
装置问题	394	4.179 (3.782～4.618)	
产品的物理问题	392	14.265(12.892～15.785)	
多汗	384	2.383 (2.154～2.636)	
乳房压痛	364	36.403 (32.695～40.532)	
腹胀	354	2.966 (2.67～3.295)	
外阴阴道疼痛	314	57.72 (51.291～64.955)	
绝经期症状	297	135.977 (119.354～154.914)	
治疗中断	254	2.893 (2.556～3.274)	
外阴阴道瘙痒	251	44.415 (38.992～50.593)	

0 50 100 150

B

PT	Total/*n*	HR (95% CI)	ıı̈视化
药物无效	131	2.785 (2.311～3.356)	
丙氨酸氨基转移酶升高	57	30.272 (23.126～39.625)	
头痛	56	2.651 (2.021～3.477)	
潮热	55	23.016 (17.505～30.262)	
失眠	55	6.108 (4.646～8.029)	
天门冬氨酸氨基转移酶升高	47	28.978 (21.583～38.905)	
腹泻	43	2.055 (1.512～2.793)	
肝酶升高	41	19.005 (13.881～26.019)	
肝脏功能检查值升高	37	53.369 (38.362～74.247)	
腹痛	33	4.517 (3.188～6.398)	
背痛	29	3.89 (2.686～5.635)	
病情恶化	26	2.564 (1.735～3.789)	
上腹痛	25	3.667 (2.463～5.46)	
盗汗	22	22.517 (14.738～34.4)	
偏头痛	14	4.357 (2.569～7.39)	
心悸	13	3.154 (1.824～5.456)	
血胆红素升高	11	12.164 (6.708～22.056)	
脑雾	8	21.173 (10.548～42.501)	
肝脏疾病	8	5.027 (2.505～10.087)	
疾病复发	7	5.085 (2.416～10.701)	
治疗产品效果不完全	7	2.603 (1.237～5.478)	
血碱性磷酸酶升高	6	7.54 (3.377～16.835)	
梦魇	6	4.278 (1.916～9.552)	
面肿	6	2.763 (1.238～6.169)	
血肌酐升高	6	2.737 (1.226～6.109)	
绝经期症状	5	63.339 (26.248～152.844)	
构音障碍	5	3.788 (1.572～9.125)	
肾小球滤过率降低	4	10.142 (3.796～27.096)	
异常梦境	4	3.499 (1.31～9.345)	
绝经后出血	3	34.683 (11.149～107.893)	

0 50 100 150

图 2 雌二醇(A)和非唑奈坦(B)PT 报告数排序前 30 名

A

PT	Total/*n*	HR (95% CI)	可视化
子宫肌瘤坏死	4	1769.97 (197.817~15836.834)	
睾丸混合型生殖细胞肿瘤Ⅲ期	3	1327.433 (138.07~12762.21)	
假性性早熟	8	885.103 (266.507~2939.539)	
视神经鞘脊膜瘤	6	885.044 (221.332~3539.049)	
雌二醇减少	109	543.838 (410.923~719.745)	
乳腺恶性肿块切除术	40	443.025 (285.777~686.801)	
乳房活检	3	442.478 (89.301~2192.425)	
乳房活检异常	27	412.293 (244.067~696.469)	
胶粘带使用	87	374.795 (281.675~498.701)	
厌食和贪食综合征	4	294.995 (83.24~1045.43)	
改良乳腺根治切除术	11	270.475 (127.739~572.706)	
诊断性穿刺	3	265.486 (63.443~1110.972)	
血雌激素降低	125	240.414 (193.337~298.955)	
乳房钙化	34	185.923 (124.543~277.554)	
皮肤吸收增加	6	177.009 (68.673~456.248)	
血雌激素异常	27	168.401 (108.099~262.342)	
皮肤吸收受损	42	167.642 (117.516~239.148)	
子宫内膜增生伴细胞异型	3	165.929 (44.017~625.49)	
外用药部位吸收不良	28	158.97 (103.21~244.855)	
乳房超声异常	5	158.038 (56.919~438.797)	
子宫内膜活检	5	147.502 (53.605~405.876)	
乳房根治切除术	7	140.807 (60.146~329.642)	
绝经期症状	297	135.977 (119.354~154.914)	
阴道糜烂	26	129.362 (83.557~200.277)	
良性乳房肿块切除	29	127.158 (84.129~192.194)	
产品附着力问题	4137	126.481 (121.99~131.138)	
糖耐量降低	4	126.426 (41.612~384.112)	
外阴阴道不适	566	125.476 (114.236~137.822)	
血雌激素升高	65	117.634 (89.468~154.668)	
乳腺X线摄影	4	110.623 (36.981~330.915)	

B

PT	Total/*n*	HR (95% CI)	可视化
绝经期症状	5	63.339 (26.248~152.844)	
肝脏功能检查值升高	37	53.369 (38.362~74.247)	
绝经后出血	3	34.683 (11.149~107.893)	
丙氨酸氨基转移酶升高	57	30.272 (23.126~39.625)	
天门冬氨酸氨基转移酶升高	47	28.978 (21.583~38.905)	
潮热	55	23.016 (17.505~30.262)	
盗汗	22	22.517 (14.738~34.4)	
脑雾	8	21.173 (10.548~42.501)	
肝酶升高	41	19.005 (13.881~26.019)	
血胆红素升高	11	12.164 (6.708~22.056)	
肾小球滤过率降低	4	10.142 (3.796~27.096)	
血碱性磷酸酶升高	6	7.54 (3.377~16.835)	
口腔不适	3	6.18 (1.989~19.205)	
失眠	55	6.108 (4.646~8.029)	
头部不适	3	5.309 (1.708~16.499)	
疾病复发	7	5.085 (2.416~10.701)	
肝脏疾病	8	5.027 (2.505~10.087)	
中间易醒型失眠	3	4.551 (1.465~14.143)	
腹痛	33	4.517 (3.188~6.398)	
偏头痛	14	4.357 (2.569~7.39)	
梦魇	6	4.278 (1.916~9.552)	
背痛	29	3.89(2.686~5.635)	
构音不良	5	3.788(1.572~9.125)	
上腹痛	25	3.667(2.463~5.46)	
异常做梦	4	3.499(1.31~9.345)	
心悸	13	3.154(1.824~5.456)	
药物无效	131	2.785 (2.311~3.356)	
面肿	6	2.763 (1.238~6.169)	
血肌酐升高	6	2.737 (1.226~6.109)	
头痛	56	2.651 (2.021~3.477)	

图 3 雌二醇(A)和非唑奈坦(B)PT 的 ROR 信号强度排序前 30 名

2.2 SOC 分布 经筛选,非唑奈坦涉及 11 个 SOC(见表 2),雌二醇涵盖 24 个 SOC(见表 3)。此外,女性生殖器瘙痒、尼氏症未能匹配到相应 SOC。各类检查指标异常在非唑奈坦报告中占比 26.83%,具体表现在肝脏相关指标,如肝脏功能检查值升高、谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、肝酶升高和血胆红素升高等。全身性疾病及给药部位各种反应在雌二醇报告中占比最多,主要表现为外用药部位吸收不良和外用药部位超敏、异味、肿块及裂伤等。非唑奈坦与雌二醇在 SOC 层面存在重叠,但各 SOC 类别下的 PT 分布差异显著。值得注意的是,2 种药物虽均为治疗血管舒缩类药物,但均出现了绝经期症状、潮热和盗汗等相关 PT 的报告。

表 2 非唑奈坦 SOC 汇总

SOC	PT	报告数/*n*	占比/%
各类检查	肝脏功能检查值升高、谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、肝酶升高、血胆红素升高	209	26.83
各类神经系统疾病	脑雾、头部不适、偏头痛、构音障碍、头痛	86	11.04
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病复发、药物无效、面肿、治疗产品效果不完全、病情恶化	177	22.72
精神病类	失眠、中度失眠、梦魇、异常梦境	68	8.73
胃肠系统疾病	口腔不适、腹痛、上腹痛、腹泻	104	13.35
生殖系统及乳腺疾病	绝经期症状、绝经后出血	8	1.03
肝胆系统疾病	肝脏疾病	8	1.03
心脏器官疾病	心悸	13	1.67
血管与淋巴管类疾病	潮热	55	7.06
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	29	3.72
皮肤及皮下组织类疾病	盗汗	22	2.82

表 3　雌二醇 SOC 汇总

SOC	PT(前 5 名)	报告数/*n*	占比/%
生殖系统及乳腺疾病	乳房钙化、子宫内膜增生伴细胞异型、绝经期症状、阴道糜烂、外阴阴道不适	6 733	16.50
全身性疾病及给药部位各种反应	外用药部位吸收不良、外用药部位超敏、外用药部位异味、外用药部位肿块、外用药部位裂伤	9 810	24.04
各类损伤、中毒及操作并发症	外阴阴道损伤、药物排出、直接接触暴露、产品给药剂量有误、宫颈裂伤	4 593	11.26
产品问题	产品附着力问题、装置效应降低、产品设计问题、装置颜色问题、装置材料问题	8 995	22.04
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	子宫肌瘤坏死、睾丸混合型生殖细胞肿瘤Ⅲ期、视神经鞘脊膜瘤、转移性睾丸生殖细胞癌、转移性淋巴瘤	1 569	3.85
各种手术及医疗操作	乳腺恶性肿块切除术、胶带使用、改良乳腺根治切除术、乳房根治切除术、良性乳房肿块切除	832	2.04
各类检查	雌二醇减少、乳房活检、乳房活检异常、诊断性穿刺、血雌激素降低	1 100	2.70
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤吸收增加、皮肤吸收受损、黄瘤、盗汗、黄褐斑	2 205	5.40
感染及侵染类疾病	细菌性外阴阴道炎、外阴阴道真菌感染、乳腺炎、阴道感染、细菌性阴道病	756	1.85
精神病类	厌食和贪食综合征、生殖器-骨盆疼痛或插入障碍、性别焦虑症、躯体变形障碍、心情波动	965	2.36
各类神经系统疾病	椎基底动脉夹层分离、脸盲症、象限盲、额颞叶痴呆、眼性偏头痛	728	1.78
肾脏及泌尿系统疾病	尿道肉阜、非感染性尿道炎、类膀胱炎症状、压力性尿失禁、膀胱不适	189	0.46
胃肠系统疾病	胃肠血管炎、肠系膜血管血栓形成、灼口综合征、阻塞性胰腺炎、胃食管反流病	554	1.36
血管与淋巴管类疾病	潮热、再灌注损伤、血管性疼痛、盆腔静脉血栓形成、淋巴水肿	2 385	5.85
社会环境	患者对装置不满、绝经期、病人对治疗不满意、疾病危险因素、期望寿命缩短	62	0.15
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨骺闭合过早、足部变形、系统性硬皮病、骨质减少、脊柱骨关节炎	104	0.25
眼器官疾病	隐形眼镜不耐受、圆锥形角膜、视网膜静脉血栓形成、视网膜静脉闭塞、视神经萎缩	34	0.08
免疫系统疾病	重叠综合征、对赋形剂的过敏反应、赋形剂反应	46	0.11
肝胆系统疾病	肝紫癜、巴德-恰里综合征、肝缺血	10	0.02
内分泌系统疾病	假性性早熟、雌激素缺乏、性早熟	30	0.07
各种先天性家族性遗传性疾病	先天性肌肉骨骼疾病、非急性卟啉病	16	0.04
心脏器官疾病	冠状动脉夹层、二尖瓣脱垂	17	0.04
妊娠期、产褥期及围产期状况	晨吐	3	0.01
血液及淋巴系统疾病	非典型溶血尿毒症综合征	10	0.02
其他	女性生殖器瘙痒、尼氏症	12	0.03

讨　论

1　非唑奈坦和雌二醇 ADE 报告基本信息分析

雌二醇适应证包括绝经期综合征,而 VMS 是绝经期表现之一,所以未对雌二醇适应证进行筛选。虽然非唑奈坦为 2023 年上市新药,二者数据量差异较大,但基于真实世界数据的研究依然有参考价值。由表 1 可知,两药报告中均出现少量男性患者,可能是相关治疗需要或上报错误;患者年龄主要集中在 50 ~ 70 岁之间,上报国家均以美国最多;非唑奈坦在 2024 年上报数量居多,而雌二醇临床使用广泛,近年上报的 ADE 数量相差不大。

2　药品说明书未记载的潜在 ADE 信号

本研究发现非唑奈坦说明书未记载且未曾有相关文献报道的 ADE 涉及 3 个系统:神经系统疾病(脑雾、构音障碍)、胃肠系统疾病(口腔不适)、心脏器官疾病(心悸)。据报道,许多女性进入更年期时会出现多种不适症状,包括关节痛、情绪紊乱、性交疼痛、尿频、体质量增加、脑雾和皮肤变化等[5],所以以上 ADE 不能排除是患者在更年期的正常临床表现。

本研究基于真实世界数据分析,雌二醇呈现显著的说明书外 ADE 特征,其中报告频次居前的相关 ADE 如下。① 全身性疾病及给药部位各种反应:包括外用药部位吸收不良、超敏、异味、肿块、裂伤等,这可能与雌二醇存在多种制剂类型相关;② 产品问题:涉及附着力、装置效应、颜色和材料以及产品设计等问题,此类 ADE 通常不会对患者身体健康产生不良影响;③ 生殖系统及乳腺疾病:乳房钙化和子

宫内膜增生伴细胞异型。早先报道指出雌激素和孕酮试验使用者患乳腺癌的风险增加[14]，而绝经后妇女使用雌激素会增加子宫内膜增生或患癌的风险[15]，因此雌二醇使用者要警惕乳腺和子宫相关不良反应；④ 各类损伤、中毒及操作并发症：涵盖外阴阴道损伤、药物排出、直接接触暴露、给药剂量有误和宫颈裂伤；⑤ 血管与淋巴管类疾病：包括潮热、血管性疼痛、淋巴水肿；⑥ 良性、恶性及性质不明的肿瘤：睾丸混合型生殖细胞肿瘤Ⅲ期、视神经鞘脊膜瘤、转移性睾丸生殖细胞癌、转移性淋巴瘤。部分男性患者使用雌二醇治疗前列腺癌时可能需要警惕睾丸的相关病变[16]。

3 非唑奈坦和雌二醇严重 ADE 分析

基于 MedDRA 28.0 重要医学事件列表进行信号检测，本研究揭示非唑奈坦与雌二醇的严重 ADE 存在显著差异。非唑奈坦组检测到 1 例严重 ADE 信号（绝经后出血），而雌二醇组累计涉及 14 个 SOC，共 61 例（见表 4）。值得注意的是，雌二醇的严重 ADE 呈现器官特异性分布特征：在良性、恶性及性质未明肿瘤中报告频数最多，其次为神经和胃肠系统疾病，该分布模式与雌激素受体的多组织表达特性可能存在潜在关联[17]。

表 4 非唑奈坦和雌二醇严重 ADE 汇总表

药品	SOC	PT	计数/个
非唑奈坦	生殖系统和乳腺疾病	绝经后出血	1
雌二醇	血液和淋巴系统疾病	非典型溶血尿毒症综合征	1
	心脏疾病	冠状动脉夹层	1
	先天性、家族性和遗传性病症	非急性卟啉病、先天性肌肉骨骼疾病	2
	眼病	视网膜静脉阻塞、视神经萎缩、圆锥形角膜	3
	胃肠疾病	乳糜泻、缺血性结肠炎、阻塞性胰腺炎、肠系膜血管血栓、胃肠血管炎	5
	一般疾病和用药部位情况	血管支架狭窄	1
	肝胆疾病	布-加综合征、肝动脉缺血	2
	感染和寄生虫病	毒性休克综合征、乳房蜂窝织炎、盆腔感染	3
	伤害、中毒和程序并发症	外阴阴道损伤、肝破裂	2
	肌肉骨骼和结缔组织疾病	骨骺过早融合、系统性硬皮病	2
	良性、恶性肿瘤以及性质不明肿瘤（包括囊肿和息肉）	乳腺癌、脑膜瘤、乳腺原位癌、卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺浸润性导管癌、垂体催乳素腺瘤、良性脑膜瘤、子宫内膜腺癌、乳腺导管内增生性病变、视神经鞘脊膜瘤、肝脏腺瘤、激素受体阳性乳腺癌、炎性肌纤维母细胞瘤、转移性睾丸癌、子宫肌瘤坏死、外阴癌、子宫内膜间质肉瘤、HER2 阳性乳腺癌、颅内恶性脑膜瘤、浸润性乳腺癌、浸润性小叶乳腺癌、转移性睾丸生殖细胞癌、睾丸混合型生殖细胞肿瘤Ⅲ期、三阴乳腺癌	25
	神经系统疾病	脑静脉血栓形成、管状视野、额颞叶痴呆、颈动脉剥离、大脑静脉窦血栓形成、栓塞性脑梗死、椎基底动脉夹层分离、象限盲	8
	生殖系统和乳房疾病	绝经后出血、子宫出血、卵巢过度刺激综合征、乳房坏死	4
	血管疾病	静脉栓塞、盆腔静脉血栓	2

4 非唑奈坦和雌二醇安全性分析

非唑奈坦选择性阻断 NK3R，直接抑制 KNDy 神经元异常放电，减少潮热发作频率和强度[10]。雌二醇通过与细胞内雌激素受体结合形成复合物，进而调控靶基因的转录表达，可以促进子宫内膜增殖、维持阴道黏膜完整性、调节骨代谢平衡、影响脂蛋白、参与体温调节中枢的功能调控等[18]。在适应证方面，非唑奈坦高度聚焦 VMS，不改善雌激素缺乏导致的阴道萎缩和骨质疏松，适用于激素补充治疗不耐受和禁忌患者；雌二醇适应证覆盖 VMS、绝经生殖泌尿综合征（genitourinary syndrome of menopause，GSM）、骨质疏松防治、早发性卵巢功能不全以及功能性子宫出血的辅助治疗等，尤其适合早绝经和 GSM 症状突出者[6]。雌二醇联合治疗可有效改善围绝经期综合征患者的临床症状，调节患者激素水平，同时减少不良反应[19]。据 Chavez 等[20]报道，非唑奈坦可显著改善中度至重度 VMS 的频率和严重程度、生活质量及睡眠障碍，而不良事件无显著增加。非唑奈坦相较雌二醇起效更加迅速，但药物维持时间短，须每日服药。雌二醇禁忌人群包括雌

激素依赖性肿瘤、活动性静脉血栓或血栓病史、严重肝功能障碍和不明原因阴道出血等，而非唑奈坦禁用于严重肝肾功能损害和终末期肾病患者。

5 本研究局限性

本研究可能存在以下局限性：① FAERS 数据库为自愿呈报系统，其数据的完整性和准确性受到报告者对 ADE 的认知和上报意愿的影响[21-24]；② 非唑奈坦上市时间较短，收集到的数据相对较少，分析的结果可能不够充分；③ 美国是主要上报国家，研究结果是否适用于中国人群尚须进行详细研究，有待进一步科学验证。

6 结论

临床应用雌二醇时，除关注说明书不良反应外还须警惕全身及给药部位反应、乳房钙化、子宫内膜增生伴细胞异型、潮热、血管性疼痛、淋巴水肿以及睾丸混合型生殖细胞肿瘤、视神经鞘脊膜瘤、转移性睾丸生殖细胞癌、转移性淋巴瘤等报告。而临床选择非唑奈坦时，除重点监测肝功能指标外，还须关注脑雾、构音障碍、口腔不适、心悸等 ADE。

[参 考 文 献]

[1] NELSON HD. Menopause[J]. *Lancet*, 2008, 371(9614): 760-770.

[2] DEPREE B, HOUGHTON K, SHIOZAWA A, *et al*. Treatment and resource utilization for menopausal symptoms in the United States: a retrospective review of real-world evidence from US electronic health records[J]. *Menopause*, 2023, 30(1): 70-79.

[3] DAVIS SR, BABER RJ. Treating menopause: MHT and beyond[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18: 490-502.

[4] THURSTON RC, JOFFE H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the study of women's health across the nation[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011, 38(3): 489-501.

[5] DEPREE B. Fezolinetant: a potential treatment for moderate to severe vasomotor symptoms of menopause[J]. *touchREV Endocrinol*, 2023, 19(2): 69-72.

[6] 陈蓉.《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》解读[J]. 2023(3): 514-519.

[7] FIDECICCHI T, GIANNINI A, CHEDRAUI P, *et al*. Neuroendocrine mechanisms of mood disorders during menopause transition: a narrative review and future perspectives[J]. *Maturitas*, 2024, 188: 108087.

[8] FLORES VA, PAL L, MANSON JE. Hormone therapy in menopause: concepts, controversies, and approach to treatment[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(6): 720-752.

[9] 卞婷婷，何心. 治疗更年期女性血管舒缩症状的新药 Fezolinetant[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(4)：611-614.

[10] ROBERTS MZ, ANDRUS MR. Fezolinetant: a novel nonhormonal therapy for vasomotor symptoms due to menopause[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024, 25(9): 1131-1136.

[11] LEE A. Fezolinetant: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(12): 1137-1141.

[12] 国家药品不良反应监测中心. 英国针对非唑奈坦的肝损伤风险提出风险最小化新建议[J]. 中国药物警戒，2025，22(6)：639.

[13] 王慧滢，田丽娟. 基于 FAERS 数据库的西达基奥仑赛不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国新药杂志，2025，34(13)：1448-1456.

[14] COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1159-1168.

[15] PEATE I. The male menopause: possible causes, symptoms and treatment[J]. *Br J Nurs*, 2003, 12(2): 80-84.

[16] 王军，孙松. 多西紫杉醇联合雌二醇治疗雄激素非依赖性前列腺癌的疗效观察[J]. 中国性科学，2015，10(3)：21-23.

[17] TANG ZR, ZHANG R, LIAN ZX, *et al*. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1123.

[18] 赵素娟，陈水然. 激素替代疗法改善围绝经期综合征妇女症状与提高生存质量的效果分析[J]. 中外医疗，2024，43(14)：95-97，113.

[19] 陶玮，伏晨阳. 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合征的疗效及对性激素的影响[J]. 临床合理用药，2024，17(9)：144-147.

[20] CHAVEZ MP, PASQUALOTTO E, FERREIRA ROM, *et al*. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis[J]. *Climacteric*, 2024, 27(3): 245-254.

[21] 丁楚凤，王宇婷，伍绮敏，等. 基于 FAERS 数据库对恩曲替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国新药杂志，2024，33(13)：1396-1402.

[22] 梁然然，李振山，李舒悦，等. 基于 FAERS 数据库的吉瑞替尼和索拉非尼不良事件信号挖掘及风险评估研究[J]. 今日药学，2025，35(5)：346-352.

[23] 卢佩雯，周瑞珊，陈君恒，等. 基于 FAERS 数据库对阿培利西的皮肤和皮下组织不良事件的信号挖掘和分析[J]. 中国新药杂志，2024，33(5)：508-513.

[24] 赵建群，关丽叶，王志恒，等. 基于 FAERS 数据库对阿伐可泮不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国新药杂志，2025，34(17)：1897-1904.

编辑：蒋欣欣/接受日期：2025-10-23