

· 药物与临床 ·

基于 FAERS 数据库的艾塞那肽微球不良事件信号挖掘与研究

张莲卿¹, 骆岩², 杨提², 姚佳晨², 李文艳² (1. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433; 2. 上海市浦东新区公利医院临床药学部, 上海 200135)

[摘要] 目的 运用美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘艾塞那肽微球使用中不良事件 (ADE) 风险信号, 为临床合理用药和保障用药安全提供参考。方法 以“艾塞那肽微球”为目标药物, 检索关键词为“exenatide microspheres for injection”“LY05006”“AC 2993 LAR”及“bydureon”, 利用 SAS 软件提取 FAERS 数据库中 2012 年 1 月 2 日至 2023 年 3 月 31 日的 ADE 报告数据并去重, 采用报告比值法与综合标准法对艾塞那肽微球相关 ADE 报告进行数据挖掘。结果 共检索到艾塞那肽微球 ADE 报告 27 248 份, 涉及 27 个系统器官分类, 其中严重 ADE 报告 4 719 份。上报人员以消费者为主 (18 435 例, 占 67.66%), 上报国家以美国为主 (26 295 例, 占 96.50%)。采用报告比值法 (ROR) 与综合标准法 (MHRA) 共获得 163 个 ADE 风险信号, 包括血胆固醇异常、脂肪酶升高及混合型高脂血症等新发不良反应。结论 基于 FAERS 数据库对艾塞那肽微球上市后的 ADE 进行挖掘分析, 可对临床用药安全和提高患者用药依从性提供参考。

[关键词] 艾塞那肽微球; FDA 不良事件报告系统; 数据挖掘

[文章编号] 2097-2024(2024)10-0445-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202403057

Mining and research on the adverse event signal of exenatide microspheres based on FAERS database

ZHANG Lianqing¹, LUO Yan², YANG Ti², YAO Jiachen², LI Wenyan² (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Clinical Pharmacology, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk signals of adverse events (ADE) in the use of exenatide microspheres by the FDA adverse event reporting system (FAERS), and provide reference for clinical rational drug use and drug safety. **Methods** With exenatide microspheres as the target drug, the search keywords were *Exenatide Microspheres for Injection*, *LY05006*, *AC 2993 LAR* and *Bydureon*. SAS software was used to extract the ADE report data from January 2, 2012 to March 31, 2023 in the FAERS database and the duplicates were removed. Data mining of exenatide microspheres-related ADE reports was performed by the reporting odds ratio method and the comprehensive standard method. **Results** A total of 27 248 exenatide microspheres-related ADE reports were retrieved, involving 27 SOCs, of which 4 719 were severe ADE reports. The reporting personnel were mainly consumers (18 435 cases, 67.66%), the United States was the mainly reporting country (26 295 cases, 96.50%). A total of 163 ADE risk signals were obtained by reporting odds ratio method and comprehensive standard method, including new adverse reactions such as abnormal blood cholesterol, elevated lipase and mixed hyperlipidemia. **Conclusion** Based on the FAERS database, the post-marketing ADE of exenatide microspheres was mined and analyzed, which could provide reference for clinical medication safety and improvement of patients' medication compliance.

[Key words] exenatide microspheres; FDA adverse event reporting system; data mining

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种以持续性高血糖为主要症状, 以胰岛素抵抗为病理生理特征的异质性疾病。近年来, 尽管一些研究显示糖尿病发病率逐

渐放缓, 但 T2DM 的患病率持续上升。目前全球糖尿病患者超过 4.25 亿, 其中 90% 为 T2DM^[1], 我国糖尿病患者超 1.4 亿, 位居世界首位^[2]。胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种主要由肠道 L 细胞所产生的激素。艾塞那肽是一种 GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA), 它以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌同时抑制胰高糖素分泌, 并能够延缓胃排空, 通过中枢性的食欲抑制减少进食量, 从而达到降低血糖作用^[3]。艾塞那肽属于短效 GLP-1RA, 其半衰期

[基金项目] 上海市浦东新区卫健委重点学科 (PWZxk2022-26); 上海市卫健委卫生行业临床研究专项青年项目 (20214Y0400)

[作者简介] 张莲卿, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学、数据挖掘与处理, Tel: 15877957870, Email: 421513900@qq.com

[通信作者] 李文艳, 硕士, 主任药师, 研究方向: 药学与临床研究, Email: liwenyan_linda@163.com

只有 2.4 h,需每天 2 次注射给药,在一定程度上影响患者的用药依从性^[4]。艾塞那肽微球(商品名为 Bydureon®)是一种长效 GLP - 1RA,每周一次给药,与短效 GLP - 1RA 相比,可提高患者的依从性和生活质量。

美国食品药品监督管理局(FDA)于 2012 年 1 月 2 日批准艾塞那肽微球上市,用于改善 T2DM 患者的血糖控制。2018 年 1 月 4 日,原中国食品药品监督管理局(CFDA)批准该药正式在中国上市,国内获批适应症为用于改善 T2DM 患者的血糖水平,适用于单用二甲双胍、磺脲类以及二甲双胍合用磺脲类血糖仍控制不佳的患者。2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[5]和 2021 年美国糖尿病学会(ADA)指南^[6]推荐:GLP-1RA 类药物在合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)及其高风险的患者、慢性肾病的部分患者中可无须考虑患者的 HbA1c 水平和二甲双胍的使用而直接使用。2022 年 ADA/EASD 共识报告^[7]中指出,在 ASCVD 或其高风险人群中,GLP-1RA 类药物优先于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。

作为国内首个每周给药一次的 GLP-1 药物,艾塞那肽微球通过缓释微球技术持续提供稳态艾塞那肽血液浓度水平,从而大大降低给药频率,降低胃肠道不良作用,并增加药物的稳定性和提高患者依从性,为广大 T2DM 患者提供全新的治疗选择。随着艾塞那肽微球的广泛使用,药物不良事件(ADE)报告也逐渐增多。本文通过对 FDA 不良事件报告系统(FAERS)收集到的数据进行挖掘和筛选,分析艾塞那肽微球可疑的 ADE 信号,为国内临床合理安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

本研究全部资料来源于 FAERS 收集的艾塞那肽微球相关 ADE 报告。本研究提取数据为艾塞那肽微球上市时间(2012 年 1 月 2 日)至 2023 年 3 月 31 日。

1.2 数据提取和统计

以“艾塞那肽微球”为目标药物,检索关键词为“exenatide microspheres for injection”、“LY05006”、“AC 2993 LAR”及“bydureon”。采用 Excel 表格统计患者基本信息,包括性别、年龄、ADE 上报国家和上报人员、ADE 严重程度和类型等。采用《监管活动医学词(26.0 版本)》中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对 ADE 进行描述、分类和

统计。

1.3 数据挖掘

采用比值失衡测量法的报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)对艾塞那肽微球相关 ADE 进行数据挖掘^[8-9],其具体计算公式及阈值见表 1。

表 1 ROR 和 MHRA 法的计算公式及相应阈值

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

注: a: 目标药物的目标事件报告数; b: 目标药物的其他事件报告数; c: 其他药物的目标事件报告数; d: 其他药物的其他事件报告数; 95%CI: 95%置信区间; PRR: 比例报告比值比。

2 结果

2.1 艾塞那肽微球相关 ADE 报告年度分布

2012 年 1 月 2 日至 2023 年 3 月 31 日, FDA 共收到艾塞那肽微球相关 ADE 报告 27 248 份,具体年度份数的分布如图 1 所示。

2.2 艾塞那肽微球相关 ADE 报告相关患者性别和年龄分布

艾塞那肽微球相关 ADE 报告 27 248 份共涉及 27 248 例患者,患者的性别和年龄分布情况见表 2。

2.3 艾塞那肽微球相关 ADE 报告上报人员和上报国家分布

统计结果显示,艾塞那肽微球相关 ADE 报告上报人员以消费者为主(18 435 例,占 67.66%)。上报国家共 51 个,报告数以美国最高(26 295 例,占 96.5%),其次为日本(117 例,占 0.4%),具体见表 3。

2.4 艾塞那肽微球相关 ADE 中的严重不良事件

在上报的 27 248 份报告中,报告了 4 719 例次严重 ADE,包括住院、死亡、危及生命、残疾等,具体见表 4。

2.5 艾塞那肽微球相关 ADE 中累及的系统和器官

在上报的 27 248 份报告中,共发生 101 469 例次 ADE。ADE 共涉及 27 个 SOC,以给药部位反应为主,具体见图 2。

2.6 基于 PT 术语的信号挖掘

对以艾塞那肽微球为首要怀疑药物的 ADE 报告进行筛选,PT 报告总数为 2 474 个,较为常见的

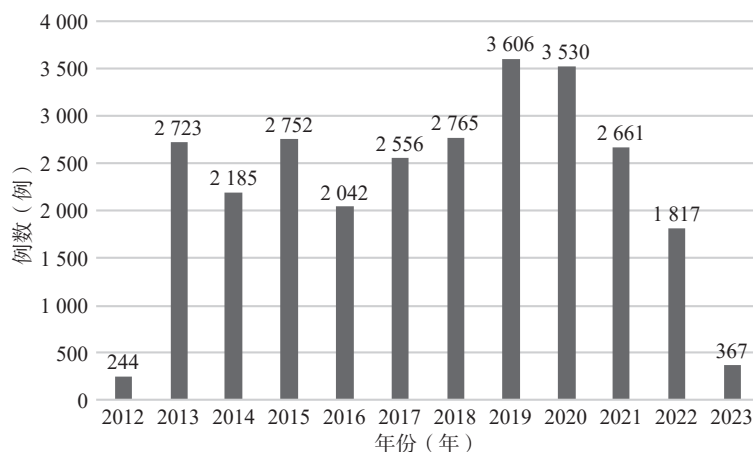


图1 艾塞那肽微球相关 ADE 报告的年度分布

表2 艾塞那肽微球相关 ADE 涉及患者性别及年龄分布

参数	分类	例数(例)	占比(%)
性别	男	11 814	43.36
	女	14 328	52.58
	未知	1 106	4.06
	合计	27 248	100.00
年龄	18-64岁	186	0.68
	≥65岁	339	1.24
	未知	26 723	98.07
	合计	27 248	100.00

表4 艾塞那肽微球严重不良事件分布

严重不良事件类型	例数(例)	占比(%)
住院	1 462	30.98
死亡	246	5.21
危及生命	146	3.10
残疾	112	2.37
其他	12	56.33
未知	95	2.01
合计	4 719	100.00

表3 艾塞那肽微球相关 ADE 报告上报人员和上报国家分布

参数	分类	例数(例)	占比(%)
上报人员	消费者	18 435	67.66
	医务人员	2 947	10.82
	其他	1 237	4.54
	未知	4 629	16.99
	合计	27 248	100.00
上报国家	美国	26 295	96.50
	日本	117	0.43
	英国	114	0.42
	法国	104	0.38
	澳大利亚	74	0.27
	其他	514	1.89
	未知	30	0.11
	合计	27 248	100.00

较高的 ADE 为注射部位不适、获得性混合型高脂血症、糖化血红蛋白异常等。另外,挖掘到未列入药品说明书的 ADE 共 7 种。

3 讨论

本研究利用 FAERS 数据库中艾塞那肽微球的 ADE 报表数据,应用比值失衡法对艾塞那肽微球上市后发生的 ADE 进行分析和挖掘,为减少结果偏倚,本研究采用 ROR 法与 MHRA 法两种方法进行数据挖掘。艾塞那肽微球相关 ADE 信号较强且较多地集中在给药部位反应、血糖控制不佳、胃肠道系统反应等方面,与药品说明书中 ADE 大致相同。

本研究结果显示,艾塞那肽微球较强的 ADE 为注射部位反应包括结节、凹陷、肿块,关联较强的 ADE 为胃肠道药物不良反应、血糖控制不佳,提示临床使用艾塞那肽微球时应重点关注注射部位反应、胃肠道反应如暖气、胃排空障碍以及血糖波动等相关 ADE。GLP-1RA 一方面通过增加胰岛 β 细胞胰岛素分泌和减少 α 细胞胰高血糖素分泌来改善糖代谢^[10];另一方面通过抑制食欲和减少食物摄入来减轻体质量^[11]。由此造成胃排空障碍、

ADE 报告数为注射部位不适、血糖升高、体质量降低等,结果见表 5。

经 ROR 法和 MHRA 法双重筛选,最终获得阳性信号 163 个。按信号强度(ROR 值的 95% CI 下限)对前 50 位 PT 进行排序,结果见表 6。相关性

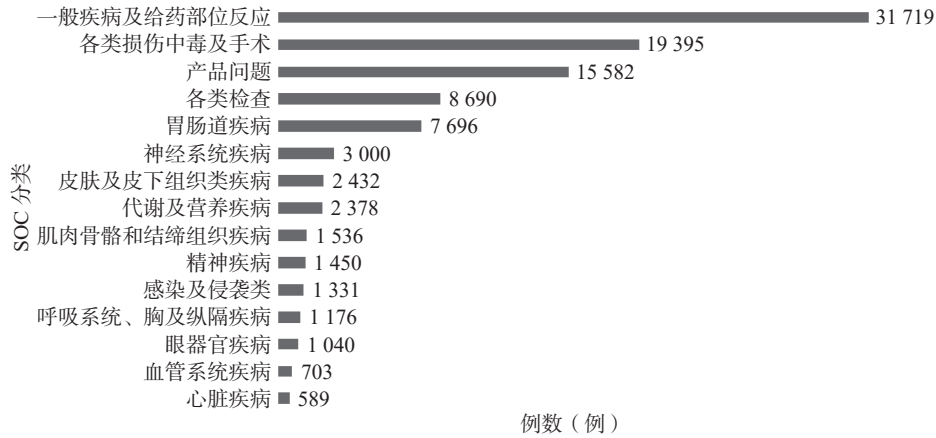


图2 艾塞那肽微球相关 ADE 中 SOC 分类 (前 15 位)

表5 艾塞那肽微球相关 ADE 报告数排序 (前 50 位)

序号	PT	报告数/例(个)	序号	PT	报告数/例(个)
1	注射部位出血	5 262	26	注射部位硬结	164
2	注射部位痛	4 586	27	注射部位发热	159
3	注射部位肿块	3 529	28	肿块	156
4	注射部位结节	2 869	29	注射部位不适	146
5	血葡萄糖升高	2 572	30	注射部位疤痕	104
6	体质量降低	2 269	31	皮肤肿块	104
7	注射部位瘙痒	1 590	32	糖化血红蛋白异常	100
8	注射部位瘀青	1 239	33	饥饿感	98
9	注射部位红斑	1 061	34	胃排空障碍	94
10	注射部位肿胀	743	35	体质量波动	94
11	糖化血红蛋白升高	682	36	注射部位刺激	86
12	血葡萄糖降低	553	37	注射部位炎症	79
13	胰腺炎	416	38	挫折承受力降低*	79
14	血葡萄糖异常	391	39	糖化血红蛋白降低	73
15	糖尿病控制不佳	347	40	脂肪酶升高*	68
16	注射部位反应	342	41	食欲障碍	52
17	注射部位损伤	322	42	注射部位血肿	52
18	结节	305	43	注射部位脓肿	50
19	注射部位变色	300	44	注射部位感染	49
20	血葡萄糖波动	221	45	注射部位分泌物	48
21	注射部位皮疹	202	46	超重	43
22	身高降低*	198	47	注射部位结痂	39
23	暖气	195	48	注射部位蜂窝织炎	37
24	注射部位荨麻疹	193	49	注射部位囊泡	32
25	注射部位凹陷	178	50	血胆固醇异常*	28

注: *表示说明书未列入的ADE。

暖气等一系列 ADE, 并同时作用于中枢神经系统, 造成食欲下降。既往研究结果显示, 相比其他半衰期较短的 GLP-1RA(如艾塞那肽、利拉鲁肽等), 艾

塞那肽微球不仅在持续血糖控制和减轻体重各方面具有更好的疗效^[12-14], 而且胃肠道相关 ADE 的发生率显著降低^[15]。

表6 艾塞那肽微球相关 ADE 信号强度排序(前50位)

序号	PT	报告数/例(个)	PRR	ROR(95% CI)	序号	PT	报告数/例(个)	PRR	ROR(95% CI)
1	注射部位结节	2 869	247.06	254.22(242.57-266.43)	26	注射部位脓肿	50	14.02	14.03(10.58-18.60)
2	注射部位凹陷	178	76.69	76.82(65.44-90.19)	27	血葡萄糖波动	221	13.75	13.78(12.05-15.76)
3	获得性混合型高脂血症*	3	71.01	71.02(20.81-242.33)	28	结节	305	13.59	13.63(12.16-15.28)
4	糖化血红蛋白异常	100	66.40	66.47(53.79-82.14)	29	注射部位蜂窝织炎	37	13.49	13.49(9.72-18.72)
5	注射部位囊肿	27	62.44	62.46(41.64-93.69)	30	糖尿病控制不佳	347	13.29	13.33(11.98-14.84)
6	注射部位肿块	3 529	60.93	63.09(60.86-65.40)	31	注射部位肉芽肿	5	12.73	12.73(5.23-31.02)
7	血糖高血糖素增高	4	55.50	55.51(19.51-157.89)	32	胃肿块*	18	12.71	12.71(7.95-20.32)
8	注射部位变形	8	53.65	53.66(25.66-112.21)	33	血葡萄糖异常	391	12.15	12.20(11.03-13.49)
9	注射部位损伤	322	49.86	50.01(44.54-56.16)	34	血管损伤*	23	10.53	10.53(6.96-15.93)
10	注射部位出血	5 262	46.12	48.59(47.19-50.03)	35	注射部位炎症	79	10.17	10.18(8.14-12.72)
11	给药部位结节	3	36.58	36.58(11.22-119.29)	36	注射部位痛	4 586	10.03	10.46(10.15-10.78)
12	注射部位关节痛	5	35.30	35.30(14.15-88.07)	37	注射部位感染	49	9.63	9.63(7.26-12.79)
13	给药部位凹陷	3	33.53	33.53(10.33-108.90)	38	身高降低*	198	9.36	9.38(8.14-10.80)
14	腹壁肿块*	5	32.45	32.45(13.05-80.72)	39	注射部位瘀青	1 239	9.06	9.16(8.65-9.69)
15	身高异常*	7	30.62	30.62(14.20-66.03)	40	注射部位不适	146	8.97	8.98(7.62-10.58)
16	糖化血红蛋白降低	73	29.73	29.75(23.46-37.74)	41	注射部位刺激	86	8.95	8.96(7.23-11.09)
17	注射部位结痂	39	25.44	25.45(18.41-35.17)	42	血葡萄糖升高	2 572	8.78	8.99(8.64-9.35)
18	注射部位疤痕	104	22.78	22.80(18.71-27.79)	43	皮肤肿块	104	8.76	8.77(7.22-10.65)
19	腹部脂肪堆积*	3	21.56	21.56(6.75-68.87)	44	嗝气	195	7.90	7.91(6.86-9.12)
20	糖化血红蛋白升高	682	16.99	17.10(15.83-18.47)	45	血葡萄糖降低	553	7.71	7.75(7.12-8.43)
21	注射部位腐烂	11	16.96	16.96(9.28-31.01)	46	注射部位硬结	164	7.66	7.67(6.57-8.96)
22	注射部位分泌物	48	16.02	16.02(12.01-21.38)	47	胃排空障碍	94	7.53	7.54(6.15-9.25)
23	注射部位瘙痒	1 590	15.25	15.48(14.72-16.28)	48	注射部位肿胀	743	6.51	6.55(6.09-7.05)
24	注射部位变色	300	14.67	14.71(13.10-16.51)	49	肿块	156	6.28	6.29(5.37-7.37)
25	体质量指数异常	4	14.12	14.12(5.21-38.27)	50	注射部位红斑	1 061	5.54	5.58(5.25-5.93)

注: *表示说明书未列入的ADE。

艾塞那肽微球是长效制剂,每周给药1次。艾塞那肽微球从微球中逐渐释放药物可以帮助患者减少皮下注射次数。由于缓释制剂的便利性,可以改善患者的依从性和提高生活质量,与短效GLP-1RA相比,可以更好地控制血糖。这可能与艾塞那肽微球制剂中血浆艾塞那肽的浓度在白天更稳定有关,可能有助于患者胰岛β细胞功能的改善^[13,16]。

注射用艾塞那肽微球给药前需要混合药物和填充注射器,对使用方法有一定的要求,如注射给药应在腹部、大腿或上臂区域皮下注射,在同一区域注射时,每周应选择不同的部位,减少注射部位ADE的发生^[17]。注射部位反应如结节、凹陷、肿块、出血等ADE的报告数与信号强度均排在前列。提示在临床使用艾塞那肽微球时,专业医疗人员应当注意加强对患者药物注射的用药教育,保障

患者用药的有效性和安全性。

本研究经ROR法和MHRA法双重筛选,最终获得阳性信号163个,其中发现有10个未在说明书中出现的ADE信号。说明书中提示急性胰腺炎包括致死性和非致死性出血或坏死性胰腺炎的发生与使用艾塞那肽有关^[18]。本研究发现了胰腺炎阳性信号,提醒医务人员应注意使用该药应密切关注患者是否发生急性胰腺炎的症状和体征,包括持续性严重腹痛并可放射到背部或伴有恶心和呕吐。如果怀疑出现胰腺炎应立即停药。对确诊胰腺炎患者,则不应重新开始注射用艾塞那肽微球治疗。

本研究属于上市后ADE信号研究,即使有大样本量的数据,仍然存在一定局限性。首先FAERS是自发上报系统,因此存在重复报告、错报、漏报等情况^[19]。如在本研究中,超过90%的患者年龄

信息未知,对于 ADE 年龄的分布估计有一定的影响。其次尽管同时使用 ROR 法与 MHRA 法两种方法,但是仍然不能排除假阳性信号出现,而且 FAERS 数据库中 ADE 项的信息填写可能过于主观,如对于同一个 ADE,不同的报告者可能采用不同的描述,即使通过术语标准化仍然无法消除这一问题,导致单个 PT 的 ROR、PRR 值的计算可能存在误差。最后 FAERS 数据库中数据来源主要是欧美国家,而亚洲人群的数据,尤其是中国患者的数据少,因此需要考虑研究发现的 ADE 信号是否符合中国人群现状。本研究虽然用 2 种方法进行综合评价,检出阳性信号并非必然的因果关系,仍需进一步临床研究加以证实。

【参考文献】

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109-119.
- [3] DAVIES M J, D'ALESSIO D A, FRADKIN J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2669-2701.
- [4] MEIER J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12): 728-742.
- [5] 陆菊明.《中国 T2DM 防治指南(2020 年版)》读后感[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 301-304.
- [6] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S140-S157.
- [7] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American diabetes association(ADA)and the European association for the study of diabetes(EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2753-2786.
- [8] 谢永军. 药品不良反应信号检测方法研究进展 [J]. *医药前沿*, 2012,(30): 7-8.
- [9] 黄佳, 钟薇, 王浩, 等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1): 49-53.
- [10] DRUCKER D J, NAUCK M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [11] ARD J, FITCH A, FRUH S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6): 2821-2839.
- [12] BLEVINS T, PULLMAN J, MALLOY J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1301-1310.
- [13] DRUCKER D J, BUSE J B, TAYLOR K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1240-1250.
- [14] GUPTA V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(3): 413-421.
- [15] DAVIDSON J A, NIKKEL C, GRIMM M. Exenatide once weekly: opportunities in the primary care setting[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3): 68-78.
- [16] KOLTERMAN O G, KIM D D, SHEN L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(2): 173-181.
- [17] 徐涛. 糖尿病患者自行皮下注射胰岛素的教育与护理 [J]. *中国社区医师*, 2014, 30(25): 138-139.
- [18] AHMAD S Y, SWANN J. Exenatide and rare adverse events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1970-1971.
- [19] 胡方圆, 叶小飞, 翟映红, 等. 免疫抑制剂 Cemiplimab 的药物毒性: 基于 FARES 数据库的真实世界研究 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(8): 480-486.

[收稿日期] 2024-03-28 [修回日期] 2024-07-10

[本文编辑] 李春德