

中图分类号: R977.1⁺4; R944.11 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)20-0118-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.025



基于 FAERS 的左甲状腺素钠片相关不良事件信号挖掘*

杜 静,任子愚,吴锦林,黄奇譔,杨舒婷,田茗源,刘东方[△]

(重庆医科大学附属第二医院,重庆 400010)

摘要:目的 为临床安全使用左甲状腺素钠片(以下简称 L-T₄)提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中 2014 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度的 L-T₄ 药品相关不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值 (PRR)法对 L-T₄ 相关 ADE 进行信号挖掘,通过监管活动医学词典(MedDRA)中定义的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对 ADE 进行分类和描述,并按信号 PT 发生例数和 ROR 值信号强度进行排序和分析。结果 获得以 L-T₄ 为首要怀疑药物的 ADE 报告 3 487 例,其中严重 ADE 625 例,年龄集中于 >45~65 岁(48.06%),女性占比为男性的 8.85 倍,上报者中医师占比最高(40.92%),患者多在服药 30 d 内发生,发生 ADE 时 L-T₄ 使用剂量多为 50.0~125.0 μg,严重 ADE 以住院居多,上报国家主要为法国(47.95%) 和美国(28.39%);共发现 176 个 ADE 阳性信号,87 个 PT,涉及 19 个 SOC,ADE 涉及 SOC 以全身性疾病及给药部位各种反应、各类 神经系统疾病、各类精神病、各类检查、心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病等常见(PT>300 个),通过 ROR 法和 PRR 法分析发 现,按报告数排序和按 ROR 值排序,血液检查异常、心悸、脱发、眩晕等药品不良反应(ADR)与 L-T₄ 关联性均较高,其中部分 ADR 于药品说明书中提及,体质量增加、眩晕、记忆力减退、血液检查异常、羊水过多等未包含在说明书中。结论 L-T₄ 常规剂量治疗 30 d 内,中老年女性是 ADE 高发人群,除关注药品说明书收录的 ADR 外,还应注意未提及的相关风险信号。

关键词:左甲状腺素;不良反应;信号挖掘;安全用药;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

Data Mining of Adverse Events Related to Levothyroxine Sodium Tablets Based on FAERS

DU Jing,REN Ziyu,WU Jinlin,HUANG Qixuan,YANG Shuting,TIAN Mingyuan,LIU Dongfang

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing,China 400010)

Abstract: Objective To provide a reference for the safety use of Levothyroxine Sodium Tablets (L-T₄) in clinical practice. **Methods** The adverse drug events (ADE) reports in the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched from the third quarter of 2014 to the fourth quarter of 2023. The reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method were used to perform signal mining. The preferred term (PT) and the system organ classification (SOC) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) were used to describe and classify the ADE, and the order and analysis were carried out according to the number of PT occurrences and the signal intensity of ROR value. **Results** A total of 3 487 ADE reports with L-T₄ as the primary suspected drug were included,among which 625 cases were severe. The ADE reports were more common in age of >45-65 years old (48.06%). The proportion of reports for female

*基金项目:重庆市科卫联合医学(含中医药类)科研项目[2022ZDXM004]。

第一作者:杜静,女,硕士,主治医师,研究方向为内分泌代谢性疾病的临床及基础,(电子信箱)1667706651@qq.com。

[△]通信作者:刘东方,女,博士,主任医师,研究方向为内分泌代谢性疾病的临床及基础,(电子信箱)300306@hospital.cqmu.edu.cn。

2018,120(1):66-72.

[27] NOVAK N, CABANILLAS B. Herpesvirus, serious and opportunistic infections associated with atopic dermatitis [J]. Br J Dermatol, 2022, 186(4):604-605.

[28] PRICE NB, GROSE C. Corticosteroids Contribute to Serious Adverse Events Following Live Attenuated Varicella Vaccination and Live Attenuated Zoster Vaccination [J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(1):23.

[29] PARIKH R, SPENCE O, GIANNELOS N, et al. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2024, 14(3):569-592.

[30] WERNER RN, NIKKELS AF, MARINOVIĆ B, et al. European consensus - based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European

Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(1): 20-29.

[31] PAN CX, LEE MS, NAMBU DIRI VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review [J]. Ther Adv Vaccines Immunother, 2022, 10:25151355221084535.

[32] ANDERSON TC, MASTERS NB, GUO A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71(3):80-84.

(收稿日期:2025-05-04;修回日期:2025-08-27)

patients was 8.85 times that of male patients. Among the reporting individuals, physicians constituted the highest proportion (40.92%). Most ADE occurred within 30 d of drug administration. When ADE occurred, the dosage of L - T₄ was 50.0 - 125.0 μg, and most severe ADE were hospitalized. The reporting countries were mainly France (47.95%) and the U. S. (28.39%). A total of 176 ADE positive ADE signals, 87 PT were identified, involving 19 SOC. The involved SOC mainly included systemic diseases and administration site reactions, various nervous system disorders, various psychiatric diseases, various examinations, heart diseases, skin and subcutaneous tissue diseases (PT > 300). ROR and PRR analyses revealed a high correlation between L - T₄ and adverse drug reaction (ADR), including abnormal blood tests, palpitations, alopecia, and dizziness, sorted by the number of reports and the signal intensity of ROR value. Among these, certain ADR were mentioned in the specification, while others were not, including body weight gain, dizziness, memory loss, abnormal blood tests, and polyhydramnios. **Conclusion** The middle - aged and elderly women within 30 d of treatment with L - T₄ conventional dose are high - risk group for ADE. In addition to the ADR included in the specification, it is also important to consider the relevant risk signals not mentioned.

Key words: levothyroxine sodium; adverse drug reaction; signal mining; medication safety; FAERS

左甲状腺素钠片(以下简称 L - T₄)是一种人工合成的甲状腺激素药物,其化学结构与人体自然产生的四碘甲状腺原氨酸(T₄)几乎相同。目前 L - T₄药品质量一致性趋于稳定,广泛应用于临床,补充各种原因导致的人体 T₄水平不足^[1]。L - T₄治疗窗狭窄,其使用常伴随其他共病,但其可与多种食物、药物相互作用,导致治疗过程中可能出现多种药品不良反应(ADR)^[2-3]。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库收集来自药品制造商、医疗保健专业人员及消费者的自发上报的药品不良事件(ADE)报告,涵盖药品上市后在广泛人群中的实际使用情况,上市后对药物进行持续地安全监测,有利于及时发现新的安全信号,弥补了临床试验在安全性评估方面的不足^[4]。本研究基于 FAERS 数据库深入挖掘近 10 年来 L - T₄的 ADE 数据并进行分析,为临床安全用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 数据库,以“Levothyroxine”“Levothyroxine sodium”为检索词,以 L - T₄为首要怀疑药物,提取 2014 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度 L - T₄相关 ADE 报告。采用监管活动医学词典(MedDRA)26.1 版中定义的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对药品 ADR 进行分类和描述。

1.2 信号生成与数据挖掘

采用基于比例失衡四格表(见表 1)法的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法对 L - T₄相关 ADE 进行信号挖掘^[5]。公式与评价标准见表 2。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Four fold table of disproportionality analysis			
类别	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 2 ROR、PRR 法公式与评价标准

Tab. 2 Formulas and judgment criteria of ROR and PRR methods

方法	计算公式	评价标准
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3, 95\% CI$
	$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	下限 > 1
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3, PRR \geq 2,$
	$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 (a + b + c + d)}{(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)}$	$\chi^2 \geq 4$

1.3 统计学处理

采用 SAS 9.4 统计学软件对数据进行处理,采用风锐统计 1.9、Microsoft、Excel 软件进行数据分析。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共获得以 L - T₄为首要怀疑药物的 ADE 报告 3 487 例,其中严重 ADE 625 例。女性占比远高于男性;年龄主要集中在 > 45 ~ 65 岁;上报者,医师占比最高(40.92%),其次是药师(25.98%);上报国家中法国占比最高(47.95%),其次是美国(28.39%)。严重 ADE 以住院为主。得到整体人群 ADE 发生时 L - T₄使用剂量为 50.0 ~ 125.0 μg,女性 ADE 中位发生时间为 9 d,男性为 17 d,主要在 30 d 内(26.01%)。详见表 3。

2.2 ADE 信号累及 SOC 及临床表现

挖掘的 3 487 例 ADE 报告中,累及 19 个 SOC,得到 176 个阳性信号,主要集中在全身性疾病及给药部位反应、各类神经系统疾病、各类精神病、各类检查、心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病、各种肌肉骨骼和结缔组织疾病、胃肠系统疾病以及耳及迷路类疾病,占比达 93.52%。详见表 4。

ADE 报告中涉及 87 个 PT。发生例数排名前 5 的 PT 依次为血液检查异常、疲劳、头痛、肌肉疾病、睡眠障碍。其中,头痛、肌肉疾病、睡眠障碍、心律失常、心悸、多汗、潮热 7 个 PT 与 L - T₄药品说明书一致,其他 13 个信号未被药品说明书收录。相关 PT 累及的 SOC 主要涉

表 3 ADE 报告基本信息 (n = 3 487)
Tab. 3 Basic information of ADE reports (n = 3 487)

项目		报告数[例(%)]		
		男	女	合计
性别		354(10.15)	3 133(89.85)	3 487(100.00)
年龄	< 18 岁	41(11.58)	42(1.34)	83(2.38)
	18 ~ 45 岁	94(26.55)	733(23.39)	827(23.72)
	> 45 ~ 65 岁	123(34.75)	1 553(49.57)	1 676(48.06)
	> 65 岁	96(27.12)	805(25.69)	901(25.84)
上报者职业	医师	145(40.96)	1 282(40.92)	1 427(40.92)
	药师	116(32.77)	790(25.22)	906(25.98)
	其他健康专业人员	93(26.27)	1 061(33.87)	1 154(33.09)
发生国家	法国	134(37.85)	1 538(49.09)	1 672(47.95)
	美国	127(35.88)	863(27.55)	990(28.39)
	克罗地亚	0(0)	70(2.23)	70(2.01)
	德国	3(0.85)	55(1.76)	58(1.66)
	加拿大	4(1.13)	53(1.69)	57(1.63)
严重 ADE (%)	住院	74(20.90)	374(11.94)	448(12.85)
	残疾	8(2.26)	66(2.11)	74(2.12)
	危及生命	11(3.11)	58(1.85)	69(1.98)
	死亡	6(1.69)	28(0.89)	34(0.98)
ADE 发生 时间	< 30 d	43(12.15)	864(27.58)	907(26.01)
	> 30 ~ 60 d	20(5.65)	216(6.89)	236(6.77)
	> 60 ~ 90 d	7(1.98)	76(2.43)	83(2.38)
	> 90 ~ 100 d	9(2.54)	10(0.32)	19(0.54)

表 4 ADE 阳性信号累及 SOC 分布
Tab. 4 Distribution of SOC of ADE positive signals

SOC	信号数(n = 176)		报告数(n = 3 487)	
	数量(个)	构成比(%)	数量(个)	构成比(%)
全身性疾病及给药部位各种反应	15	8.52	566	16.23
各类神经系统疾病	14	7.95	555	15.92
各类精神病	29	16.48	532	15.26
各类检查	28	15.91	465	13.34
心脏器官疾病	13	7.39	336	9.64
皮肤及皮下组织类疾病	14	7.95	308	8.83
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11	6.25	204	5.85
胃肠系统疾病	14	7.95	157	4.50
耳及迷路类疾病	3	1.70	138	3.96
妊娠期、产褥期及围产期状况	9	5.11	51	1.46
血管与淋巴管类疾病	2	1.14	42	1.20
免疫系统疾病	2	1.14	31	0.89
社会环境	3	1.70	28	0.80
眼器官疾病	3	1.70	21	0.60
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	2.27	20	0.57
代谢及营养类疾病	6	3.41	15	0.43
肝胆系统疾病	2	1.14	11	0.32
生殖系统及乳腺疾病	2	1.14	5	0.14
各类损伤、中毒及操作并发症	2	1.14	2	0.06

表 5 排名前 20 的风险信号(按例数)
Tab. 5 Top 20 risk signals(according to case)

SOC	PT	报告数(例)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
各类检查	血液检查异常*	324	8.32(7.46,9.30)	8.20(2035.14)
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳*	287	1.29(1.15,1.45)	1.28(18.32)
各类神经系统疾病	头痛	244	1.25(1.10,1.42)	1.25(12.31)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉疾病	181	1.45(1.25,1.68)	1.45(25.09)
各类精神疾病	睡眠障碍	180	2.15(1.86,2.49)	2.14(109.48)
心脏器官疾病	心律失常	176	1.66(1.43,1.93)	1.66(45.93)
心脏器官疾病	心悸	141	4.75(4.02,5.61)	4.72(412.31)
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力*	136	1.29(1.09,1.52)	1.29(8.64)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发*	126	2.66(2.23,3.17)	2.65(129.39)
各类检查	体质量增加*	124	2.06(1.73,2.46)	2.06(67.42)
耳及迷路类疾病	眩晕*	121	6.70(5.60,8.01)	6.66(578.65)
各类精神病	焦虑*	73	1.30(1.03,1.63)	1.30(4.96)
各类精神病	情感障碍*	71	1.73(1.37,2.19)	1.73(21.97)
各类精神病	易激惹*	68	2.87(2.26,3.64)	2.86(82.03)
皮肤及皮下组织类疾病	多汗	57	1.54(1.19,1.99)	1.54(10.67)
血管与淋巴管类疾病	潮热	41	2.63(1.94,3.58)	2.63(41.38)
各类精神病	紧张*	35	2.70(1.94,3.76)	2.70(37.30)
各类神经系统疾病	注意障碍*	29	2.39(1.66,3.45)	2.39(23.40)
各类神经系统疾病	记忆力减退*	20	1.65(1.07,2.57)	1.65(5.16)
眼器官疾病	视神经盘水肿*	13	7.01(4.06,12.09)	7.00(66.39)

注:*表示药品说明书未提及。表 6 同。

Note:* indicates not mentioned in the specification (for Tab. 5 - 6).
及各类精神疾病类(5 个 PT, 427 例, 各类神经系统疾病(3 个 PT, 293 例)等。详见表 5。

按 ROR 强度排序, 排名前 5 的 PT 依次为羊水过多、血液检查异常、胎膜早破、多语、视神经盘水肿。其中, 心悸、潮热、睡眠障碍 3 个 PT 与药品说明书一致, 其余 17 个 PT 均未被药品说明书收录。相关 PT 累及的 SOC 主要涉及精神疾病类(5 个 PT, 289 例), 皮肤及皮下组织类疾病(2 个 PT, 135 例), 各类检查(2 个 PT, 448 例), 眼器官疾病(2 个, 16 例), 妊娠期、产褥期及围产期状况(2 个 PT, 12 例)等。详见表 6。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本信息

本研究中基于真实数据样本, 从药物警戒方面全面评估了 L - T₄ 上市后的安全性。上报者中医师、药师占比较大, 说明本研究数据的可靠性、准确性强。女性发生 ADE 例数约为男性的 8 ~ 9 倍, 与女性甲状腺疾病患病率高于男性一致^[6]。严重 ADE 中男性死亡、需要住院治疗、危及生命等占比较女性高, 但本研究中男性 ADE 数据相对较少, 需更多临床数据进一步验证。< 18 岁人群仅占 2.38%, 此现象与该药儿童群体临床数据较少有关。发生 ADE 年龄集中于 > 45 ~ 65 岁, 故中老年女

表 6 排名前 20 的风险信号(按 ROR 强度)
Tab. 6 Top 20 risk signals (according to intensity of ROR)

SOC	PT	报告数(例)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
妊娠期、产褥期及围产期状况	羊水过多*	4	8.69(3.25,23.27)	8.69(26.97)
各类检查	血液检查异常*	324	8.32(7.46,9.30)	8.20(2 035.14)
妊娠期、产褥期及围产期状况	胎膜早破*	8	8.26(4.12,16.57)	8.26(50.57)
各类精神病	多话*	3	7.34(2.36,22.87)	7.34(16.30)
眼器官疾病	视神经盘水肿*	13	7.01(4.06,12.09)	7.00(66.39)
眼器官疾病	突眼症*	3	6.93(2.23,21.59)	6.93(15.11)
各类精神病	社交回避行为*	3	6.81(2.19,21.21)	6.81(14.76)
耳及迷路类疾病	眩晕*	121	6.70(5.60,8.01)	6.66(578.65)
心脏器官疾病	心悸	141	4.75(4.02,5.61)	4.72(412.31)
社会环境	工作能力受损*	12	3.42(1.94,6.03)	3.42(20.48)
各类精神病	易激惹*	68	2.87(2.26,3.64)	2.86(82.03)
皮肤及皮下组织类疾病	指甲疾病*	9	2.75(1.43,5.29)	2.75(9.97)
各类精神病	紧张*	35	2.70(1.94,3.76)	2.70(37.30)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨量减少*	7	2.69(1.28,5.65)	2.69(7.40)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发*	126	2.66(2.23,3.17)	2.65(129.39)
血管与淋巴管类疾病	潮热	41	2.63(1.94,3.58)	2.63(41.38)
各类神经系统疾病	注意障碍*	29	2.39(1.66,3.45)	2.39(23.40)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咽部水肿*	9	2.23(1.16,4.28)	2.22(6.05)
各类精神病	睡眠障碍	180	2.15(1.86,2.49)	2.14(109.48)
各类检查	体质量增加*	124	2.06(1.73,2.46)	2.06(67.42)

性使用 L - T₄ 发生 ADE 可能性更大。L - T₄ 在美国广泛使用,可能是导致 ADE 报告数量较多的原因之一^[7]。此外,不同人种间发病率的差异对 ADE 上报率也产生一定影响,可能涉及遗传、环境、生活方式等因素。全人群发生 ADE 时 L - T₄ 使用剂量为 50.0 ~ 125.0 μg ,在成年人甲状腺功能减退 L - T₄ 替代剂量每日 50 ~ 200 μg 范围内,即 L - T₄ 常规剂量使用可发生 ADE^[6]。ADE 发生时间主要在 30 d 内,均为治疗早期阶段。其中女性 ADE 中位发生时间为 9 d,男性为 17 d,故使用 L - T₄ 后,女性患者第 1 周、男性患者第 2 周应密切随访,开始治疗、调整用药剂量后 1 个月、2 个月随访甲状腺功能,警惕药物相关 ADE 发生。用药 90 d 后发生 ADE 概率小,但男性占比居多,临床中应关注这一时段的男性患者。

3.2 L - T₄ 药物相关 ADE 筛查结果分析

本研究中共发现 176 个阳性 ADE 信号,87 个 PT,涉及 19 个 SOC,ADE 涉及 SOC 以各类精神病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病等常见。其中,血液检查异常占比最高。L - T₄ 治疗窗口窄、剂量把控困难,日常生活中,多种食物、药物影响 L - T₄ 吸收,引起促甲状腺激素(TSH)水平波动^[3]。乳糜泻、胃炎、肾炎、糖尿病等共病,可通过多种机制影响 L - T₄ 吸收,引起血清水平波动^[8]。机体发生某种变化,如体质量增加,特殊时期如妊

娠,均可导致血清 TSH 水平波动^[8]。

全身性疾病及给药部位各种反应中疲劳、乏力占比较大。有研究显示,接受 L - T₄ 替代或抑制剂量治疗的女性受试者出现更严重的疲劳症状^[9]。本研究挖掘 L - T₄ 相关 ADE 患者多为女性,平均年龄(54.5 ± 15.4)岁,这一时期的女性发生全身性症状,需要与绝经期综合征相鉴别。

神经、精神系统发生频数和占比较高。T₄ 对成人中枢神经系统功能维护至关重要,而 L - T₄ 与人体 T₄ 结构基本相同。ROBERTS 等^[10]指出,甲状腺功能减退患者易发生精神、心理问题。MÜNTE 等^[11]研究指出,甲状腺功能亢进患者早期大脑电活动已有明显变化。服用 L - T₄ 后出现神经、精神症状应予以重视。心脏器官疾病中以心悸、心律失常为主,心律失常包括心动过速、房颤、期前收缩等。T₄ 可通过缩短心房和心室肌细胞的动作电位持续时间以及改变肺静脉心肌细胞电生理活性等机制诱发心律失常^[12]。心肌病未记录在 L - T₄ 药品说明书中,治疗过程中应重视。T₄ 影响毛发生长与 T₃、T₄ 抑制头发基质角质细胞凋亡与增殖等因素有关^[13]。ROBERTS 等^[10]指出,L - T₄ 替代治疗前几周,可能发生短暂脱发。ADR 中还包含荨麻疹、血管性水肿、湿疹等,可能与患者对 L - T₄ 活性成分或赋形剂成分过敏相关^[14]。

体质量异常中体质量增加占比较大,与药品说明书中的体质量下降不一致,可能与 L - T₄ 替代治疗时,能量消耗低有关^[15]。T₄ 还影响骨骼肌的代谢。甲状腺功能异常,可通过改变糖原分解和氧化代谢,改变收缩蛋白的表达等,对肌肉产生影响^[16]。临床使用 L - T₄ 抑制 TSH 治疗时,高剂量的 L - T₄ 可通过诱导骨吸收细胞因子的产生、加速骨重塑单位的激活、抑制甲状旁腺激素、减少 1,25 - 双羟维生素 D 的合成等机制,促进骨转换,降低骨密度,从而导致骨质疏松,增加骨折风险^[17]。

有研究显示,L - T₄ 治疗与小肠细菌过度生长关系密切,小肠细菌过度生长可导致腹痛、腹胀、腹泻等吸收不良以及胃肠动力障碍相关症状^[18]。桥本氏甲状腺炎患者自身对食物、药物、添加剂更敏感,L - T₄ 需要在胃肠道溶解、吸收,故在服用后更易发生如吸收不良、胃肠动力障碍等症状^[19]。L - T₄ 与眩晕的关系密切。RASTOLDO 等^[20]指出,在大鼠单侧前庭神经切断术的动物模型中,T₄ 治疗可通过诱导代谢效应、调节胶质反应等,减少前庭综合征发生,促进前庭代偿,起到抗眩晕作用。JUNG 等^[21]指出,游离 T₄ 的增加可能会影响耳石的稳态性,导致颈性前庭诱发肌源电位振幅下降,临床表现为眩晕。本研究挖掘 L - T₄ 相关 ADE 年龄集中

于>45~65岁,此类中老年人群脑血管疾病发生率高,应仔细辨别。胎儿12周以前,所需 T_4 完全依赖于母体供应,此后,逐渐建立起自身的甲状腺功能^[22]。因此,母体 T_4 的充足对胎儿的正常发育具有至关重要作用^[23]。妊娠期羊水过多和胎膜早破ADR信号强度较大,两者均可能引发早产、胎窘迫甚至死胎等严重妊娠不良后果,仍应予以重视。

通过ROR和PRR这2种方法分析发现,无论按报告数量还是依据ROR强度排序,血液检查异常、心悸、脱发、眩晕等ADR与L- T_4 均显示出较高的关联性。其中,部分ADR(如潮热、多汗、睡眠障碍、心悸、头痛等)与药品说明书中甲亢症状相符,而体质量增加、眩晕、记忆力减退、血液检查异常、羊水过多等ADR未被药品说明书收录。

3.3 研究的局限性

首先,FARES是自发呈报系统,存在上报信息不全、信息表述不准确、漏报等情况,影响数据质量;其次,本研究获取的数据中患者可能与其他多种药物合用、合并其他共病,ADR与L- T_4 之间的因果关系无法明确;最后,FAERS数据库以欧美人群上报为主,对分析我国人群中L- T_4 ADE具有一定局限性。

3.4 小结

基于FAERS数据库近10年数据的分析表明,L- T_4 涉及死亡、致残或住院等严重ADE占比较低,表明其安全性相对较高。然而,鉴于L- T_4 临床应用广泛且需终身用药,其ADE风险仍需重视。临床实践中,除药品说明书记载事项外,眩晕、脱发、心肌病及肌腱炎等非说明书记载的ADR也需关注。加强患者教育、提升用药依从性、规范合理用药并及时识别ADR症状,是保障治疗安全有效的关键。

参考文献

- [1] 单忠艳,滕卫平. 甲状腺激素——临床应用70年[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(5):365-370.
- [2] WIESNER A, GAJEWSKA D, PAŠKO P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements—a systematic review[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(3):206.
- [3] ELIGAR V, TAYLOR PN, OKOSIEME OE, et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint [J]. Ann Clin Biochem, 2016, 53(4):421-433.
- [4] CHEN JC, HUANG SQ, CHEN YS, et al. Comprehensive safety analysis of adverse events associated with eptinezumab in migraine treatment[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):24491.
- [5] SHU YM, HE XC, LIU YX, 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.

- [6] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2):167-180.
- [7] JONKLAAS J, DESALE S. Levothyroxine prescriptions trends may indicate a downtrend in prescribing [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2020, 11:1-14.
- [8] RAMADHAN A, TAMILIA M. Treatment - refractory hypothyroidism[J]. CMAJ, 2012, 184(2):205-209.
- [9] SAMUELS MH, KOLOBOVA I, SMERAGLIO A, et al. The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3):843-851.
- [10] ROBERTS CG, LADENSON PW. Hypothyroidism[J]. Lancet, 2004, 363(9411):793-803.
- [11] MUNTE TF, RADAMM C, JOHANNES S, et al. Alterations of cognitive functions induced by exogenous application of thyroid hormones in healthy men: a double - blind cross - over study using event - related brain potentials[J]. Thyroid, 2001, 11(4):385-391.
- [12] CHEN YC, CHEN SA, CHEN YJ, et al. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2):366-372.
- [13] VAN BEEK N, BODO E, KROMMINGA A, et al. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11):4381-4388.
- [14] CHOI YH, CHOI WY, KANG HC, et al. Drug rash induced by levothyroxine tablets[J]. Thyroid, 2012, 22(10):1090.
- [15] SAMUELS MH, KOLOBOVA I, SMERAGLIO A, et al. Effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on energy expenditure and body composition[J]. Thyroid, 2016, 26(3):347-355.
- [16] SINDONI A, RODOLICO C, PAPPALARDO MA, et al. Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. review of the literature[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016, 17(4):499-519.
- [17] NGUYEN KD, BAGHERI B, BAGHERI H. Drug - induced bone loss: a major safety concern in europe [J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(10):1005-1014.
- [18] BRECHMANN T, SPERLBAUM A, SCHMIEGEL W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: results of a retrospective cohort study [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(5):842-852.
- [19] ASAMOAHA E. Levothyroxine sodium oral solution to control thyroid function in a patient with hypothyroidism and celiac