

维立西呱不良事件信号的挖掘与分析

杨惠霞^{1a}, 蔡权周², 赖小美^{1a}, 梁智明^{1a}, 罗智敏^{1b*} (1.佛山市中医院, a.药学部, b.心血管内科, 广东 佛山 528000; 2.佛山市食品药品检验检测中心, 广东 佛山 528000)

摘要: 目的 挖掘美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库中维立西呱的相关数据, 探讨该药潜在不良反应, 为临床安全用药提供依据。方法 采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 和贝叶斯可信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN), 检测 FAERS 数据库中维立西呱的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 信号, 检索时限从 2021 年第 1 季度该药上市至 2023 年第 4 季度共 12 个季度, 并对结果进行分析。结果 得到与维立西呱相关的 ADE 阳性信号 474 例, 其中包括说明书已记载的低血压、头晕、贫血等不良反应, 还有说明书未记载的新的可疑药物警戒信号, 包括晕厥、呼吸困难、胃肠出血、外周水肿、大脑梗塞、腹部不适。结论 通过挖掘 FAERS 数据可较全面地分析研究维立西呱上市后的不良反应, 除说明书已记录不良反应外, 还需要加强监测, 关注新的不良反应, 推动药品说明书的完善。

关键词: 维立西呱; 维可同; 不良反应; 数据挖掘

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)13-2297-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20241895

引用本文: 杨惠霞, 蔡权周, 赖小美, 等. 维立西呱不良事件信号的挖掘与分析[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(13): 2297-2303.

Data Mining and Analysis for Adverse Drug Event Signals of Vericiguat

YANG Huixia^{1a}, CAI Quanzhou², LAI Xiaomei^{1a}, LIANG Zhiming^{1a}, LUO Zhimin^{1b*} (1.Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, a.Department of Pharmacy, b.Department of Cardiovascular, Foshan 528000, China; 2.Department of ADR Monitoring, Foshan Center for Food and Drug Control, Foshan 528000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the potential adverse reactions of vericiguat by mining the relevant data of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to provide rationales for clinical safe drug dosing. **METHODS** Reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) were utilized for simultaneously detecting the adverse event signals of vericiguat in the database of FAERS. The search time limit was from the first quarter of 2021 when the drug was launched to the fourth quarter of 2023. The results were analyzed for 12 quarters. **RESULTS** Four hundred and seventy-four cases of adverse drug event (ADE) positive signals related to vericiguat were obtained, including adverse reactions such as hypotension, dizziness, and anemia as recorded in the instructions, as well as new suspicious drug warnings not recorded in the instructions, including syncope, breathing difficulties, gastrointestinal bleeding, peripheral edema, cerebral infarction, and abdominal discomfort. **CONCLUSION** By mining FAERS data, the adverse reactions of vericiguat after marketing can be comprehensively and deeply analyzed. In addition to the adverse reactions recorded in the instructions, it is also necessary to strengthen monitoring, pay attention to new adverse reactions, and promote the improvement of the drug instructions.

KEYWORDS: vericiguat; verquuo; adverse reactions; data mining

心力衰竭 (heart failure, HF) 作为 21 世纪最为瞩目心血管疾病之一, 标志着多种心脏疾病的最终病理阶段, 其特点在于高患病率、高病死率以及高再住院率, 对公共卫生构成了严峻挑战。《2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告》揭示, 中国 ≥35 岁人口中, HF 的患病率高达 1.3%, 患

者总数约为 890 万^[1]。且随着人口老龄化的加剧, 这一数字预计将持续攀升。

当前, 针对射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 的治疗, 主要依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶

基金项目: 广东省药品监督管理局 2023 年市县药品监管综合改革创新项目 (ZG-DS-2023029); 广东省药品监督管理局 2021 年科技创新立项项目 (2021TDB26); 佛山市科技局 2022 年佛山市自筹经费类科技创新项目 (2220001005469)

作者简介: 杨惠霞, 女, 副主任药师 E-mail: 42517195@qq.com *通信作者: 罗智敏, 男, 副主任医师 E-mail: 13794088998@163.com

抑制剂等药物^[2]，尽管多数患者遵循了指南指导的药物治疗 (guideline-directed medical therapy, GDMT)，仍有部分患者面临 HF 恶化，需接受再住院或紧急门诊干预^[3]。随着研究的深入，除了经典的“新四联”疗法 (即肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 外，基于一氧化氮 (nitric oxide, NO)-可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC)-环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 通路的 HF 治疗药物正日益受到关注^[4]。

维立西呱 (vericiguat)，商品名 VERQUVOTM) 作为首个针对慢性心力衰竭恶化治疗的口服 sGC 小分子激动剂，于 2021 年 1 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市，随后于 2022 年 5 月 19 日在中国由国家药品监督管理局批准上市。在《2021 欧洲心脏病学会急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》中，维立西呱首次被推荐用于 HFrEF 患者的治疗 (2B 推荐)；《2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》建议^[5]，对于已接受“新四联”药物治疗，但仍发生 HF 加重事件或高风险的射血分数减少的患者，可考虑使用维立西呱，以降低 HF 再住院和心血管死亡风险。然而，鉴于其上市时间较短，关于维立西呱安全性研究数据尚显匮乏，需在上市后继续进行监测与研究。

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) 是一个公开的自发报告系统，它涵盖了 FDA 收集的所有药品不良事件 (adverse drug event, ADE)，并每季度进行更新。FAERS 数据库以其庞大的数据量和广泛的用药人群覆盖，为研究提供了宝贵资源^[6-7]。本研究基于 FAERS 数据库，对维立西呱上市后 ADE 进行深入挖掘与分析，旨在识别维立西呱的 ADE 风险信号，为说明书中未提及药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 提出警示，为预防和处理 ADR 提供参考，进一步促进临床安全用药，并推动药品说明书的不断完善。

1 资料与方法

1.1 数据来源

维立西呱自 2021 年在美国上市，故本研究提取 FAERS 数据库 2021 年第 1 季度至 2023 年第

4 季度共 12 个季度的美国信息交换标准代码 (American Standard Code for Information Interchange, ASC II) 数据包的全部数据，导入 SAS9.4 数据库软件中进行数据清理与分析。

1.2 数据处理

本研究通过检索药品通用名和商品名，检索关键词为“vericiguat”和“VERQUVO”筛选出维立西呱相关的 ADE，删除重复报告，同时限定报告可疑程度为“首要怀疑” (primary suspect drug, PS)。根据《ICH 国际医学用语词典》 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)26.0 版中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统-器官分类 (system organ class, SOC)，对 ADE 进行编码和分类。

1.3 ADE 信号挖掘

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法^[8-9]和贝叶斯可信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法^[10]进行信号检测。结合以上 2 种方法的计算公式，比较目标药物的目标事件发生比例与其他所有药物的目标事件发生比例，按照检出标准筛选出 ADE 信号，如果目标 ADE 计算结果大于给定阈值，则认为产生 1 个阳性信号，提示目标药物与目标事件之间存在统计学关联，且信号越强，关系越强^[11-14]。ROR 法检出标准为 $a \geq 3$ ，且 95% CI 下限 >1 ；BCPNN 法的检出标准为 $IC_{025} > 0$ 。

2 结果

2.1 维立西呱 ADE 基本信息

经数据清洗，共得到以维立西呱为首要怀疑的 ADE 报告 659 例，上报的 659 例 ADE 报告中，年龄分布集中 >65 岁 (30.2%)，男性 (61.46%) 占比显著高于女性 (28.07%)。上报国家排名前 3 位分别为美国、日本、西班牙；报告者主要来源于医师、药师和患者；此外，部分数据的患者年龄和性别未知，以及 ADE 的发生时间与用药日期存在数据的缺失或异常 (表 1)。

2.2 ADE 信号分类及其强度

根据 MedDRA 系统器官分类将有信号的 PT 进行分类，采用 ROR 法和 BCPNN 法，根据设置的阈值进行综合分析，同时剔除“产品漏用问题、无 ADE、难受、产品使用问题、未明确定义的疾病、药物不耐受、产品可获性”等与药物无关的 PT 以及适应证相关的信号，获得与维立西呱

表 1 FAERS 数据库中维立西呱 ADE 报告基本信息
Tab. 1 Information on vericiguat related ADE reported in FAERS

指标	例数	构成比/%
性别		
女	185	28.07
男	405	61.46
未知	69	10.47
年龄/岁		
<18	0	0
18~64	46	6.98
≥65	199	30.2
未知	414	62.82
报告国家(报告数前10位)		
美国	488	74.05
日本	92	13.96
西班牙	20	3.03
斯洛文尼亚	9	1.37
德国	7	1.06
奥地利	6	0.91
新加坡	6	0.91
未知	5	0.76
中国	4	0.61
澳大利亚	2	0.3
报告者		
消费者	142	21.55
药师	151	22.91
医师	366	55.54
ADE发生时间-用药日期分段/d		
0~30	46	6.98
31~60	4	0.61
61~90	4	0.61
91~120	1	0.15
121~150	3	0.46
151~180	1	0.15
181~360	1	0.15
>360	1	0.15
缺失或异常值(<0)	598	90.74
转归		
危及生命	9	1.37
住院	159	24.13
残疾	5	0.76
死亡	123	18.66
其他严重的重要医疗事件	199	30.2

相关的阳性信号 401 例，涉及 10 个 SOC 和 31 个 PT，ADE 排列较前的 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应 (20.70%)、血管与淋巴管疾病

(20.20%)、各类神经系统疾病 (15.96%)、各类检查 (13.47%)、心脏器官疾病 (7.73%) 等，见表 2。

表 2 维立西呱 ADE 统计汇总
Tab. 2 Statistical summary ADE of vericiguat

排名	系统/器官疾病	ADE 信号数/个	ADE 报告数/份	ADE 报告占比/%
1	全身性疾病及给药部位各种反应	3	83	20.70
2	血管与淋巴管类疾病	1	81	20.20
3	各类神经系统疾病	3	64	15.96
4	各类检查	7	54	13.47
5	心脏器官疾病	7	31	7.73
6	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	30	7.48
7	胃肠道系统疾病	4	29	7.23
8	血液及淋巴系统疾病	1	21	5.24
9	代谢及营养类疾病	1	4	1.00
10	耳及迷路类疾病	1	4	1.00

按照 ADE 报告例数和 95% CI 下限值进行排序 (表 3)，除低血压、头晕、贫血、消化不良、胃食管反流病等说明书记载的 ADR 外，还包括呼吸困难、晕厥、外周水肿、腹部不适、胃肠出血和脑梗死等说明书未提及但信号较强的 ADR。

3 讨论

3.1 基本信息分析

本研究深入探讨了 FAERS 数据库中维立西呱上市后 ADE。统计数据显示，在维立西呱 ADE 报告中，男性患者的比例显著高于女性。在年龄分布方面，除去年龄信息缺失的病例，>65 岁的老年患者占据了较大比例。这一现象潜在原因可能在于维立西呱主要被应用于 HFrEF 患者的治疗，而此类患者群体往往以老年人为主。值得注意的是，VICTORIA 试验^[15]纳入患者平均年龄为 (67.3±12.2) 岁，男性占比高达 76.1%，这些数据与本研究在性别与年龄分布上的观察结果颇为接近，进一步强化了研究的可靠性。此外，鉴于维立西呱是专为治疗 HF 患者设计的药物，其使用需严格遵循医嘱并符合适应证要求。本研究发现，ADE 上报者多为医疗专业人员 (包括医师和药师)，这与临床实际情况相吻合，从而增加了本研究数据的可信度。

3.2 患者转归情况分析

本研究提示了使用维立西呱后患者的主要转归情况。具体而言，患者经历的不良转归包括其他严重的医疗事件 (30.20%)、住院 (24.13%)、死

表 3 维立西呱 ADE 的发生频次 PT 和信号强度排序
Tab. 3 PT and signal intensity of frequency of ADE of vericiguat

发生频次排序				信号强度排序			
PT	例数	95% IC下限		PT	例数	95% IC下限	
		ROR	IC			ROR	IC
低血压	81	19.11	3.82	射血分数异常	7	86.67	1.91
死亡	70	3.31	1.60	心肾综合征	3	79.69	0.52
头晕	51	4.74	2.05	收缩压降低	11	59.11	2.60
呼吸困难	22	1.44	0.44	N 末端脑利钠肽激素原增加	4	36.69	0.96
血压降低	21	11.63	2.70	脑利尿钠肽升高	4	25.28	0.94
贫血	21	4.33	1.77	低血压	81	19.11	3.82
收缩压降低	11	59.11	2.60	血压降低	21	11.63	2.70
消化不良	11	3.72	1.34	心血管疾病	5	10.54	1.14
晕厥	10	3.41	1.21	室颤	3	6.62	0.36
外周水肿	8	2.72	0.90	血容量过多	4	6.42	0.72
腹部不适	8	1.13	0.02	室性心动过速	4	5.70	0.69
射血分数异常	7	86.67	1.91	国际标准化比率升高	3	5.33	0.31
房颤	7	1.80	0.46	头晕	51	4.74	2.05
胃食管反流病	6	2.00	0.48	贫血	21	4.33	1.77
心脏疾病	6	1.58	0.28	射血分数降低	4	4.31	0.60
水肿	5	2.52	0.53	消化不良	11	3.72	1.34
心血管疾病	5	10.54	1.14	晕厥	10	3.41	1.21
血容量过多	4	6.42	0.72	死亡	70	3.31	1.60
眩晕	4	1.57	0.06	脑梗死	3	2.81	0.13
脑利尿钠肽升高	4	25.28	0.94	外周水肿	8	2.72	0.90
N 末端脑利钠肽激素原增加	4	36.69	0.96	水肿	5	2.52	0.53
射血分数降低	4	4.31	0.60	心绞痛	3	2.41	0.07
胸腔积液	4	1.57	0.06	肺水肿	4	2.04	0.23
肺水肿	4	2.04	0.23	胃食管反流病	6	2.00	0.48
胃肠出血	4	1.87	0.18	胃肠出血	4	1.87	0.18
室性心动过速	4	5.70	0.69	房颤	7	1.80	0.46
国际标准化比率升高	3	5.33	0.31	心脏疾病	6	1.58	0.28
脑梗死	3	2.81	0.13	眩晕	4	1.57	0.06
心肾综合征	3	79.69	0.52	胸腔积液	4	1.57	0.06
室颤	3	6.62	0.36	呼吸困难	22	1.44	0.44
心绞痛	3	2.41	0.07	腹部不适	8	1.13	0.02

亡 (18.66%)、危及生命 (1.37%) 的情况以及残疾 (0.76%)。与 VICTORIA 试验的结果^[16] 相比, 虽然该试验认为 HF 住院<3 个月的综合风险最高, 而本研究同样指出维立西呱使用人群中不良预后比例较高的问题。考虑到维立西呱主要用于 GDMT 后 HF_{rEF} 进展患者的治疗, 其使用人群往往处于 HF 的终末期, 提示不良预后, 这可能解释了本研究中严重不良转归比例高的原因。

3.3 说明书已知的严重 ADR 分析

王华等^[3] 开展 meta 分析涵盖了维立西呱不同剂量 (1.25、2.5、5、10、15 mg·d⁻¹) 的 sGC 激动剂, 通过文献分析发现, 各剂量 sGC 激动剂在严重 ADR、急性肾损伤和症状性低血压的发生率上并未表现出显著差异 ($P>0.05$), 这充分说明了 sGC 激动剂具备良好的安全性和耐受性。此外, III 期临床试验^[16-17] 也揭示了维立西呱组常见

的 ADR 发生, 包括低血压、贫血、头晕、晕厥等, 同时胃肠道疾病 (如腹泻、消化不良、恶心、呕吐)、耳部和迷路疾病以及呼吸困难等 ADR 也有报道。这些数据为临床医师和患者在使用维立西呱时提供了重要的参考依据。

美国、日本和中国维立西呱说明书在 ADR 描述上的差异引起了广泛关注。作为维立西呱首个上市的国家, 美国积累了丰富的 ADR 上报数据; 日本则紧随欧洲之后上市, 同样拥有较长的市场历史与较多的 ADR 报告。相比之下, 中国虽然上市时间较短, ADR 报告数量相对较少, 但这些数据对于评估维立西呱在中国人群中的安全性具有重要意义。因此, 本研究对维立西呱中国、美国及日本说明书中的 ADR 描述进行对比分析。

美国说明书指出, 维立西呱最常见 ADR($\geq 5\%$) 包括低血压和贫血。而在日本和中国说明书中, ADR 描述较为接近, 主要包括贫血、低血压、头痛、消化不良、胃食管反流性疾病、恶心及呕吐等。其中, 低血压和贫血被归类为严重 ADR, 可能对患者的预后产生不良影响。

SOCRATES-REDUCED 试验^[18]表明, 在 10 mg 维立西呱组中, 低血压十分常见, 且大多数 ADE 发生在服药的前 2 周。此外, 一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验^[19]显示, 维立西呱组引起的症状性低血压发生率高于安慰剂组 (9.1% vs. 7.9%, 但 $P>0.05$, 差异无统计学意义)。研究人员还发现, 症状性低血压的发生与患者的基线收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、年龄 >75 岁、基线 SBP 为 100~110 mmHg 以及联合使用沙库巴曲/缬沙坦治疗等因素存在一定关联^[19-20]。老年患者在用药初期 SBP 降幅更大, 需特别注意。

研究表明^[21], NO 与 NO-sGC-cGMP 信号通路中的 sGC 结合是高血压发生的重要因素。维立西呱可特异性诱导 cGMP 活性, 从而主动舒张血管, 导致血压下降。因此, 对于存在低血压易感因素或低血压病史的患者, 建议在用药初期密切监测血压, 提防低血压的发生。

贫血是 HF 常见的合并症, 与不良预后相关^[22]。动物研究已证实 sGC 通路与血红蛋白之间存在相关性^[23]。在维立西呱 III 期临床试验中^[24-25], 治疗开始 16 周后, 受试患者的贫血发生率显著高于安慰剂组 (7.6% vs. 5.7%, $P<0.01$)。此外, 在评估利奥

西呱治疗肺动脉高压的随机对照试验中^[26], 也发现其与贫血存在关联, 但具体的病理生理机制尚不清楚, 有待进一步深入研究。

鉴于贫血的严重性, 王华等^[3]指出, 贫血在服用维立西呱的患者中较为常见, 且较低的血红蛋白水平与临床事件的高发生率相关。因此, 建议患者在服药期间定期监测生化指标 (包括全血细胞计数), 以了解血红蛋白水平, 确保用药安全。

3.4 新的疑似 ADR 信号的识别与分析

本研究在深入探索维立西呱安全性时, 发现 6 个未在现有说明书中明确提及的药物警戒信号, 具体涉及晕厥、呼吸困难、胃肠出血、外周水肿、脑梗塞以及腹部不适等症状。

晕厥尽管发生频次不高, 但因其强烈的信号特征以及可能增加 HF 相关住院的风险, 被视为一种严重的 ADR, 应引起高度重视。VITALITY 试验数据显示, 晕厥在维立西呱 10 mg 剂量组中更为显著; 而在 VICTORIA 试验中, 维立西呱组晕厥的发生率也明显高于安慰剂组 (4% vs. 3.5%)。近期一项荟萃分析进一步证实, 10 mg 剂量的维立西呱与晕厥发生率的增加有关^[23]。鉴于晕厥可能与维立西呱的剂量存在关联, 且在中、日、美 3 国的说明书均未提及, 因此建议患者在治疗初期及剂量调整时, 应密切监测血压, 以防低血压诱发的晕厥事件。

在 III 期临床试验中, 维立西呱组呼吸困难发生率略高于安慰剂组 (5.3% vs. 5.1%)。这可能与维立西呱导致的血压下降有关, 进而影响心脏的输出量, 造成肺部血液灌注不足, 从而引发呼吸困难。因此, 在调整维立西呱剂量的过程中, 除了监测血压外, 还应密切关注患者的临床表现, 特别是呼吸困难症状的变化。

至于其他新的 ADR, 在维立西呱临床试验中并未表现出明显的关联性。然而, 陈瑶等^[27]对 sGC 激动剂 ADR 的分析指出, 水肿在利奥西呱和维立西呱中均有发生。尽管维立西呱引起水肿报告数量有限, 但其 ROR 排序较高。这可能与维立西呱上市时间较短, ADR 上报数量较少相关。此外, 研究表明^[28], sGC 激动剂通过刺激 NO-sGC-cGMP 通路, 增加 cGMP 生成, 从而发挥血管扩张作用。全身血管的舒张可能增加心排出量, 进而增加肺毛细血管的血流量, 有潜在出血风险。鉴于利奥西呱能引起腹部不适, 本课题组推测维

立西呱作为同类药物,也可能存在外周水肿、消化道出血、腹部不适等不良反应。因此,其安全性仍需在临床实践中进一步验证和探索。对于低血压和出血高风险患者,应谨慎使用维立西呱。

值得注意的是,维立西呱的临床研究存在一定的局限性。例如,SOCRATES系列研究的观察周期仅为12周,而VICTORIA研究的中位随访时间为10.8个月,其中11%的研究参与者来自北美;14.5%的患者同时接受了血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(沙库巴曲/缬沙坦)治疗,59.7%的患者接受3种HF治疗。这可能导致女性或黑人患者可能代表性不足^[17,28-29]。目前,维立西呱说明书中的ADR数据主要来源于Ⅲ期VICTORIA试验,由于该研究时间短,且受试者的代表性有限,可能遗漏了一些迟发或人种相关的ADR。相比之下,FAERS数据库具有数据量大、覆盖人群广的优势,可部分弥补上述不足。

本研究数据来源于FAERS数据库,挖掘时间涵盖了维立西呱从2021年第1季度上市至2023年第4季度的使用情况,与临床前试验相比,本研究更能反映维立西呱在真实世界中潜在风险,为临床安全用药提供了有价值的参考。

然而,本研究也存在一定的局限性。由于FAERS的局限性,目前无法准确计算ADE的发生率。此外,FAERS未对患者的基础疾病及服用背景药物进行单独分析,且该数据库为自发上报系统,可能存在漏报或内容不完整的情况。同时,ADE的发生缺乏与药品相关性的直接评价。鉴于维立西呱上市时间较短,通过该药药物警戒风险的挖掘与分析,有助于临床在使用过程中充分了解其ADR,因此,建议临床医师在用药时加强对患者的监测,及时采取干预措施,以促进临床安全合理用药。

REFERENCES

- [1] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 221-238.
Working Group on Heart Failure, National Center for Cardiovascular Quality Improvement. 2020 clinical performance and quality measures for heart failure in China[J]. Chin Circ J, 2021, 36(3): 221-238.
- [2] 马腾, 穆丽婷, 田昕彤, 等. 达格列净治疗心力衰竭合并2型糖尿病的系统评价及序贯分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(7): 968-978.
- [3] 王华, 贾晓艳, 刘永铭. 维立西呱治疗射血分数降低心力衰竭的研究进展[J]. 华西医学, 2022, 37(9): 1383-1387.
WANG H, JIA X Y, LIU Y M. Research progress of vericiguat in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. West China Med J, 2022, 37(9): 1383-1387.
- [4] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238.
National Center for Cardiovascular Diseases, China National Heart Failure Society, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. National heart failure guideline 2023(simplified version)[J]. Chin Circ J, 2023, 38(12): 1207-1238.
- [5] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(18): e876-e894.
- [6] 汪世桥, 邹国盛, 潘恒, 等. 基于FAERS数据库的阿布昔替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. 今日药学, 2024, 34(8): 588-593.
WANG S Q, ZOU G S, PAN H, et al. Mining and analysis of adverse event signals of abrocitinib based on FAERS database[J]. Pharm Today, 2024, 34(8): 588-593.
- [7] 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864-870.
ZHOU R S, LU P W, CHEN J H, et al. Application of adverse drug reaction of data mining in pharmacovigilance[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(6): 864-870.
- [8] 陈友生, 缪健, 梁义敏, 等. 常用药品不良反应信号检测方法研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(2): 89-92.
- [9] 汤榕, 李林贵, 孙维红, 等. 药品不良反应报告常用信号检测方法应用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1309-1311.
TANG R, LI L G, SUN W H, et al. Study on the application of common signal detection methods for adverse drug reaction reports[J]. China Pharm, 2012, 23(14): 1309-1311.
- [10] 刘靖, 叶国菊, 王启明, 等. 模糊贝叶斯置信度递进神经网络法检测药品不良反应报告信号[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1113-1117.
LIU J, YE G J, WANG Q M, et al. Detection of report signals of adverse drug reactions by fuzzy BCPNN[J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19(10): 1113-1117.
- [11] EVANS S J W, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios(PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoevidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.
- [12] 张佳颖, 常壤丹, 陈力, 等. 比例失衡法在纳武利尤单抗不良反应信号挖掘中的应用[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(5): 798-803.
ZHANG J Y, CHANG R D, CHEN L, et al. Application of

- proportional imbalance method in nivolumab adverse reactions signal mining[J]. *Anti Tumor Pharm*, 2019, 9(5): 798-803.
- [13] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. *Adverse Drug React J*, 2016, 18(6): 412-416.
- [14] 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(2): 90-94.
- [15] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [16] LAM C S P, GICZEWSKA A, SLIWA K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: Insights from the VICTORIA trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(6): 706-712.
- [17] FALCO L, BRESCIA B, CATAPANO D, et al. Vericiguat: The fifth harmony of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(9): 388.
- [18] 高洁, 邹德俊, 梁晓燕, 等. 基于临床试验标准评价维立西呱在真实世界心力衰竭治疗中适用性的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(6): 726-730,735.
- GAO J, ZOU D J, LIANG X Y, et al. Research advances of dosing vericiguat in the treatment of heart failure in real world based upon clinical trial criteria[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(6): 726-730,735.
- [19] TRUJILLO M E, AYALASOMAYAJULA S, BLAUSTEIN R O, et al. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(12): 2458-2466.
- [20] 赵颖, 景策, 蔡晓庆. 维利西呱治疗射血分数减低型心力衰竭的临床进展[J]. *心脏杂志*, 2024, 36(6): 708-711,718.
- ZHAO Y, JING C, CAI X Q. Research progress of Vericiguat in management of congestive heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Chin Heart J*, 2024, 36(6): 708-711,718.
- [21] 朱友琦, 胡威, 白明. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在心血管方面的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2023, 35(5): 592-596.
- ZHU Y Q, HU W, BAI M. New research progress of soluble guanylate cyclase agonist in cardiovascular system[J]. *Chin Heart J*, 2023, 35(5): 592-596.
- [22] ANAND I S, GUPTA P. Anemia and iron deficiency in heart failure: Current concepts and emerging therapies[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): 80-98.
- [23] GREENE S J, BAUERSACHS J, BRUGTS J J, et al. Worsening heart failure: Nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(4): 413-424.
- [24] 刘平, 邱博, 吴惠珍. 维利西呱治疗心力衰竭的药理作用与临床评价[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(2): 212-218.
- LIU P, QIU B, WU H Z. Pharmacology and clinical evaluation of vericiguat in the treatment of heart failure[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 27(2): 212-218.
- [25] YANG H, LUO C, LAN W Q, et al. Vericiguat treatment of heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(35): 8330-8342.
- [26] GHOFRANI H A, GALIÈ N, GRIMMINGER F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330-340.
- [27] 陈瑶, 朱尚, 吴玉婷. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂不良反应信号挖掘[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(5): 81-85.
- CHEN Y, ZHU S, WU Y T. Adverse reaction signals mining of sGC stimulators[J]. *Clin Med J*, 2023, 21(5): 81-85.
- [28] NGUYEN L, BAKER D E. Vericiguat[J]. *Hosp Pharm*, 2023, 58(5): 431-436.
- [29] 马为, 丁文惠, 霍勇. 从利奥西呱到 vericiguat: 浅谈 VICTORIA 研究的来龙去脉[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2020, 12(8): 81-84.
- MA W, DING W H, HUO Y. A brief introduction of VICTORIA study: From riociguat to vericiguat[J]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2020, 12(8): 81-84.

收稿日期: 2024-06-28

(本文责编: 曹粤锋)