

基于FDA数据库的利伐沙班肾脏及泌尿系统风险信号挖掘与分析

王莹*, 刘群#

山东中医药大学附属医院药学部, 山东 济南

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月16日

摘要

目的: 基于FDA不良事件报告系统(FAERS)挖掘利伐沙班相关肾脏及泌尿系统不良反应信号, 为临床安全用药提供参考。方法: 提取FAERS数据库2004年第一季度至2025年第四季度报告, 以利伐沙班为首要怀疑药物的不良事件为研究对象。联合采用4种比例失衡法进行信号检测, 对阳性信号进行描述性分析。结果: 共纳入利伐沙班相关不良事件报告123,670份, 其中肾脏及泌尿系统相关11,047份, 筛选出39个阳性信号PT, 涉及6011份报告。信号强度最高的为肾出血(ROR = 48.57)、血尿症(ROR = 28.92)、泌尿道出血(ROR = 24.86)。检出抗凝药相关性肾病(ROR = 20.56)、肾包膜下血肿(ROR = 18.05)、膀胱填塞(ROR = 22.16)等说明书未收录信号。患者以男性(56.03%)、65岁以上老年人(61.17%)为主, 95.45%为严重不良事件, 近半数导致住院。报告者中消费者占63.03%。结论: 利伐沙班相关肾脏及泌尿系统不良事件以出血性事件为主, 但也存在非出血性肾功能损伤及罕见严重事件信号。临床应用时应加强肾功能监测, 警惕血尿、腰痛等早期症状, 尤其关注老年男性患者。

关键词

利伐沙班, 肾脏及泌尿系统, 不良事件, FAERS数据库, 信号挖掘

Mining and Analysis of Rivaroxaban-Related Renal and Urinary System Risk Signals Based on the FDA Database

Ying Wang*, Qun Liu#

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: August 15, 2026; accepted: September 8, 2026; published: September 16, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王莹, 刘群. 基于 FDA 数据库的利伐沙班肾脏及泌尿系统风险信号挖掘与分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1678-1688. DOI: 10.12677/acm.2026.1693210

Abstract

Objective: To mine adverse drug reaction signals for rivaroxaban-related renal and urinary system events based on the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide evidence for safe clinical use of the drug. **Methods:** Reports from the FAERS database spanning Q1 2004 to Q4 2025 were extracted, with adverse events where rivaroxaban was listed as the primary suspect drug as the study subjects. Four disproportionality analysis methods were used in combination for signal detection, and descriptive analyses were performed on positive signals. **Results:** A total of 123,670 rivaroxaban-related adverse event reports were included, of which 11,047 involved the renal and urinary system. After screening, 39 positive Preferred Term (PT) signals were identified, corresponding to 6011 reports. The signals with the highest strength were renal haemorrhage (ROR = 48.57), haematuria (ROR = 28.92), and urinary tract haemorrhage (ROR = 24.86). Signals not listed in the product label were also detected, including anticoagulant-related nephropathy (ROR = 20.56), subcapsular renal haematoma (ROR = 18.05), and bladder tamponade (ROR = 22.16). The affected patients were predominantly male (56.03%) and aged over 65 years (61.17%); 95.45% of events were serious, with nearly half leading to hospitalisation, and 63.03% of reporters were consumers. **Conclusion:** Renal and urinary system adverse events associated with rivaroxaban are predominantly haemorrhagic, but non-haemorrhagic renal impairment and rare serious events also occur. In clinical practice, renal function should be closely monitored, and early symptoms such as haematuria and flank pain should be heeded, particularly in elderly male patients.

Keywords

Rivaroxaban, Renal and Urinary System, Adverse Events, FAERS Database, Signal Mining

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

利伐沙班是一种高选择性直接 Xa 因子抑制剂, 通过选择性阻断凝血级联反应中 Xa 因子的活性位点, 抑制凝血酶的生成而发挥抗凝作用。与其他口服抗凝药相比, 具有起效迅速、药代动力学预测性好、无需常规凝血监测、药物相互作用较少等优势[1], 目前广泛用于非瓣膜性心房颤动卒中预防、静脉血栓栓塞症治疗及髋膝关节置换术后血栓预防等。

近年来, 利伐沙班与肾脏及泌尿系统不良事件的关联逐渐引起关注。利伐沙班可通过肾脏排泄, 肾功能减退可能导致药物蓄积而增加出血风险[2]; 亦有研究提示利伐沙班可能与急性肾损伤存在关联[3]-[6]; 而肾出血或肾功能的损害又往往易波及泌尿系统下游膀胱、输尿管等。

然而, 目前关于利伐沙班肾脏及泌尿系统不良反应的研究仍存在一定局限性。现有研究多集中于出血性事件, 对非出血性肾损伤(如急性肾小管损伤、间质性肾炎、肾功能恶化等)的关注不足; 部分临床研究样本量有限, 难以发现罕见不良事件; 且不同研究对肾损伤、泌尿系损伤的定义和诊断标准不一, 结果间可比性较差[7]。

FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)是全球最大的药物上市后安全性监测数据库, 汇集了医疗专业人员、消费者和制药企业提交的不良事件(Adverse Events, AEs)报告[8]。该数据库遵循 ICH E2B 国际安全报告指南构建, 不良事件采用《监管活动医学词典》(MedDRA)进行编

码,目前已积累超过千万份报告,为药物安全性信号的挖掘提供了丰富的数据资源。基于 FAERS 数据库开展比例失衡分析,能够在大样本真实世界数据中识别药物与不良事件的关联信号,弥补临床试验在样本量、观察时限和人群代表性方面的不足[9]。

本研究拟基于 FAERS 数据库,采用比例失衡分析方法,系统挖掘利伐沙班相关肾脏及泌尿系统不良反应信号,评估其报告风险特征,以期临床合理用药提供参考,提高对利伐沙班安全性的认识,促进抗凝治疗的个体化和精准化。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与检索策略

提取 2004 年第一季度至 2025 年第四季 FAERS 数据库文件,以通用名“rivaroxaban”和商品名“xarelto”进行检索,筛选以利伐沙班为首要怀疑药物的不良事件报告。

本研究数据来源于 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库,提取 2004 年第一季度至 2025 年第四季度共 22 年的季度数据文件。

通过 FDA 药品数据库(Drugs@FDA)收集利伐沙班可能的药品名称,确定以通用名“rivaroxaban”和商品名“xarelto”作为检索词。在 DRUG 表中对“drugname”和“prod_ai”字段进行检索,并限定“role_cod”(药物作用代码)字段为“PS”(primary suspect,首要怀疑药物),筛选以利伐沙班为首要怀疑药物的不良事件报告。

2.2. 数据清洗与整合

根据 FDA 官方建议初步删除重复报告:对于具有相同“caseid”的报告,保留 FDA_DT 字段(报告日期)最新的记录;若报告日期相同,则优先保留“primaryid”较大的记录。在此基础上,进一步采用基于关键字段匹配的二次去重方法,对具有相同报告国家、性别、年龄、不良事件及用药信息的报告进行识别与剔除。对于检索到的药物名称,进行拼写检查与标准化处理,剔除拼写错误及无效记录。

2.3. 不良事件的编码与分类

采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 28.1 版本对不良事件进行规范化编码。将 REAC 表中的不良事件术语映射为 MedDRA 首选术语(Preferred Terms, PT),并按照系统器官分类(System Organ Class, SOC)进行归类。

2.4. 目标不良事件报告筛选

本研究关注的不良事件为肾脏及泌尿系统相关不良反应。参照 MedDRA 28.1 版本的系统器官分类,选取以下两个 SOC 类别进行检索:

1) 肾脏及泌尿系统疾病(Renal and urinary disorders): 涵盖肾脏功能损伤、肾小管间质疾病、肾血管疾病、泌尿系统结构异常等;

2) 各类检查(Investigations): 重点关注与肾功能相关的实验室检查指标异常,包括血肌酐升高、肾小球滤过率降低、血尿素升高等。

从上述两个 SOC 分类所包含的 PT 中,筛选出与肾脏及泌尿系统直接相关的所有 PT 术语,作为本研究的目标不良事件集。

2.5. 数据挖掘与分析方法

采用不相称性分析(disproportionality analysis)方法挖掘利伐沙班与不良事件之间的关联信号。为增强

信号检测的可靠性和稳健性, 本研究同时应用 4 种经典的比例失衡测量法[9] [10], 至少 2 种不相称性分析方法提示存在信号时, 该药物 - 不良事件组合被认定为阳性信号。

1) 报告比值比法(Reporting Odds Ratio, ROR): 计算目标药物 - 目标不良事件组合的报告比值比及其 95%置信区间。信号判定标准为: 报告例数 ≥ 3 , 且 ROR 的 95%置信区间下限 > 1 。

2) 比例报告比值比法(Proportional Reporting Ratio, PRR)联合 MHRA 综合标准法: 计算 PRR 值及卡方检验。信号判定采用 MHRA 综合标准: 报告例数 ≥ 3 , $PRR \geq 2$, 且卡方值 ≥ 4 。

3) 多项式伽马泊松分布缩减法(Multi-item Gamma Poisson Shrinker, MGPS): 该方法通过经验贝叶斯收缩算法计算几何平均信号强度(EBGM)及其 90%置信区间下限(EB05)。信号判定标准为: 报告例数 > 0 , 且 $EB05 > 2$ 。

4) 贝叶斯可信区间递进神经网络法(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN): 该方法基于信息成分(Information Component, IC)及其 95%可信区间下限(IC025)进行信号检测。信号判定标准为: 可信区间下限 $IC025 > 0$ 。

2.6. 统计学处理

采用 R 软件(版本 4.2.0 及以上)进行数据清洗、整合及统计分析。主要应用的 R 包: dplyr(数据操作)、tidyr(数据整形)、MedDRA(不良事件编码映射)、epiR(ROR 及置信区间计算)等。计数资料以频数和构成比(%)描述。

3. 结果

3.1. AEs 上报总体情况

检索得到利伐沙班为主要怀疑对象的相关不良事件报告 123,670 例。2015~2020 年上报的例数较多。利伐沙班所致 AEs 按 SOC 分类, 例数排名前三的是胃肠道系统疾病、各类神经系统疾病、各类损伤中毒及操作并发症, 具体分布情况见图 1。

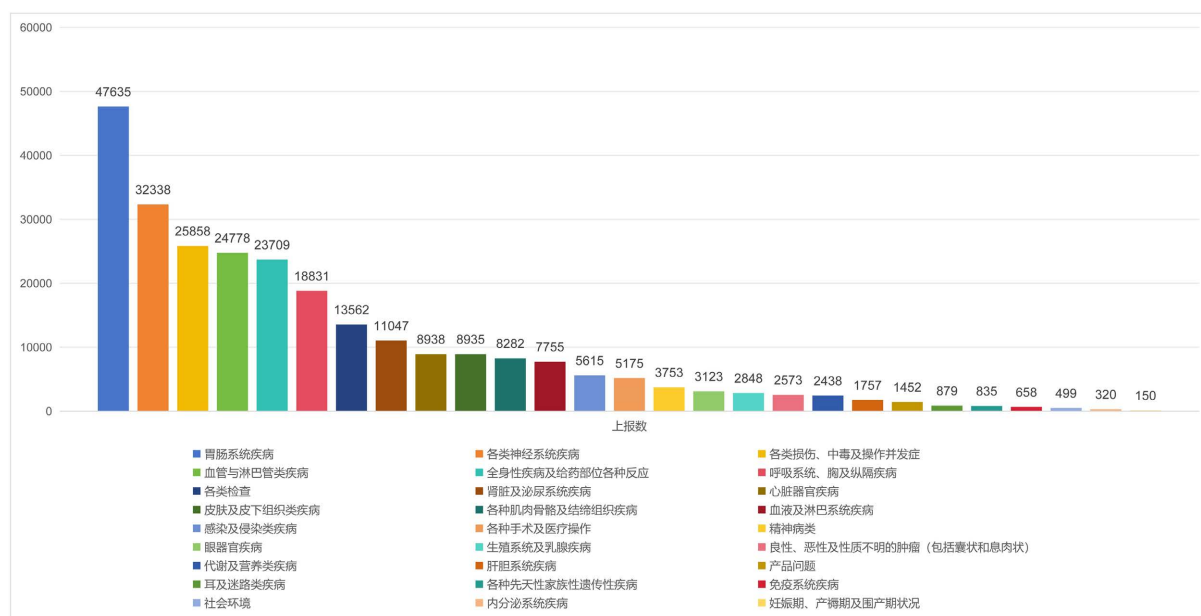


Figure 1. Number of reported AEs classified by system/organ category

图 1. AEs 按系统/器官分类上报数统计

3.2. 肾脏及泌尿系统 AEs 信号分析

对检索到的 11,047 个肾脏及泌尿系统 AEs, 按首选术语, 采用 4 种方法进行信号评估, 至少 2 种方法评估阳性的肾脏及泌尿系 PT 有 39 个, 具体信号评估情况(按例数排列)见表 1。其中, 14 个 PT 属于出血事件, 利伐沙班说明书中明确提示出血风险, 但肾脏及泌尿系出血的具体表现仅提及了血尿症。评估阳性的 PT 中, 色素尿、肾疼痛、肾梗死、膀胱填塞、肾肌酐清除率升高、肾血管血栓症、抗凝药相关性肾病、肾静脉血栓形成、肾栓塞、膀胱肿物、肾动脉血栓形成、膀胱梗阻、肾动脉阻塞、肾周积液、肾囊肿破裂、膀胱囊肿等 16 个 PT 未在说明书中提及。

Table 1. Positive signal-evaluated adverse events of rivaroxaban in renal and urinary system disorders (PTs, sorted by case count)
表 1. 信号评估阳性的利伐沙班肾脏及泌尿系统不良事件 PT (按例数排序)

PT	例数	ROR (95% CI)	PRR (卡方值)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
血尿症	3705	28.92 (27.94~29.94)	28.54 (86005.15)	25.04 (24.19)	4.65 (4.59)
急性肾损伤	2495	3.5 (3.36~3.64)	3.47 (4329.45)	3.43 (3.3)	1.78 (1.72)
尿中检出血	1126	14.33 (13.49~15.22)	14.27 (12960.57)	13.37 (12.59)	3.74 (3.64)
肾功能损害	922	2.51 (2.35~2.68)	2.51 (825.69)	2.49 (2.33)	1.31 (1.22)
肾衰竭	644	1.13 (1.05~1.23)	1.13 (10.07)	1.13 (1.05)	0.18 (0.07)
血肌酐升高	377	1.43 (1.3~1.59)	1.43 (49.28)	1.43 (1.29)	0.52 (0.37)
肾出血	353	48.57 (43.23~54.58)	48.51 (13168.26)	39.09 (34.79)	5.29 (4.97)
色素尿	333	3.54 (3.17~3.94)	3.53 (594.77)	3.49 (3.13)	1.8 (1.63)
肾肌酐清除率降低	293	21.75 (19.27~24.54)	21.72 (5214.95)	19.66 (17.42)	4.3 (4.03)
泌尿道出血	251	24.86 (21.8~28.35)	24.83 (5096.29)	22.15 (19.43)	4.47 (4.16)
肾小球滤过率降低	180	3.32 (2.86~3.84)	3.31 (286.07)	3.28 (2.83)	1.71 (1.48)
膀胱出血	138	15.78 (13.27~18.77)	15.77 (1767.01)	14.67 (12.33)	3.87 (3.49)
出血性膀胱炎	77	4.51 (3.6~5.65)	4.51 (205.63)	4.43 (3.53)	2.15 (1.75)
肾疼痛	68	1.48 (1.16~1.87)	1.48 (10.33)	1.47 (1.16)	0.56 (0.2)
肾脏血肿	66	33.28 (25.64~43.2)	33.27 (1766.24)	28.59 (22.02)	4.84 (3.96)
泌尿生殖道出血	49	33.6 (24.82~45.5)	33.6 (1323.07)	28.83 (21.29)	4.85 (3.77)
肾梗死	49	8.31 (6.24~11.06)	8.31 (302.06)	8.01 (6.02)	3 (2.39)
血肌酐异常	37	2.45 (1.77~3.39)	2.45 (31.48)	2.44 (1.76)	1.28 (0.76)
肾肌酐清除率异常	35	17.08 (12.09~24.12)	17.07 (487.2)	15.79 (11.18)	3.98 (2.98)
尿道出血	34	14.37 (10.14~20.36)	14.37 (394.05)	13.46 (9.5)	3.75 (2.8)
膀胱填塞	27	22.16 (14.88~32.98)	22.15 (490.01)	20.01 (13.44)	4.32 (3)
肾脏囊肿出血	17	17.55 (10.68~28.82)	17.55 (243.46)	16.19 (9.86)	4.02 (2.42)
肾肌酐清除率升高	16	5.23 (3.18~8.59)	5.23 (53.31)	5.12 (3.12)	2.36 (1.33)
尿血检验	16	4.96 (3.02~8.15)	4.96 (49.41)	4.87 (2.96)	2.28 (1.28)
肾包膜下血肿	15	18.05 (10.63~30.63)	18.05 (221.17)	16.61 (9.79)	4.05 (2.31)
肾血管血栓症	14	18.43 (10.65~31.87)	18.43 (210.9)	16.93 (9.79)	4.08 (2.26)
肾小球滤过率异常	14	2.14 (1.27~3.63)	2.14 (8.46)	2.13 (1.26)	1.09 (0.24)

续表

抗凝药相关性肾病	13	20.56 (11.61~36.41)	20.56 (218.94)	18.7 (10.56)	4.23 (2.23)
肾静脉血栓形成	12	4.28 (2.41~7.58)	4.28 (29.5)	4.21 (2.38)	2.07 (0.94)
肾栓塞	11	14.78 (8.01~27.27)	14.77 (131.37)	13.81 (7.48)	3.79 (1.87)
膀胱肿物	11	5.27 (2.9~9.6)	5.27 (37.1)	5.16 (2.84)	2.37 (1.09)
输尿管出血	7	23.67 (10.8~51.85)	23.67 (135.6)	21.23 (9.69)	4.41 (1.5)
尿潜血阳性	6	7.22 (3.2~16.3)	7.22 (31)	7 (3.1)	2.81 (0.8)
肾动脉血栓形成	5	3.97 (1.64~9.62)	3.97 (10.89)	3.91 (1.61)	1.97 (0.2)
膀胱梗阻	5	2.52 (1.04~6.09)	2.52 (4.53)	2.5 (1.04)	1.32 (-0.19)
肾动脉阻塞	4	4.04 (1.5~10.88)	4.04 (8.98)	3.98 (1.48)	1.99 (0.01)
肾周积液	3	6.13 (1.94~19.34)	6.13 (12.48)	5.97 (1.89)	2.58 (-0.06)
肾囊肿破裂	3	5.3 (1.68~16.69)	5.3 (10.19)	5.19 (1.65)	2.37 (-0.13)
膀胱囊肿	3	4.14 (1.32~13)	4.14 (7.01)	4.08 (1.3)	2.03 (-0.26)

3.3. 阳性信号病例特征

39 个 PT 的报告总数为 6011 例, 涉及 8873 个不良事件(单个病例可能涉及多个不良事件表现), 其中 8469 个为严重事件, 占 95.45%, 近半数患者因不良事件住院治疗。上报病例中男性多于女性, 65 岁以上老年人占比超过一半。2015 年、2016 年和 2017 年为上报高峰, 报告人主要是消费者, 占 63.03%。具体见表 2。

Table 2. Summary of reporting characteristics of positive PT adverse events in the renal and urinary system

表 2. 肾脏及泌尿系统阳性 PT 不良事件报告特征汇总

项目	例数	构成比(%)
总数	6011	
性别		
女性	2335	38.85
男性	3368	56.03
数据缺失	308	5.12
年龄		
<2 岁婴幼儿	1	0.02
>85 岁高龄	518	8.62
12~17 岁少年	2	0.03
18~64 岁成人	1306	21.73
65~85 岁老年人	3159	52.55
数据缺失	1025	17.05
报告年份		
2014 年	349	5.81
2015 年	1463	24.34

续表

2016 年	1671	27.8
2017 年	1207	20.08
2018 年	223	3.71
2019 年	132	2.2
2020 年	921	15.32
2021 年	44	0.73
2024 年	1	0.02
报告者		
医生	1312	21.83
药师	349	5.81
其他健康专业人士	70	1.16
消费者*	3789	63.03
数据缺失	491	8.17
转归		
住院	2985	49.66
死亡	570	9.48
危及生命	113	1.88
残疾	24	0.40
永久缺陷	7	0.12
其他	1927	32.06
数据缺失	385	6.40

*消费者：患者本人、家属、朋友、患方律师等。

3.4. 基于报告者的分层分析

鉴于本研究中消费者报告占比高达 63.03%，本研究对检测到例数前三的 PT (血尿症、急性肾损伤、尿中检出血)进一步按报告者类型进行分层信号检测，比较消费者与医药专业人士(医生、药师、其他健康专业人士)报告情况。在 3 个 PT 的对比中，消费者报告均明显高于医药专业人士(表 3)。

Table 3. Comparison of reports between consumers and healthcare professionals
表 3. 消费者与医药专业人士报告情况比较

PT	消费者报告数	医疗专业人士报告数	ROR (95% CI)	P 值
血尿症	2134	658	2.86 (2.62~3.13)	<0.05
急性肾损伤	1282	164	6.87 (5.83~8.08)	<0.05
尿中检出血	395	160	2.14 (1.78~2.57)	<0.05

4. 讨论

本研究基于 FAERS 数据库共识别出 39 个利伐沙班相关肾脏及泌尿系统阳性信号。出血性事件(如血

尿)信号强度突出,同时检出非出血性肾功能损伤,以及抗凝药相关性肾病、膀胱填塞、肾包膜下血肿等罕见但严重的信号。老年男性为主要受累人群,多数报告来自消费者。

4.1. 出血性信号

血尿(3705例)、肾出血(353例)、泌尿道出血(251例)等出血性事件的ROR值均超过20,提示极强的统计学关联,表明利伐沙班与这些事件存在极强的统计学关联。这与利伐沙班作为Xa因子抑制剂的抗凝机制一致。泌尿系统因其丰富的血管分布,成为抗凝治疗中常见的出血部位。值得注意的是,一些罕见但临床后果严重的出血事件,如膀胱填塞(27例, ROR = 22.16)、肾包膜下血肿(15例, ROR = 18.05)、肾脏血肿(66例, ROR = 33.28)等信号亦被检出。膀胱填塞可导致急性尿潴留和肾功能损害,需紧急干预[11][12];肾包膜下血肿虽少见,但若破裂可致失血性休克[13]。这些事件在利伐沙班说明书中未明确提及,临床医生应提高警惕,尤其当患者出现腰痛、腹痛伴血红蛋白下降或排尿困难时,需考虑此类并发症。

4.2. 非出血性肾功能损伤信号

除直接出血事件外,本研究还发现多个非出血性肾功能损伤信号,包括急性肾损伤(2495例, ROR = 3.5)、肾功能损害(922例, ROR = 2.51)、血肌酐升高(377例, ROR = 1.43)以及肾小球滤过率降低(180例, ROR = 3.32)。上述信号在统计学上显著,虽然可能与用药群体肾损伤背景发生率、多种混杂因素(如合并心力衰竭、感染、利尿剂使用等)有关,但这并不削弱其临床安全提示价值。

利伐沙班相关非出血性肾损伤的发生可能涉及出血相关肾前性机制:本研究检出的肾出血、泌尿道出血及消化道出血等事件,尤其是严重出血事件,可导致有效循环血容量下降,肾灌注压降低,进而引发肾前性急性肾损伤。另外也可能与基础肾病的失代偿相关:房颤、深静脉血栓等利伐沙班适应证患者常合并糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等基础疾病,部分患者本身即存在慢性肾脏病或肾小球高压状态。抗凝治疗可能改变肾小球内凝血-纤溶平衡,使处于代偿边缘的肾脏发生功能失代偿,表现为血肌酐升高或肾小球滤过率下降。Ryan等[14]的研究显示,慢性肾脏病患者使用DOACs后急性肾损伤风险较华法林略低但依然存在,且与基线肾功能和合并用药密切相关。

4.3. 血管事件及其他特殊信号

本研究检出肾梗死(49例, ROR = 8.31)、肾静脉血栓(12例, ROR = 4.28)、肾动脉血栓(5例, ROR = 3.97)等血管事件信号。利伐沙班的主要适应证(房颤卒中预防、深静脉血栓治疗与二级预防)本身就是血栓栓塞事件的独立危险因素,服药群体中血栓事件的基础发生率远高于普通人群,因此此类信号很可能反映的是潜在疾病进程而非药物不良反应,适应证混淆导致信号被检出。其次,治疗失败的可能性不能完全排除:利伐沙班在特定患者(如体重极端者、药物相互作用、依从性差)中可能存在抗凝不足,导致“突破性”血栓事件。与既往文献比较,Perreault等[15]基于FAERS的比较研究同样观察到利伐沙班使用者中血栓栓塞事件信号的存在,并将其归因于适应证偏倚,本研究的结果与之一致。因此,建议将此类信号视为“背景信号”或“混杂信号”,不作为利伐沙班的安全性警报,但在临床使用中仍应警惕高危患者(如机械瓣、严重肾功能不全)的抗凝不足风险。

此外,膀胱肿物(11例, ROR = 5.27)信号既往未被系统报告。此信号一方面可能与出血后机化或炎症反应有关,另一方面更可能反应的是监测偏倚,服用抗凝药的患者因血尿就诊的概率增加,接受膀胱镜或影像学检查的概率相应增加,可能导致膀胱占位的检出率高于未使用抗凝药的人群,而非药物与膀胱肿瘤的因果关联,不宜过度解读,需进一步研究验证。

抗凝药相关性肾病(Anticoagulant-related nephropathy, ARN)既往多与华法林相关,但近年研究发现新型口服抗凝药也可诱发,经典机制涉及肾小球滤过屏障在基础肾小球病变或肾小球高压状态下,因抗凝

治疗导致肾小球毛细血管微观出血, 红细胞逸入肾小囊后形成管型, 堵塞肾小管, 继发急性肾小管损伤和间质炎症[16]-[18]。利伐沙班相关 ARN 的报告虽然数量不多(13 例), 但信号强度高($ROR = 20.56$, $EBGM = 18.7$), 此前基于 FDA 不良事件报告系统及大型队列研究已提示利伐沙班与急性肾损伤的关联性, 本研究以更长的观察窗口和四种算法联合确认了该信号的稳定性, 为临床提供了更新的风险强度参考。患者若在抗凝治疗中出现不明原因的急性肾损伤伴血尿, 应考虑 ARN 可能, 必要时行肾活检确诊。

4.4. 患者特征及报告来源分析

在 6011 例肾脏及泌尿系统不良事件报告中, 男性(56.03%)多于女性(38.85%), 65 岁以上老年人占比超过 61.17%, 这与利伐沙班主要应用于老年房颤患者及静脉血栓栓塞症治疗的流行病学特征相符[19]。老年患者常合并肾功能减退, 药物清除率下降, 出血风险增加, 因此更易发生抗凝相关肾损伤[20]。

报告中消费者占比高达 63.03%, 分层分析 3 个报告例数最多的 PT, 提示消费者报告显著高于医药专业人士。一方面这符合利伐沙班的临床应用情况, 其为口服抗凝药, 多用于长期院外管理, 患者有更多机会直接观察和报告不良反应; 另一方面, 腰痛、血尿等事件具有直观的可见性, 患者无需医疗诊断即可识别并主动报告。再者, FDA 自 2013 年起鼓励消费者直接提交报告, 客观上提高了消费者报告的占比。消费者报告增加了事件捕获的敏感性, 特别是对医疗专业人员可能忽略或低估的症状性事件(如间歇性血尿); 但诊断准确性可能不足, 存在将非特异性症状错误归因于药物的风险, 且可能导致报告信息不完整, 缺乏关键临床数据(如肾功能基线、用药剂量、合并用药等)。

4.5. 研究创新性及临床提示

本研究新发现多个信号, 如膀胱填塞、肾包膜下血肿、抗凝药相关性肾病、肾血管血栓症等, 这些在说明书中未明确列出或未充分强调。既往真实世界研究也报道过利伐沙班相关的肾损伤病例[20] [21], Bai 等利用 FDA 不良事件报告系统进行的 disproportionality 分析显示, 利伐沙班与急性肾损伤的粗报告比值比为 2.14, 校正后仍达 1.26, 且近 50% 的急性肾损伤事件发生在用药后 2 个月内[4]。Zhang 等对直接 Xa 因子抑制剂的肾毒性进行 pharmacovigilance 研究, 发现利伐沙班与急性肾功能衰竭和肾血管疾病存在关联[5]。Igamberdieva 等针对合并慢性肾脏病的心房颤动患者研究发现, 使用利伐沙班期间发生出血的患者尿液中肾小管损伤标志物(NGAL 和 KIM-1)水平显著升高[6]。

本研究基于大样本数据进一步验证并拓展了其肾脏及泌尿系统不良反应谱。此外, 采用多种信号检测方法联合判定, 降低了单一方法的假阳性风险, 使结果更为可靠。基于本研究的信号谱, 提出以下临床风险管理建议: 一是关注肾包膜下血肿风险, 对于服用利伐沙班的患者(尤其是老年男性), 若出现急性单侧腰痛或腹痛, 伴血红蛋白进行性下降、血压波动, 即使无明显肉眼血尿, 也应高度警惕肾包膜下血肿可能, 建议尽快行腹部 CT 或超声检查。一旦确诊, 应立即暂停利伐沙班并评估逆转抗凝的必要性。二是重视 ARN 早期识别, 用药期间若出现不明原因的血清肌酐上升, 尤其伴随镜下血尿或尿沉渣见红细胞管型时, 应考虑抗凝药相关性肾病的可能。此类患者应避免过度抗凝, 定期监测肾功能和尿常规。三是加强对膀胱填塞的识别, 尤其对于合并良性前列腺增生、膀胱肿瘤或近期泌尿外科手术史, 应警惕膀胱填塞风险。四是建议加强患者教育, 应告知服用利伐沙班的患者及其家属, 若出现肉眼血尿、突发腰痛或腹痛、尿量明显减少、头晕乏力(提示贫血)等症状, 应立即就医, 不应自行停药或调整剂量。

4.6. 局限性

本研究存在以下局限性[8] [22] [23]: 首先, FAERS 为自发报告数据库, 存在报告质量参差不齐、无法计算发生率等固有缺陷; 其次, 信号检测方法仅能揭示统计学关联, 不能确立因果关系, 且无法控制混杂因素[24]; 第三, 未分析用药剂量、疗程及患者基线状态的影响; 第四, 受限于数据库结构, 未能对

不良事件的转归和结局做进一步有效追踪;第五,FAERS 数据库中利伐沙班的用药剂量信息缺失率较高,本研究无法按剂量进行分层分析,而不同适应证(如骨科术后 VTE 预防 vs. 房颤卒中预防)对应的剂量和出血风险显著不同,这可能会对结果的精确解读造成限制。

综上所述,利伐沙班相关肾脏及泌尿系统不良事件以出血性事件为主,但非出血性肾功能损伤也需关注,抗凝药相关性肾病等罕见事件虽少但信号强,临床应予重视。未来需开展前瞻性研究进一步验证这些信号,并探索风险因素及预防策略。

基金项目

本研究受山东省医药卫生科技项目(202413010355)基金支持。

参考文献

- [1] 闫婷婷, 丁征. 真实世界心房颤动预防卒中患者利伐沙班的处方适宜性评价[J]. 医药导报, 2025, 44(11): 1808-1013.
- [2] 李亚梅, 谢潘潘, 张瑜, 等. 基于生理药代动力学模型的老年人群利伐沙班临床剂量研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(23): 2455-2461+2475.
- [3] 师春焕, 王维波, 白陆函, 等. 直接口服抗凝药所致抗凝相关性肾病的文献病例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5): 627-632+635.
- [4] Bai, H., Wang, J., Nie, X., Li, H., Ma, L., Han, X., et al. (2026) Associations of Acute Kidney Injury with Oral Anticoagulants: A Disproportionality Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Expert Opinion on Drug Safety*, 25, 1361-1370. <https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2461203>
- [5] Zhang, X., Lv, B., Liu, B. and Li, F. (2025) Nephrotoxicity of Direct Factor Xa Inhibitors: A Pharmacovigilance Study Using Real-World Data from the Federal Adverse Event Reporting System Database. *Postgraduate Medical Journal*, 101, 1181-1188. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgaf067>
- [6] Igamberdieva, R. and Abdullaev, S. (2025) Association of Kidney Damage Markers with Bleeding Risk in CKD and Atrial Fibrillation during Rivaroxaban Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 36. <https://doi.org/10.1681/asn.202585b867w7>
- [7] Qian, Y., Zhao, X., Liu, D., Liu, J., Yue, Z. and Liu, W. (2024) Adverse Events of Direct Factor Xa Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the FAERS Database. *Expert Opinion on Drug Safety*, 23, 1473-1482. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2368815>
- [8] 迟立杰, 陈晨鑫, 郑轶, 等. 国外主要自发呈报系统数据库分析及应用[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1144-1147.
- [9] 高鸥, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 337-340.
- [10] 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.
- [11] 荆琦傲, 叶圣同, 宋佳颖, 等. 尿激酶联合肝素钠膀胱灌注治疗膀胱血凝块填塞 3 例报告初步经验[J]. 现代泌尿外科杂志, 2026, 31(1): 57-59.
- [12] Jakus, D., Šitum, M., Čepin, P., Vrhovac, I. and Borovac, J.A. (2024) The Impact of Age, Sex, Comorbidities, and Use of Antithrombotics on the Clinical Course Severity among Patients Surgically Treated for Urinary Bladder Tamponade. *Urology Annals*, 16, 192-196. https://doi.org/10.4103/ua.ua_70_23
- [13] Ayoub, E.H., Youssef, B., Boutakioute, B., et al. (2026) Liver Embolization for Subcapsular Hematoma in HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets) Syndrome: A Case Report. *Cureus*, 18, e102839. <https://doi.org/10.7759/cureus.102839>
- [14] Ryan, M., Ware, K., Qamri, Z., Satoskar, A., Wu, H., Nadasdy, G., et al. (2014) Warfarin-Related Nephropathy Is the Tip of the Iceberg: Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Induces Glomerular Hemorrhage with Acute Kidney Injury in Rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29, 2228-2234. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft380>
- [15] Perreault, S., de Denu, S., White-Guay, B., et al. (2020) Oral Anticoagulants and the Risk of Acute Kidney Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation: Population Health and Outcomes*, 13, e006309.
- [16] 车明文, 郭蓉蓉, 敖建萍, 等. 抗凝剂相关性肾病研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2025, 26(2): 177-180.
- [17] 史永红, 张春东, 吴广礼. 抗凝相关性肾病发病及高危因素研究进展[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(10): 113-116.

- [18] 王崇, 刘克辛. 常见药源性肾损伤及其机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2026, 49(4): 1448-1461.
- [19] 周晓兰. 某医院新型口服抗凝药利伐沙班在血栓性疾病治疗中的应用情况调查[J]. 医药前沿, 2024, 14(25): 144-146.
- [20] 吴登科, 周增慧, 杭永付, 等. 32 例新型口服抗凝药致急性肾损伤的文献病例分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1): 94-98.
- [21] 澳大利亚警示口服抗凝剂导致肾损伤风险[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(10): 1194.
- [22] 田丽凤, 秦方序, 邱雄泉. 基于 FAERS 数据库的环孢素与伏立康唑联合使用不良反应信号挖掘与分析[J]. 临床合理用药, 2025, 18(20): 148-154+161.
- [23] 宫竹君, 周红, 韩勇, 等. 基于 FAERS 对 4 种免疫抑制剂高血糖风险的挖掘与分析[J]. 中国临床药学杂志, 2024, 33(3): 215-221.
- [24] 高嵩, 高月娟, 朱仁英, 等. 数据挖掘技术在药品不良反应监测中的应用进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(26): 31-35.