

基于 FAERS 数据库的阿奇霉素不良事件的信号挖掘与分析

彭青兰^{1,2)}, 罗佳露¹⁾, 余佳仪¹⁾, 汪凯鑫¹⁾, 吴芳²⁾, 许传志^{3,4)}

(1)三峡大学健康医学院; 2)皮肤性病研究所, 湖北宜昌 443000;

3)昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500; 4)云南省教育厅公共卫生与
疾病防控重点实验室, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 挖掘和分析阿奇霉素的不良事件(ADE)信号, 发现阿奇霉素临床真实应用中容易出现的不
良事件及可疑不良反应。**方法** 采用 OpenVigil 2.1 药物警戒平台挖掘美国 FDA 不良事件报告系统数据库中
2003 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 1 日内收录的与阿奇霉素相关的 ADE 报告, 利用报告比值法(ROR)和贝叶斯
置信区间神经网络法(BCPNN)进行信号检测和分析处理。**结果** 总共挖掘到 ADE 信号 5498 个, 总报告数
量为 112485 份, 最终提取阿奇霉素相关不良事件报告 31041 份, 涉及阳性信号 898 个、系统器官分类 27 个,
分类主要集中在呼吸系统疾病、感染及侵袭类疾病、胃肠系统疾病等方面。此外, 还发现了一些阿奇霉素可能
导致的不良反应如哮喘、哮喘, 以及潜在不良反应如不全流产等。**结论** 应用阿奇霉素时, 除了关注药品说明
书中记载的阿奇霉素不良反应外, 还应关注一些未被及时记录或更新的不良反应, 以防说明书更新滞后所造成
的用药安全风险, 合理提供用药建议, 保障患者的用药安全。

[关键词] 阿奇霉素; 药品不良事件; FDA 不良事件报告系统; 数据挖掘和分析

[中图分类号] R969.3; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)01-0016-07

Signal Mining and Analysis of Adverse Events of Azithromycin Based FAERS Database

PENG Qinglan^{1,2)}, LUO Jialu¹⁾, YU Jiayi¹⁾, WANG Kaixin¹⁾, WU Fang²⁾, XU Chuazhi^{3,4)}

(1) College of Medicine and Health Sciences; 2) Institute of Dermatology and Venereology, Three
Gorges University, Yichang Hubei 443000; 3) School of Public Health, Kunming Medical
University, Kunming Yunnan 650500; 4) Key Laboratory of Public Health & Disease Prevention
and Control of Yunnan Provincial Education Department, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To explore and analyze adverse drug events (ADE) signals of azithromycin, identify
common adverse events and suspected adverse reactions that occur easily in the real clinical application of
azithromycin. **Methods** The adverse drug event reports related to azithromycin recorded in the US FDA Adverse
Event Reporting System database from October 1, 2003, to October 1, 2023, were mined using the OpenVigil 2.1
drug surveillance platform. Signal detection and analysis were carried out using the reporting odds ratio (ROR) and
Bayesian confidence propagation neural network method (BCPNN). **Results** A total of 5498 ADE signals were
identified, with a total of 112485 reports. Eventually, 31,041 azithromycin-associated adverse event reports were
extracted, involving 898 positive signals, 27 system organ classes, mainly concentrated in respiratory system
diseases, infections, gastrointestinal system diseases, and others. Additionally, some adverse reactions possibly
caused by azithromycin were discovered, such as asthma, wheezing, and potential reactions like incomplete
abortion. **Conclusion** When using azithromycin, besides paying attention to the adverse reactions listed in the

[收稿日期] 2024-03-20

[基金项目] 云南省科技厅基础研究计划(202301AY070001-292); 三峡大学横向课题(SDHZ20240043)

[作者简介] 彭青兰(1995~), 女, 湖南岳阳人, 医学硕士, 助教, 主要从事皮肤病流行病学调查研究工作。

[通信作者] 许传志, E-mail: xuchuzhi@qq.com

drug instructions, we should also pay attention to some adverse reactions that have not been timely recorded or updated, in order to prevent the medication safety risks caused by outdated instructions, provide reasonable medication advice, and ensure the medication safety of patients.

[**Key words**] Azithromycin; Adverse drug events; FDA adverse event reporting system; Data mining and analysis data mining

阿奇霉素 (Azithromycin) 是一种大环内酯类广谱抗生素, 基于红霉素结构上润饰得到, 解决了红霉素因酸缩酮化形成 8,9-脱水红霉素-6,9-半缩酮而失效的问题, 在提高血药浓度的同时增强了抗感染疗效, 延长了药物的半衰期, 降低了药物相关的反作用, 是临床上常用的抗生素药物^[1]。1991 年, 辉瑞公司生产的阿奇霉素首次在美国获批上市, 商品名“希舒美 (Zithromax)”, 上市以来长久作为畅销药。该药物通过窒碍细菌转肽过程, 与细菌核蛋白体的 50S 亚基结合, 抑制了相应细菌蛋白质的合成^[2], 从而抑制细菌的生长繁殖。阿奇霉素除了可以用于急性咽炎、急性扁桃体炎、细菌引起的中耳炎和肺炎外, 也可用于皮肤软组织感染和淋病、生殖道衣原体感染等疾病的治疗, 有研究证实异维 A 酸联合阿奇霉素和阿达帕林凝胶对改善中重度痤疮患者的皮肤屏障功能临床疗效较好, 且未出现不良反应发生率增加的现象^[3], 而在近年流行的新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 的治疗中, 阿奇霉素体现出了较好的抗炎症和相关的免疫调节作用^[4], 有坦桑尼亚学者通过回顾性研究发现在 COVID-19 疫情期间阿奇霉素的使用量增加了 163.79%^[5]。随着临床应用范围的扩大, 有关于阿奇霉素相关不良反应的报道屡见不鲜, 甚至出现致死的严重结局^[2], 过去也有许多学者基于某市自发呈报的药品不良反应监测数据^[6] 或某医院临床用药不良反应监测数据^[7] 对阿奇霉素引发的药品不良反应进行回顾性分析, 但其中可能存在着研究范围和研究数据的受限。因此, 本研究通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 数据库中的信号进行深入挖掘和梳理, 为保障临床用药的安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据的获取与处理

FAERS 数据库是由美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 创建和维护的用于监测在美国销售的药物和生物制剂的安全性

的公开报告系统, 其中包括有关药物的不良报告和错误用药信息^[8]。本研究以阿奇霉素的通用名“Azithromycin”为目标药物名称进行检索, 运用 OpenVigil 2.1 分析工具 (<https://openvigil.sourceforge.net/>) 提取了 FAERS 数据库中 2003 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 1 日的不良事件 (adverse events, ADE) 报告, 并分别设定过滤条件为患者性别、年龄、上报国家、危险结局以获取相应数据。排除信息不完整、错误、重复和非不良事件的报告。

1.2 数据标准化

本研究使用 Microsoft Excel 2019 软件, 以《国际医学用语词典》(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 25.1 版^[9] 的 ADE 术语集中的首选系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred terms, PT) 为标准对纳入的 ADE 报告进行标准化阐述和分类^[10]。

1.3 统计学分析

本研究重点应用比例失衡法中常使用的报告比值法 (reporting odds ratio, ROR) 和贝叶斯置信区间神经传播神经网络 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 进行检测, 比例失衡法是目前广泛应用的检测方法, 用于分析目标药物与目标 ADE 之间的潜在关系^[11], 这两种方法均基于经典的比例失衡法的 4 格表, 见表 1。ROR 法基于计算公式得出 ROR 值及其 95% 置信区间下限 (95%CI), 若报告数 ≥ 3 且 95%CI > 1 可认定 1 个阳性信号; BCPNN 法基于公式计算出信息成分 (information component, IC) 及其 95% 置信区间下限 (IC025), 若报告数 ≥ 3 且 IC025 > 0 可认定 1 个阳性信号, 本研究将两种算法均认定为阳性的信号纳入分析^[12-13]。采用 Microsoft Excel 2019 软件完成数据的处理与排序。

表 1 经典的比例失衡法的 4 格表

Tab.1 Four-by-four table for the classical method of proportion unbalance

项目	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

ROR 法的计算公式如下:

$$ROR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$$

BCPNN 法的计算公式如下:

$$n = a + b + c + d$$

$$IC = \log_2 \frac{a(n)}{(a+b)(a+c)}$$

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(n+\alpha)(n+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$$

$$E(IC) = \log_2 \frac{(\alpha + \gamma_{11})(n+\alpha)(n+\beta)}{(n+\gamma)(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$$

$$V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left[\frac{n-\alpha+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+n+\gamma)} \right]^2 + \left[\frac{n-(a+b)+\alpha-\alpha_1}{(a+b+\alpha_1)(1+n+\alpha)} \right]^2 + \left[\frac{n-(a+c)+\beta-\beta_1}{(a+c+\beta_1)(1+n+\beta)} \right]^2 \right\}$$

$$IC025 = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$$

其中 $\alpha_1 = \beta_1 = 1$, $\alpha = \beta = 2$, $\gamma_{11} = 1$ 。

2 结果

2.1 阿奇霉素的 ADE 报告基本情况

从 FAERS 数据库检索获取到阿奇霉素 ADE 信号 5498 个, 总报告数量为 112485 份, 自 FAERS

数据库存有数据以来, 阿奇霉素每年的 ADE 报告数呈波动变化, 其中 2021 年的增长率最大, 达到了 594.02%, 见图 1。因 2003 年和 2023 年并非全年数据, 因此, 未计算 2004 年和 2023 年的报告数增长率。

研究最终纳入有效 ADE 报告 31041 份, 其中女性报告数占比(58.17%)高于男性(33.08%); 从年龄上看, 61 岁及以上的报告数占比最多(22.46%), 其次是 46~60 岁(21.35%); 从报告国家看, 美国提交的报告数最多(43.92%); 从严重 ADE 结局看, 死亡、残疾、危及生命、住院治疗的报告共有 19616 份, 占比约 63.20%, 其中以不良事件导致住院治疗占比最多(45.29%), 基本信息见表 2。

2.2 各 PT 分类的 ADE 报告及信号情况

本研究通过两种方法筛选得到 898 个有效信号, 报告频次排名前 30 位的 ADE 信号见表 3, 排名前 3 位的分别为药物性超敏反应、咳嗽和慢性肾脏疾病; 采用 ROR 值的 95%CI 下限大小能反映药物与 ADE 信号之间相关性的强弱, 其数值越大, 信号强度越强, 关联性也就越强^[14], 信号强度排名前 30 位的 ADE 信号, 见表 4, 关联性排名前 3 位的不良事件分别为 NPM1 基因突变、先天性裂孔疝和鼻窦息肉变性。

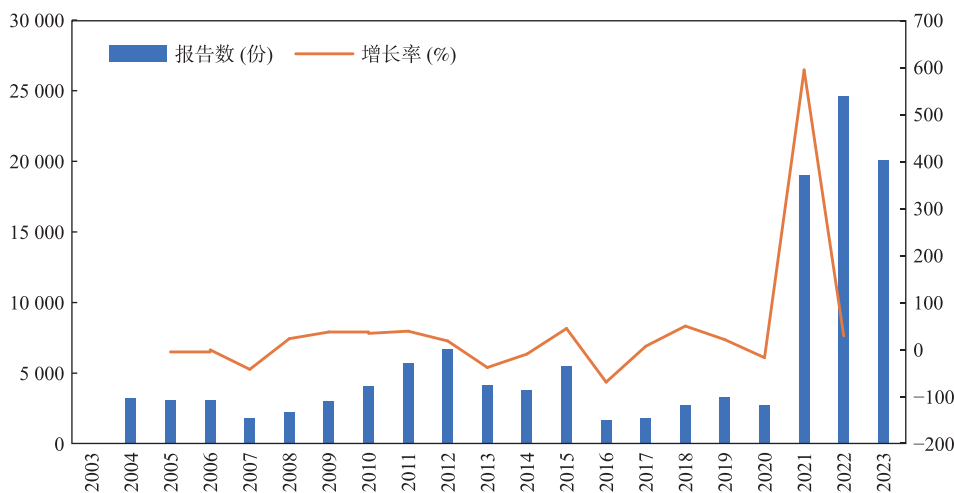


图 1 ADE 报告数随时间变化图

Fig. 1 Plot of number of ADE reports over time

2.3 阿奇霉素 ADE 信号 SOC 分类结果

将得到的 ADE 有效信号按照 MedDRA 25.1 版的标准 SOC 进行分类^[15], 对应 SOC 分类 27 个, 见表 5, 信号数排名前 3 位的 SOC 为呼吸系统胸及纵膈疾病(139 个)、感染及侵染类疾病(110 个)、各类检查(96 个); 报告数构成比排名前 3 的 SOC

为呼吸系统、胸及纵膈疾病(23.42%)、免疫系统疾病(13.73%)、各类检查(8.03%)。此外, 研究还筛选出了出现频率较高的 50 个在药品说明书未提及的可疑不良反应, 其中累计阳性报告 1035 个、SOC 种类 13 个, 报告数排名前 3 的 PT 为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)

表 2 阿奇霉素的 ADE 报告基本信息表

Tab. 2 Basic information for ADE report on Azithromycin

项目		例数(n)	总数(n)	占比(%)
性别	男性	10269	31041	33.08
	女性	18055	31041	58.17
	不明或缺失	2717	31041	8.75
年龄(岁)	0~18	1953	31041	6.29
	19~45	5411	31041	17.43
	46~60	6628	31041	21.35
	≥61	6973	31041	22.46
	不明或缺失	10076	31041	32.46
国家	美国	13632	31041	43.92
	中国	547	31041	1.76
	澳大利亚	249	31041	0.80
	法国	1012	31041	3.26
	英国	526	31041	1.69
	印度	119	31041	0.38
	其他	14956	31041	48.18
	结局	死亡	2536	31041
	残疾	999	31041	3.22
	危及生命	2023	31041	6.52
	住院治疗	14058	31041	45.29
	其他	11425	31041	36.80

中的鼻息肉(152个)、各类检查中的胸部 X 线检查异常(140个)、妊娠期、产褥期及围产期状况中的不全流产(132个), 见表 6。

3 讨论

3.1 阿奇霉素 ADE 报告在性别、年龄、地区间差异较大

本研究纳入的 ADE 报告中包括女性患者 18055 例(58.17%), 男性患者 10269 例(33.08%), 男女比例约为 1:1.76, 这表明性别与 ADE 的发生率之间存在着显著关联, 女性发生不良反应的情况远高于男性, 这可能与妇女妊娠有关。而 ADE 报告中涉及患者中老年人占比高可能与中老年人本身既往疾病较多、免疫力较为低下有关。另外, 虽然 0~18 岁未成年人患者 ADE 报告比例只有 6.29%, 但相关研究表明, 青少年和高龄人群均属于阿奇霉素诱发心血管不良反应的高危人群^[16-17], 因此需要对其用药时应予以重视。此外, 阿奇霉素一般会与中药联合运用, 这会导致患儿出现不良反应的概率明显增加, 所以在对其联合用药干预时, 需重视用药监护工作^[18]。ADE 报告例数最

表 3 报告频次排名前 30 位的 ADE 信号

Tab. 3 Top 30 ADE signals by reporting frequency

PT	频次	ROR(95%CI)
药物性超敏反应	2334	8.23(8.59, 7.89)
咳嗽	1057	3.6(3.82, 3.38)
慢性肾脏疾病	954	7.31(7.80, 6.85)
哮喘*	862	7.63(8.17, 7.13)
药物相互作用	799	4.25(4.57, 3.96)
急性肾损伤	791	4.46(4.79, 4.15)
荨麻疹	650	3.42(3.69, 3.16)
哮喘*	646	11.27(12.19, 10.41)
心电图 QT 间期延长	471	9.95(10.91, 9.08)
孕产妇在妊娠过程中的暴露*	467	4.44(4.87, 4.05)
胸部不适	438	3.98(4.38, 3.62)
胃食管反流病*	422	4.72(5.20, 4.29)
妊娠过程中胎儿暴露*	419	3.5(3.86, 3.18)
早产儿	378	8.21(9.10, 7.41)
对非适应症用药无效	378	5.72(6.34, 5.17)
治疗产品效果不全	324	3.89(4.35, 3.49)
全血细胞计数异常	312	8.83(9.89, 7.89)
咳痰	295	6.98(7.83, 6.21)
分娩提前*	285	13.23(14.89, 11.75)
日常活动自理能力丧失*	283	6.1(6.86, 5.42)
流涕	258	3.69(4.17, 3.26)
终末期肾脏疾病	249	8.28(9.40, 7.30)
黄斑变性*	240	18.54(21.11, 16.29)
鼻充血*	238	3.83(4.35, 3.37)
耳鸣	216	3.94(4.50, 3.44)
上呼吸道感染*	215	4.58(5.24, 4.00)
史蒂文斯-约翰逊综合征	212	6.71(7.69, 5.86)
慢性阻塞性肺疾病*	205	3.46(3.97, 3.01)
咯血*	200	6.6(7.60, 5.74)
嗜酸粒细胞增多症	197	10.89(12.55, 9.45)

*表示该不良反应为在药品说明书上未标注的不良反应。

多的国家是美国(13632 份报告), 占比高达 43.92%, 这可能与 FAERS 数据库作为美国官方数据库, 美国的医疗体系对不良事件上报的要求更高, 上报数量更多有关。严重 ADE(死亡、残疾、危及生命、住院治疗)占比约 63.20%, 可见阿奇霉素产生的 ADE 后果一般较严重, 需针对患者服药后状况加以密切监护。

3.2 报告警戒信号与药物说明书有差异

为避免单一的信号检测方法影响结果的准确及可信度, 本研究同时采用了比例失衡法中的报告比值法(ROR)和贝叶斯置信区间神经网络法(BCPNN)进行检测。ROR 法能消除大量偏倚,

表 4 信号强度排名前 30 位的 ADE 信号

Tab. 4 Top 30 ADE signals in terms of signal strength

PT	频次	ROR(95%CI)
NPM1 基因突变	11	1516.77(5437.19, 423.12)
先天性裂孔疝	10	1378.84(5010.43, 379.45)
鼻窦息肉变性	7	1447.62(6968.94, 300.71)
支气管良性肿瘤	6	1240.78(6147.92, 250.41)
掌腱膜挛缩症手术治疗	10	590.93(1552.57, 224.92)
支气管吻合处并发症	7	723.81(2472.74, 211.87)
肌阵挛性肌张力障碍	12	354.58(766.70, 163.99)
椎体终板炎症	4	827.13(4516.12, 151.49)
肠系膜上动脉夹层	6	496.31(1626.36, 151.46)
FEV1/FVC 比率异常	8	367.66(953.01, 141.84)
嗅觉生殖器发育不全	3	1240.65(11927.84, 129.04)
感染性软骨炎	5	413.58(1428.69, 119.72)
门脉高压性肠病	3	620.32(3712.67, 103.65)
真菌病原体携带者	13	185.45(356.77, 96.40)
肺弥散功能疾病	21	152.46(251.47, 92.43)
异源嵌合型	11	151.68(302.69, 76.00)
上呼吸道坏死	4	236.32(807.34, 69.18)
嗜血杆菌性支气管炎	6	177.25(461.29, 68.11)
细菌性心包炎	9	137.88(293.20, 64.84)
肺功能检查异常	118	74.46(90.61, 61.19)
皮肤黏膜疾病	17	99.07(168.20, 58.35)
通气/血流比例失调	22	81.29(128.41, 51.46)
不全流产	132	55.67(66.78, 46.40)
右室收缩压	3	177.24(685.44, 45.83)
鼻息肉	152	52.22(61.84, 44.10)
婴儿急性出血性水肿	5	114.88(309.45, 42.65)
单纯疱疹病毒血症	10	78.05(153.42, 39.70)
巴贝西虫病	17	62.25(103.66, 37.38)
鸟结核分枝杆菌免疫复合修复病	3	137.85(509.22, 37.32)
耳瘙痒	131	43.19(51.72, 36.06)

灵敏度较高,但特异性比较低,结果容易出现假阳性;BCPNN法结果更稳定、特异性更高,将两种方法结合使用还可降低单一算法所致的结果偏倚^[19]。阿奇霉素说明书中提及的不良反应用于集中于服药后会出现药物过敏反应,包括血管神经性水肿、过敏性休克反应和皮肤等;另外也会出现相关的肝毒性症状,如肝功能异常、肝炎、胆汁淤积性黄疸等,同时提示孕产妇应慎用。本研

表 5 SOC 分类信号数、报告数、构成比情况

Tab. 5 Classification of SOC signals, number of reports, composition ratio

SOC	信号数 (n)	报告数 (n)	构成比 (%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	139	7271	23.42
免疫系统疾病	42	4261	13.73
各类检查	96	2493	8.03
肾脏及泌尿系统疾病	18	2344	7.55
全身性疾病及给药部位各种反应	39	2223	7.16
妊娠期、产褥期及围产期状况	26	1897	6.11
感染及侵染类疾病	110	1417	4.56
肝胆系统疾病	36	1321	4.26
脏器器官疾病	34	1161	3.74
胃肠道系统疾病	52	941	3.03
皮肤及皮下组织类疾病	38	872	2.81
眼器官疾病	28	732	2.36
各类神经系统疾病	33	558	1.80
精神病类	28	555	1.79
血液及淋巴系统疾病	23	480	1.55
耳及迷路类疾病	15	480	1.55
代谢及营养类疾病	14	384	1.24
社会环境	4	381	1.23
血管与淋巴管类疾病	40	331	1.07
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	8	225	0.72
各类损伤、中毒及操作并发症	13	192	0.62
产品问题	4	104	0.34
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	17	101	0.33
生殖系统及乳腺疾病	12	98	0.32
各种手术及医疗操作	14	90	0.29
内分泌系统疾病	5	73	0.24
各种先天性家族性遗传性疾病	10	56	0.18

究中挖掘到的药品说明书以外的 ADE 信号主要累及呼吸系统如出现哮喘、哮喘,上呼吸道感染、COPD 等,提示临床上使用阿奇霉素时应加强对呼吸系统的监测与关注;此外,针对报告数较多或者信号强度较大的不良事件,如不全流产、分娩提前等,因其警戒值较高,建议考虑将孕产妇患者纳入禁用人群。

3.3 研究局限性

本研究数据样本较大,提高了研究的准确性,但是仍存在一些不足与缺陷。本研究中 ADE 报告筛选是基于阿奇霉素药物的,但并未考虑不同品

表 6 可疑不良反应表
Tab. 6 Suspicious adverse reactions

SOC	PT(报告数)
感染及侵染类疾病	感染性软骨炎*(5)、真菌病原体携带者*(13)、细菌性心包炎*(9)、单纯疱疹病毒血症*(10)、鸟结核分枝杆菌免疫复合修复病*(3)、鼻脑型毛霉菌病*(23)、播散性鸟结核分枝杆菌群感染*(9)、协同感染*(4)、变应性支气管肺曲霉病*(32)、鸟结核分枝杆菌复合感染*(88)、脓肿分枝杆菌感染*(24)、皮肤毛霉菌病*(6)
各类检查	FEV1/FVC 比率异常*(8)、肺功能检查异常*(118)、右室收缩压*(3)、胸部 X 线检查异常*(140)、肺总容量升高*(8)、食管胃十二指肠镜检查*(9)
血液及淋巴系统疾病	婴儿急性出血性水肿*(5)、巴贝西虫病*(17)、色素性肾病*(6)、肠系膜上动脉夹层*(6)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	先天性裂孔疝*(10)、支气管良性肿瘤*(6)、支气管吻合处并发症*(7)、肺弥散功能疾病*(21)、上呼吸道坏死*(4)、嗜血杆菌性支气管炎*(6)、通气/血流比例失调*(22)、中叶综合征*(4)、哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征*(15)、支气管软化*(7)、支气管扩张症感染性加重*(8)
生殖系统及乳腺疾病	嗅觉生殖器发育不全*(3)、阴道狭窄*(3)
妊娠期、产褥期及围产期状况	不全流产*(132)、胎盘坏死*(4)
全身性疾病及给药部位各种反应	皮肤黏膜疾病*(17)、开裂*(7)
免疫系统疾病	胸膜实质纤维弹性组织增生*(6)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	鼻窦息肉变性*(7)、鼻息肉*(152)
各种先天性家族性遗传性疾病	NPM1 基因突变*(11)、异源嵌合型*(11)、先天性软垂疣*(6)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	椎体终板炎症*(4)
各类神经系统疾病	肌阵挛性肌张力障碍*(12)
肾脏及泌尿系统疾病	输尿管穿孔*(4)

*表示该不良反应为在药品说明书上未标注的不良反应。

牌药品中所含的配方差异可能会导致的药物不良反应, 另外由于 FARES 数据库在世界各地的使用率不同会影响不同地区报告数量, 本研究数据大部分来源于欧美地区, 亚洲样本数较少, 因此不同地区人群不良事件的实际发生情况可能存在一定程度的偏差, 无法确保相关不良事件在各地具有不同的发生率^[20], 需结合亚洲人群较多的 ADE 数据库, 才能得出更全面的结论。此外, FAERS 数据库是自发呈报式数据库, 各单位上报过程中可能会出现漏报、错报和重复上报等问题, 以及患者的基础病进展、合并用药等, 都会使结果出现一定程度的偏倚^[21], 如欲确定因果关系, 需要结合临床数据进一步验证。

本研究基于真实世界数据, 即 FAERS 数据库中的 ADE 报告对阿奇霉素历年来出现的不良事件进行了较为全面的研究分析。发现 ADE 信号中药物性超敏反应、上呼吸道感染、咳痰、慢性阻塞性肺疾病、胃食管反流病、全血细胞计数异常与

说明书上提及的阿奇霉素的不良反应基本一致, 而体现在慢性肾脏疾病、急性肾损伤、不全流产等, 是相较于药物说明书上未记录的新信号, 可为阿奇霉素的临床使用提供一定参考, 以减少临床用药不良事件的发生。

[参考文献]

- [1] 刘大勇, 王文豪, 时文中. 阿奇霉素合成研究的进展 [J]. 天中学刊, 2009, 24(2): 11-15.
- [2] 张俊, 王春婷, 纪立伟, 等. 阿奇霉素不良反应/不良事件分析报告 [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(3): 42-46.
- [3] 嵯欣欣, 顾丽娟, 周晓晗. 异维 A 酸联合阿奇霉素及阿达帕林凝胶治疗中重度痤疮的疗效及安全性分析 [J]. 中国美容医学, 2024, 33(3): 107-111

- [4] 赵丽凤, 袁征, 李鹰飞. 阿奇霉素: 多功能的抗生素药物 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2023, 44(1): 33-38.
- [5] Sangeda R Z, William S M, Masatu F C, et al. Antibiotic utilization patterns in Tanzania: A retrospective longitudinal study comparing pre- and intra-COVID-19 pandemic era using Tanzania medicines and medical devices authority data [J]. JAC Antimicrob Resist, 2024, 6(3): dlae081.
- [6] 周鹏翔, 冉晓华, 闫盈盈, 等. 阿奇霉素临床应用安全性研究: 基于北京市近 5 年药品不良反应监测数据 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 809-814.
- [7] 刘玥贇. 386 例阿奇霉素引发药品不良反应监测报告分析 [J]. 人人健康, 2020, (14): 648.
- [8] Yin G, Song G, Xue S, et al. Adverse event signal mining and serious adverse event influencing factor analysis of fulvestrant based on FAERS database [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11367.
- [9] 何家汝, 卢伟涛, 黄雅焱, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽与阿巴洛肽不良事件信号挖掘 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 956-963.
- [10] 丁雁鸣, 柳丽丽, 刘艳萍, 等. 基于 FAERS 数据库的丙戊酸不良事件信号挖掘 [J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2906-2909.
- [11] Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiology & Drug Safety, 2010, 14(4): 285-286.
- [12] 张妮, 王红力, 钟贵遵, 等. 基于 BCPNN 法对培门冬酶和左旋门冬酰胺酶上市后安全警戒信号的挖掘与评价 [J]. 中国药房, 2021, 32(16): 2012-2018.
- [13] 陈耀鑫, 伍绍星, 李浩轩, 等. 美泊利单抗相关不良事件信号的挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1374-1378.
- [14] 雷静, 刘耀, 熊瑞, 等. 基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 224-230.
- [15] Tang S, Wu Z, Xu L, et al. Adverse reaction signals mining and hemorrhagic signals comparison of ticagrelor and clopidogrel: A pharmacovigilance study based on FAERS [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 970066.
- [16] Lenehan P J, Schramm C M, Collins M S. An evaluation strategy for potential QTc prolongation with chronic azithromycin therapy in cystic fibrosis [J]. Journal of Cystic Fibrosis, 2016, 15(2): 192-195.
- [17] 杨春华, 张媛媛, 王立丹, 等. 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应临床特征与危险因素的单中心真实世界研究 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 65-70.
- [18] 高春会. 阿奇霉素在儿科临床应用中不良反应与药学研究 [J]. 中国城乡企业卫生, 2023, 38(12): 146-147.
- [19] Li J, Chen Y X, Peng D Q, et al. Signal mining and analysis of teriparatide adverse events based on FAERS database [J]. Drugs & Clinic, 2023, 38(1): 194-200.
- [20] 陈阳, 刘小林, 吴义来, 等. 基于 FAERS 的奥沙利铂相关过敏反应的挖掘与影响因素的关联分析 [J/OL]. 中国医院药学杂志, 1-8 [2024-06-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20240125.1415.004.html>.
- [21] 黄敏仪, 胡润凯, 韩伟超, 等. 基于 FAERS 数据库的布罗索尤单抗安全信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 3106-3111.