

基于美国 FAERS 数据库的多西环素相关药品不良事件信号挖掘与分析[△]

姜玉林^{1,2,3*}, 杨自喜⁴, 王广飞³, 梁玲^{2#1}, 吴杰连^{1#2} (1. 江西科技师范大学药学院, 南昌 330013; 2. 临沂市妇幼保健院药学部, 山东临沂 276000; 3. 国家儿童医学中心·复旦大学附属儿科医院临床药学部, 上海 201102; 4. 山东省莒县人民医院药学部, 山东日照 276500)



中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1522-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.024

摘要 目的:挖掘多西环素相关药品不良事件(ADE)的风险信号并分析其特征,为临床安全用药提供参考。方法:下载美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2004年第1季度至2023年第3季度的数据,通过数据去重,获得首要怀疑药物为多西环素的ADE报告。利用报告比值比(ROR)法以及比例报告比值比(PRR)法挖掘多西环素相关ADE信号,同时利用信息成分(IC)法进行信号强弱判断。采用国际医学用语词典(MedDRA)对ADE进行系统器官分类(SOC)和首选语(PT)统计,并按照ADE发生频次和信号强度分别进行排序。结果:共获得以多西环素为首要怀疑药物的ADE报告41437份,涉及患者14080例,挖掘出多西环素的ADE信号614个。14080例发生ADE的患者中,男性患者所占比例(8129例,占57.7%)高于女性(4562例,占32.4%);<18岁的患儿占4.6%(642例);上报ADE的人群主要为消费者(3885例,占27.6%)、医师(3776例,占26.8%)及药师(2794例,占19.8%);上报ADE的国家主要为美国(6870例,占48.8%)和英国(3667例,占26.0%)。614个ADE信号中,ADE报告频次排序居前5位的PT分别为药物超敏反应、恶心、呕吐、头痛以及皮疹;ADE信号强度排序居前5位的PT分别为赫克斯海默反应、硬化性胆管炎、食管溃疡、胃肠黏膜坏死以及胃肠损伤。ADE信号共累及25个SOC,ADE阳性信号数量排序居前3位的SOC分别为胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵袭类疾病。结论:临床应用多西环素治疗过程中,需要关注相关ADE信号。同时,临床药师可以协助医师做好ADE监测工作,保障多西环素在临床上使用的安全性。

关键词 多西环素;信号挖掘;药品不良事件;FAERS数据库

Signal Mining and Analysis of Doxycycline-Related Adverse Drug Events Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database[△]

JIANG Yulin^{1,2,3}, YANG Zixi⁴, WANG Guangfei³, LIANG Ling², WU Jieliang¹ (1. School of Pharmacy, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China; 2. Dept. of Pharmacy, Women & Children's Health Care Hospital of Linyi, Shandong Linyi 276000, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacy, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China; 4. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Ju County, Shandong Rizhao 276500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine the risk signals of doxycycline-related adverse drug events (ADE) and analyze its characteristics, so as to provide reference for clinical safe medication. **METHODS:** Data from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database were downloaded, ADE reports in which the primary suspected drug of doxycycline were obtained by data deduplication. Doxycycline-related ADE signals were mined by reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method, and the signal strength was judged by information component (IC) method. The Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) was used to perform systematic organ classification (SOC) and preferred term (PT) statistics of ADE, which were ranked according to the frequency and signal strength of ADE, respectively. **RESULTS:** A total of 41 437 ADE reports with doxycycline as the primary suspected drug were

△ 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(No. 20232BAB203080)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: jyl159697@163.com

通信作者 1: 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: lysfy123@163.com

通信作者 2: 副教授。研究方向:微生物与免疫学。E-mail: wensin_15@163.com

obtained, including 14 080 patients, and 614 ADE signals of doxycycline were unearthed. Among the 14 080 patients with ADE, the proportion of male patients (8 129 cases, 57.7%) was higher than that of females (4 562 cases, 32.4%); the proportion of children <18 years old was 4.6% (642 cases); the ADE were mainly reported by consumers (3 885 cases, 27.6%), physicians (3 776 cases, 26.8%) and pharmacists (2 794 cases, 19.8%); the ADE were mainly reported in the United States (6 870 cases, 48.8%) and the United Kingdom (3 667 cases, 26.0%). Among the 614 ADE signals, the top 5 PT ranked by frequency were respectively drug hypersensitivity reaction, nausea, vomiting, headache and rash; the top 5 PT ranked by signal intensity were respectively herxheimer reaction, sclerosing cholangitis, esophageal ulcer, gastrointestinal mucosal necrosis and gastrointestinal injury. A total of 25 SOC were involved in ADE signals, the top 3 SOC ranked by the number of ADE-positive signals were gastrointestinal diseases, skin and subcutaneous tissue diseases, infections and infestations. CONCLUSIONS: It is necessary to pay attention to relevant ADE signals during the clinical application of doxycycline. Meanwhile, clinical pharmacists can assist physicians in ADE monitoring to ensure the safety of doxycycline in clinical application.

KEYWORDS Doxycycline; Signal mining; Adverse drug events; FAERS database

多西环素(doxycycline, DOX)为半合成的四环素类广谱抗菌药物,对革兰阳性菌、革兰阴性菌以及需氧菌、厌氧菌等病原体均有活性^[1]。DOX口服吸收迅速,受食物影响较小,与静脉给药后的血药浓度相当^[2]。DOX的半衰期为15~30 h,1日给药1~2次^[1]。由于DOX的组织渗透性好,在肾脏、肺、胆囊、前列腺、肠道、心肌、鼻窦分泌物、扁桃体、房水和女性生殖器官等组织中的浓度能达到治疗窗范围,因此,其在临床上可被用于呼吸道感染(包括非典型肺炎)、皮肤和软组织感染、泌尿生殖系统感染(包括淋病、梅毒、非特异性尿道炎和前列腺炎)、由外伤或败血症或手术等引起的腹内感染、兔热病、鼠疫、军团菌病以及霍乱等疾病的治疗^[1-3]。此外,安慰剂对照的临床试验结果表明,DOX可以有效预防旅行者腹泻^[2]。近年来,由于支原体、衣原体对大环内酯类抗菌药物耐药,DOX是治疗成人或儿童耐药肺炎支原体肺炎的替代药物^[4-6]。然而,由于DOX可能会导致牙齿发黄和牙釉质发育不良,药品说明书中规定禁用于8岁以下儿童^[4,7]。DOX除了罕见的牙釉质发育不全或牙齿发黄的不良反应以外,其他常见的不良反应有胃肠道不良反应、肝毒性、过敏反应等。检索PubMed和中国知网发现,文献报道的DOX相关不良反应有胃穿孔^[8]、顽固性呃逆^[9]、全身性水疱^[10]、静脉炎^[11]、心绞痛^[12]、肝毒性(胆汁淤积、肝细胞损伤、胆红素升高)^[13-14]、颅内压升高^[15]、急性胰腺炎^[16]、光敏性皮炎^[17]、药疹^[18]以及中毒性表皮坏死松解症^[19]等。上述国内外DOX相关药品不良反应的报道多是基于病例报道、综述或临床研究,对于DOX的安全性监测数据有限,且目前国外只有基于韩国不良事件报告系统数据库(KAERS)对DOX相关不良反应信号挖掘的报道^[20]。因此,本研究采用目前国内外公认的报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR),对美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库中DOX的风险信号进行挖掘,并采用信息成分(IC)法进行信号强弱判断,分析基于美国FAERS数据库的DOX相关药品不良事件(adverse drug event, ADE)信息,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及筛选

本研究数据来源于2004年第1季度至2023年第3季度美国FAERS数据库上报的DOX相关ADE数据。根据美国FDA推荐的数据清洗方法,对下载ASCII数据包中DEMO表的字段CASEID、FDA_DT和PRIMARYID进行排序,对具有相同CASEID的报告,保留FDA_DT值最近的报告;如果CASEID和FDA_DT字段相同,则保留PRIMARYID值最大的报告。再通过“DRUGNAME”筛选出首要怀疑药物为DOX的ADE报告,并通过比例失衡法挖掘ADE报告的阳性信号。最后,将挖掘的阳性ADE信号结果根据《国际医学用语词典》(MedDRA)26.0版中的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)按照发生频次或信号强度进行排序整理。

1.2 数据挖掘方法

本研究采用国内外相关研究常用的ROR法、PRR法以及IC法对ADE信号进行数据挖掘^[21-24]。为降低挖掘的假阳性信号概率,本研究最终筛选的阳性信号需同时满足采用ROR法和PRR法的判定指标,同时根据IC法对筛选的阳性ADE信号进行强度排序。采用SAS 9.4软件以及Microsoft Office 2016软件进行统计分析。比例失衡法四格表见表1;ROR法、PRR法和IC法的计算公式、信号生成以及信号强弱判断标准见表2。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	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

2 结果

2.1 上报的DOX相关ADE的基本信息

以DOX为首要怀疑药物的ADE报告共41 437份,涉及患者14 080例,男性患者所占比例高于女性患者(57.7% vs. 32.4%);发生ADE的患者多集中在成人,<18岁的患者仅占4.6%;上报人员主要来自消费者(占27.6%)、医师(占26.8%)、药师(占19.8%)和其他健康专业人员(占20.1%);

表 2 ROR 法、PRR 法和 IC 法的计算公式、信号生成以及信号强弱判断标准

方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	a≥3 且 ROR 值 95%CI(下限)>1, 则提示生成 1 个信号
PRR 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$	a≥3 且 PRR 值 95%CI(下限)>1, 则提示生成 1 个信号
IC 法	$IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma 11)(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$ $V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left[\frac{(a+b+c+d) - a + \gamma - \gamma 11}{(a+\gamma 11)(1+a+b+c+d+\gamma)} \right] + \left[\frac{(a+b+c+d) - (a+b) + \alpha - \alpha 1}{(a+b+\alpha 1)(1+a+b+c+d+\alpha)} \right] + \left[\frac{(a+b+c+d) - (a+c) + \beta - \beta 1}{(a+c+\beta 1)(1+a+b+c+d+\beta)} \right] \right\}$ $\gamma = \gamma 11 \frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$ $IC_{025} = IC - 2SD = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$ <p>其中 α1 = β1 = 1; α = β = 2; γ11 = 1</p>	信号强弱判断标准: 无信号(-): IC ₀₂₅ ≤ 0; 信号弱(+): 0 < IC ₀₂₅ ≤ 1.5; 信号中(++): 1.5 < IC ₀₂₅ ≤ 3; 信号强(+++): IC ₀₂₅ > 3

发生 ADE 患者的 DOX 给药途径主要为口服给药 (占 43.8%) ; 上报 ADE 报告数排序居前 3 位的国家分别为美国 (占 48.8%)、英国 (占 26.0%) 和法国 (占 5.2%) , 见表 3。

表 3 14 080 例首要怀疑药物为 DOX 的 ADE 报告的基本信息

项目	特征	报告数/例	占总报告数的比例/%
性别	男性	8 129	57.7
	女性	4 562	32.4
	未知	1 389	9.9
年龄/岁	<18	642	4.6
	18~<45	3 498	24.8
	45~<65	3 403	24.2
	65~<75	1 654	11.7
	≥75	1 552	11.0
报告者	未知	3 331	23.7
	消费者	3 885	27.6
	医师	3 776	26.8
	药师	2 794	19.8
	其他健康专业人员	2 827	20.1
	律师	12	0.1
给药途径	未知	786	5.6
	口服给药	6 173	43.8
	注射给药	109	0.8
	黏膜给药(局部)	104	0.7
	未知、缺失及其他途径	7 694	54.6
报告国家(前 5 位)	美国	6 870	48.8
	英国	3 667	26.0
	法国	737	5.2
	加拿大	452	3.2
	德国	355	2.5

2.2 信号挖掘结果

按照上述信号挖掘和阳性信号判定标准, 最终挖掘出 DOX 相关 ADE 信号 614 个。将挖掘的 ADE 阳性信号按照报告频次、ROR 值、PRR 值以及 IC 值进行排序, 结果见表 4—5。ADE 报告频次排序居前 5 位的 PT 分别为药物超敏反应 (1 520 次)、恶心 (1 061 次)、呕吐 (895 次)、头痛 (743 次)、皮疹 (691 次); ADE 信号强度排序居前 5 位的 PT 分别为赫克斯海默反应 (IC₀₂₅ = 7.0)、硬化性胆管炎 (IC₀₂₅ = 5.6)、食管溃疡

(IC₀₂₅ = 5.5)、胃肠黏膜坏死 (IC₀₂₅ = 5.3) 以及胃肠损伤 (IC₀₂₅ = 4.5)。

根据 MedDRA 26.0 对已挖掘的 614 个信号进行 SOC 分类, 结果显示, 共涉及 25 个 SOC。DOX 相关 ADE 信号数量最多的 SOC 为胃肠系统疾病, ADE 阳性信号共 94 个, 信号数占比为 15.3%, ADE 报告频次为 6 256 次, 报告频次最高的 PT 为恶心 (1 061 次); ADE 阳性信号数量排序居第 2—5 位的 SOC 分别为皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵袭类疾病、精神类病以及全身性疾病及给药部位各种反应, 见表 6。

表 4 DOX 相关 ADE 中报告频次排序居前 20 位的 PT

序号	PT	报告频次/次	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
1	药物超敏反应	1 520	11.7 (12.3~11.1)	11.3 (11.9~10.8)
2	恶心	1 061	2.0 (2.1~1.9)	2.0 (2.1~1.9)
3	呕吐	895	2.9 (3.1~2.7)	2.9 (3.1~2.7)
4	头痛	743	1.7 (1.9~1.6)	1.7 (1.9~1.6)
5	皮疹	691	2.3 (2.5~2.1)	2.3 (2.5~2.1)
6	腹泻	521	1.2 (1.3~1.1)	1.2 (1.3~1.1)
7	难受	509	1.7 (1.8~1.5)	1.7 (1.8~1.5)
8	呼吸困难	458	1.2 (1.3~1.1)	1.2 (1.3~1.1)
9	头晕	432	1.3 (1.4~1.2)	1.3 (1.4~1.2)
10	瘙痒	411	1.7 (1.8~1.5)	1.7 (1.8~1.5)
11	上腹痛	366	2.7 (3.0~2.4)	2.7 (3.0~2.4)
12	腹部不适	316	2.8 (3.1~2.5)	2.8 (3.1~2.5)
13	焦虑	299	1.5 (1.7~1.3)	1.5 (1.7~1.3)
14	药物相互作用	279	2.6 (2.9~2.3)	2.6 (2.9~2.3)
15	发热	269	1.1 (1.3~1.0)	1.1 (1.3~1.0)
16	病情恶化	264	1.4 (1.6~1.3)	1.4 (1.6~1.3)
17	荨麻疹	261	2.4 (2.7~2.1)	2.4 (2.7~2.1)
18	腹痛	247	1.6 (1.8~1.4)	1.6 (1.8~1.4)
19	产品用于未经批准的适应证	238	1.7 (2.0~1.5)	1.7 (2.0~1.5)
20	胸痛	233	1.8 (2.0~1.6)	1.8 (2.0~1.6)

3 讨论

DOX 对大多数社区获得性肺炎病原体具有活性, 口服吸收度高, 对肺组织的渗透性良好, 治疗药物成本低, 具有较高的可获得性^[5]。由于临床上应用广泛, 其安全性也受到医疗卫

表5 DOX 相关 ADE 中信号强度排序居前 20 位的 PT

序号	PT	报告频次/次	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	IC ₀₂₅
1	赫克斯海默反应	224	743.2 (877.8~629.3)	739.2 (872.5~626.3)	7.0
2	硬化性胆管炎	130	113.0 (135.2~94.4)	112.6 (134.7~94.1)	5.6
3	食管溃疡	194	75.0 (86.8~64.9)	74.7 (86.3~64.6)	5.5
4	胃肠黏膜坏死	60	947.7 (1328.3~676.1)	946.3 (1326.0~675.3)	5.3
5	胃肠损伤	79	42.9 (53.7~34.3)	42.8 (53.6~34.2)	4.5
6	颅内压力增高	106	29.0 (35.1~23.9)	28.9 (35.0~23.8)	4.2
7	特发性颅内压增高	73	30.1 (37.9~23.8)	30.0 (37.9~23.8)	4.1
8	光敏性反应	232	20.8 (23.7~18.3)	20.7 (23.5~18.2)	4.0
9	肾源性尿崩	39	51.7 (71.2~37.5)	51.6 (71.1~37.5)	4.0
10	食管炎	158	21.6 (25.3~18.4)	21.5 (25.2~18.4)	4.0
11	固定皮疹	42	41.6 (56.6~30.6)	41.6 (56.5~30.6)	3.9
12	胃黏膜损伤	28	60.3 (88.2~41.3)	60.3 (88.1~41.3)	3.7
13	嗜中性皮肤病	21	91.8 (143.0~58.9)	91.7 (142.9~58.9)	3.5
14	食管灼伤	23	60.8 (92.4~40.0)	60.7 (92.3~39.9)	3.5
15	吞咽痛	68	17.9 (22.8~14.1)	17.9 (22.7~14.1)	3.5
16	肾小球肾炎微小病变	23	56.9 (86.5~37.5)	56.9 (86.4~37.5)	3.5
17	视神经乳头水肿	56	18.4 (24.0~14.1)	18.4 (23.9~14.1)	3.4
18	药物过敏反应	1520	11.7 (12.3~11.1)	11.3 (11.9~10.8)	3.4
19	急性胰腺炎	192	13.2 (15.2~11.4)	13.1 (15.1~11.4)	3.4
20	溃疡性食管炎	22	50.2 (76.8~32.7)	50.1 (76.8~32.7)	3.4

表6 DOX 相关 ADR 信号的 SOC 分布

SOC 类别	排序居前 5 位的信号 (报告频次)	ADE 报告 频次/次	信号 数/个	信号数构 成比/%
胃肠道系统疾病	恶心(1061)、呕吐(895)、腹泻(521)、上腹痛(366)和腹部不适(316)	6256	94	15.3
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹(691)、瘙痒(411)、荨麻疹(261)、光敏性反应(232)和红斑(224)	3796	75	12.2
感染及侵袭类疾病	下呼吸道感染(54)、口腔念珠菌病(50)、真菌感染(47)、感染性休克(45)和难辨梭状芽孢杆菌感染(34)	623	52	8.5
精神病学	焦虑(299)、抑郁(220)、自杀想法(184)、心境抑郁(87)和惊恐发作(70)	1329	42	6.8
全身性疾病及给药部位各种反应	难受(509)、药物相互作用(279)、发热(269)、病情恶化(264)和胸痛(233)	3017	38	6.2
各类神经系统疾病	头痛(743)、头晕(432)、异常感觉(190)、感觉减退(135)和颅内压力增高(106)	2436	37	6.0
眼器官疾病	视物模糊(205)、视觉损害(139)、复视(69)、眼痛(64)和视神经乳头水肿(56)	843	32	5.2
各类检查	国际标准化比值升高(67)、肝功能检查异常(47)、氨基转移酶升高(44)、血碱性磷酸酶升高(32)和红细胞沉降率升高(15)	362	32	5.2
各类损伤、中毒及操作并发症	产品用于未经批准的适应证(238)、故意导致的产品使用问题(163)、妊娠过程中暴露(94)、妊娠期及围产期妇女在妊娠过程中的暴露(88)和胃肠损伤(79)	1057	31	5.0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难(458)、口咽疼痛(112)、咽喉刺激(62)、喘息(58)和咽部水肿(55)	936	27	4.4
血液及淋巴系统疾病	全血细胞减少症(76)、淋巴结对(49)、嗜酸性粒细胞增多症(47)、凝血障碍(43)和溶血性贫血(33)	523	26	4.2
肝胆系统疾病	硬化性胆管炎(130)、药物诱导的肝损伤(111)、黄疸(105)、胆汁淤积(60)和急性肝衰竭(56)	835	24	3.9
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤(157)、小管间质性肾炎(75)、排尿困难(46)、肾源性尿崩(39)和色素尿(36)	443	12	2.0
代谢及营养类疾病	食欲减退(198)、低血糖(75)、摄食量减少(30)、喂养障碍(20)和麸质过敏(8)	365	12	2.0
耳及迷路类疾病	耳鸣(178)、耳聋(28)、耳痛(27)、耳部不适(26)和听觉过敏(14)	302	12	2.0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛(168)、肌腱病变(19)、肌腱炎(19)、骨筋膜室综合征(12)和肌腱疼痛(12)	268	12	2.0
各种先天性家族性遗传性疾病	色盲(9)、包茎(8)、连体双胞胎(6)、栓系口腔组织(5)和脑性麻痹(5)	55	12	2.0
生殖系统及乳腺疾病	生殖器瘙痒(18)、生殖器疼痛(14)、阴茎肿胀(10)、外阴阴道瘙痒(10)和生殖器不适(9)	90	11	1.8
免疫系统疾病	药物过敏反应(1520)、雅里希-赫克斯海默反应(224)、过敏反应(214)、速发型严重过敏反应(79)和赋形剂反应(17)	2093	10	1.6
血管与淋巴管类疾病	苍白(33)、休克(25)、血管炎(19)、出血性休克(11)和低血容量性休克(10)	117	9	1.5
心脏器官疾病	心悸(146)、室上性心动过速(12)、过敏性冠状动脉痉挛综合征(7)和室性停搏(3)	168	4	0.7
妊娠期、产褥期及围产期状况	自发流产(109)、胎膜早破(10)、过大儿(4)和巨大儿(3)	126	4	0.7
内分泌系统疾病	尿崩症(32)和甲状腺功能亢进症(16)	48	2	0.3
产品问题	产品标签问题(18)和物理产品标签问题(4)	22	2	0.3
各种手术及医疗操作	肝移植(8)和切断术(3)	11	2	0.3
合计		26121	614	100.0

生工作人员的关注。本研究挖掘 DOX 相关 ADE 信号发现, ADE 报告中男性患者多于女性患者,可能与文献中报道的女性对自身和外来抗原的免疫反应通常比男性更强,即男性更容易受到微生物感染的性别差异有关^[25-26]。ADE 报告中,患者主要集中在成人,<18 岁的人群仅占 4.6%,可能与 DOX 的药品说明书规定 8 岁以下儿童禁用有关^[4]。从上报人员的职业分布来看,从事健康医疗相关的专业人员占 66.7%,提示 DOX 的用药安全更多受到健康专业人员的关注。DOX 有口服剂型和注射剂型, ADE 报告中的给药途径多为口服给药(占 43.8%),可能与口服 DOX 会增加一些常见不良反应(如恶心、

呕吐、腹泻、食管炎以及食管溃疡等)的上报有关,即静脉给药可减少该类 ADE 的上报^[27]。上报 ADE 的地区分布,主要为美国(占 48.8%)、英国(占 26.0%)、法国(占 5.2%)、加拿大(占 3.2%)以及德国(占 2.5%),表明发达国家注重药物的使用安全监测。

本研究通过对美国 FAERS 数据库中 DOX 相关 ADE 报告进行挖掘,挖掘出 DOX 阳性 ADE 信号 614 个,按照阳性信号的报告频次和信号强度进行排序,居前 20 位的 PT 信号在药品说明书中均有提及,其中阳性信号报告频次最高的为药物性过敏反应。目前已有 DOX 致药物超敏反应相关案例报道,可能

与 DOX 的代谢产物有关,DOX 通过与细胞膜蛋白结合,从而破坏或损伤细胞,并通过人体免疫机制引起药物性超敏反应,其治疗主要包括使用糖皮质激素、免疫抑制剂如环孢素 A、静脉用免疫球蛋白或血浆置换与双重血浆过滤分离等治疗^[28-29]。按照报告频次排序,阳性报告中食管、胃、肠道相关信号较多,如恶心、呕吐、腹泻、腹部不适、腹痛以及食管溃疡等,与文献报道基本一致,建议有食管、胃、肠道相关病史的患者口服 DOX 后站立 30 min,并且适量多喝水或选择 DOX 肠溶制剂,以减轻相关症状^[27,30]。按照信号强度排序,居前 20 位的 PT 主要与药物过敏、消化系统相关。分析还发现 DOX 不常见的光敏性反应 (IC₀₂₅ = 4.0) 以及光照性指甲剥离 (IC₀₂₅ = 3.3) 强阳性信号,分别有 232 次和 41 次上报,查阅文献发现目前国外已有文献报道,建议临床在使用 DOX 过程中应警惕该类药品不良反应^[17,27,31]。此外,按照信号强度排序,发现有牙齿变色 (IC₀₂₅ = 3.3) 的相关信号,结合文献报道,DOX 的积累会导致牙齿变色,并且在乳牙中更常见,可能会导致终身变色;另外,DOX 还可能致牙釉质发育不良、骨骼畸形以及骨骼生长受损^[27,32]。因此,基于上述考虑,目前国内禁止在 8 岁以下儿童中使用 DOX。

利用比例失衡法挖掘的 DOX 相关阳性 ADE 信号共 614 个,涉及 25 个 SOC,其中胃肠道系统疾病的阳性信号数最多 (94 个,占 15.3%),其次为皮肤及皮下组织类疾病 (75 个,占 12.2%)、感染及侵染类疾病 (52 个,占 8.5%)、精神病类 (42 个,占 6.8%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (38 个,占 6.2%),与药品说明书中报道的不良/不良事件基本一致。临床在使用 DOX 时,除了要关注胃肠道、皮肤及皮下组织常见的 ADE 外,还应警惕药物相关的二重感染以及精神病类的 ADE 发生,做好 DOX 安全性监测工作,为患者安全用药保驾护航。

综上所述,本研究通过挖掘美国 FAERS 数据库中 DOX 相关 ADE 阳性信号,初步整理分析了其 ADE 阳性信号分布特点,从药物警戒的角度评价了 DOX 上市后在真实世界数据库中的安全性,同时根据阳性信号筛选结果,发现胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病以及精神病类的 ADE 信号最多,且信号强度高,提示临床在使用 DOX 的过程中应警惕该类 ADE 信号。此外,本研究也存在一定局限性:(1) DOX 安全信号的检测与初步筛选,并未考虑 DOX 的用药剂量、频次、用药疗程及联合用药等因素对 DOX 阳性信号的影响;(2) 比例失衡法检测的 DOX 阳性信号,只能表明 DOX 与信号之间有一定的统计学上的关联,且由于上报 ADE 报告时并不需要提交 ADE 与药品之间的因果关系证明,因此挖掘的阳性信号需要进一步临床评估后再确定。

参考文献

- [1] PATEL R S, PARMAR M. Doxycycline hyclate [M]. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555888/>.
- [2] CUNHA B A, SIBLEY C M, RISTUCCIA A M. Doxycycline [J]. Ther Drug Monit, 1982, 4(2): 115-135.
- [3] VENKATESAN P. Doxycycline PEP for prevention of STIs [J].

- Lancet Infect Dis, 2022, 22(11): 1545.
- [4] 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36(4): 291-297.
- [5] CHOI S H, CESAR A, SNOW T A C, et al. Efficacy of doxycycline for mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(4): 683-691.
- [6] 辛天宇. 成人 CAP 诊治的关键问题——2019 年 ATS/IDSA《成人社区获得性肺炎诊断与治疗指南》解读 [J]. 医师在线, 2020, 10(10): 20-22.
- [7] 沈佳, 韩泗. 盐酸多西环素致牙齿黄染 3 例 [J]. 儿科药学期刊, 2004, 10(5): 60-61.
- [8] HONG Y, STANIORSKI C, POLLACK D, et al. Doxycycline-Induced gastric perforation [J]. Am Surg, 2023, 89(11): 4926-4928.
- [9] 方侃, 吕光辉. 注射用盐酸多西环素致顽固性呃逆 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 143-144.
- [10] 朱建成, 吕光辉, 阮平平, 等. 注射用盐酸多西环素致全身性水泡 1 例 [J]. 医药导报, 2019, 38(6): 813-814.
- [11] 吴蔚, 蓝茜楠. 注射用盐酸多西环素致静脉炎 3 例及不良反应文献复习 [J]. 中国药业, 2016, 25(8): 80-81, 82.
- [12] 姜卫平. 盐酸多西环素片致心绞痛 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(10): 637-638.
- [13] VARMA S, NATHANSON J, DOWLATSHAHI M, et al. Doxycycline-induced cholestatic liver injury [J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(5): 1503-1510.
- [14] WEI C Y, LIU Y, JIANG A D, et al. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data [J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(3): 709-716.
- [15] CAMPETTI D, KELLY A, DIAZ K. Doxycycline-induced idiopathic intracranial hypertension in a patient with Lyme disease [J]. JAAPA, 2021, 34(3): 35-37.
- [16] REICHE W, ABODUNRIN F, DESTACHE C, et al. Doxycycline induced pancreatitis: an uncommon complication of a common drug [J]. Pharmacy (Basel), 2022, 10(6): 144.
- [17] JACOB J S, COHEN P R. Doxycycline-associated dual cutaneous adverse reaction to the drug (CARD): case report of concurrent photosensitivity and morbilliform exanthem to doxycycline [J]. Cureus, 2020, 12(11): e11546.
- [18] LONG C Y, WONG N, BURNS A. Fixed drug eruption to trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline [J]. Cureus, 2021, 13(4): e14502.
- [19] ADELMAN M J, MESSENGER G, FARSHCHIAN M, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by doxycycline [J]. Int J Dermatol, 2021, 60(10): e398-e400.
- [20] HEO J Y, CHO M K, KIM S. Data mining for detecting signals of adverse drug reaction of doxycycline using the Korea adverse event reporting system database [J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(4): 2192-2197.
- [21] JIANG Y, ZHOU L Y, SHEN Y, et al. Safety assessment of Brexpiprazole: real-world adverse event analysis from the FAERS database [J]. J Affect Disord, 2024, 346: 223-229.

(下转第 1530 页)