

基于美国 FAERS 数据库的儿童应用米诺环素发生药品不良事件的信号挖掘与分析

关笑婵^{1*}, 耿东丽¹, 钱奇芳², 段萌³, 刘楠楠^{4#} (1. 北京燕化医院药剂科, 北京 102500; 2. 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心药学部, 北京 100101; 3. 北京市东城区第一人民医院药剂科, 北京 100075; 4. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0244-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.026



摘要 目的:基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库,对儿童应用米诺环素发生药品不良事件报告进行数据挖掘和分析,为临床安全用药提供参考。方法:通过 OpenVigil 2.1 平台,检索 2004 年 1 月至 2023 年 9 月美国 FAERS 数据库中<18 岁患者使用米诺环素发生药品不良事件报告数据,基于报告比值比法,对相关数据进行分析。结果:共检索到儿童应用米诺环素发生药品不良事件报告 888 例,发现 181 个阳性风险信号,涉及 24 个系统器官分类,主要包括各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、肝胆系统疾病等,前 5 位阳性信号为急性甲状腺炎(ROR=6 095.230)、坏死性血管炎(ROR=1 745.871)、嗜酸性粒细胞增多性心肌炎(ROR=604.196)、肌纤维发育不良(ROR=429.429)和甲状腺炎(ROR=418.641)。其中,甲状腺炎为药品说明书中未提及的不良反应,不仅阳性信号较高,其报告例次数排序也居前 10 位。结论:米诺环素用于儿童时,除已知的药品不良事件外,需要加强关注甲状腺炎以及急性甲状腺炎,在用药期间需监测相关指标,谨慎选择药物。

关键词 肺炎支原体;青春期痤疮;米诺环素;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库

Signal Mining and Analysis of Adverse Events Induced by Minocycline in Children Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Drug Event Reporting System Database

GUAN Xiaochan¹, GENG Dongli¹, QIAN Qifang², DUAN Meng³, LIU Nannan⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Yanhua Hospital, Beijing 102500, China; 2. Dept. of Pharmacy, Special Medical Center, Strategic Support Force of PLA, Beijing 100101, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Beijing Dongcheng District, Beijing 100075, China; 4. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine and analyze the adverse drug events induced by minocycline in children based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide references for safe clinical medication. **METHODS:** Through the OpenVigil 2.1 platform, the data of adverse drug event reports with minocycline in patients <18 years from Jan. 2004 to Sept. 2023 in the U. S. FAERS database were retrieved, the related data were analyzed based on the report odds ratio method. **RESULTS:** A total of 888 adverse drug event reports with minocycline in children were retrieved, and 181 positive risk signals were found, involving 24 systemic organ classifications, mainly including various types of nervous system diseases, systemic diseases and various reactions at administration sites, hepatobiliary system diseases. The top 5 positive signals were acute thyroiditis (ROR=6 095.230), necrotizing vasculitis (ROR = 1 745.871), eosinophilic myocarditis (ROR = 604.196), fibromuscular dysplasia (ROR = 429.429) and thyroiditis (ROR = 418.641). Among them, as an adverse drug reaction not mentioned in the drug instructions, thyroiditis not only had higher positive signal, but ranked in the top 10 in terms of the number of reported cases. **CONCLUSIONS:** When minocycline is used in children, except for the known adverse drug events, increased attention needs to be paid to thyroiditis as well as acute thyroiditis, related indicators need to be monitored during medication, and the drug needs to be selected carefully.

KEYWORDS *Mycoplasma pneumoniae*; Adolescent acne; Minocycline; Adverse drug event; U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database

* 主管药师。研究方向:临床药学、药品不良反应。E-mail:guanxiaochan86@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、心血管疾病的药物治疗。E-mail:lmm_mail@126.com

肺炎支原体感染是儿童肺炎最常见的致病原因之一^[1]。

根据我国发布的《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》,新型四环素类抗菌药物包括米诺环素、多西环素,可能造成牙釉质发育不良或牙齿发黄等不良反应,仅推荐用于8岁以上的患儿^[2]。近年来,肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药率逐渐升高^[1]。新型四环素类抗菌药物与喹诺酮类抗菌药物亦可在低龄儿童中超说明书使用。青春期痤疮高发期为14~25岁,米诺环素不仅对肺炎支原体有抑制作用,还可以抑制痤疮丙酸杆菌,是痤疮治疗推荐的口服抗菌药物^[3]。已有文献报道,青春期痤疮可能影响患者的心理健康,为避免更多药品不良事件(adverse drug reaction, ADE)的发生,未成年患者用药安全性以及用药后的ADE应得到更多重视^[4]。

目前,未成年人使用米诺环素的不良反应数据有限。本研究以提高未成年人药物安全性为目的,基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库,针对<18岁的未成年患者的安全性进行ADE信号挖掘与分析。美国FAERS数据库是免费的、公开的ADE自发性呈报系统数据库,具备全球信息多样性。由于其数据量庞大的特点,在一定程度上反映了真实世界中ADE的发生情况。本研究主要针对信号强的ADE进行分析,给予临床药物相关不良反应警示,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

美国FAERS数据库于2004年建立,每季度更新。收集美国FAERS数据库中2004年1月至2023年9月米诺环素相关ADE报告。

1.2 方法

1.2.1 数据收集:本研究通过OpenVigil 2.1数据平台(<http://openvigil.sourceforge.net/>)来查询美国FAERS数据库^[5]。具体检索词为米诺环素的通用名“minocycline”。筛选条件设置为患者年龄<18岁,时间段选取2004年1月1日至2023年9月30日,提取ADE报告中的患者基本信息、服用方法及ADE发生时间等信息数据。

1.2.2 数据处理:本研究涉及的ADE名称均根据采用国际医学用语词典(MedDRA 26.1)中的首选术语(PT)进行编码并进行系统器官分类(SOC)、排序和汉化。在美国FAERS数据库提取ADE事件时,将“minocycline”作为主要怀疑药品“Primary Suspect”、次要怀疑药品“Secondary Suspect”,进行数据清洗,并将已上报的ADE中重复、无法辨认或名称不代表实际意义的报告进行筛选与删除,获得排除干扰因素的ADE报告。

1.2.3 信号挖掘与分析方法:本研究信号挖掘算法采用报告比值比法(ROR),该方法属于比值失衡测量法,具有偏倚较少、灵敏度较高等特点,被广泛应用于药物警戒信号挖掘。本研究警戒信号检测标准,(1)ADE报告数量≥3例,<3例的报告对于临床实际意义不大;(2)ROR的95%CI下限>1。比例失衡法四格表见表1;ROR的计算公式及阈值见表2。

表1 比例失衡法四格表

药品	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
米诺环素	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 ROR的计算公式及阈值

项目	计算公式	阈值范围
ROR计算	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$; ROR的95%CI下限>1
ROR阈值计算	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	

2 结果

2.1 患者基本情况

经数据挖掘,得到以米诺环素为主要及次要怀疑药品的ADE报告888份(888例患者),其中男性患者占39.98%,女性患者占58.11%,女性患者数量高于男性;13~<18岁患者占比较高(92.12%),<8岁患者较少,与药品说明书中的年龄限制相关;ADE报告国家以美国为主,我国仅上报2例,在此不单独列出,见表3。

表3 儿童应用米诺环素发生ADE报告中患者的基本信息

项目	特征	报告数/份	占总报告数的比例/%
性别	男性	355	39.98
	女性	516	58.11
	未知	17	1.91
年龄/岁	<8	13	1.46
	8~<13	57	6.42
	13~<18	818	92.12
	报告国家(前5位)	美国	598
	加拿大	53	5.97
	法国	37	4.17
	英国	33	3.72
	未知	64	7.21

2.2 年度报告情况

本研究选取2004年第1季度至2023年第3季度的ADE数据,各年的ADE上报数虽然有所波动,但整体呈升高趋势,见图1。



图1 各年儿童应用米诺环素发生ADE报告数量

2.3 警戒信号检出情况

根据筛选条件,共检测出181个ADE风险信号(共2033例次),涉及24个SOC,主要包括各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、肝胆系统疾病等,见表4。信号强度

排序居前 20 位的 PT 见表 5; 报告例次数排序居前 20 位的 PT 见表 6。

表 4 儿童应用米诺环素发生 ADE 报告中阳性信号的 SOC 分布

SOC	ADE 风险信号/个	报告例次数	报告例次数占比/%
各类神经系统疾病	14	226	11.12
全身性疾病及给药部位各种反应	11	192	9.44
肝胆系统疾病	18	188	9.25
各类检查	16	163	8.02
皮肤及皮下组织类疾病	19	161	7.92
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	159	7.82
免疫系统疾病	6	158	7.77
内分泌系统疾病	9	142	6.98
眼器官疾病	15	131	6.44
血液及淋巴系统疾病	9	106	5.21
血管与淋巴管类疾病	8	69	3.39
胃肠系统疾病	7	67	3.30
心脏器官疾病	8	56	2.75
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	52	2.56
感染及侵袭性疾病	9	43	2.12
肾脏及泌尿系统疾病	4	37	1.82
代谢及营养类疾病	3	26	1.28
各类损伤、中毒及操作并发症	3	14	0.69
精神病类	1	14	0.69
各种手术及医疗操作	2	8	0.39
耳及迷路类疾病	1	8	0.39
社会环境	1	5	0.25
各种先天性家族性遗传性疾病	1	4	0.20
生殖系统及乳腺疾病	1	4	0.20
合计	181	2 033	100.00

表 5 儿童应用米诺环素发生 ADE 报告中信号强度排序居前 20 位的 PT

序号	PT	ROR	ROR 的 95% CI 下限	报告例次数
1	急性甲状腺炎*	6 095.230	800.531	14
2	坏死性血管炎	1 745.871	582.379	16
3	嗜酸性粒细胞增多性心肌炎	604.196	191.359	7
4	纤维肌发育不良*	429.429	86.542	3
5	甲状腺炎*	418.641	270.611	40
6	多发性单神经病*	389.377	157.799	9
7	肌腱损伤	302.094	114.704	7
8	慢性肝炎	251.098	119.107	11
9	结节性多动脉炎	239.161	79.975	5
10	类天疱疮	215.779	86.861	7
11	肠梗死*	215.511	80.686	6
12	动脉炎	214.978	64.605	4
13	脑干梗死*	214.713	53.605	3
14	类狼疮综合征	190.827	127.663	35
15	抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎	184.723	70.808	6
16	抗核抗体增加*	171.982	53.827	4
17	类白血病反应	132.292	43.043	4
18	甲状腺功能亢进症	130.346	92.164	43
19	腮腺炎*	123.146	49.572	6
20	自身免疫性肝炎	109.019	72.187	29

注:“*”表示药品说明书中未提及的 ADE。

3 讨论

3.1 米诺环素用于治疗难治性肺炎支原体感染

目前,儿童仍为肺炎支原体肺炎的高危人群,肺炎支原体耐药日趋严重,导致肺炎支原体肺炎的药物治理难度增加^[6]。由于考虑药物安全性问题,儿童的药物选择范围受限。肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药率逐渐升高,而新型四

表 6 儿童应用米诺环素发生 ADE 报告中例次数排序居前 20 位的 PT

序号	PT	报告例次数	占总例次数的比例/%	ROR
1	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状	117	5.76	38.155
2	发热	67	3.30	2.590
3	头痛	64	3.15	3.082
4	特发性颅内压增高	62	3.05	81.530
5	关节痛	56	2.75	9.054
6	甲状腺功能亢进症	43	2.12	130.346
7	甲状腺炎*	40	1.97	418.641
8	药物诱导的肝损伤	39	1.92	30.978
9	视神经乳头水肿	37	1.82	38.000
10	恶心	37	1.82	2.074
11	类狼疮综合征	35	1.72	190.827
12	疲劳	35	1.72	2.632
13	多器官功能不全综合征*	30	1.48	8.534
14	荨麻疹	30	1.48	3.114
15	自身免疫性肝炎	29	1.43	109.019
16	淋病*	28	1.38	13.207
17	颅内压力增高	27	1.33	21.117
18	丙氨酸氨基转移酶升高	27	1.33	5.917
19	天门冬氨酸氨基转移酶升高	23	1.13	5.573
20	体重降低	23	1.13	3.455

注:“*”表示药品说明书中未提及的 ADE。

环素类抗菌药物、喹诺酮类抗菌药物对肺炎支原体肺炎有良好的治疗效果^[7-10]。但是,上述 2 类药物的使用对于儿童的年龄有一定的限制,在进行药物治疗时需要进行药学监护,以确保儿童用药安全性。其中,新型四环素类抗菌药物多西环素、米诺环素可用于治疗 8 岁以上的肺炎支原体肺炎儿童患者,而 8 岁以下患者仍属于超说明书用药。多西环素作为米诺环素的同类药物,ADE 信号挖掘数据显示,其与米诺环素的 ADE 存在显著差异^[11]。在选择治疗药物时,应更加关注同类药物的不同 ADE,以确保药物治疗安全、有效。

3.2 ADE 事件相关分析

米诺环素的适应证有年龄限制,主要考虑该药会对儿童牙齿及骨骼产生影响,本研究结果显示,确实有相关 ADE 上报数据,但并不是最为常见的。比较信号强度排序、报告例次数排序居前 20 位的 PT 可见,急性甲状腺炎的 ROR 为 6 095.230,甲状腺炎的 ROR 为 418.641。甲状腺炎/急性甲状腺炎为自发性上报的 ADE,在此不做区分,合并讨论。甲状腺炎/急性甲状腺炎相关 ADE 信号较强,而米诺环素的药品说明书中未提及甲状腺炎这一不良反应,只提及了甲状腺功能异常。Millington 等^[12]在研究中也发现,多例使用米诺环素的青少年出现甲状腺炎等相关 ADE。抗菌药物引起的急性甲状腺炎较为少见,引起甲状腺炎的药物主要有免疫检查点抑制剂、胺碘酮等^[13-14]。药物引起较多的是无痛性甲状腺炎,为短暂、可逆的甲状腺滤泡破坏。目前,米诺环素发生甲状腺炎的机制尚未明确,可能与其集中在甲状腺滤泡细胞中,并在甲状腺滤泡细胞中被氧化,导致细胞毒性损伤和预先形成的甲状腺素释放有关,在停药后可能自行消退。儿童服用米诺环素期间若出现甲状腺相关 ADE,应排除药物因素,并给予重视。

已有研究结果证明,米诺环素可能引起自身免疫系统相

(下转第 252 页)