

基于美国 FAERS 数据库的低分子肝素在女性患者中的相关药品不良事件信号挖掘与分析[△]

高佩佩*, 张 瑾[#](首都医科大学附属北京世纪坛医院妇产科, 北京 100038)

中图分类号 R969.3; R973⁺.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1252-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.022



摘要 目的:为临床合理用药和低分子肝素的研发、改进提供临床数据参考。方法:采用比例失衡测量法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法,对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2024年第3季度的低分子肝素(依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠)在女性患者中的相关药品不良事件(ADE)报告进行数据分析。结果:共收集到女性患者以低分子肝素为主要怀疑药物的ADE报告12 353份。采用ROR法和PRR法联合计算与筛选,共得到46个具有较大临床意义的ADE,累计745例次。低分子肝素相关ADE主要集中在血液系统、胃肠系统、中枢神经系统、免疫系统、妊娠期-产褥期-围产期状况等,其中22个不良反应未在低分子肝素药品说明书中出现。结论:建议临床使用低分子肝素时,应注意患者在妊娠、血液、胃肠、肝胆等系统不良事件的发生情况。

关键词 低分子肝素; 女性; 报告比值比法; 比例报告比值法; 药品不良事件信号

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Events Related to Low Molecular Weight Heparin in Female Patients Based on FEARS Database[△]

GAO Peipei, ZHANG Jin (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide clinical data reference for rational medication as well as the development and improvement of low-molecular-weight heparin. **METHODS:** Reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method of the proportional imbalance measurement method were used to analyze the data of adverse drug events (ADE) reports related to low-molecular-weight heparins (enoxaparin sodium, nadroparin calcium and dalteparin sodium) in female patients from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2024 in the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **RESULTS:** A total of 12 353 ADE reports of female patients with low-molecular-weight heparin as the main suspected drug were collected. ROR and PRR methods were used for combined calculation and screening, a total of 46 ADEs with significant clinical significance were obtained, with a cumulative total of 745 cases. Low-molecular-weight heparins-related ADE were mainly concentrated in hematological system, gastrointestinal system, central nervous system, immune system, and pregnancy-puerperium-perinatal period, among which 22 adverse reactions were not mentioned in the dispensatory of low-molecular-weight heparins. **CONCLUSIONS:** When low molecular weight heparin is recommended for clinical use, attention should be paid to the occurrence of adverse events in patients' pregnancy, hematological system, gastrointestinal system and hepatobiliary system.

KEYWORDS Low molecular weight heparin; Female; Reporting odds ratio method; Proportional reporting ratio method; Adverse drug event signals

肝素作为重要的抗凝和抗栓治疗药物,在临床上应用广泛。为了增强其药理特性,研究人员将普通肝素解聚成较小的分子从而开发出低分子肝素。与普通肝素相比,低分子肝素具有生物利用度更高、半衰期更长、给药频率减少、作用时间延长和不良反应发生率更低等优势,在临床上被广泛用于预防和治疗各种血栓相关性疾病,如深静脉血栓、肺栓塞、急性冠状动脉综合征等,并作为高风险外科手术的预防药物^[1-3]。除了上述常规用途外,低分子肝素在妊娠相关疾病中

的应用也越来越多,如被用于复发性流产和体外受精中,以改善患者的妊娠结局^[4-9]。与所有药物一样,低分子肝素也可能引起不良反应,且随着其临床适应证的扩大,未来低分子肝素类药物的研发应该更加关注是否有新的不良反应或不良反应发生概率是否增加。

低分子肝素在妊娠期女性中的安全性和不良反应监测尚未受到高度重视,除了常见的阴道出血、口腔黏膜出血、出血斑和注射部位皮肤反应等不良反应外,关于妊娠期女性使用低分子肝素可能引起的胎儿发育异常、出生缺陷、早产、流产和胎盘功能障碍等药品不良事件(adverse drug event, ADE)的临床数据有限^[10-11]。目前,由于临床前数据有限,缺乏基于现实世界和大数据的系统、全面的低分子肝素相关ADE研究,

[△] 基金项目:北京市属医院科研培育计划项目(No. PX2025027)

* 住院医师。研究方向:妇产科。E-mail: gaopp0110@126.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:围产医学。E-mail: zhangjin6375@163.com

包括在妊娠期妇女中的 ADE。因此,本研究收集和分析以依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠为主的低分子肝素在女性患者中的 ADE,以期为临床合理用药和低分子肝素类药物的研发改进提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库。FAERS 数据库为自发呈报监测系统,数据库内包含的 ADE 信息由卫生健康工作人员或患者自发向数据库报告。收集 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度的 ADE 报告,包括人口资料、药物使用信息、ADE、结果、报告来源、日期、原发疾病等,导入 Structured Query Language Server 数据库中^[12-13]。排除重复报告,得到“首要怀疑药物”的相关报告,从中筛选出女性患者以“enoxaparine”(依诺肝素钠)、“nadroparin”(那屈肝素钙)以及“dalteparin”(达肝素钠)为首要怀疑药物的报告。

1.2 方法

为了分析药物与 ADE 的相关性,本研究采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法进行联合筛选。上述 2 种方法原理类似,计算方法略有不同 (具体计算方法见表 1—2^[14]),通过 2 种方法计算获得 ROR 和 PRR 值,其数值大小都反映了药物与 ADE 之间的关联强度。一般来说,ROR 或 PRR 值越大,说明药物与 ADE 之间的统计学相关性越强,从而可能提示存在潜在的药物安全性和不良事件问题。在数据处理的基础上,筛选出报告数>5 份的 ADE,记录相应报告数 (即 a 值),并从总表中找出其相应的 b、c、d 值,根据表 1 列出的四格表计算相应 ROR 值和 PRR 值^[15]。对于 ROR 而言,以 a>5 且 95%CI 下限>1 为筛选条件,满足则生成 1 个 ADE 信号;对于 PRR,以 a>5 且 PRR>2 为条件,满足则生成 1 个 ADE 信号。对上述 2 种方法所生成的信号进行联合比较,筛选出共同的 ADE 作为最终讨论结果进行讨论分析。

表 1 ROR 和 PRR 值计算所需的四表格

药品种类	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

1.3 数据处理

为了保持与世界卫生组织 (WHO) 药品不良反应数据库的一致性,并避免因自发上报 ADE 的描述差异导致信号被削弱或忽略,将 FAERS 数据库所得表格中低分子肝素的 ADE 栏含义相同的报告整理为 WHO 药品不良反应术语集中关于累及系统/器官代码检索的标准写法^[16]。使用监管活动医学词典 (MedDRA 27.0) 对数据包中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 名称重新校对,并对所选的 ADE 进行分类整理。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

在 FAERS 数据库中中共获得 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度的相关 ADE 报告 8 467 561 份,其中女性患者以低分子肝素 (依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠) 为主要怀疑药物的 ADE 报告有 12 353 份。在低分子肝素为主要怀疑药物的 ADE 报告中,妊娠期女性 (占 51.30%) 略多于非妊娠期女性 (占 48.70%);ADE 报告数逐年增多;患者年龄大部分集中于

表 2 ROR 法和 PRR 法的具体计算流程

方法	公式
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
	$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$
	$95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$

表 3 女性患者低分子肝素相关 ADE 报告基本情况 (n=12 353)

项目	特征	ADE 报告数/份	占 ADE 总报告数的比例/%
状态	妊娠	6 337	51.30
	非妊娠	6 016	48.70
年龄/岁	<18	382	3.09
	18~65	10 462	84.69
	>65	1 395	11.29
	未标注	114	0.92
报告来源	美国	5 855	47.40
	日本	3 446	27.90
	加拿大	1 556	12.60
	其他	1 496	12.11
结局	死亡	2 124	17.19
	重症(危及生命)	889	7.20
	残疾/生活不能自理	259	2.10
	先天性畸形	135	1.09
	住院(短期/长期治疗)	5 188	42.00
	其他(未注明)	3 758	30.42

18~65 周岁;上报国家最多的为美国,其次为日本,见表 3。

2.2 ADE 分析结果

经过筛选,共获得 52 个 ADE 信号,排除产品问题、各类药物暴露、中毒以及手术并发症等 8 个非 ADE 信号,共获得 46 个具有较大临床意义的 ADE,累计 745 例次。发生频次 (a 值) 排序居前 32 位的低分子肝素的 ADE 临床表现及其信号强度 (ROR 的 95%CI 下限) 见表 4;其中,发生频次排序居前 5 位的分别为肺栓塞、深静脉血栓形成、阴道出血、胎盘坏死、贫血。而 PRR 值排序居前 5 位的分别为胎盘坏死、围产期出血、静脉炎、流产、腹壁血肿;ROR 的 95%CI 下限由低至高排序居前 5 位的与 PRR 值排序基本类似,反映了本研究统计学分析的有效性。与低分子肝素最新药品说明书对比,有 22 个 ADE (发生频次≥5 次) 未被药品说明书收录,见表 5。

2.3 SOC 信号分析结果

46 个 ADE 信号涉及 14 个 SOC,其中血液及淋巴系统疾病的 ADE 信号数最多,共有 12 个;各类神经系统疾病次之,共有 7 个 ADE 信号;其余 SOC 包含胃肠系统疾病,妊娠期、产褥期及围产期状况等,见表 6。通过对比低分子肝素的药品说明书发现,有 7 个 SOC 并未被药品说明书记载,主要集中在各类神经系统疾病,妊娠期、产褥期及围产期状况,肝胆系统疾病,肾脏及泌尿系统疾病、胎儿并发症等。

3 讨论

3.1 ADE 报告的基本情况

本研究基于 FAERS 数据库提取 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度女性患者服用低分子肝素 (依诺肝素钠、那屈

表 4 发生频次排序居前 32 位的低分子肝素的 ADE 临床表现及其信号强度

序号	ADE 名称	发生频次/次	PRR	χ^2	ROR 的 95%CI 下限
1	肺栓塞	63	17.02	936.95	14.28
2	深静脉血栓形成	35	13.81	597.10	13.45
3	阴道出血	26	8.70	403.74	10.28
4	胎盘坏死	22	170.12	135.99	4.61
5	贫血	19	3.65	169.99	6.07
6	血肿	19	24.82	3 462.11	114.18
7	胎盘过早剥离	18	7.20	34.17	2.36
8	大脑出血	17	17.82	410.08	16.12
9	胃肠出血	17	7.67	90.24	4.61
10	血红蛋白降低	17	6.13	253.08	11.25
11	胎儿血管灌注不良	17	5.65	92.25	4.84
12	自发流产	14	5.23	68.19	3.86
13	腹腔血肿	13	20.21	43.87	3.13
14	高钾血症	13	19.07	27.60	2.34
15	静脉炎	12	77.42	165.76	9.29
16	流产	11	51.90	11.37	1.55
17	骨质疏松症	11	7.47	19.32	2.01
18	早产儿死亡	10	26.83	822.99	44.35
19	意识丧失	9	2.11	222.89	14.55
20	红斑性发疹	9	32.92	120.24	8.33
21	脓毒症	9	3.29	499.79	33.91
22	速发严重过敏反应	8	4.51	55.29	4.65
23	丙氨酸转氨酶升高	7	4.07	4.20	1.10
24	心房颤动	7	2.78	246.67	17.24
25	脑梗死	7	11.05	12.17	1.72
26	妊娠糖尿病	7	29.70	18.49	2.26
27	炎症	7	4.24	13.33	1.95
28	注射部位肿块	7	4.71	6.30	1.33
29	血小板计数升高	7	17.62	54.30	5.29
30	循环性虚脱	6	11.74	165.95	14.22
31	肾功能损害	6	2.84	16.97	2.26
32	小肠梗阻	6	19.30	93.61	8.44

表 5 未被收录的低分子肝素不良反应信号

序号	ADE 名称	发生频次/次	序号	ADE 名称	发生频次/次
1	阴道出血	26	12	脓毒症	9
2	胎盘坏死	22	13	丙氨酸转氨酶升高	7
3	贫血	19	14	心房颤动	7
4	胎盘过早剥离	18	15	脑梗死	7
5	胎儿血管灌注不良	17	16	妊娠糖尿病	7
6	自发流产	14	17	循环性虚脱	6
7	腹腔血肿	13	18	肾功能损害	6
8	高钾血症	13	19	小肠梗阻	6
9	静脉炎	12	20	股神经麻痹	5
10	流产	11	21	围产期出血	5
11	早产儿死亡	10	22	体温升高	5

肝素钙、达肝素钠)的 ADE 报告,经过统计可以发现,当低分子肝素用于治疗 and 预防血栓栓塞性疾病时,其最显著的并发症是出血,临床上的出血发生率约为 12%,远高于临床试验中的出血发生率(4.8%)。然而,由于肝素服用的剂量和治疗持续时间、患者适应证以及其他联合用药等的影响,出血风险和概率在临床中难以确定。此外,通过比对报告原始数据和肝素的药品说明书可以发现,肝素诱导的血小板减少症也是经常被忽视并且没有得到及时、有效的干预,是一种可能危及生命的并发症,可能在接触肝素后发生。

随着低分子肝素临床适应证的扩大,低分子肝素在妊娠相关疾病中的应用越来越多,尽管其疗效仍存在争议。然而,低分子肝素在妊娠期女性中的安全性和不良反应监测尚未受到高度重视。本研究通过全面收集和分析低分子肝素在女性患者中的临床 ADE 报告,除了常见的阴道出血、口腔黏膜出血、出血斑和注射部位皮肤反应等不良反应外,还发现妊娠期女性使用低分子肝素可能发生胎儿发育异常、出生缺陷、

表 6 低分子肝素相关 ADE 信号涉及的 SOC

SOC	发生频次/次	ADE 名称(PRR)
血液及淋巴系统疾病	196	静脉炎(77.42)、四肢静脉血栓形成(56.75)、血肿(24.82)、深静脉血栓形成(13.81)、阴道出血(8.70)、循环性虚脱(11.74)、血小板减少症(7.20)、血栓形成(5.65)、发绀(8.29)、休克(7.46)、贫血(3.65)、苍白(4.41)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	71	肺栓塞(17.02)、肺血栓形成(9.99)、咯血(6.15)
各类神经系统疾病	52	颅内出血(26.83)、大脑出血(17.82)、面部瘫痪(15.52)、脑梗死(11.05)、短暂性脑缺血发作(4.32)、意识丧失(2.11)、股神经肌麻痹(10.27)
胎儿并发症	39	胎盘坏死(170.71)、胎盘过早剥离(7.20)、胎儿血管灌注不良(5.65)
胃肠系统疾病	42	腹腔血肿(570.38)、小肠梗阻(19.30)、上消化道出血(13.77)、胃肠出血(7.67)、直肠出血(4.22)
妊娠期、产褥期及围产期状况	32	流产(51.90)、妊娠糖尿病(29.70)、自发流产(5.23)、围产期出血(107.04)、早产儿死亡(26.83)
肌肉骨骼及结缔组织疾病	15	骨质疏松症(7.47)、肢体不适(3.30)
肝胆系统疾病	9	胆汁淤积(10.83)、肝功能异常(4.42)
感染及感染类疾病	9	脓毒症(3.29)
皮肤及皮下组织类疾病	9	皮肤发热(21.74)、红斑性发疹(3.74)
免疫系统疾病	8	速发型严重过敏反应(4.51)
心脏器官疾病	7	心房颤动(2.78)
肾脏及泌尿系统疾病	6	肾功能损害(2.84)
肿瘤	4	胰腺癌(3.91)

早产、流产和胎盘功能障碍等 ADE。

3.2 ADE 分析

3.2.1 新的 ADE 信号分析:将本研究得到的低分子肝素(依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠)相关 ADE 信号与药品说明书中已记载的不良反应进行对比,获得 22 个新的 ADE 信号,包括阴道出血、胎盘坏死、贫血、胎盘过早剥离、胎儿血管灌注不良、自发流产、腹腔血肿、高钾血症、静脉炎、流产、早产儿死亡、脓毒症、丙氨酸转氨酶升高、心房颤动、脑梗死、妊娠糖尿病、循环性虚脱、肾功能损害、小肠梗阻、股神经麻痹、围产期出血、体温升高。其中部分 ADE 信号与药品说明书记载的部分不良反应有间接相关性,如阴道出血、围产期出血等可能与治疗血栓相关疾病有关。而 PRR 较强的新的 ADE 信号如流

产、胎盘坏死、早产儿死亡、胎儿血管灌注不良、小肠梗阻、肝功能异常等,需临床重点关注。

3.2.2 妊娠相关的 ADE 信号分析:本研究涉及的妊娠相关的 ADE 信号有自发流产、流产(非自发)、早产儿死亡、胎儿血管灌注不良、妊娠糖尿病、阴道出血、出生缺陷、早产以及胎盘功能障碍等,也存在弱相关的不良反应如抗磷脂综合征、收缩功能障碍、身高下降、风疹抗体阳性和多普勒超声异常,但妊娠相关的 ADE 信号与注射低分子肝素之间的因果关系仍存在争议。目前,通过查阅国内外相关文献可以发现,注射低分子肝素后妊娠期出血的概率会明显增加。虽然低分子肝素与妊娠不良反应之间的因果关系仍不明确,但从安全

(下转第 1259 页)