基于 FAERS 数据库的阿奇霉素口服与静脉给药不良事件信号挖掘与分析[Δ]

宁思明[1*],孙　宝[1],鲍怡萌[2],王毅刚[3],乔　逸[4],晋亚楠[1#](1. 西安医学院第二附属医院临床药学科,西安 710038; 2. 西安医学院药学院,西安　710021; 3. 陕西省核工业二一五医院药学部,陕西 咸阳　712000; 4. 空军军医大学西京医院药剂科,西安　710032)

中图分类号　R969.3;R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2026)10-1270-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.025

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,系统挖掘并对比阿奇霉素口服与静脉给药途径相关不良事件(AE)信号的特征与风险差异,为临床安全合理用药提供参考。方法:通过检索 FAERS 数据库中 2004 年第一季度至 2024 年第四季度阿奇霉素口服与静脉给药相关的 AE 报告,按照《监管活动医学词典》(MedDRA)系统器官分类(SOC)及首选术语(PT)进行分类,采用报告比值比(ROR)、比例报告比值比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和多项伽玛泊松分布缩减法(MGPS)4 种方法筛选阳性信号并进行不同给药路径的对比分析,同时进一步探讨 AE 诱发时间特征及新挖掘的可疑风险信号。结果:排除重复后,共纳入口服给药组 AE 报告 24 519 例次,静脉给药组 AE 报告 3 677 例次。口服给药组共挖掘出 290 个阳性信号,涉及 27 个 SOC,主要集中于胃肠系统疾病和皮肤及皮下组织类疾病;静脉给药组共识别 125 个阳性信号,涉及 26 个 SOC,以全身性疾病及给药部位各种反应和心脏器官疾病为主。报告频次与风险信号排序结果显示,口服给药组主要 AE 为胃肠道反应,静脉给药组则以皮肤、心血管及心脏系统相关事件为主。韦伯分布分析结果显示,两组 AE 发生率均随用药时间推移而下降,符合早期失败型模式,且大部分 AE 发生于用药后 1 个月内。进一步筛选共发现 22 项说明书未列明的新可疑 AE,其中口服给药组 14 项,静脉给药组 8 项,主要涉及分娩提前、产后出血、喘鸣及充血等。结论:阿奇霉素不同给药途径在 AE 类型及风险强度上存在一定差异。临床应用时,应根据患者基础状况及具体用药路径合理选择,优化给药策略,并加强对高风险 AE 的监测与管理。同时,应重点关注说明书中未提及的潜在新可疑 AE,及时识别并干预,以进一步保障患者用药安全。

关键词　阿奇霉素; FAERS 数据库; 给药途径; 药品不良事件; 信号挖掘

Signal Mining and Analysis of Adverse Events Associated with Oral and Intravenous Azithromycin Administration Based on the FAERS Database[Δ]

NING Siming[1], SUN Bao[1], BAO Yimeng[2], WANG Yigang[3], QIAO Yi[4], JIN Yanan[1](1. Dept. of Clinical Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China; 2. School of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 3. Dept. of Pharmacy, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Shaanxi Xianyang 712000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically mine and compare the characteristics and risk of adverse event (AE) signals associated with oral and intravenous administration of azithromycin based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, in order to provide reference for safe and rational clinical medication. METHODS: AE reports related to oral and intravenous azithromycin administration submitted to the FAERS database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024 were retrieved. All AEs were classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) stated in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Four signal detection algorithms—reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS)—were used to identify positive signals and compare their characteristics between two routes of administration. Additionally, the characteristics of time to onset and novel potential AE signals were further explored. RESULTS: After removing duplicates, 24 519 oral and 3 677 intravenous azithromycin-related AE reports were included. A total of 290 positive signals involving 27 SOCs were identified in the oral administration group, predominantly related to gastrointestinal and skin/subcutaneous tissue disorders. In the intravenous administration group, 125 positive signals were detected across 26 SOCs, mainly involving general disorders and administration site conditions, as well as cardiac disorders. According to both

Δ 基金项目:中陕核工业集团科技攻关项目(No. 61180301)
* 主管药师。研究方向:临床药学、药物警戒。E-mail:simingning0629@163.com
# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学与合理用药。E-mail:549186958@qq.com

frequency and risk signal rankings, main AE in oral administration group were gastrointestinal reactions, while the intravenous administration group was dominated by events related to the skin, cardiovascular and cardiac systems. Weibull distribution analysis indicated a decreasing trend in AE incidence over time in both groups, consistent with an early failure pattern, with most AEs occurring within one month after treatment. Additionally, 22 novel potential AEs not listed in the package inserts were identified, including 14 in the oral administration group and 8 in the intravenous administration group, such as premature delivery, postpartum hemorrhage, stridor, and hyperaemia. CONCLUSIONS: Azithromycin exhibits route-specific differences in AE types and signal strength. Clinicians should consider patient-specific conditions and administration routes when selecting treatment regimens and enhance monitoring for high-risk AEs. Special attention should be paid to unlisted but potentially serious AEs and timely identification and intervention should be carried out to improve medication safety.

KEYWORDS Azithromycin; FAERS database; Route of administration; Adverse drug events; Signal mining

阿奇霉素为临床常用大环内酯类抗生素,广泛用于呼吸道、皮肤软组织及泌尿生殖系统等细菌感染的治疗[1]。临床常见给药途径主要为口服和静脉给药,通常根据感染部位、病情严重程度及患者个体差异等选择。随着阿奇霉素应用范围扩大,其相关不良事件(AE)受到临床关注。既往研究和个案报道提示其可能涉及心律失常、肝功能异常及过敏反应等,部分可为严重事件[2-3]。然而,现有证据多集中于总体 AE 的描述性分析,针对不同给药途径安全性特征的系统比较仍不足[4-5]。给药途径可能影响药物暴露特征与临床使用场景,从而导致 AE 类型分布与风险强度存在差异[6]。因此,有必要基于大样本数据进一步比较阿奇霉素口服与静脉给药的 AE 特征。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)作为广泛应用的上市后药品安全性监测数据库,具有数据来源广泛、报告类型多样等优势,为真实世界药物安全性信号挖掘与风险评估提供了重要数据支持[7]。然而,目前尚缺乏基于 FAERS 大样本真实世界数据对阿奇霉素口服与静脉给药相关 AE 信号进行系统挖掘和比较的研究。因此,本研究基于 FAERS 数据库,对阿奇霉素口服与静脉给药相关 AE 开展系统性信号挖掘与特征分析,比较不同给药途径下 AE 信号的强度差异,识别潜在风险信号,以期为临床合理用药、抗感染治疗策略优化及 AE 风险管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库,提取时间范围为 2004 年第一季度至 2024 年第四季度。该数据库按季度更新并发布原始数据文件,每季度包含 7 个子文件,分别为:药品信息(DRUG)、患者结果(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗开始和结束日期(THER)、药物适应证(INDI)、不良事件(REAC)以及人口统计学信息(DEMO)。

1.2 数据处理

通过识别阿奇霉素的商品名与通用名,筛选其相关的口服及静脉用药 AE 报告。所有 AE 均依据《监管活动医学词典》(MedDRA)(版本 27.1)进行标准化编码(https://www.meddra.org/),并按照系统器官分类(SOC)映射至相应的首选术语(PT)。为确保数据质量并避免重复统计,正式分析前对数据进行了严格清洗,具体筛选流程见图 1。首先,依据 FDA 数据管理指南,对于同一报告,仅保留其最新版本,剔除历史记录,以确保每例报告的唯一性[8];其次,仅纳入将阿奇霉素标记为主要可疑(PS)药物的 AE 报告,排除其作为伴随用药或相互作用药物的记录[9]。本研究基于 FAERS 公开数据库进行分析,未涉及患者个人信息和临床干预,故无需伦理审批及患者知情同意。

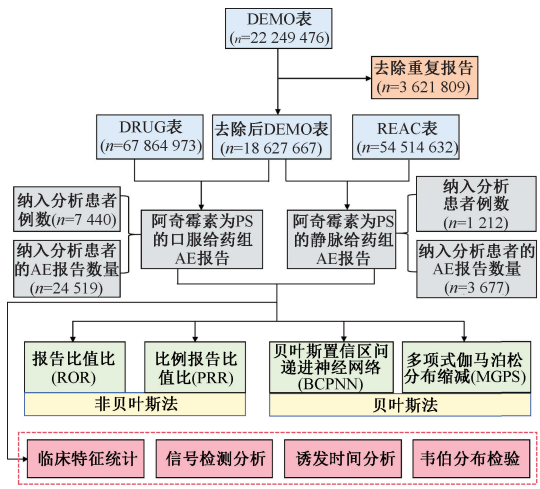


图 1 阿奇霉素相关的 AE 报告筛选流程图

1.3 数据分析

目前国际上广泛应用的药物 AE 信号检测方法主要包括频数法和贝叶斯法[10]。前者以报告比值比(ROR)和比例报告比值比(PRR)为代表,后者主要包括贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)中的信息成分(IC)和多项伽玛泊松分布缩减法(multi-item Gamma-poisson shrinker, MGPS)中的经验贝叶斯几何均值(empirical Bayes geometric mean, EBGM)。ROR 适用于纠正小样本偏倚,PRR 则在提高特异性方面更具优势;BCPNN 能够整合多源数据并支持交叉验证,而 MGPS 在识别低频及罕见信号方面具有较高敏感性[11]。为增强信号检测的稳定性与可靠性,并从多统计视角降低假阳性结果的发生风险,本研究综合采用上述 4 种方法对阿奇霉素口服与静脉给药相关的 AE 进行信号挖掘。本研究将满足以下标准的信号定义为阳性信号:报告数(N)≥3,ROR 95%可信区间(95%CI)下限>1,PRR≥2 且 χ^2≥4,IC_{025}>0,$EBGM_{05}$>2[12]。信号强度参考 ROR 值排序,ROR 下限值越大,表明药物与 AE 之间的关联性越强[13]。

本研究将可疑信号定义为药品说明书中未收载的重要 AE。AE 的诱发时间指事件发生日期与阿奇霉素首次用药日

期之间的时间间隔。该指标采用中位数、四分位数进行描述性统计，并结合韦伯分布模型评估其时间动态特征。所有数据处理与图形绘制均通过 R 软件（版本 4.4.1）完成，统计汇总由 WPS 表格进行实现。计数资料采用频数和百分比（%）表示。研究全过程严格遵循《药物警戒中基于个例安全性报告开展药物安全信号检测的不均衡分析报告指南（READUS-PV）》[14]，该指南专为规范 FAERS 数据库中药物信号检测流程而制定。

2 结果

2.1 阿奇霉素相关 AE 报告的临床特征

本研究共纳入 FAERS 数据库中 22 249 476 份 AE 报告。经去重及筛选，获得阿奇霉素作为 PS 药物且给药途径明确的 AE 报告 8 652 例，其中口服给药组 7 440 例，静脉给药组 1 212 例。口服给药组中，女性 3 965 例，男性 2 934 例，上报国家以美国为主。静脉给药组性别分布相对均衡，上报国家以中国为主。两组年龄均主要集中于 18～64 岁，报告者均以健康专业人员为主，结局类型均以“其他严重医疗事件”占比最高（表 1）。口服给药组自 2017 年起报告数量逐年增加，至 2020 年达到峰值（1 048 例），随后下降，2023 年起再次上升；静脉给药组自 2018 年起报告数量持续增长，至 2021 年达到峰值，之后逐年减少（图 2）。

表 1 阿奇霉素相关 AE 报告的临床特征[例(%)]

项目	阿奇霉素相关口服给药组（n=7 440）	阿奇霉素相关静脉给药组（n=1 212）	项目	阿奇霉素相关口服给药组（n=7 440）	阿奇霉素相关静脉给药组（n=1 212）
性别			年龄/岁		
女性	3 965(53.29)	574(47.36)	<18	1 116(15.00)	303(25.00)
男性	2 934(39.44)	539(44.47)	18～64	3 339(44.88)	458(37.79)
未知	541(7.27)	99(8.17)	65～85	1 524(20.48)	231(19.06)
上报人员			>85	168(2.26)	53(4.37)
健康专业人员	5 341(71.79)	957(78.96)	未知	1 293(17.38)	167(13.78)
非健康专业人员	1 545(20.77)	222(18.32)	结局		
未知	554(7.44)	33(2.72)	其他严重医疗事件	3 024(40.65)	550(45.38)
报告国家			住院	2 287(30.74)	215(17.74)
中国	443(5.95)	385(31.77)	危及生命	462(6.21)	179(14.77)
美国	2 148(28.87)	371(30.61)	死亡	330(4.44)	142(11.72)
日本	515(6.92)	45(3.71)	致残	240(3.23)	8(0.66)
意大利	612(8.23)	32(2.64)	医疗干预	30(0.40)	15(1.23)
法国	987(13.27)	11(0.91)	先天畸形	13(0.17)	0(0)
其他	2 735(36.76)	368(30.36)	不详	1 054(14.16)	103(8.50)

2.2 两组 AE 累及的 SOC 分布

口服给药组共报告 AE 24 519 例次，经 4 种算法检测，识别出均满足阳性标准的信号 290 项，涉及 27 个 SOC。按信号数量排序，前三位依次为胃肠系统疾病（42 项）、皮肤及皮下组织类疾病（37 项）和感染及侵染类疾病（27 项）；按 AE 报告例次排序，前三位依次为胃肠系统疾病（3 540 例次）、全身性疾病及给药部位各种反应（2 896 例次）和皮肤及皮下组织类疾病（2 446 例次）。静脉给药组共报告 AE 3 677 例次，识别出 4 种算法均满足阳性标准的信号 125 项，涉及 26 个 SOC。按信号数量排序，前三位依次为全身性疾病及给药部位各种反应（20 项）、心脏器官疾病（19 项）和皮肤及皮下组织类疾病（17 项）；按 AE 报告例次排序，前三位依次为全身性疾病及给药部位各种反应（556 例次）、皮肤及皮下组织类疾病（493 例次）和各类损伤、中毒及操作并发症（430 例次）（表 2）。

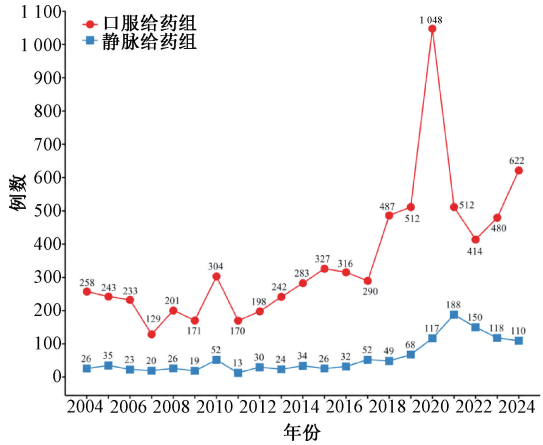


图 2 阿奇霉素相关 AE 报告年份趋势图

2.3 两组 AE 相关报告数

在筛选阿奇霉素相关口服给药组与静脉给药组的阳性信号过程中，剔除了与药物治疗无关的项目，包括产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作等相关 AE。随后，按照 AE 信号的报告频数由高到低进行排序，口服给药组前 10 项 PT 分布于 5 个 SOC，排名前三位的依次为腹泻、呕吐和瘙痒，有 1 项未在药品说明书中列明（表 3）。静脉给药组前 10 项 PT 涉及 6 个 SOC，前三位依次为瘙痒、低血压和皮疹（表 4）。

2.4 两组 AE 相关风险信号

将筛选出的 AE 信号按 ROR 值由高到低排序，并按照 2.3 节所述标准剔除与药物治疗无关的项目。图 3 展示了口服给药组与静脉给药组中信号强度排名前 20 的阳性 PT。口服给药组前 20 项高信号强度 PT 共涉及 13 个 SOC，其中 ROR 值排



* 表示该 AE 信号在药品说明书中未提及。

图 3 阿奇霉素相关口服给药组与静脉给药组中阳性信号风险排名前 20 的 PT 分布

表 2　阿奇霉素累及 SOC 阳性信号数与报告数构成比

SOC	阿奇霉素相关口服给药组				阿奇霉素相关静脉给药组			
	信号数/项（n=290）	信号数构成比/%	报告数/例次（n=24 519）	报告数构成比/%	信号数/项（n=125）	信号数构成比/%	报告数/例次（n=3 677）	报告数构成比/%
胃肠系统疾病①	42	14.48	3 540	14.44	1	0.80	233	6.34
皮肤及皮下组织类疾病①②	37	12.76	2 446	9.98	17	13.60	493	13.41
感染及侵染类疾病	27	9.31	952	3.88	4	3.20	103	2.80
各类检查①②	23	7.93	1 646	6.71	13	10.40	290	7.89
呼吸系统、胸及纵隔疾病①②	21	7.24	1 455	5.93	7	5.60	259	7.04
肝胆系统疾病①②	16	5.52	886	3.61	7	5.60	78	2.12
耳及迷路类疾病①②	15	5.17	493	2.01	3	2.40	30	0.82
各类神经系统疾病	12	4.14	1 944	7.93	4	3.20	192	5.22
心脏器官疾病①②	12	4.14	980	4.00	19	15.20	369	10.04
精神病类	12	4.14	1 158	4.72	0	0	47	1.28
全身性疾病及给药部位各种反应	11	3.79	2 896	11.81	20	16.00	556	15.12
各类损伤、中毒及操作并发症②	9	3.10	1 823	7.44	6	4.80	430	11.69
血液及淋巴系统疾病①	8	2.76	533	2.17	1	0.80	44	1.20
肾脏及泌尿系统疾病	6	2.07	363	1.48	0	0	28	0.76
代谢及营养类疾病	5	1.72	454	1.85	0	0	28	0.76
眼器官疾病	5	1.72	447	1.82	4	3.20	42	1.14
血管与淋巴管类疾病②	5	1.72	393	1.60	9	7.20	232	6.31
各种先天性家族性遗传性疾病	4	1.38	45	0.18	0	0	4	0.11
各种手术及医疗操作	4	1.38	80	0.33	1	0.80	14	0.38
妊娠期、产褥期及围产期状况①②	4	1.38	397	1.62	3	2.40	27	0.73
免疫系统疾病①②	3	1.04	468	1.91	4	3.20	122	3.32
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	1.04	721	2.94	0	0	36	0.98
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	3	1.04	83	0.34	0	0	6	0.16
产品问题	2	0.69	150	0.61	2	1.60	9	0.24
生殖系统及乳腺疾病	1	0.34	78	0.32	0	0	3	0.08
社会环境	0	0	64	0.26	0	0	2	0.06
内分泌系统疾病	0	0	24	0.11	0	0	0	0

注：①表示口服给药组在 SOC 层级中检出阳性信号；②表示静脉给药组在 SOC 层级中检出阳性信号。

表 3　阿奇霉素相关口服给药组阳性信号频数前 10 项 PT 分布

SOC	PT	报告数/例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	IC（IC_{025}）	EBGM（$EBGM_{05}$）
胃肠系统疾病	腹泻	603	2.36（2.18~2.56）	2.33（462.57）	1.22（1.10）	2.33（2.18）
胃肠系统疾病	呕吐	426	2.28（2.07~2.51）	2.26（300.38）	1.17（1.03）	2.26（2.08）
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒	334	2.33（2.09~2.6）	2.31（250.05）	1.21（1.05）	2.31（2.11）
胃肠系统疾病	腹痛	299	3.2（2.85~3.59）	3.17（445.83）	1.66（1.50）	3.17（2.88）
皮肤及皮下组织类疾病	荨麻疹	222	3.39（2.97~3.87）	3.37（369.55）	1.75（1.56）	3.36（3.01）
胃肠系统疾病	上腹痛	209	2.54（2.22~2.91）	2.53（193.53）	1.34（1.14）	2.53（2.25）
各类检查	心电图 QT 间期延长	205	14.32（12.48~16.44）	14.21（2503.14）	3.82（3.62）	14.13（12.59）
皮肤及皮下组织类疾病	红斑	189	2.27（1.97~2.62）	2.26（133.49）	1.18（0.97）	2.26（2.01）
肝胆系统疾病	肝炎	150	14.62（12.45~17.18）	14.54（1879.51）	3.85（3.62）	14.45（12.63）
妊娠期、产褥期及围产期状况	分娩提前*	135	20.58（17.36~24.39）	20.47（2477.90）	4.34（4.09）	20.29（17.60）

注：*表示该 AE 信号在药品说明书中未提及。

表 4　阿奇霉素相关静脉给药组阳性信号频数前 10 项 PT 分布

SOC	PT	报告数/例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	IC（IC_{025}）	EBGM（$EBGM_{05}$）
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒	107	5.06（4.17~6.13）	4.94（337.98）	2.30（2.02）	4.94（4.20）
血管与淋巴管类疾病	低血压	88	7.31（5.91~9.03）	7.16（467.38）	2.84（2.53）	7.15（5.99）
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	82	3.22（2.59~4.01）	3.17（122.61）	1.66（1.34）	3.17（2.64）
心脏器官疾病	心脏停搏	74	14.74（11.71~18.55）	14.46（927.52）	3.85（3.52）	14.45（11.91）
皮肤及皮下组织类疾病	红色皮疹	69	26.67（21.01~33.85）	26.18（1669.62）	4.71（4.36）	26.14（21.41）
各类检查	心电图 QT 间期延长	50	23.31（17.63~30.83）	23.01（1051.67）	4.52（4.11）	22.98（18.19）
皮肤及皮下组织类疾病	多汗	40	5.04（3.69~6.88）	4.99（127.97）	2.32（1.87）	4.99（3.85）
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适	37	6.06（4.39~8.38）	6.01（154.78）	2.59（2.12）	6.01（4.58）
皮肤及皮下组织类疾病	红斑	37	2.97（2.15~4.11）	2.95（47.92）	1.56（1.09）	2.95（2.25）
免疫系统疾病	药物性超敏反应	36	2.98（2.15~4.14）	2.96（46.99）	1.57（1.09）	2.96（2.25）

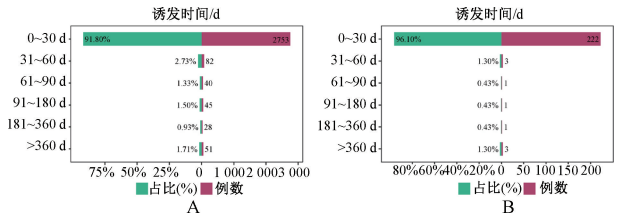
名前三的均为胃肠系统疾病，分别为婴儿腹泻、胃蠕动过强和幼儿呕吐，共有 13 项未在药品说明书中列明。静脉给药组前 20 项 PT 共涉及 11 个 SOC，排名前三的分别为幼儿呕吐、低凝血酶原血症和脉压降低，其中 8 项未在说明书中收载。

2.5　两组 AE 的诱发时间

韦伯分布检验可用于评估 AE 发生率随时间变化的趋势。其中，尺度参数 α 反映分布范围，α 值越大，分布越宽；形状参数 β 决定风险随时间的变化模式：当 β<1 且其 95%CI<1 时，分布呈早期失败型，提示风险随时间推移逐渐降低；当 β 等于或接近 1 且 95%CI 包含 1 时，为随机失败型，表示风险水平相对恒定；当 β>1 且 95%CI 不含 1 时，为磨损型，提示风险随时间升高[15]。

在本研究中，阿奇霉素相关口服给药组中共有 2 999 例 AE 可提取明确诱发时间，中位诱发时间为 3.00（2.00，8.00）d。韦

伯分布拟合结果显示，该组 α（95%CI）为 9.50（8.84～10.17），β（95%CI）为 0.54（0.53～0.56），符合早期失败型特征，表明 AE 发生风险在用药早期较高，随后逐渐降低。静脉给药组共有 231 例 AE 记录明确诱发时间，中位时间为 3.00（1.00，5.00）d，对应 α（95%CI）为 5.83（4.46～7.19），β（95%CI）为 0.59（0.54～0.63），同样呈早期失败型分布。如图 4 所示，阿奇霉素相关 AE 在大多数患者中于用药后 1 个月内发生，口服给药组中 2 753 例，静脉给药组中 222 例。两组在 1 个月后 AE 报告比例呈相似趋势，进一步提示该药相关 AE 主要集中于治疗早期。



A. 口服给药组 AE 诱发时间分布；B. 静脉给药组 AE 诱发时间分布。

图 4　阿奇霉素相关口服给药组与静脉给药组 AE 的诱发时间分析

2.6　新发现可疑 AE

本研究基于 AE 报告的频数和信号强度，结合 4 种常用信号挖掘算法，对各项 PT 进行排序，并剔除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作等与药物本身无关的信号。在此基础上，将排序前 20 项 PT 与药品说明书进行比对，识别其中潜在的新增可疑 AE。结果发现 22 项说明书中尚未收载的阿奇霉素相关可疑 AE，其中口服给药组 14 项，静脉给药组 8 项。口服给药组中识别的可疑 AE 包括：分娩提前、口腔血泡、出血性水泡性咽峡炎、寄生虫妄想症、被害型妄想障碍、间歇性狂暴症、肺弥散功能障碍、生殖器糜烂、川崎病、光照性皮肤病、脑神经瘫痪、肾炎综合征、听神经瘤和低凝状态。静脉给药组中发现的可疑 AE 包括：低凝血酶原血症、脉压降低、对称性药物相关性擦烂疹和弯曲疹、过敏性冠状动脉痉挛综合征、眼睑皮疹、产后出血、喘鸣和充血。

3　讨论

药物的给药途径可能显著影响其 AE 的发生特征及风险强度[16]。近年来，基于 FAERS 数据库的真实世界研究进一步提示了不同给药路径下 AE 类型及系统器官分布的差异。Niu 等[17]研究表明，司美格鲁肽皮下注射组更易引发内分泌系统相关 AE，而口服给药组则以胃肠系统为主，且不良事件的起始时间更早。Yang 等[18]报道，胺碘酮静脉注射相关 AE 多集中于心脏及肝脏系统，诱发时间较短，而口服途径 AE 则更常见于肺部和甲状腺系统，且 AE 诱发时间相对延后。上述研究提示，临床在制定治疗方案时，应充分评估不同给药方式下 AE 的风险表现。然而，阿奇霉素口服与静脉 2 种常见给药方式下，仍缺乏针对 AE 信号强度、具体类型及 SOC 分布等方面的直接比较研究。鉴于上述研究不足，本研究基于美国 FAERS 数据库，系统提取并对比分析阿奇霉素口服与静脉给药相关 AE 的信号特征，并进一步挖掘药品说明书中未明确列出的潜在可疑 AE，为临床个体化用药及药品不良事件风险管理提供依据。

3.1　AE 报告分析

地域分布方面，口服给药组报告主要来自美国，而静脉给药组以中国为主，可能与两国抗感染治疗策略、临床处方模式及药品管理政策等方面的差异有关。结局分析显示，静脉给药组死亡占比（11.72%）高于口服给药组（4.44%），提示需关注静脉给药报告中的严重不良结局，在临床实践中应强化阿奇霉素静脉制剂的风险识别与安全性管理，尤其在有过敏史或基础疾病的患者中应慎重选择给药途径。年度趋势方面，静脉给药组 AE 报告数自 2021 年后下降；口服给药组 AE 报告数在 2020—2022 年间明显下降，自 2023 年起再次上升，两组年度变化趋势存在差异，可能与临床用药需求、诊疗服务利用、药品供应及报告行为等因素有关[19]。

在 SOC 层级分布上，口服给药组阳性信号主要集中于胃肠系统疾病和皮肤及皮下组织类疾病，与说明书中已知不良反应谱总体一致。值得关注的是，本研究识别到 5 项归属于眼部器官疾病的阳性信号（如结膜充血、眼睑水肿等），而该类 AE 在现行药品说明书中尚未明确列示，提示临床需提高警惕并加强随访监测。静脉给药组共涉及 26 个 SOC，其中全身性疾病及给药部位各种反应、心脏器官疾病和皮肤及皮下组织类疾病信号最为集中，提示静脉用药在心血管事件及过敏相关 AE 方面风险更高。这一结果与既往个案报道相一致。例如，Alispahic 等[20]和 Jorgensen 等[21]的研究提示，阿奇霉素静脉给药后可诱发卒中、急性心肌梗死等严重心血管事件，以及瘙痒性红斑疹等与过敏反应相关的 AE。因此，临床实践中应加强对患者心功能变化的动态监测，并高度重视过敏反应的识别与干预措施，以提升静脉用药途径下的整体用药安全性。

按 PT 报告频数排序，口服给药组常见 AE 包括腹泻、呕吐、瘙痒、腹痛及荨麻疹等，与药品说明书及既往文献报道[22]基本一致。Yang 等[23]在综述中指出，抗生素可能通过干扰肠道菌群平衡，引发腹泻、腹痛等胃肠道不适症状。静脉给药组常见 AE 包括瘙痒、低血压、皮疹、心脏停搏及红色皮疹，该结果与 Lenz 等[24]及 Assimon 等[25]的研究相符，两项研究指出在基础疾病负担较重的患者中，静脉用药可显著增加急性低血压和心源性猝死等严重心血管事件的发生风险。上述结果提示，临床使用阿奇霉素静脉制剂时，应加强心血管功能监测与过敏反应防控。

在风险信号分析中，口服给药组高强度阳性信号包括婴儿腹泻、胃蠕动过强和幼儿呕吐，临床应强化对儿童胃肠道 AE 的监测与管理。静脉给药组高强度信号亦涉及幼儿呕吐，提示该 AE 在不同给药途径下均为高风险信号，应警惕呕吐导致的脱水、电解质紊乱及继发心血管并发症。已有研究指出，儿童因药代动力学特征及胃肠屏障发育不完善，使用抗菌药物时更易发生胃肠道 AE[26]。进一步分析静脉给药组数据发现，低凝血酶原血症、脉压降低及长 QT 综合征等 PT 信号强度较高，提示静脉用药需重点关注凝血功能异常及心血管不良事件。

3.2　AE 诱发时间分析

韦伯分布检验结果显示，两组形状参数 β 均<1，符合早期

失败型分布特征。口服给药组 91.80%和静脉给药组 96.10%的病例在开始用药后 1 个月内报告 AE,且两组中位诱发时间均为 3 d,少数病例的诱发时间可延续至 1 年以上。上述结果提示,阿奇霉素相关 AE 主要集中于治疗初期,临床应加强用药初期的安全性监测与干预。本研究的韦伯分布分析结果与既往多项研究[3,27]相符,提示应重点关注用药早期的 AE。这一规律可能与血药浓度迅速上升、靶组织初始暴露及免疫系统的早期应激反应相关。本研究为其不同给药途径的 AE 诱发时间特征提供了初步量化依据,但 2 种给药途径间是否存在显著的诱发时间差异,仍需前瞻性及机制研究进一步证实。

3.3 新发现可疑 AE 信号分析

本研究将报告频数前 10 项及 ROR 信号强度前 20 项阳性 PT 与药品说明书进行对比,最终识别出 22 项说明书未收载的潜在可疑 AE。其中,口服给药组 14 项,包含神经系统、呼吸系统、心血管系统、皮肤系统、消化系统、泌尿(肾脏)系统、生殖系统、血液系统等,提示除常见 AE 外,还需关注其他系统的潜在安全性问题。以神经精神系统为例,寄生虫妄想症、间歇性狂暴症等信号提示需关注用药期间的精神行为异常。Hurkacz 等[28]研究认为大环内酯类药物可穿透血脑屏障并影响神经递质释放及神经炎症通路,进而诱发相应症状。临床应加强对高风险人群(如儿童、孕产妇等)的监测与风险干预。

静脉给药组识别出 8 项潜在新可疑 AE。喘鸣信号提示,应关注静脉给药期间的呼吸系统症状及可能的急性超敏反应。既往研究亦报道了大环内酯类抗生素相关超敏反应[29]。脉压降低及低凝血酶原血症的出现,提示阿奇霉素可能通过延长心肌细胞动作电位或干扰凝血途径影响血流动力学稳定性,增加急性心血管事件风险。值得关注的是,本研究识别到眼睑皮疹与产后出血为静脉用药后的可疑 AE。虽然目前尚无明确的致病机制,但考虑可能与阿奇霉素引发的血管通透性改变或局部炎性反应有关,类似机制亦可能解释口腔血泡、出血性水泡性咽峡炎等黏膜破损类 AE 的发生。总体而言,静脉阿奇霉素的风险提示不仅限于注射相关反应,还可能涉及心血管、血液、皮肤及眼器官等多系统事件。临床使用时应强化不良事件监测,重点关注高风险人群识别及多系统动态评估,以降低严重 AE 风险并提升静脉制剂的规范化使用水平。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库,系统对比了阿奇霉素口服与静脉 2 种给药途径下相关 AE 信号的特征,并识别出多项潜在新的可疑 AE,为临床合理选择给药途径、优化用药策略及加强药品风险管理提供了参考依据。然而,本研究存在一定局限性。首先,FAERS 作为自发报告系统,存在报告偏倚、数据缺失和重复记录等问题,尽管本研究已进行数据去重及筛选,但报告数据的完整性和准确性仍可能影响分析结果[30]。其次,4 种信号检测算法仅能揭示药物与 AE 之间的统计学关联,无法直接确立因果关系,且部分 AE 可能受到基础疾病、合并用药及其他混杂因素的影响。此外,FAERS 数据库缺乏完整的个体化临床资料与随访信息,限制了对 AE 发生机制的深入探讨。未来研究可结合电子健康记录或前瞻性临床队列数据,验证不同给药途径下阿奇霉素相关 AE 的风险分布,探讨其潜在机制,为优化个体化用药策略提供依据。

参考文献

[1] Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6): e24427.

[2] Rohym H H, Hemeda M S, Elsayed A M, et al. Interleukin-10 levels in azithromycin-induced cardiac damage and the protective role of combined selenium and vitamin E treatment[J]. Toxicol Rep, 2025, 14: 101860.

[3] Ren Yanfei, Wang Bin, Yang Hua. The safety profile of azithromycin in pediatrics: a pharmacovigilance disproportionality analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2026, 25(4): 683-693.

[4] Zhang Zhenpo, He Jiaxin, Liang Yankun, et al. Adverse events associated with azithromycin and clarithromycin in adults aged ≥ 65: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2025, 24(12): 1497-1504.

[5] 王文雪, 唐丽, 刘兰. 基于 FAERS 数据库对儿童用大环内酯类抗生素的不良事件信号挖掘[J]. 医药导报, 2025, 44(4): 576-583.

[6] Xu Pengtao, Xu Lili, Ji Hui, et al. Analysis and comparison of adverse events of colistin administered by different routes based on the FAERS database[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 10384.

[7] Lin Hao, Zhu Chen, Liu Shuang, et al. Post-market safety profile of cefiderocol: a real-world pharmacovigilance exploratory analysis based on U.S. FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1): 58.

[8] Wang Yanfeng, Cui Chanjuan, Deng Lei, et al. Cardiovascular toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors with or without angiogenesis inhibitors: a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database from 2014 to 2022[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1127128.

[9] Liu Lulu, Chen Jia, Wang Lei, et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1043789.

[10] 钟玲, 曾慧妍, 袁鑫, 等. 基于美国 FAERS 数据库的利拉鲁肽和司美格鲁肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(3): 305-312.

[11] Dong Shichao, Sun Chuan. Can glucagon-like peptide-1 receptor agonists cause acute kidney injury? An analytical study based on post-marketing approval pharmacovigilance data[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1032199.

[12] Jiang Ying, Zhou Lingyun, Shen Yuan, et al. Safety assessment of Brexpiprazole: real-world adverse event analysis from the FAERS database[J]. J Affect Disord, 2024, 346: 223-229.

[13] Yin Guisen, Song Guiling, Xue Shuyi, 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.

(下转第 1280 页)