

基于 FAERS 数据库的双膦酸盐类药物不良事件信号挖掘研究

杜雪亭, 朱小丽, 高玲娜, 孙红爽, 马红芳(衡水市人民医院, 河北 衡水 053000)

摘要: 目的 基于 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库对双膦酸盐类药物(bisphosphonate, BPS)的不良事件信息进行分析对比, 挖掘其潜在的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)信号, 以期优化患者治疗方案, 为临床安全合理用药提供参考。方法 从 FAERS 提取 2004 年第 1 季度—2020 年第 4 季度的不良事件报告数据, 利用比值比(report odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional report ratio, PRR)法对 BPS 的报告进行数据挖掘。得到有效信号后, 利用国际医学用语词典术语集进行汉化及系统、器官归类。结果 经过筛选后, 结果显示: 阿仑膦酸钠累及 19 个系统, 共 1 072 种信号; 唑来膦酸共累及 20 个系统, 共 709 种信号; 利塞膦酸累及 20 个系统, 共 638 种信号; 帕米膦酸累及 18 个系统, 共 456 种信号; 伊班膦酸累及 19 个系统, 共 361 种信号。结论 该研究有效利用 ROR 法和 PRR 法挖掘出 5 种 BPS 的 ADR 信号, 5 种 BPS 之间 ADR 具有一定的差异性, 可为临床用药提供一定的参考, 有利于促进临床合理用药。

关键词: 双膦酸盐类药物; FDA 不良事件报告系统; 不良事件信号挖掘; 比值比法; 比例报告比值法

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)03-0399-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.03.018

引用本文: 杜雪亭, 朱小丽, 高玲娜, 等. 基于 FAERS 数据库的双膦酸盐类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 399-405.

Research on Signal Mining of Adverse Drug Events of Bisphosphonate Based on FAERS

DU Xueting, ZHU Xiaoli, GAO Lingna, SUN Hongshuang, MA Hongfang(Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze and compare the adverse event information of bisphosphonate(BPS) based on the FDA adverse event reporting system(FAERS) database, and to explore potential adverse drug reaction(ADR) signals, in order to optimize the treatment plan for patients and provide a basis for clinical safe and rational drug use. **METHODS** Adverse event reports were extracted from FAERS from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2020, and the BPS reports were mined using report odds ratio(ROR) method and proportional report ratio(PRR) method. After obtaining effective signals, the Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) term set was used for Chinese system and organ classification. **RESULTS** After screening, the results showed that alendronate sodium involved 19 systems, a total of 1 072 signals. Zoledronic acid involved 20 systems with 709 kinds of signals. Risedronic acid involved 20 systems with a total of 638 signals. Pamidronic acid involved 18 systems with a total of 456 signals. Ibandronic acid involved 19 systems with a total of 361 signals. **CONCLUSION** In this study, ROR and PRR methods are effectively used to mine ADR signals of 5 BPS. There are certain differences in ADR among the 5 BPS, which can provide certain reference for clinical drug use and promote rational clinical drug use.

KEYWORDS: bisphosphonate; FDA adverse event reporting system; adverse event signal mining; reporting odds ratio method; proportional ratio report ratio method

随着社会人口老龄化的加剧, 骨质疏松症患病率逐年上升。2018 年全国大规模流行病学调查结果显示, 中国>50 岁人群中, 骨质疏松症总患病率为 19.2%, >65 岁人群达到 32.0%^[1]。而骨质疏松症导致的脆性骨折, 可显著增加患者致残率和病死率^[2]。作为应用最广泛的抗骨吸收抑制剂, 双膦酸盐类药物(bisphosphonate, BPS)在全球应用已将近 30 余年。BPS 是防治骨质疏松的一线推荐药物, 近年来,

也被应用于恶性肿瘤骨转移^[3]。有研究报道^[4], BPS 涉及多方面的安全问题, 包括上消化道事件、肾毒性、下颌骨坏死、低钙血症、骨骼肌疼痛、流感样症状等。因此, 严密监测使用 BPS 后的安全性, 并及时准确地发现其不良反应(adverse reaction, ADR)至关重要。

为了规范药品上市后监督, 监测上市后药品安全, 美国 FDA 建立了 FDA 不良事件报告系统

作者简介: 杜雪亭, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 934437819@qq.com

(FDA adverse event reporting system, FAERS), 该系统为自发呈报系统, 以收集来自医疗保健专业人员、患者和制药公司等 的 ADR 报告, FAERS 数据可公开获得并按季度更新, 每季度数据包含 7 个报告表, 涉及人口统计学、药物信息、患者结局和报告来源等数据。目前, 中国上市的 BPS 主要有帕米膦酸钠、伊班膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠等。本研究通过数据挖掘技术, 对 FAERS 系统中上述药品相关的 ADR 信号进行分析, 探讨 BPS 在临床使用中的安全性问题, 了解其 ADR 发生的特点, 加强临床医务人员对帕米膦酸钠、伊班膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠相关主要 ADR 差异性的认知, 以期为临床安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 系统, 本研究检索 2004 年第 1 季度—2020 年第 4 季度 FAERS 数据库接收的数据。

1.2 数据处理

排除无关、信息不确定及重复报告后, 得到总的 ADR 报告数。限定药品名称为“pamidronic acid”“ibandronate”“alendronic acid”“risedronic acid”“zoledronic acid”或“fosamax”“actonel”“aredia”“bonviva”“zometa”进行检索, 得到首要怀疑药品及伴随药品为帕米膦酸钠、伊班膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠的 ADR 报告数。按 MedDRA 进行主系统器官分类(system organ classification, SOC)^[5], 排除无法判读、不符合逻辑关系的报告, 最终得到总的 ADR 报告数。收集纳入 ADR 报告中对应患者的基本信息(包括性别、年龄、上报年份、上报国家等)和安全警告信号等。

1.3 信号检测

采用比例失衡法中频数法, 包括比值比(report odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional report ratio, PRR)法进行信号挖掘^[6]。检测标准^[7]: ①报告数 ≥ 3 例; ②ROR 值的 95%置信区间(CI)下限 >1 ; ③PRR 值 >2 ; ④PRR 值的 95%置信区间(CI)下限 >1 。信号检测计算方法参考既往研究, 所有统计分析采用 Microsoft Excel 2016 版软件完成。

1.4 信号分析

本研究按照 MedDRA 术语对挖掘出的 ADR 信号进行 SOC, 重点针对 ADR 信号数量最多的累及系统展开分析。另取帕米膦酸钠、伊班膦酸钠、阿

仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠频数排序前 10 位的 ADR 信号, 去重后记为 BPS 的主要 ADR 信号。

2 结果

2.1 BPS ADR 报告基本情况

2004 年第 1 季度—2020 年第 4 季度共收集 BPS 为首要怀疑药物的 ADR 报告共 106 111 份, 其中帕米膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸钠分别为 8 138, 33 213, 10 198, 17 316, 37 246 份。排除 11 259 份报告患者性别未知外, 其余报告患者为女性共 77 931 份(占 73.44%), 男性 16 921 份(占 15.95%)。ADR 报告患者的主要年龄范围为 50~75 岁。帕米膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸钠 ADR 报告上报数量最多的年份分别是 2012, 2012, 2019, 2017, 2011 年, 主要上报国家为美国。106 111 份 ADR 报告中, 严重的 ADR 报告有 47 587 份(占 44.85%), 以“住院或住院时间延长”为主, 见表 1。

2.2 5 种 BPS ADR 信号及 SOC 分类

将 5 种 BPS 二次筛选后的 ADR 信号进行统计, 对有信号的 ADR 进行 SOC 分类, 排除产品问题, 各类损伤、中毒及操作并发症, 各种手术及医疗操作和社会环境等与药物无关的信号, 最终获得有效信号和累及 SOC。阿仑膦酸钠是信号数最多的 BPS, 累及 19 个系统, 共 1 072 种信号; 唑来膦酸钠共累及 20 个系统, 共 709 号; 利塞膦酸钠累及 20 个系统, 共 638 种信号; 帕米膦酸钠累及 18 个系统, 共 456 种信号, 伊班膦酸钠累及 19 个系统, 共 361 种信号。5 种 BPS 的 ADR 均主要累及“肌肉骨骼系统疾病”(阿仑膦酸钠 22 447 例、唑来膦酸钠 21 915 例、利塞膦酸钠 2 005 例、帕米膦酸钠 3 512 例、伊班膦酸钠 3 080 例)和“胃肠系统疾病”(阿仑膦酸钠 12 792 例、帕米膦酸钠 1 822 例、伊班膦酸钠 2 299 例)。其中, 唑来膦酸钠累及全身性疾病及给药部位各种反应共 10 479 例, 累及胃肠系统疾病 7 801 例, 利塞膦酸钠累及呼吸系统、胸及纵膈疾病 1 583 例, 累及胃肠系统疾病 1 709 例。

此外, 阿仑膦酸钠还主要集中于“精神病类”3 810 例、“呼吸系统及胸及纵膈疾病”3 173 例, “肾脏及泌尿系统”2 447 例等。唑来膦酸钠则是“血液及淋巴系统疾病”3 757 例, “感染及侵袭”2 726 例等。利塞膦酸钠还主要集中于“血液及淋巴系统疾病”1 349 例, “呼吸系统及胸及纵膈疾病”1 583 例。帕米膦酸钠则包括“精神病类”991 例, “血液及淋巴系统疾病”762 例。伊班膦酸钠主要集中于代

表 1 BPS ADR 报告基本情况

Tab. 1 Basic information of ADR reports on BPS

类别	帕米膦酸		阿仑膦酸		利塞膦酸		伊班膦酸		唑来膦酸	
	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%
性别										
男	5 087	62.51	2 289	6.89	8 461	82.97	15 053	86.93	10 156	27.27
女	2 537	31.17	24 659	74.24	1 225	12.01	744	4.30	24 641	66.16
未知	514	6.32	6 265	18.86	512	5.02	1 519	8.77	2 449	6.58
年龄										
<18	127	1.56	38	0.11	12	0.12	7	0.04	82	0.22
18~50	555	6.82	1 710	5.15	527	5.17	326	1.88	1 068	2.87
50~75	2 118	26.03	13 260	39.92	4 333	42.49	4 231	24.43	8 038	21.58
≥75	881	10.82	5 274	15.88	2 003	19.64	1 904	11.00	4 002	10.74
缺失	4 457	54.77	12 931	38.93	3 323	32.58	10 848	62.65	24 056	64.59
发生年份										
2004	424	5.21	736	2.22	515	5.05	19	0.11	477	1.28
2005	958	11.75	1 089	3.28	501	4.91	1 241	7.17	1 701	4.57
2006	791	9.70	1 602	4.82	452	4.43	2 458	14.20	1 682	4.52
2007	723	8.88	1 278	3.85	546	5.35	1 037	5.99	1 549	4.16
2008	663	8.15	3 449	10.38	708	6.94	1 565	9.04	2 277	6.11
2009	830	10.2	2 752	8.28	840	8.24	1 478	8.54	3 806	10.22
2010	880	10.81	3 058	9.21	899	8.82	1 190	6.87	5 215	14.00
2011	287	3.53	4 724	14.22	856	8.39	1 153	6.66	5 257	14.11
2012	1 289	15.84	5 766	17.36	834	8.18	839	4.84	4 825	12.95
2013	163	2.00	1 828	5.50	228	2.24	385	2.22	3 095	8.31
2014	140	1.72	1 513	4.56	240	2.35	191	1.10	1 889	5.07
2015	152	1.87	1 215	3.66	449	4.40	173	1.00	975	2.62
2016	110	1.35	967	2.91	539	5.28	187	1.08	703	1.89
2017	177	2.17	921	2.77	596	5.84	4 656	26.89	739	1.98
2018	224	2.75	924	2.78	654	6.14	253	1.46	1 158	3.11
2019	211	2.59	875	2.63	975	9.56	311	1.80	1 261	3.39
2020	120	1.47	516	1.55	366	3.59	180	1.04	637	1.71
上报国家										
美国	3 954	48.58	24 844	74.80	5 107	50.08	14 425	83.30	12 984	34.86
日本	729	8.96	1 070	3.22	1 059	10.38	108	0.62	2 609	7.00
加拿大	470	5.77	497	1.50	1 373	13.46	0	0	2 552	6.85
法国	311	3.82	238	0.72	309	3.03	183	1.06	1 090	2.93
英国	218	2.68	1 523	4.58	177	1.73	204	1.18	457	1.23
其他	2 456	30.18	5 041	15.18	2 173	21.31	2 396	13.84	17 554	47.13
严重的 ADR										
死亡	912	11.21	1 776	5.35	522	5.12	1 887	10.90	8 189	21.99
危及生命	149	1.83	579	1.74	314	3.08	160	0.92	670	1.80
残疾	558	6.86	4 763	14.34	372	3.65	318	1.84	1 404	3.77
住院或住院时间延长	1 549	19.03	12 529	37.72	3 099	30.39	2 093	12.09	5 744	15.42

谢及营养类疾病 663 例, 内分泌系统疾病 603 例。各种 BPS 的 ADR 涉及的系统有一定的差异, 在使用过程中如患者合并有该系统疾病应当换用其他

在该系统中较安全的药物。见表 2。

2.3 5 种 BPS 的 ADR 信号强度检测结果

对 5 种 BPS 的 ADR 进行分析, 排除与药物无

表 2 5 种 BPS ADR 信号数及累及系统器官构成比

Tab. 2 Number of 5 BPS ADR signals and the composition ratio of the accumulative system organs

SOC	阿仑膦酸钠			唑来膦酸			利塞膦酸			帕米膦酸			伊班膦酸		
	信号 个数	不良事件		信号 个数	不良事件		信号 个数	不良事件		信号个 数	不良事件		信号 个数	不良事件	
		例数	构成比/ %		例数	构成比/ %									
代谢及营养类疾病	52	1 985	3.08	52	2 505	4.26	25	495	3.82	35	631	5.10	19	663	7.47
耳及迷路类疾病	29	957	1.49	8	261	0.44	15	209	1.61	5	74	0.60	6	119	1.34
肝胆系统疾病	10	249	0.39	8	270	0.46	10	173	1.33	8	132	1.07	-	-	-
感染及侵袭类	28	3 149	4.89	16	2 726	4.64	15	195	1.50	8	560	4.52	8	146	1.65
呼吸系统及胸及纵膈疾病	80	3 173	4.93	29	935	1.59	53	1 583	12.21	32	776	6.27	13	553	6.23
肌肉骨骼系统	191	22 447	34.88	147	21 915	37.27	138	2 005	15.47	79	3 512	28.37	119	3 080	34.71
精神病类	22	3 810	5.92	6	778	1.32	9	181	1.40	9	991	8.00	5	69	0.78
免疫系统疾病	16	320	0.50	4	44	0.07	8	287	2.21	-	-	-	1	16	0.18
内分泌系统疾病	24	935	1.45	10	158	0.27	14	517	3.99	8	67	0.54	6	603	6.80
皮肤及皮下组织类疾病	65	1 584	2.46	46	1 239	2.11	31	933	7.20	27	381	3.08	13	140	1.58
全身性疾病及给药部位各种反应	33	868	1.35	28	10 479	17.82	30	899	6.94	16	562	4.54	19	325	3.66
神经系统疾病	43	1 541	2.39	37	852	1.45	34	578	4.46	28	406	3.28	12	259	2.92
肾脏及泌尿系统	55	2 447	3.80	46	1 760	2.99	22	267	2.06	27	466	3.76	9	180	2.03
生殖系统及乳腺疾病	25	307	0.48	11	73	0.12	9	79	0.61	5	33	0.27	6	36	0.41
胃肠系统疾病	187	12 792	19.88	104	7 801	13.27	103	1 709	13.19	70	1 822	14.72	96	2 299	25.91
心脏器官病症	57	2 515	3.91	22	525	0.89	20	258	1.99	27	542	4.38	4	31	0.35
血管与淋巴管类疾病	55	1 722	2.68	30	1 829	3.11	30	688	5.31	22	366	2.96	15	192	2.16
血液及淋巴系统疾病	46	1 924	2.99	70	3 757	6.39	34	1 349	10.41	30	762	6.15	4	55	0.62
眼器官疾病	54	1 624	2.52	35	891	1.52	38	556	4.29	20	298	2.41	6	107	1.21
合计	1 072	64 349	100	709	58 798	100	638	12 961	100	456	12 381	100	361	8 873	100

关的信号,得到 5 种 BPS 信号强度排序前 20 见表 3。将筛选出 BPS ADR 信号按 PRR 值 95%CI(ROR) 降序排列,其中,帕米膦酸 ADR 信号中信号强度前 10 位依次是牙龈水肿、外周水肿、血肌酐异常、肌肉萎缩症、椎间盘退变、急性胆囊炎、骨坏死、牙龈溃疡、肺气肿、主动脉瓣关闭不全。阿仑膦酸 ADR 信号中信号强度前 10 位依次是牙齿缺失、红斑、骨折延迟愈合、坏死性溃疡性牙周炎、低磷酸酯酶症、骨硬化病、牙坏死、腹部杂音、成骨不全症、牙周病。利塞膦酸 ADR 信号中信号强度前 10 位分别是关节痛、跌倒、肢体疼痛、背痛、肌痛、发热、上腹痛、骨痛、胸痛、步态障碍。伊班膦酸 ADR 信号中信号强度前 10 位包括关节痛、非典型股骨骨折、肢体疼痛、背痛、腹泻、肌痛、骨痛、消化不良、流感样症状、跌倒。唑来膦酸 ADR 信号中信号强度前 10 位依次是齿瘘、急性期反应、下巴麻痹综合征、颌骨坏死、骨质溶解、骨坏死、

骨硬化、偏头痛、牙齿脱落、颌脓肿。

3 讨论

3.1 ADR 报告基本情况分析

本次研究共纳入 5 种 BPS 的 ADR 报告进行研究,由于上报的 BPS ADR 给药途径包括口服及静脉注射,无法单独进行研究,因此本研究并未进行给药途径分类。在性别方面,5 种 BPS 中阿仑膦酸和唑来膦酸呈现出女性药品不良事件发生比例多于男性的现象,而帕米膦酸、利塞膦酸和伊班膦酸则是男性比例多于女性,与既往研究中女性比例高于男性不一致^[8]。本次研究纳入的报告年龄 < 18 岁的均 < 2%,这可能与 BPS 说明书中提到不推荐用于儿童有关。BPS 用于恶性肿瘤骨转移患者,因此研究对比结果均不包括各种肿瘤疾病。

3.2 BPS ADR 信号累及系统、器官及频数分析

BPS 说明书中提到的不良反应累及系统、器官主要包括肌肉骨骼系统、消化系统、肾脏和泌尿

表3 5种BPS信号强度前20
Tab.3 Top 20 signal intensity of the five BPS

利塞膦酸					伊班膦酸					阿仑膦酸				
不良反应 首选术语	PRR	ROR 95%CI 低限	频数	说明书存 在情况	不良反应 首选术语	PRR	ROR 95%CI 低限	频数	说明书 存在情况	不良反应 首选术语	PRR	ROR 95%CI 低限	频数	说明书存 在情况
关节痛	2 648.986	550.575	7	是	关节痛	124.93	117.381	579	是	牙齿缺失	587.059	389.928	85	否
跌倒	353.198	144.071	7	否	非典型股骨 骨折	94.646	27.201	3	否	红斑	499.576	129.202	7	是
肢体疼痛	302.741	117.504	6	否	肢体疼痛	88.336	25.575	3	是	骨折延迟愈合	265.555	211.413	160	否
背痛	240.817	102.917	7	否	背痛	84.938	57.541	30	是	坏死性溃疡性 牙周炎	214.104	43.214	3	否
肌痛	225.6	151.422	31	否	腹泻	82.815	24.132	3	是	低磷酸酯酶症	196.262	86.619	11	否
发热	191.493	118.822	21	是	肌痛	71.454	65.001	353	是	骨硬化病	119.898	62.343	14	否
上腹痛	189.213	53.401	3	是	骨痛	67.951	41.400	18	是	牙坏死	112.031	78.193	45	否
骨痛	178.083	126.588	40	否	消化不良	60.699	49.145	94	是	腹部杂音	107.052	32.237	4	否
胸痛	178.083	59.934	4	否	流感样症状	60.229	18.028	3	是	成骨不全症	106.46	82.854	90	否
步态障碍	137.61	47.430	4	否	跌倒	57.61	31.582	12	否	牙周病	97.237	83.126	388	否
返流性疾病	112.864	90.489	85	否	胸痛	54.641	30.008	12	否	骨痂过多	95.978	49.908	13	否
颌骨坏死	103.207	30.894	3	否	肌肉痉挛	46.761	47.595	1 385	否	髋股关节痛综 合征	90.832	66.534	56	是
肌肉痉挛	102.277	40.208	5	否	骨软化症	47.749	17.021	4	否	牙槽骨炎	90.832	63.372	42	否
咳嗽	96.327	61.261	21	否	上腹部痛	46.987	18.691	5	是	口腔感染	87.065	78.487	416	否
腹部不适	90.822	27.425	3	是	颌骨坏死	46.664	34.144	43	是	结肠黑变病	75.566	39.139	12	否
发冷	83.881	75.510	262	否	骨坏死	45.776	32.684	37	否	齿槽畸形	75.566	39.139	12	否
骨坏死	84.683	50.569	16	否	下颚疼痛	45.517	30.663	27	否	骨代谢紊乱	74.342	47.191	25	否
外周水肿	84.095	29.938	4	否	情感抑郁	44.727	26.762	16	否	非典型骨折	72.277	53.002	53	否
关节肿胀	81.091	24.656	3	否	返流性疾病	44.168	15.804	4	否	食管憩室炎	71.368	19.322	3	是
流感样症状	68.117	34.456	9	是	吞咽困难	44.168	13.480	3	否	膀胱突出	69.764	51.940	58	否
帕米膦酸					唑来膦酸									
不良反应 首选术语	PRR	ROR 95% CI 低限	频数	说明书存 在情况	不良反应 首选术语	PRR	ROR 95% CI 低限	频数	说明书存 在情况					
牙龈水肿	1 475.780	664.556	9	否	齿癢	136.679	99.522	62	否					
外周水肿	1 016.111	865.687	126	否	急性期反应	128.931	87.589	41	否					
血肌酐异常	922.362	338.266	5	是	下巴麻痹综合征	116.638	43.14	21	否					
肌肉萎缩症	607.674	269.827	7	否	颌骨坏死	93.862	98.888	3483	是					
椎间盘退变	566.288	444.411	66	否	骨质溶解	102.047	86.606	199	否					
急性胆囊炎	571.270	238.657	6	否	骨坏死	88.746	98.042	4920	是					
骨坏死	247.330	424.268	1 446	否	骨硬化	100.450	81.94	132	否					
牙龈溃疡	428.859	259.067	17	否	偏头痛	95.039	41.33	8	是					
肺气肿	410.977	288.367	33	否	牙齿脱落	89.911	87.998	1512	否					
主动脉瓣关闭不全	400.569	249.388	19	否	颌脓肿	84.572	68.837	123	否					
纤维肌痛症	351.376	182.856	10	是	牙龈感染	84.301	70.64	164	否					
血小板减少	342.210	269.576	64	是	眼周炎	67.527	42.696	24	否					
支气管痉挛	325.172	184.012	13	是	牙周炎	56.864	48.133	167	否					
散光	301.180	120.128	5	否	脾钙化	53.459	15.086	3	否					
皮肤损害	280.566	187.506	25	是	角膜内皮炎	50.315	16.931	4	否					
触觉异常	266.808	210.794	64	否	颞肌能障碍	48.436	44.763	552	否					
血碱性磷酸酶升高	266.529	181.176	27	否	牙龈溃疡	48.877	36.607	56	否					
低钙血症	267.109	169.964	20	是	皮肤和软组织感染	47.623	38.516	102	否					
腹痛	251.494	202.289	72	是	特发性眶部炎症	47.519	16.083	4	是					
结膜炎	235.080	119.492	9	是	牙龈侵蚀	47.044	29.665	22	否					

系统、神经系统等,在本研究中均有信号检出,证实了本研究的可靠性。本研究有新信号检出,可能为新发现的药品不良反应或新的常见药品不良反应,有待进一步研究或确证,为说明书完善提供参考。研究显示5种BPS的不良反应该主要累及肌肉骨骼系统,主要表现为骨痛、肌痛、关节痛等,此外,5种BPS均有导致骨坏死或颌骨坏死的报告,且唑来膦酸(22.56%)>帕米膦酸(20.27%)>阿仑膦酸(4.82%)>伊班膦酸(0.46%)>利塞膦酸(0.19%),这提示伊班膦酸和利塞膦酸发生骨坏死或颌骨坏死的发生率可能较低,对于接受牙科治疗,或接受化疗、放疗,使用类固醇皮质激素以及伴随贫血、凝血病、感染等疾病的患者,可选用发生率较低的药物^[9]。有研究表明^[10]唑来膦酸平均(21±10.6)个月可引起颌骨坏死,而帕米膦酸为(38±16.4)个月,颌骨坏死多发生于中老年女性。

在胃肠系统疾病方面,伊班膦酸和阿仑膦酸此系统不良反应占比相对另3种BPS更高,这提示合并有胃肠系统疾病的患者在使用此类药物时唑来膦酸、利塞膦酸和帕米膦酸可能是更安全的选择。5种BPS可能导致返流性疾病、憩室、食管不适等频数和信号强度均较高,说明书未提及,而在说明书中消化不良显示为不常见,但结果显示该ADR频数较高。在呼吸系统及胸及纵膈疾病方面,结果显示利塞膦酸所占比例较高,其次为帕米膦酸、伊班膦酸、阿仑膦酸、唑来膦酸,主要表现为肺不张、咳嗽、呼吸障碍、支气管炎、咽炎、肺气肿等,其中唑来膦酸说明书明确标明唑来膦酸可引起咳嗽、呼吸困难、胸腔积液,伊班膦酸说明书提及可引起咽炎,而其余药品说明书均未提及。在既往研究也未提及呼吸系统不良反应^[11],因此,临床使用BPS过程要注意呼吸系统疾病的预防,尤其是对于有呼吸系统疾病的患者应当更加重视。

在血液及淋巴系统疾病方面,利塞膦酸、唑来膦酸和帕米膦酸发生此系统不良反应占比相对另外2种BPS更高,这提示合并有血液及淋巴系统基础疾病的患者在使用BPS时阿仑膦酸和伊班膦酸可能是更安全的选择。贫血是BPS最常见的血液系统不良反应,频数和信号强度均较高,因此在临床使用BPS过程中要注意贫血性疾病的预防,此外,紫癜、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等发生频数及信号强度均较高,使用

此类药品时还要注意监测患者血常规等变化^[12]。在全身性疾病及给药部位各种反应方面,唑来膦酸中此不良反应比例占比较高,占17.82%,其次为利塞膦酸、帕米膦酸,伊班膦酸和阿仑膦酸比例较低,发热、外周水肿、流感样病例等急性期反应ADR在说明书中有提及,有研究表明^[13]静脉输注BPS的24~72h内出现的急性期反应,表现为低烧、肌肉和关节的疼痛以及淋巴细胞减少,使用退烧药物可以改善症状并降低复发概率。而寒冷、注射部位疼痛、烧灼感、肿胀等说明书中表明为不常见,但研究显示此类不良反应频数仍较高。

在肾脏及泌尿系统疾病方面,5种BPS发生此系统不良反应的占比相差不大,其中最严重的为急性肾衰竭,仅伊班膦酸钠未检测出肾衰竭信号,美国临床肿瘤学会^[14]也建议帕米膦酸盐静脉输注时间应控制在2h,以避免肾损害。同时对患有肾功能不全的骨质疏松患者应慎重选用静脉注射类BPS治疗。在眼器官疾病方面,结膜炎、干眼、眼痛、视力障碍、白内障等频数及信号强度均较高,眼眶周围水肿、眶周水肿、巩膜炎等说明书仅提及“眼色素层炎,巩膜外层炎”且频率为“非常罕见”,这与本次研究获得的数据不符。虽然未能获得使用人群的数据无法计算不良反应发生率,但是大数据仍能提示BPS在眼部疾病的不良反应应当引起注意。

此外,BPS还在内分泌系统疾病、代谢及营养疾病、神经系统疾病、精神疾病等方面均有较多报告,合并有以上几个系统疾病的患者在治疗过程中应密切监测症状、体征。

3.3 研究方法的局限性

本研究尚具有一定的局限性,如未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。此外,统计的FAERS数据库ADR报告存在低报漏报、内容不完整等情况^[15],可能导致结果偏倚;同时,PRR和ROR检测到的ADR信号只能表明药品与ADR信号有统计学关联,仅具提示作用,明确的因果关系还需要进一步研究和评估。

综上所述,本次研究对FAERS数据库2004—2020年BPSADR报告进行分析,利用比例失衡法中ROR法和PRR法对BPS不良事件数据挖掘,数据与说明书较一致,证明本研究的可靠性,为临床安全用药提供参考。5种BPS的主要ADR具

有一定的差异性。本次研究的结果可促进 BPS 类药物警戒信号的深入研究, 有利于临床合理用药, 提高 BPS 的安全性。

REFERENCES

- [1] QIU M L, XIE Y, WANG X H, et al. Practice guideline for patients with osteoporosis[J]. *Chin J Intern Med*, 2020, 59(12): 953-959.
- [2] XIA W B. Application of bisphosphonates in osteoporosis: Retrospection over 20 years in China[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*(中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志), 2018, 11(6): 521-531.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 661-665.
- [4] 黄诚, 王诗尧, 翁习生. 双膦酸盐类药物在临床应用中的进展[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(1): 39-42.
- [5] TIEU C, BREDER C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [6] ZHENG S F, ZHONG S L. Excavation and evaluation of ADR signals of SGLT2 inhibitors[J]. *China Pharm*(中国药房), 2021, 32(8): 986-990.
- [7] YI H, LEE J H, SHIN J Y. Signal detection for cardiovascular adverse events of DPP-4 inhibitors using the Korea adverse event reporting system database, 2008-2016[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(2): 200-207.
- [8] VARGAS-FRANCO J W, CASTANEDA B, RÉDINÍ F, et al. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do?[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5696-5715.
- [9] LI M Y, WANG S Y. Mechanism and risk assessment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Stomatology*(口腔医学), 2017, 37(9): 849-853.
- [10] LIANG J M, XING S W, LIU L L, et al. A case report of jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate and literature review[J]. *Chin J Drug Appl Monit*(中国药物应用与监测), 2020, 17(2): 133-135.
- [11] YU B L, LI Y K. The adverse effects of bisphosphonates application[J]. *Chin J Osteop*(中国骨质疏松杂志), 2011, 17(1): 80-85.
- [12] 吴一峰, 王朋, 曹璐娟. 唑来膦酸注射液致弥漫性血管内凝血、急性肾衰竭死亡 1 例[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(4): 246, 254.
- [13] MILLER P D, MCCLUNG M R, MACOVEI L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(8): 1315-1322.
- [14] DE LEMOS M L, TAYLOR S C, BARNETT J B, et al. Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: Comparison between clinical trials and population-based database[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2006, 12(4): 193-199.
- [15] ALOMAR M, TAWFIQ A M, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: Current status, challenges and the future[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020(11): Doi: 10.1177/2042098620938595.

收稿日期: 2021-12-15
(本文责编: 沈倩)