

中图分类号: R969.3; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0115-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.027



基于 FAERS 的阿片类药物便秘不良事件数据挖掘*

周 磊, 朱炜炜, 李 里, 杜晓艳, 吴 斌[△]

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 促进阿片类药物的临床合理使用。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)2004年至2022年阿片类药物(11个)的药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法(ROR)和信息组件(IC)法进行数据分析。结果 共纳入400986例以阿片类药物为首要怀疑药物的报告,其中便秘事件6045例。2004年至2022年,阿片类药物ADE报告及便秘事件报告数量均呈上升趋势;阿片类药物引起的便秘以北美洲患者(71.65%)及非健康专家(57.44%)报告为主。报告数量排名前5的阿片类药物分别为羟考酮(2394例)、芬太尼(895例)、丁丙诺啡(846例)、吗啡(791例)、曲马多(596例),累计占比超90%;共8个药品生成信号,其中羟考酮[ROR=1.54,95%CI(1.48,1.61)]、芬太尼[ROR=1.33,95%CI(1.24,1.42)]、丁丙诺啡[ROR=1.32,95%CI(1.23,1.41)]、吗啡[ROR=2.27,95%CI(2.11,2.44)]、曲马多[ROR=2.03,95%CI(1.87,2.20)]与便秘存在明显关联;随着患者年龄增大,ADE信号强度增加。便秘病例阿片类药物以口服(羟考酮、吗啡、曲马多)和经(透)皮给药(芬太尼、丁丙诺啡)为主。结论 阿片类药物的使用与便秘存在相关性,临床应加强监测长期使用该类药物的老年患者的相关胃肠道功能,保障患者的用药安全,同时进一步提高药学服务质量。

关键词:阿片类药物;便秘;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;数据挖掘

*基金项目:国家重点研发计划课题[2020YFC2008302]。

第一作者:周磊,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)sword627520@163.com。

[△]通信作者:吴斌,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学、信息药学与医院药学,(电子信箱)binw83@hotmail.com。

发高级别脑胶质瘤疗效分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(6):611-613.

[3] 许礼平,李玉蓉,唐心宇,等. 安罗替尼联合替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(4):464-468.

[4] PRZYBYLowski CJ, HERVEY - JUMPER SL, SANAI N. Surgical strategy for insular glioma[J]. J Neurooncol,2021,151(3):491-497.

[5] YANG S, WANG J, LI X, et al. Gamma knife radiosurgery for trigeminal schwannomas: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci,2022,101:67-79.

[6] 刘 龙,李文斌,杨彩霞,等. 替莫唑胺胶囊在中国高级别胶质瘤患者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(9):858-860.

[7] GALLITTO M, SAVACOOl M, LEE A, et al. Feasibility of fractionated gamma knife radiosurgery in the management of newly diagnosed Glioblastoma[J]. BMC Cancer,2022,22(1):1095.

[8] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志,2016,96(7):485-509.

[9] 陶真宁,孙 颖,张海波,等. 伽玛刀立体定向放射治疗复发高级别脑胶质瘤疗效分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(6):611-613.

[10] ZHEN J, WEN L, LAI M, et al. Whole brain radiotherapy (WBRT) for leptomeningeal metastasis from NSCLC in the era of targeted therapy: a retrospective study [J]. Radiat Oncol,2020,15(1):185.

[11] 全黎莉,宋海斌,宋丽良. 贝伐单抗与阿帕替尼分别联合替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤的近期及远期疗效分析[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(23):11-15.

[12] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志,2019,35(3):217-239.

[13] 张闪闪,赵紫楠,高峰,等. 替莫唑胺临床应用进展[J]. 中国药业,2022,31(21):1-6.

[14] TOMAR MS, KUMAR A, SRIVASTAVA C, et al. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2021,1876(2):188616.

[15] 卫润斐,梁洪磊,曹付强,等. 立体定向放射治疗联合替莫唑胺治疗复发性脑胶质瘤的疗效[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13):2261-2265.

[16] 王计虎,王 政,范文勇,等. 基于数据库数据分析脑胶质瘤组织中 FN1 基因的表达变化及其预后预测效能[J]. 山东医药,2022,62(27):41-45.

[17] 徐 龙,汪圣毅,张 震. 直肠癌肿瘤直径影响因素的广义相加模型分析[J]. 安徽医科大学学报,2022,57(9):1494-1498.

[18] 陈 姚,张万广,陈孝平,等. 一项构建 BCLC 0~A 期肝癌病人 R0 切除术后肝内早期复发风险预测列线图的回溯性研究[J]. 腹部外科,2021,34(6):447-452.

[19] 张海军,曹培超,闫 妍,等. 显微镜下全切或次全切术在脑胶质瘤患者中的应用价值[J]. 癌症进展,2021,19(22):2315-2317.

[20] 张文静,郝志英,贾俊婷. 多西他赛与紫杉醇药品不良反应真实世界数据及危险因素比较[J]. 中国药业,2022,31(10):60-64.

(收稿日期:2023-07-26;修回日期:2024-06-19)

Data Mining of Opioids – Induced Constipation Adverse Events Based on FAERS

ZHOU Lei, ZHU Weiwei, LI Li, DU Xiaoyan, WU Bin

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To promote the rational clinical use of opioids. **Methods** The drug adverse event (ADE) reports of 11 opioids in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2004 to 2022 were extracted, and the reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) methods were used for data analysis. **Results** A total of 400 986 cases of reports with opioids as the primary suspected drug were included, including 6 045 cases of constipation events. The quantity of opioids – induced ADE reports and opioids – induced constipation (OIC) events showed an upward trend from 2004 to 2022. The cases of OIC were mainly from the North America (71.65%), and 57.44% were reported by non – health experts. The top five opioids with more reports were oxycodone (2 394 cases), fentanyl (895 cases), buprenorphine (846 cases), morphine (791 cases) and tramadol (596 cases), accounting for over 90% cumulatively. Eight drugs generated signals, among which oxycodone [$ROR = 1.54, 95\%CI (1.48, 1.61)$], fentanyl [$ROR = 1.33, 95\%CI (1.24, 1.42)$], buprenorphine [$ROR = 1.32, 95\%CI (1.23, 1.41)$], morphine [$ROR = 2.27, 95\%CI (2.11, 2.44)$] and tramadol [$ROR = 2.03, 95\%CI (1.87, 2.20)$] were significantly associated with constipation; and the ADE signal intensity increased with age. Oral (oxycodone, morphine, tramadol) and transdermal (fentanyl, buprenorphine) were the main routes of administration in constipation cases. **Conclusion** There is a correlation between the use of opioids and constipation. We should strengthen monitoring of the gastrointestinal function of elderly patients using opioids for a long time to ensure their medication safety, and improve the quality of pharmaceutical care.

Key words: opioids; constipation; FDA Adverse Event Reporting System; data mining

阿片类药物主要通过激动体内的 μ 受体,使神经细胞膜超极化来减少痛觉通路的激活和传导。因缓解疼痛疗效确切、易于滴定、稳定性好,广泛用于各类病理性疼痛,如三叉神经痛、腰背痛、骨关节炎性疼痛等^[1-2],已被世界卫生组织(WHO)推荐为缓解癌性疼痛的基础用药。临床常用该类物质包括羟考酮、芬太尼、吗啡、曲马多等^[3-4]。但长期反复使用易使患者的神经系统产生适应性改变,出现嗜睡、幻觉、谵妄,部分甚至出现呼吸抑制、认知障碍等不良反应^[5-6]。阿片类药物通过作用于胃肠道中的 μ 受体,可导致便秘、腹部不适、口干、恶心、呕吐等不良反应^[7-8],其中便秘较常见。药品不良事件(ADE)大多可在出现数天后消失,但胃肠道功能障碍可在阿片类药物治疗期间持续存在^[9],并可进一步影响其他药物的吸收利用。研究表明,使用阿片类药物后慢性非癌痛患者胃肠道功能障碍发生率为41%,而癌痛患者接近94%,其中阿片类药物引起的便秘(OIC)占51%~87%^[10-12]。OIC具有复杂的病理生理过程,可能涉及肠推进和蠕动障碍、肠黏膜分泌抑制、肠液吸收增强、肛门括约肌功能损害等。OIC致排便模式和排便习惯的改变,会使患者经历严重的生理性及心理性痛苦,降低工作效率和生活质量,部分癌症患者甚至将OIC视为严重的生理性痛苦^[13]。在此,基于美国食品和药物管理局不良反应报告系统(FAERS)挖掘OIC信号,从年龄、给药途径、地域差异等方面分析阿片类药物相关胃肠道功能障碍发生特点,拟进一步为OIC的临床管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与筛选

提取FAERS 2004年至2022年阿片类药物的ADE报告。选取个人信息记录(DEMO)、药物使用记录(DRUG)和ADE记录(REAC)数据表进行后续数据分析。

1.2 数据清洗

将源FAERS数据按照官方相关说明去除重复项和缺失项,采用MedEx软件对药品名称进行标准化处理^[14],建立可用的本地FAERS。

1.3 目标药品及目标 ADE 报告提取

选择WHO药品解剖学、治疗学及化学(WHO ATC)分类系统中N02AA项下阿片类药物羟考酮(oxycodone)、芬太尼(fentanyl)、丁丙诺啡(buprenorphine)、吗啡(morphine)、曲马多(tramadol)、二氢吗啡酮(hydromorphone)、他喷他多(oxymorphone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、阿片(opioids)、双氢可待因(dihydrocodeine)和布托啡诺(butorphanol),且剔除初始病理状态含便秘报告。

1.4 数据处理

采用Excel 2016、GraphPad Prism 9和SPSS 24.0软件进行统计学分析。采用报告比值比(ROR)法和信息组件(IC)法来进行数据分析^[15]。比例失衡法四格表见表1。同时满足2种算法的信号生成条件时判断为可疑信号,计算公式及信号生成条件见表2。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

筛选流程及结果见图1(便秘组病例为纳入病例与REAC数据表匹配得到)。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 ROR法及IC法计算公式和信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of ROR and IC methods

方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE}$	$a \geq 3$, 且95%CI下限 > 1
IC法	$IC = \log_2\left(\frac{ad}{bc}\right)$ $CI = e^{IC \pm 1.96SE}$	IC 95%CI 下限 > 0

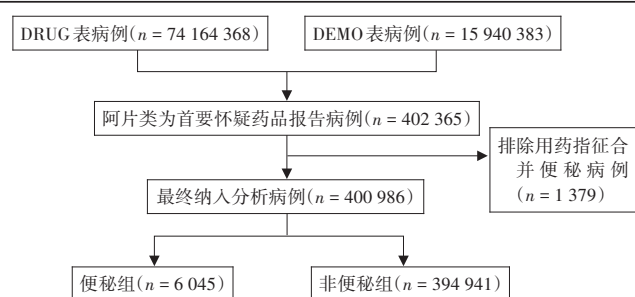


图1 阿片类药物相关不良事件报告病例筛选流程

Fig. 1 Case screening of opioids - induced ADE reports

2004年至2022年阿片类药物ADE报告数量总体呈上升趋势,便秘事件报告数量也随之上升,但后者的构成比相对稳定(1%~3%)。详见图2。OIC病例以北美洲、非健康专家报告为主。详见表3。

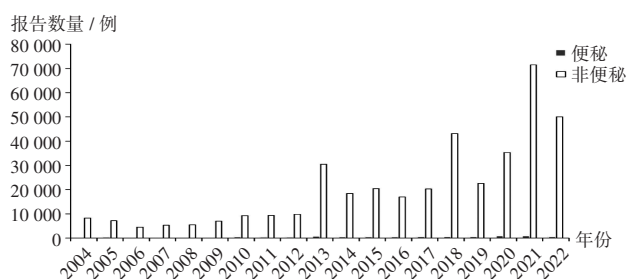


图2 阿片类药物不良事件年度报告情况

Fig. 2 Annual reports of opioids - induced ADEs

2.2 药品报告数及信号检测结果

11个阿片类药物中OIC报告数量排名前5的药品累计占比超90%,共8个药品生成信号,详见表4(仅统计 $a \geq 3$ 的药物及病例)。年龄分层分析结果显示见图3,可见,随着患者年龄增长,信号强度逐渐增加。

2.3 给药途径

OIC报告数量排名前5的阿片类药物中,羟考酮(1781例,74.39%),吗啡(393例,49.68%),曲马多(321例,53.86%)以口服给药为主,芬太尼(716例,80.00%)和

表3 阿片类药物不良事件报告基本信息

Tab. 3 Basic information of opioids - induced ADE reports

项目	OIC组(<i>n</i> = 6 045)		非OIC组(<i>n</i> = 394 941)		
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
患者性别	男	2 766	45.76	167 699	42.46
	女	2 901	47.99	170 377	43.14
	未知	378	6.25	56 865	14.40
患者年龄段	< 65岁	2 144	35.47	109 179	27.64
	65~74岁	617	10.21	15 995	4.05
	75~84岁	432	7.15	10 527	2.67
	≥ 85岁	177	2.93	5 151	1.30
报告者职业	健康专家	2 313	38.26	128 089	32.43
	非健康专家	3 472	57.44	256 540	64.96
	未知	260	4.30	10 312	2.61
报告来源	北美洲	4 331	71.65	331 891	84.04
	欧洲	931	15.40	34 162	8.65
	亚洲	407	6.73	10 660	2.70
	大洋洲	56	0.93	2 897	0.73
	南美洲	15	0.25	578	0.15
	非洲	9	0.15	350	0.09
	未知	296	4.90	14 403	3.65

表4 OIC事件信号检测结果

Tab. 4 Signal detection for OIC events

药物名称	便秘病例[例(%)]	ROR(95%CI)	IC(95%CI)	P值
羟考酮	2 394(1.51)	1.54(1.48, 1.61)	0.61(0.47, 0.74)	< 0.001
芬太尼	895(1.31)	1.33(1.24, 1.42)	0.40(0.18, 0.62)	< 0.001
丁丙诺啡	846(1.30)	1.32(1.23, 1.41)	0.39(0.16, 0.61)	< 0.001
吗啡	791(2.22)	2.27(2.11, 2.44)	1.16(0.92, 1.39)	< 0.001
曲马多	596(1.99)	2.03(1.87, 2.20)	1.00(0.73, 1.27)	< 0.001
二氢吗啡酮	298(2.13)	2.18(1.94, 2.44)	1.10(0.72, 1.48)	< 0.001
他喷他多	122(2.30)	2.36(1.97, 2.82)	1.22(0.61, 1.79)	< 0.001
羟吗啡酮	78(0.40)	0.40(0.32, 0.50)	-1.31(-2.03, -0.57)	< 0.001
阿片	12(23.08)	29.97(15.72, 57.13)	4.54(1.08, 5.11)	< 0.001
双氢可待因	7(6.03)	6.41(2.99, 13.78)	2.61(-0.49, 4.27)	< 0.001
布托啡诺	4(0.26)	0.26(0.10, 0.69)	-1.93(-4.62, 1.22)	0.007

丁丙诺啡(532例,62.88%)以经(透)皮给药为主。

3 讨论

3.1 报告病例信息

本研究中,2004年至2022年阿片类药物ADE年度报告数量总体呈上升趋势,2013年出现峰值,可能与之前欧美地区阿片类药物的成瘾性滥用有关,故2013年至2014年因阿片类药物过量使用导致死亡人数骤增^[16]。本研究中OIC事件构成比约1.51%,与阿片类药物不良反应回顾性研究分析的9.36%存在明显差异^[17]。一方面可能是因FAERS作为自发式呈报系统,

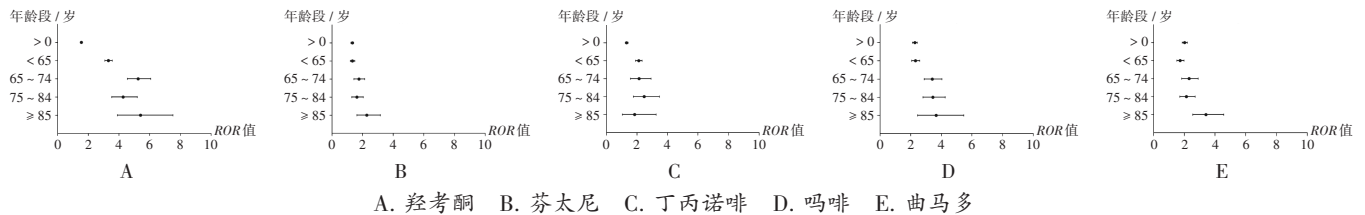


图3 OIC事件年龄分层分析

A. Oxycodone B. Fentanyl C. Buprenorphine D. Morphine E. Tramadol

Fig. 3 Age - stratified analysis of OIC events

部分患者报道的为轻中度便秘事件,另一方面可能与患者生活地域和药品使用构成方式存在差异有关。

本研究结果(根据信息齐全病例数得出)显示,65岁及以上患者OIC构成比偏高(36.38%),与隆清娥等^[17]的报道基本一致。因此,临床应加强老年(≥ 65 岁)患者长期使用阿片类药物过程中的胃肠道功能监测,减低额外的生理性及心理性负担,提高镇痛患者的生活质量。

3.2 阿片类药物与便秘事件

阿片类药物作用的受体分布于整个胃肠道,包括 μ 受体、 δ 受体和 κ 受体。动物实验研究表明, μ 受体和 κ 受体在胃和结肠末端分布最多^[3-4,12],而临床试验对阿片类药物不同受体及其亚类的研究尚不充分。但受体效应仍被认为是胃肠道反应中的重要因素,其中阿片类受体介导的便秘事件症状主要有抑制胃肠道的分泌和吸收,增加肛门括约肌的收缩,引起食道和胆囊运动障碍,增加胃张力,以及延迟胃排空、口-盲肠和结肠运输的时间,症状严重时甚至会继发肛裂、肛出血。

本研究结果显示,产生OIC信号的8个阿片类药物报告数量、信号强度、给药途径均存在差异。因此,在使用不同的阿片类药物或改变药物的给药途径时,均应关注患者的胃肠道功能变化情况,尤其是老年患者。当出现OIC事件时给予适时的生活饮食调整、药物调整或相应的药物治疗^[12]。

3.3 局限性

首先,FAERS作为自发式呈报系统,不可避免地出现漏报、少报、信息不完整等情况;其次,便秘为常见药品不良反应,不排除使用阿片类药物的患者因治疗需求更高,导致轻中度便秘事件并未报告,进一步加剧漏报风险;最后,纳入分析报告病例数多为欧美地区人群,亚洲人群相对较少,故研究结果可能与我国实情存在一定差异。

3.4 小结

综上所述,多数阿片类药物(包括羟考酮、芬太尼、丁丙诺啡、吗啡、曲马多、二氢吗啡酮、他喷他多和阿片)均与便秘存在明显关联,且其发生率与年龄呈正相

关,临床应加强监测长期使用该类药物老年患者的相关胃肠道功能,保障患者的用药安全,同时进一步提高药学服务质量。

参考文献

- [1] 符丹丽,陈培丰. 中医药治疗阿片类药物相关性便秘研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2018,28(1):75-77.
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability - adjusted life - years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12):1749-1768.
- [3] 徐美玲,向光芳,冯兵,等. 阿片类药物相关性便秘的治疗药物研究进展[J]. 华西药学杂志,2020,35(4):458-462.
- [4] GALLIGAN JJ, STERNINI C. Insights into the role of opioid receptors in the GI tract: experimental evidence and therapeutic relevance[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 239:363-378.
- [5] 何鑫,李轶聪,曾凡荣. 抑制吗啡耐受的天然药物及其作用机制的研究进展[J]. 华西药学杂志,2018,32(4):425-428.
- [6] SCHWENK ES, GRANT AE, TORJMAN MC, et al. The efficacy of peripheral opioid antagonists in opioid - induced constipation and postoperative ileus: A systematic review of the literature[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(6):767-777.
- [7] 王玥,蒋葵. 阿片类药物引起的便秘病理机制及治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(16):852-857.
- [8] SARRIÓ RG, CALSINA - BERNÀ A, GARCÍA AG, et al. Delphi consensus on strategies in the management of opioid - induced constipation in cancer patients[J]. BMC Palliat Care, 2021, 20(1):1.
- [9] ALMOUAAALAMY N. Opioid - Induced Constipation in Advanced Cancer Patients[J]. Cureus, 2021, 13(4):e14386.
- [10] MESÍA V, ECHABURU J, GÓMEZ J, et al. Opioid - induced constipation in oncological patients: new strategies of management[J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(12):91.
- [11] PORTA - SALES J, NABAL - VICUNA M, VALLANO A, et al. Have we improved pain control in cancer patients? A multicenter study of ambulatory and hospitalized cancer patients[J]. J Palliat Med, 2015, 18(11):923-932.
- [12] FARMER AD, DREWES AM, CHIARIONI G, et al. Pathophysiology and management of opioid - induced constipation: European expert consensus statement[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(1):7-20.