

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0105-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.024



基于 FAERS 的四环素类药物致急性胰腺炎药品不良事件信号挖掘与分析*

郎晓琴¹, 罗宇飞², 谷文睿¹, 徐佳强^{3△}, 枉前¹

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038; 2. 重庆工程学院大数据与人工智能学院, 重庆 400038; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 为临床安全使用四环素类药物提供参考。方法 收集美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)2004年1月至2023年3月上报的5种四环素类药物相关急性胰腺炎(AP)的报告。采用报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)进行数据挖掘。利用国际医学用语词典(23.0版)药品不良事件术语集中的首选语(PT)进行分类统计。结果 共筛选出以5种四环素类药物为可疑药物的AP报告373份,其中替加环素130份,多西环素216份,米诺环素27份,奥马环素、四环素均0份。替加环素、多西环素与AP均有统计学相关性,其中以替加环素[ROR = 15.62, 95%CI(13.08, 18.64), PRR = 14.77]信号最强,米诺环素未检测到与AP相关的阳性信号。AP相关报告中,替加环素及多西环素女性患者占比更高。替加环素导致AP的中位发病年龄为54(5~91)岁,以31~55岁(23.08%)年龄段高发;多西环素发病中位年龄为58(16~91)岁,以≥70岁(25.92%)占比较大。替加环素及多西环素高发时间段均为0~10 d,中位发病时间分别为7(0~246)d、11(1~484)d,以替加环素使用者死亡率(14.61%)更高。结论 替加环素与多西环素均有发生AP的风险,与AP相关病例中女性均多于男性,31~55岁为替加环素导致AP的高发病年龄段,使用多西环素患者中年龄≥70岁者占比较高,0~10 d为替加环素及多西环素高发时间段。建议临床针对两药导致AP的不同特点进行个体化监护,以提高临床治疗安全性。

关键词:四环素类药物;急性胰腺炎;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;信号挖掘;报告比值比法;比例报告比法

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Events of Acute Pancreatitis Induced by Tetracyclines Based on FAERS

LANG Xiaojin¹, LUO Yufei², GU Wenrui¹, XU Jiaqiang³, WANG Qian¹

(1. Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. School of Big Data and Artificial Intelligence, Chongqing Institute of Engineering, Chongqing, China 400038; 3. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of tetracyclines in clinical practice. **Methods** The acute pancreatitis (AP) reports related to five tetracyclines reported from January 2004 to March 2023 in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) were collected. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used for data mining. The preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 23.0) was used for classification and statistics. **Results** A total of 373 AP reports with five tetracyclines as the suspected drugs were screened, including 130 of tigecycline, 216 of doxycycline, 27 of minocycline, and 0 of omacycline and tetracycline. Both tigecycline and doxycycline were significantly correlated with AP, with tigecycline [ROR = 15.62, 95%CI (13.08, 18.64), PRR = 14.77] showing the strongest signal, and no positive signal related to AP was detected for minocycline. In the AP-related reports, the proportions of female patients involved in tigecycline and doxycycline were higher. The median onset age of AP induced by tigecycline was 54 (5 - 91)

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号];重庆市教育委员会科学技术研究基金[KJQN202101908]。

第一作者:郎晓琴,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)350073189@qq.com。

△通信作者:徐佳强,男,博士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)jiaqiang_xu@hust.edu.cn。

Nonclinical Characterization of the HIF - Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat, a Novel Treatment for Anemia of Chronic Kidney Disease [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2020, 374(2): 342 - 353.

[15] 谢治卿,黄佑芳,刘 铎. 转铁蛋白饱和度对持续性血液透析肾性贫血改善的影响[J]. 中国药业,2017,26(7):62 - 64.

[16] HWANG S, NGUYEN AD, JO Y, et al. Hypoxia - inducible factor 1α activates insulin - induced gene 2 (Insig - 2) transcription for degradation of 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl (HMG) - CoA reductase in the liver [J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(22): 9382 - 9393.

[17] HU Z, TAO H, SHI A, et al. The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2020, 20(4): 411 - 418.

[18] 丘美兰,陈勇平. 罗沙司他治疗腹膜透析患者贫血的疗效及经济学评价[J]. 中国血液净化,2022,21(12):876 - 880.

[19] 陈 晨,刘烽晗,吴 斌,等. 真实世界研究对临床药师的挑战与机遇[J]. 中国药业,2022,31(4):8 - 11.

(收稿日期:2024-04-19;修回日期:2024-11-07)

years, with the peak age of onset of 31 - 55 years (23.08%); the median onset age of AP induced by doxycycline was 58 (16 - 91) years, mainly ≥ 70 years (25.92%). The peaktime of onset of tigecycline and doxycycline was both 0 - 10 d, with median onset time of 7 (0 - 246) d and 11 (1 - 484) d, respectively; the mortality rate of patients using tigecycline was higher (14.61%). **Conclusion** Both tigecycline and doxycycline had a risk inducing AP, with more females than males in related cases; 31 to 55 years was the peak age of AP onset induced by tigecycline, and the proportion of patients aged ≥ 70 years using doxycycline was high; 0 - 10 d was the peak time of AP onset induced by tigecycline and doxycycline. It is recommended to provide individualized monitoring based on the different characteristics of AP induced by the above two drugs in clinical practice to improve the safety of clinical treatment.

Key words: tetracyclines; acute pancreatitis; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining; reporting odds ratio; proportional reporting ratio

四环素类药物属广谱抗生素,部分该类药因在畜牧养殖业及临床广泛使用导致耐药性增加,临床应用受限,但目前仍有部分药物被广泛用于临床^[1]。随着肺炎支原体对大环内酯类药物耐药率的逐渐升高,多西环素和米诺环素已成为治疗肺炎支原体感染的一线药物^[2];且由于上述两药对痤疮丙酸杆菌敏感且在毛囊的皮脂腺中有较高浓度,因此也是治疗痤疮的首选药物^[3]。替加环素和奥玛环素作为美国食品和药物管理局(FDA)批准的新一代广谱甘氨酸四环素类药物,能克服由细菌外排及核糖体保护所导致的四环素耐药性,对常见致病菌或多重耐药菌保持良好的抗菌活性,已广泛用于多重耐药菌(MDRO,如鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌)、革兰阳性球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、非典型病原体等的治疗^[4]。随着四环素类药物在临床的广泛使用,此类药物相关急性胰腺炎(AP)的报道不断增加^[5-6],FDA亦发布替加环素可能诱发胰腺炎的风险警告。但既往关于四环素类药物导致AP的报道多见于个案或综述^[5-6],此类研究大多样本量小,用其探索四环素类药物与AP相关性、发病规律及临床特征存在诸多局限性,因此迫切需要通过上市后的药物警戒数据进一步了解其毒性特征。本研究中基于FDA不良事件报告系统(FAERS),对目前临床常用的5种四环素类药物的AP风险信号进行挖掘和分析,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据收集

使用 Openvigil 2.1 在线工具^[7]对2004年1月至2023年3月FAERS中相关病例进行回顾性研究,以替加环素、米诺环素、多西环素、奥马环素及四环素作为药物检索词;根据国际医学词典(MedDRA)23.0版的首选语(PT)为依据,以AP相关PT“haemorrhagic necrotic pancreatitis”“pancreatitis acute”“ischaemic pancreatitis”“oedematous pancreatitis”“obstructive pancreatitis”“pancreatitis chronic”“pancreatitis haemorrhagic”“pancreatitis necrotising”“pancreatic abscess”“pancreatitis bacterial”“pancreatitis fungal”“pancreatitis”为不良反应检索词,提

取患者基本信息,包括“ISR”“Case_ID”“Drug name”“Event”“Outcome”“Indication”“Gender”“Reporter country”“Age_in_Report”“Role_Code”“Date received”。

1.2 数据处理

提取原始数据后,根据FDA推荐的方法进行去重处理(具有相同的Case_ID,选择最新的FDA_DT;Case_ID和FDA_DT均相同时,选择较大的ISR)^[8],筛选保留“Role_Code”中主要怀疑(PS)药品和次要怀疑(SS)药品数据。经筛选去重后的数据通过“ISR”搜索原始病例报告,逐一核报告内容,进一步去除重复病例,记录原始病例报告中患者发病时间(EVETN_DT和START_DT之差),剔除其中数据缺失和录入错误(EVETN_DT早于START_DT)信息^[8]。

1.3 数据分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行描述性分析。基于比例失衡测量法四格表,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法对四环素类药物相关AP进行信号挖掘^[9]。公式与评价标准见表1。

表1 ROR及PRR法计算公式与评价标准

PRR methods		
分析方法	计算公式	评价标准
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$ROR 95\%CI$ 下限 > 1 , $N \geq 2$
PRR	$PRR = [a / (a + c)] / [b / (b + d)]$ $\chi^2 = (ad - bc)^2 / (a + b + c + d) / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$, $N \geq 3$

2 结果

2.1 ADE 报告的基本信息及风险信号

基本信息:共收集到ADE报告36 604份,与AP相关报告373份,其中替加环素130份,米诺环素27份,多西环素216份,奥马环素及四环素未见与AP相关报告。自2004年至2023年,四环素类药物相关AP的年度报告数呈波动变化趋势,以2010年报告数量最多(见图1)。报告主要来自美洲(66.22%)、欧洲(21.98%)、亚洲(5.63%)、非洲(0.80%)、大洋洲(0.54%)、未知(4.83%)。

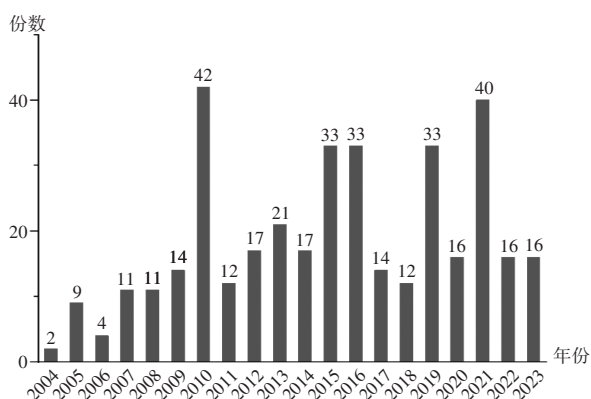


图1 四环素类不良事件年度报告情况

Fig. 1 Annual reports of adverse events induced by tetracyclines

表2 四环素类药物发生AP的信号强度

Tab. 2 Signal intensity of AP induced by tetracyclines

药物	报告数量	ROR值(95%CI)	PRR值(χ^2 值)
替加环素	130	15.62(13.08, 18.64)*	14.77(1 661.55)*
米诺环素	27	0.92(0.63, 1.34)	0.92(0.11)
多西环素	216	2.26(1.97, 2.58)*	2.24(147.60)*

注:*为阳性信号。

Note:* refers to the positive signals.

风险信号:替加环素、多西环素均检测到阳性信号,以替加环素[ROR = 15.62, 95%CI(13.08, 18.64), PRR = 14.77]信号最强,米诺环素未检测到与AP相关阳性信号。四环素、奥马环素均未见AP相关报告。结果见表2。

2.2 临床特征

替加环素相关AP患者(指相关信息齐全患者,下文同)平均年龄为(52.14 ± 21.74)岁,中位年龄为54(5~91)岁,以31~55岁(23.08%)为主;多西环素分别为(56.20 ± 21.18)岁,58(16~91)岁,以≥70岁(25.92%)为主。替加环素主要发生于骨关节感染(7.69%),其次为血液导管相关感染、呼吸系统感染(均6.92%);多西环素主要用于皮肤软组织感染(27.78%),其次为呼吸系统感染(11.57%),再次为骨关节感染(8.80%)。替加环素、多西环素高发时间均为0~10 d,中位发病时间分别为7(0~246)d、11(1~484)d。详见图2。两药ADE临床结局均以住院为主,使用替加环素死亡率高于多西环素(14.61%比1.85%)。详见表3。

3 讨论

3.1 结果分析

本研究中,替加环素与多西环素与AP均存在统计学相关性,米诺环素则未检测到AP相关阳性信号,FAERS中未见四环素及奥玛环素AP相关报道,与目前文献报道的“AP多集中于替加环素及多西环素”的结论相符^[5-6]。目前关于四环素类药物导致AP的发病机制仍未明确,其假设机制主要为高甘油三酯血症、高胆汁浓度、有毒代谢产物^[10-12]。有研究推测,四环素类药物

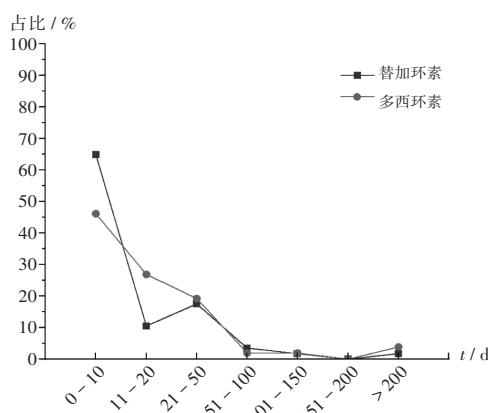


图2 四环素类药物相关AP不良事件发病时间分布

Fig. 2 Distribution of onset time of AP induced by tetracyclines

表3 四环素类药物相关AP的ADE报告患者临床特征[例(%)]

Tab. 3 Clinical characteristics of AP - related ADE reports induced by tetracyclines [case (%)]

临床特征	替加环素	多西环素
性别		
男	44(33.85)	75(34.72)
女	67(51.54)	115(53.24)
未知	19(14.61)	26(12.04)
年龄		
< 18岁	7(5.38)	3(1.39)
18~30岁	7(5.38)	24(11.11)
31~55岁	30(23.08)	54(25.00)
56~69岁	20(15.39)	36(16.67)
≥70岁	17(13.08)	56(25.92)
未知	49(37.69)	43(19.91)
适应证		
骨关节感染	10(7.69)	19(8.80)
呼吸系统感染	9(6.92)	25(11.57)
皮肤软组织感染	8(6.15)	60(27.78)
消化系统感染	3(2.31)	0(0)
盆腹腔感染	4(3.08)	0(0)
血液导管相关感染	9(6.92)	2(0.93)
泌尿系统感染	7(5.39)	11(5.09)
预防感染	1(0.77)	5(2.31)
未知	79(60.77)	94(43.52)
发病时间		
0~10 d	37(28.46)	24(11.11)
11~20 d	6(4.62)	14(6.48)
21~50 d	10(7.69)	10(4.63)
51~100 d	2(1.54)	1(0.46)
101~150 d	1(0.77)	1(0.46)
151~200 d	0(0)	0(0)
> 200 d	1(0.77)	2(0.93)
未知	73(56.15)	164(75.93)
结局		
死亡	19(14.61)	4(1.85)
危及生命	10(7.69)	24(11.11)
致残	0(0)	2(0.93)
住院	58(44.62)	148(68.52)
其他	42(32.31)	32(14.81)
未知	1(0.77)	6(2.78)

可通过与抑制肝细胞内30S核糖体亚基在mRNA中翻译转录从而抑制蛋白质合成,促进有缺陷的蛋白质不断累积造成堵塞,进而抑制甘油三酯的释放,导致AP发生^[11],但四环素类药物有相同的作用机制,其中米诺环素及多西环素有相似药物代谢动力学特征^[13],这一假设显然无法完全合理解释四环素类药物与AP关联性差异的原因。另外,有研究认为,四环素类药物可能通过胆汁中高药物浓度对胰腺直接毒性作用引起AP^[12]。四环素作为第1代四环素类药物,主要通过肾脏排泄,在胆汁中浓度较低;第2代四环素类药物如米诺环素、多西环素及替加环素等,将药物的亲脂性提高了3~5倍^[13],使药物具有较高的胆汁浓度,其中替加环素胆汁浓度约为血清浓度的39倍^[14],米诺环素与多西环素,药物代谢动力学特征相似,胆道浓度均比血清浓度高约10倍^[12,15],因此此种假设亦无法完全合理解释米诺环素及多西环素与AP关联性存在差异的原因。关于多西环素、替加环素是否通过毒性代谢产物途径引发AP,目前尚缺乏相关资料,因此仍需进一步研究证实。考虑到奥玛环素上市时间较短,与AP是否存在统计学相关性仍需更多数据证实。

本研究结果显示,自2004年至2023年,四环素类药物相关AP的年度报告数呈波动变化趋势,这可能与该类药物临床使用情况及其诱发的AP认识度有关。报告主要来自美洲,但遗憾的是数据库中仅有上报国家,缺乏种族和基因等细节信息,且FAERS数据库受上报国家及人员因素影响,因此四环素类药物导致AP是否存在种族差异仍需进一步研究。临床特征,报告中替加环素及多西环素相关AP患者数女性略多于男性,多西环素与既往报道结论(女性患者更常见)相符^[5,16],但替加环素与既往结论(男性患者占比较高)存在差异^[6,17],这可能与既往关于替加环素研究中病例数较少有关。中位年龄与既往文献报道^[6,17]基本相符。多西环素相关AP患者中 ≥ 70 岁占比较高,与既往文献报道(老年人群中仅2例)不符,这可能与文献报道中涉及的病例数较少有关^[5,16]。发病规律,替加环素、多西环素高发病时间段均为0~10d,但其可能原因仍需进一步探讨。替加环素中位发病时间与既往文献^[6]结论基本相符,但相较既往研究的发病时间范围2~28d^[6]分布更广;多西环素中位发病时间,与以往研究报道的发病时间范围(1~24d)存在差异,可能与目前替加环素及多西环素相关AP文献报道病例数量偏少有关^[5-6,16-17]。临床结局,使用替加环素患者死亡率高于使用多西环素患者,其原因可能为,与AP相关的报告中,替加环素适应证主要涉及部位多种病原菌感染本身致死率较高^[4,18]。因此,基于本研究,建议31~55岁患者使用替加环素,以及 ≥ 70 岁女性患者使用多西环素时,特别是开始用药

的0~10d,需密切监护患者有无上腹部疼痛、腹胀、恶心、呕吐等症状,警惕AP的发生。

针对使用四环素类药物导致AP的患者,建议首先停用潜在可疑药物,并根据AP严重程度进行补液、镇痛等规范化对症支持治疗,同时尽量减少可能诱发AP的药物(如四环素类、大环内酯类、异烟肼、甲硝唑等)的使用^[17]。对于大多数药物相关AP患者,在积极停用可疑药物,并予对症支持治疗后,临床症状可在2~28d内逐渐好转,淀粉酶和脂肪酶可于3~43d恢复正常^[19]。

3.2 本研究的局限性

一是数据库由各种职业人员自发呈报,可能存在漏报、报表重复,以及不完整、不准确和不精确的报告。二是无法收集及排除AP相关临床危险因素如饮酒、胆石症、高脂血症、高钙血症、肥胖、创伤及内镜逆行胆管造影等的影响。三是由于数据库中仅有发生AE的患者数量,缺乏使用四环素类药物患者总数,因此无法确定四环素类药物导致AP的实际发病率。四是本研究通过Openvigi 2.1在线工具提取相关数据,在提取和筛选过程中可能导致重要病例报告删除或仍有报告重复的情况。

3.3 小结

替加环素及多西环素均有发生AP的风险,与AP相关病例中女性略多于男性,31~55岁为替加环素导致AP的高发病年龄段,多西环素中年龄 ≥ 70 岁的老年患者占比较高,0~10d为替加环素及多西环素高发病时间段,两药发病时间中位数分别为7(0~246)d、11(1~484)d。建议临床针对替加环素及多西环素导致AP的不同特点进行个体化监护,以提高临床治疗安全性。

参考文献

- [1] WEI C, LIU Y, JIANG A, et al. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data [J]. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2022,44(3):709-716.
- [2] YIN Y, WANG R, ZHUO C, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* prevalence and clinical aspects in adult patients with community-acquired pneumonia in China: a prospective multicenter surveillance study [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017,9(10):3774-3781.
- [3] 中华医学会皮肤性病学会玫瑰痤疮研究中心,中国医师协会皮肤科医师分会玫瑰痤疮专业委员会. 中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021,54(4):279-288.
- [4] 丁丽,陈佰义,李敏,等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2023,23(1):80-90.
- [5] REICHE W, ABODUNRIN F, DESTACHE C, et al. Doxycycline Induced Pancreatitis: An Uncommon Complication of a Common Drug[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2022,10(6):144.
- [6] FANG W, YI D, SUN L, et al. Analysis of clinical