

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)10-0140-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.10.029



基于 VigiAccess 数据库的美沙拉嗪不良事件信号挖掘*

周世毅, 钱妍, 程瑶, 杜青青[△]

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

摘要:目的 为临床合理使用美沙拉嗪提供参考。方法 采集世界卫生组织(WHO) VigiAccess 数据库中美沙拉嗪相关药品不良事件(ADE)报告数据,检索时限为该药上市至2024年12月,并采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法进行信号挖掘与分析。结果 检索到美沙拉嗪 ADE 报告 26 425 份,主要集中在 2014 年至 2024 年,以 2024 年的报告数最多;生成 64 354 个 ADE 信号,累及 27 个疾病系统。以胃肠道疾病的 ADE 报告病例数及阳性信号数最多,信号频数及强度最高的 ADE 分别为药物无效及狼疮性心肌炎。除药品说明书记载的常见 ADE 外,还发现了药品说明书未提及的部分新的 ADE,包括嗜酸粒细胞性肺炎、播散性孢子菌病、嗜酸粒细胞增多性胸腔积液、肝脾 T 细胞淋巴瘤。结论 美沙拉嗪常见 ADE 涉及疾病系统和症状与药品说明书基本一致,但也存在一些药品说明书上未提及的新发现的 ADE 症状。

关键词:美沙拉嗪;药品不良事件;世界卫生组织;VigiAccess 数据库;药物警戒;安全用药

Signal Mining of Adverse Events of Mesalazine Based on the VigiAccess Database

ZHOU Shiyi, QIAN Yan, CHENG Yao, DU Qingqing[△]

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational clinical use of mesalazine. **Methods** Data on mesalazine - associated adverse drug event (ADE) reports were collected from the World Health Organization (WHO) VigiAccess database, with a retrieval time limit from the drug's launch until December 2024. Both the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods in the proportional imbalance approach were employed for signal mining and analysis. **Results** A total of 26 425 ADE reports for mesalazine were selected, primarily focused from 2014 to 2024, with the highest number of reports in 2024; 64 354 ADE signals were generated, involving 27 disease systems. The number of reported ADE cases and positive signals for gastrointestinal diseases were both the highest. Drug ineffectiveness was the ADE with the highest signal frequency, while lupus myocarditis was the ADE with the highest signal strength. In addition to the common ADEs listed in the specifications, some new ADEs not mentioned in the instructions were also identified, including eosinophilic pneumonia, disseminated coccidioidomycosis, eosinophilic pleural effusion, and liver and spleen T - cell lymphoma. **Conclusion** The common ADEs of mesalazine are largely consistent with the disease systems and symptoms described in the specifications, but there are also some newly discovered ADE symptoms that are not mentioned in the specifications.

Key words: mesalazine; adverse drug event; WHO; VigiAccess database; pharmacovigilance; safe medication

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,近年来,其发病率在全球范围内呈上升趋势^[1]。美沙拉嗪为 5 - 氨基水杨酸衍生物,广泛用于轻中度 IBD 的治疗^[2-3]。美沙拉嗪具有抗炎作用,可抑制前列腺素的合

* 基金项目:重庆市自然科学基金[cstc2021jcyj - msxmX0218]。

第一作者:周世毅,女,硕士,主管药师,研究方向为消化内科临床药学,(电子信箱)464607394@qq.com。

[△]通信作者:杜青青,女,博士,副主任药师,研究方向为消化内科临床药学,(电子信箱)Dorothydu@hospital.cqmu.edu.cn。

manifestations caused by CTLA - 4 defects [J]. Blood, 2022, 139(2): 300 - 304.

[31] SHIELDS CL, SAY EA, MASHAYEKHI A, et al. Assessment of CTLA - 4 Deficiency - Related Autoimmune Choroidopathy Response to Abatacept [J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(7): 844 - 846.

[32] SHARMA N, MAZUMDER R, RAI P. Revolutionizing Skin Cancer Treatment: The Rise of PD - 1 / PDL - 1 and CTLA - 4 as Key Therapeutic Targets [J]. Curr Drug Targets, 2024, 25(15): 1012 - 1026.

[33] SONG M, LATORRE G, IVANOVIC - ZUVIC D, et al. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta - Analysis [J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(3): 841 - 850.

[34] BAI X, GUO YR, ZHU XM, et al. Autoimmune diseases and risk of gastrointestinal cancer: an umbrella review of meta - analyses of observational studies [J]. Int J Surg, 2025, 111(2): 2273 - 2282.

[35] WADA TT, ARAKI Y, SATO K, et al. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin - 6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444(4): 682 - 686.

(收稿日期:2025 - 12 - 30;修回日期:2026 - 04 - 10)

成和炎性介质白三烯的形成,从而减轻肠黏膜的炎症反应^[4-5],还具有免疫调节和抗氧化作用^[6],增强肠黏膜的屏障功能^[7]。柳氮磺吡啶为治疗IBD的首个5-氨基水杨酸类药物,但其非活性成分可引起严重的副作用,如发热、腹泻和血便等^[8]。美沙拉嗪是柳氮磺吡啶的活性成分^[9],常见药品不良反应(ADR)包括胃肠道反应、胰腺炎、心脏毒性、肝脏毒性、肌肉骨骼疾病等^[10-11]。近年来,药品不良事件(ADE)报告系统的应用备受关注^[12-13],其利用信息技术,可对大量ADR报告进行信号挖掘和分析。虽有文献基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库分析了美沙拉嗪相关ADE^[14],但针对该药ADR数据挖掘的研究仍较少。鉴于此,本研究中基于世界卫生组织(WHO)VigiAccess数据库进行美沙拉嗪ADE信号挖掘,旨在系统、全面评估其安全性,以发现潜在新的ADE。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

登录VigiAccess数据库(<https://vigiaccess.org/>),检索并下载全球范围内美沙拉嗪相关ADE报告,检索时限为该药上市至2024年12月。

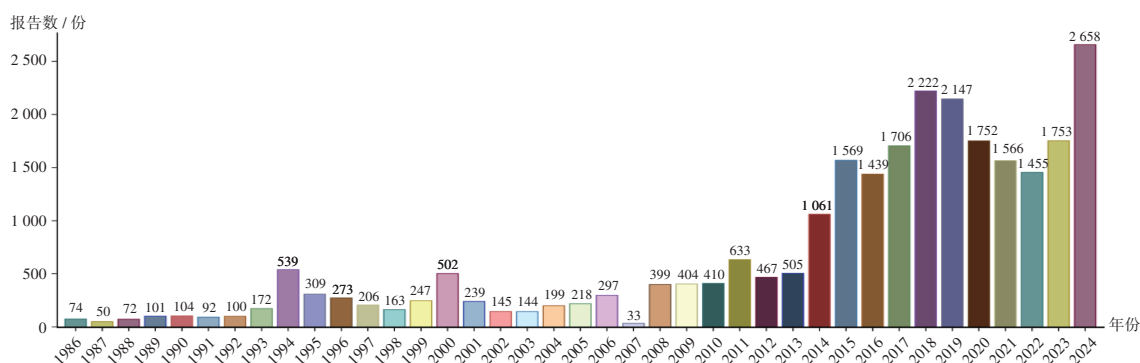


图1 美沙拉嗪ADE报告数年度分布情况

Fig. 1 Annual distribution of the number of ADE reports for mesalazine

45岁最多,其次为45~<65岁;上报大洲主要为美洲和欧洲。详见表1。

2.3 ADE信号累及的疾病系统

报告中涉及的ADE信号共64354个,累及27个SOC,以胃肠系统疾病最多见。详见图2。通过ROR和PRR两种算法计算,获得阳性信号549个,排除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题、社会环境、各种手术及医疗操作、各类检查等无法分辨疾病系统的分类后,阳性信号数排名前5的SOC依次为胃肠系统疾病,感染及侵袭类疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,血液及淋巴系统疾病。详见图2、表2。

2.4 ADE报告排名前50的ADE信号

信号频数排名前50的PT见图3。药物无效ADE的

1.2 数据处理

使用最新版国际监管医学词典(MedDRA27.1)对纳入的ADE名称进行术语映射,获得人体系统器官分类(SOC)和具体症状首选术语(PT),提取ADE报告中患者的性别、年龄、所在大洲,以及ADE累及SOC和PT的报告数和信号强度。采用SAS 9.4统计学软件进行分析。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法识别美沙拉嗪和所有ADE之间的潜在信号^[15-16]。ROR值和PRR值越大,表明信号越强,即目标药物与目标ADE关联性越强。本研究中选择两种算法均符合生成条件的信号作为ADE阳性信号,纳入研究。

2 结果

2.1 ADE报告的年度分布情况

共收集美沙拉嗪相关ADE报告26425份。随时间推移报告数总体呈上升趋势,且主要集中在2014年至2024年(19328份,73.14%),以2024年的报告数最多(2658份,10.06%)。详见图1。

2.2 ADE报告的基本情况

ADE报告涉及患者女性稍多于男性;年龄以18~<

表1 美沙拉嗪ADE报告基本信息(n=26425)

Tab. 1 Basic information of mesalazine ADE reports (n=26425)

项目	例数	构成比(%)	项目	例数	构成比(%)
性别			65~<75岁	2267	8.58
女性	13186	49.90	≥75岁	1467	5.55
男性	11130	42.12	未知	8047	30.45
未知	2109	7.98	上报大洲		
年龄			美洲	11827	44.76
0~27d	97	0.37	欧洲	9765	36.95
28d至<2岁	48	0.18	亚洲	4227	16.00
2~<12岁	372	1.41	大洋洲	480	1.82
12~<18岁	1040	3.94	非洲	126	0.48
18~<45岁	7805	29.54			
45~<65岁	5282	19.99			

上报数最多,其次是胃肠系统疾病(如腹泻、腹痛、溃疡性结肠炎等)。信号强度排名前50的PT见图4,其中,信

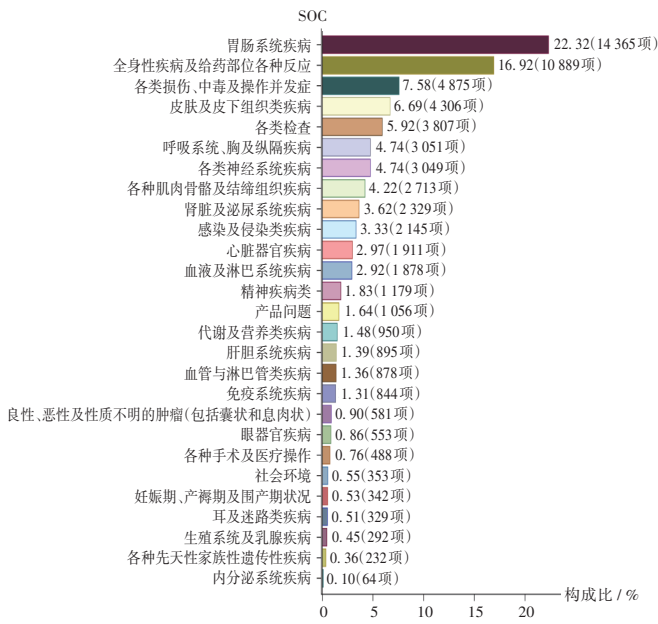


图2 美沙拉嗪ADE信号累及SOC的分布情况

Fig.2 Distribution of SOC involved by ADE signals of mesalazine

表2 ADE在不同系统器官中的分布情况

Tab.2 Distribution of ADE in different systems or organs

SOC	阳性PT		阳性信号	
	例次	占比(%)	数量	占比(%)
胃肠道系统疾病	10 709	16.64	108	19.67
全身性疾病及给药部位各种反应	4 702	7.31	35	6.38
各类损伤、中毒及操作并发症	2 929	4.55	33	6.01
肾脏及泌尿系统疾病	1 589	2.47	32	5.83
各类检查	1 538	2.39	49	8.93
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 308	2.03	27	4.92
心脏器官疾病	1 184	1.84	16	2.91
皮肤及皮下组织类疾病	979	1.52	14	2.55
产品问题	958	1.49	26	4.74
血液及淋巴系统疾病	717	1.11	23	4.19
感染及侵袭类疾病	534	0.83	52	9.47
血管与淋巴管类疾病	353	0.55	7	1.28
肝胆系统疾病	348	0.54	14	2.55
妊娠期、产褥期及围产期状况	235	0.37	16	2.91
社会环境	228	0.35	2	0.36
各种手术及医疗操作	219	0.34	13	2.37
代谢及营养类疾病	184	0.29	13	2.37
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	184	0.29	8	1.46
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	153	0.24	23	4.19
各种先天性家族性遗传性疾病	98	0.15	19	3.46
精神疾病类	69	0.11	3	0.55
免疫系统疾病	49	0.08	5	0.91
生殖系统及乳腺疾病	39	0.06	5	0.91
各类神经系统疾病	27	0.04	3	0.55
眼器官疾病	13	0.02	2	0.36
耳及迷路类疾病	7	0.01	1	0.18
总计	29 353	45.61	549	100

SOC	PT	频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
全身性疾病及给药部位各种反应	药物无效	2 216	2.48(2.38, 2.59)	2.43(1 892.23)
胃肠道系统疾病	腹泻	1 860	2.40(2.29, 2.51)	2.36(1 472.68)
胃肠道系统疾病	腹痛	1 335	3.72(3.52, 3.93)	3.66(2 595.93)
胃肠道系统疾病	溃疡性结肠炎	1 317	73.09(69.13, 77.27)	71.61(88 271.1)
各类损伤、中毒及操作并发症	超药品说明书使用	953	2.24(2.10, 2.39)	2.22(642.08)
全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化	871	4.52(4.23, 4.83)	4.47(2 350.88)
胃肠道系统疾病	胰腺炎	761	19.12(17.80, 20.55)	18.91(12 783.9)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发	658	3.81(3.53, 4.11)	3.78(1 346.73)
各类检查	检出残留产品	587	76.64(70.54, 83.27)	75.95(41 692.8)
胃肠道系统疾病	便血	519	12.93(11.86, 14.10)	12.84(5 628.92)
各类损伤、中毒及操作并发症	产品给药时间安排不当	518	3.34(3.06, 3.64)	3.32(839.61)
各类损伤、中毒及操作并发症	产品使用问题	502	5.33(4.88, 5.82)	5.29(1 744.88)
肾脏及泌尿系统疾病	小管间质性肾炎	492	24.24(22.17, 26.50)	24.06(10 736.7)
胃肠道系统疾病	急性胰腺炎	470	27.34(24.95, 29.95)	27.14(11 664.8)
胃肠道系统疾病	上腹痛	442	2.33(2.12, 2.56)	2.32(333.84)
胃肠道系统疾病	克罗恩病	435	14.70(13.38, 16.16)	14.61(5 474.70)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病	424	10.15(9.22, 11.17)	10.09(3 455.93)
心脏器官疾病	心肌梗死	404	16.54(14.99, 18.25)	16.44(5 808.86)
心脏器官疾病	心包炎	391	20.07(18.16, 22.18)	19.96(6 967.31)
全身性疾病及给药部位各种反应	无不良事件	362	2.43(2.19, 2.70)	2.42(302.86)
全身性疾病及给药部位各种反应	药物不耐受	328	5.98(5.36, 6.66)	5.95(1 348.22)
胃肠道系统疾病	直肠出血	324	9.04(8.11, 10.09)	9.00(2 295.34)
血管与淋巴管类疾病	出血	297	3.88(3.46, 4.35)	3.86(629.85)
胃肠道系统疾病	结肠炎	296	10.68(9.53, 11.98)	10.64(2 570.68)
各类损伤、中毒及操作并发症	产品用于未经批准的适应症	287	2.37(2.11, 2.66)	2.36(225.64)
胃肠道系统疾病	肠胃气胀	279	5.28(4.69, 5.94)	5.26(960.49)
胃肠道系统疾病	排便频率增加	270	18.38(16.30, 20.73)	18.31(4 375.87)
胃肠道系统疾病	腹胀	258	2.83(2.50, 3.20)	2.82(303.56)
胃肠道系统疾病	出血性腹泻	253	34.34(30.32, 38.90)	34.21(8 007.56)
肾脏及泌尿系统疾病	色素尿	245	12.19(10.75, 13.83)	12.15(2 490.63)
产品问题	产品质量问题	227	2.94(2.58, 3.35)	2.94(289.65)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸粒细胞性肺炎	198	117.19(101.49, 135.33)	116.84(21 375.2)
血液及淋巴系统疾病	全血细胞减少症	176	3.37(2.91, 3.91)	3.37(292.59)
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗反应减弱	174	2.53(2.18, 2.94)	2.53(160.78)
产品问题	产品可致性问题	166	12.08(10.37, 14.07)	12.05(1 671.66)
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害	163	2.33(2.00, 2.71)	2.32(123.00)
血液及淋巴系统疾病	粒细胞缺乏症	160	4.44(3.80, 5.18)	4.43(423.62)
心脏器官疾病	心肌梗死	160	62.09(53.03, 72.70)	61.94(9 278.83)
各类损伤、中毒及操作并发症	妊娠过程中暴露	157	2.34(2.00, 2.73)	2.33(119.62)
产品问题	产品替换问题	136	2.94(2.48, 3.48)	2.94(173.37)
社会环境	无力支付医药	133	28.84(24.29, 34.23)	28.78(3 511.49)
肝胆系统疾病	肝炎	121	2.66(2.23, 3.19)	2.66(125.45)
各类检查	淀粉酶升高	117	18.94(15.79, 22.73)	18.91(1 964.48)
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗失败	116	2.06(1.72, 2.47)	2.06(63.30)
肾脏及泌尿系统疾病	肾结石	114	4.64(3.86, 5.58)	4.63(324.12)
全身性疾病及给药部位各种反应	不良事件	112	2.09(1.73, 2.51)	2.08(63.11)
肾脏及泌尿系统疾病	血尿症	111	2.63(2.18, 3.17)	2.63(111.79)
皮肤及皮下组织类疾病	毛发稀少	104	15.07(12.43, 18.29)	15.05(1 353.23)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺部炎症	101	4.57(3.76, 5.56)	4.56(280.51)
心脏器官疾病	心包积液	100	6.21(5.11, 7.56)	6.21(435.33)

图3 频数排名前50的ADE信号

Fig.3 Top 50 ADE signals by frequency

号强度较强的是心脏器官疾病狼疮心肌炎,血液及淋巴系统疾病纯白细胞发育不良,呼吸系统、胸及纵隔疾病嗜酸粒细胞性肺炎,胃肠道系统疾病溃疡性结肠炎,感染及侵袭类疾病播散性孢子菌病。其中,呼吸系统、胸及纵隔疾病嗜酸粒细胞性肺炎频数较大且信号强度较强。另外,呼吸系统、胸及纵隔疾病嗜酸粒细胞性肺炎和嗜酸粒细胞增多性胸腔积液,感染及侵袭类疾病播散性孢子菌病良性、恶性及性质不明的肿瘤肝脾T细胞淋巴瘤4个PT在美沙拉嗪药品说明书中未列出。

3 讨论

3.1 本研究的价值

对于ADE的分析,已有较多研究从FAERS数据库挖掘数据进行分析^[12-14],但该数据库主要依赖美国境内的报告,可能忽略地区特异性问题。考虑到这一点,本研究中首次从WHO的VigiAccess数据库中挖掘美沙拉嗪数据,并对相关ADE进行了分析。VigiAccess数据来自全球150多个国家的国家药物警戒中心,覆盖更广泛的种族、医疗体系和用药习惯,能更准确反映全球范围内美沙拉嗪的ADR^[17]。同时,虽已有文献报道基于FAERS进行美沙拉嗪ADR信号挖掘与分析^[18],但本研

SOC	PT	频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
心脏器官疾病	狼疮性心肌炎	3	238.69(71.66, 794.99)	238.68(628.11)
血液及淋巴系统疾病	纯白细胞发育不良	6	192.63(83.06, 446.77)	192.62(1 034.80)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸性粒细胞性肺炎	198	117.19(101.49, 135.33)	116.84(21 375.2)
胃肠道疾病	溃疡性结肠炎	34	105.50(74.66, 149.09)	105.45(3 325.94)
感染及侵袭性疾病	播散性球孢子菌病	7	100.08(46.77, 214.18)	100.07(650.96)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸性细胞增多性胸腔积液	8	95.07(46.70, 193.52)	95.06(707.78)
各类检查	检出残留产品	587	76.64(70.54, 83.27)	75.96(41 692.8)
胃肠道疾病	溃疡性结肠炎	1 317	73.09(69.13, 77.27)	71.61(88 271.1)
各类检查	粪便钙卫蛋白异常	11	70.39(38.54, 128.55)	70.38(724.46)
各类损伤、中毒及操作并发症	肛门损伤	8	69.39(34.25, 140.57)	69.38(519.45)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸性细胞性支气管炎	3	66.95(21.15, 211.89)	66.95(188.00)
各类损伤、中毒及操作并发症	药物排出	15	65.84(39.33, 110.20)	65.82(924.31)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	慢性嗜酸性粒细胞性肺炎	7	64.37(30.29, 136.79)	64.37(421.84)
心脏器官疾病	心肌心包炎	160	62.09(53.03, 72.70)	61.94(9 278.83)
心脏器官疾病	胰腺炎	15	58.91(35.23, 98.52)	58.90(827.14)
胃肠道疾病	急性出血性坏死性结肠炎	3	56.60(17.94, 178.56)	56.59(158.92)
胃肠道疾病	肠易激症	8	52.48(25.98, 105.98)	52.47(392.65)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和肉状)	肝脾淋巴结淋巴瘤	16	51.83(31.53, 85.20)	51.82(775.45)
各种手术及医疗操作	益生菌疗法	3	51.79(16.44, 163.16)	51.79(145.31)
全身性疾病及给药部位各种反应	类固醇依赖	13	50.84(29.30, 88.22)	50.83(617.87)
各类损伤、中毒及操作并发症	直肠损伤	3	46.52(14.79, 146.33)	46.52(130.32)
胃肠道疾病	结肠癌化生不良	4	43.83(16.26, 118.16)	43.83(163.49)
心脏器官疾病	慢性嗜酸性粒细胞性心肌炎	12	41.13(23.21, 72.88)	41.12(459.41)
各类损伤、中毒及操作并发症	化学性肺炎	11	39.79(21.89, 72.31)	39.78(407.00)
胃肠道疾病	嗜酸性粒细胞性结肠炎	7	39.18(18.53, 82.83)	39.17(254.92)
全身性疾病及给药部位各种反应	口腔溃疡	22	38.91(25.50, 59.36)	38.90(795.36)
胃肠道疾病	口唇后重	45	36.85(27.43, 49.51)	36.83(1 537.49)
感染及侵袭性疾病	单纯疱疹性肝炎	4	36.24(13.47, 97.49)	36.23(134.39)
胃肠道疾病	出血性腹泻	253	34.30(32.38, 36.90)	34.21(8 007.56)
胃肠道疾病	急性胰腺炎	5	34.01(14.04, 82.39)	34.01(157.28)
血液及淋巴系统疾病	骨髓坏死	4	32.68(12.16, 87.83)	32.68(120.67)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺嗜酸性粒细胞增多症	24	31.74(21.20, 47.53)	31.73(702.15)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肌化性肺炎	93	31.25(25.46, 38.37)	31.21(2 673.83)
全身性疾病及给药部位各种反应	给药部位刺激	6	29.12(13.00, 65.24)	29.12(160.39)
社会环境	无力支付医药费	133	28.84(24.29, 34.23)	28.78(3 511.49)
各类检查	尿毒病检测阳性	15	28.57(17.15, 47.58)	28.56(392.82)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肠病性关节炎	4	28.48(10.61, 76.47)	28.48(104.44)
血管与淋巴管疾病	Takayasu氏动脉炎	6	28.01(12.51, 62.73)	28.01(153.91)
胃肠道疾病	急性胰腺炎	3	27.73(8.87, 86.71)	27.73(76.13)
胃肠道疾病	急性胰腺炎	470	27.34(24.95, 29.95)	27.14(11 664.8)
生殖系统及乳腺疾病	精液缺乏	9	26.65(13.80, 51.47)	26.65(218.98)
心脏器官疾病	过敏反应心肌炎	4	26.33(9.81, 70.65)	26.33(96.08)
胃肠道疾病	回肠狭窄	14	25.80(15.23, 43.73)	25.80(329.08)
生殖系统及乳腺疾病	无精症	6	25.71(11.49, 57.56)	25.71(140.53)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸性肺炎	35	25.60(18.34, 35.74)	25.59(815.53)
各类检查	粪便钙卫蛋白增加	24	25.06(16.75, 37.49)	25.06(546.73)
生殖系统及乳腺疾病	男性不育	14	24.61(14.53, 41.71)	24.61(312.89)
肾脏及泌尿系统疾病	小管间质性肾炎	492	24.24(22.17, 26.50)	24.06(10 736.7)
产品问题	产品形状问题	13	23.82(13.78, 41.16)	23.81(280.45)
胃肠道疾病	自身免疫性胰腺炎	8	23.61(11.76, 47.43)	23.61(171.02)

图4 强度排名前50的ADE信号

Fig. 4 Top 50 ADE signals by strength

究中ADE报告数与ADR信号分别约为该文献的15倍,大幅扩大了样本量,且在常见ADE与文献报道一致,还新发现了一些在药品说明书及其他文献中未提及的新信号,对临床用药的参考价值相对更高。

3.2 ADE报告的基本情况分析

患者性别方面,虽部分病例信息不详,但基本不影响女性患者更易发生ADE的结论。年龄方面,据文献报道,IBD发生的2个高峰年龄段分别为20~40岁^[19]和50岁左右^[20],本研究中为18~44岁和45~64岁,与文献基本一致。上报大洲以美洲和欧洲为主(合计占比近80%),提示上述地区使用VigiAccess数据库较其他大洲更普遍。

3.3 ADE信号累及的疾病系统及具体症状分析

美沙拉嗪ADE累及的疾病系统,包含了血液及淋巴系统、神经系统、胃肠系统、泌尿系统、皮肤及其附件、肌肉骨骼系统、免疫系统、肝胆系统、生殖系统等,与药品说明书报道一致,从侧面证实了本研究所采用方法的可靠性。

胃肠系统疾病如腹泻、腹痛上报数量较多,与药

品说明书描述一致。美沙拉嗪引起胃肠道疾病可能是药物刺激、药物代谢、个体差异、药物相互作用、剂型和剂量等多种因素共同作用的结果^[10, 21-23],因此,患者在使用美沙拉嗪时,应在医师指导下合理使用,注意观察机体反应,并及时与医师沟通,最大限度地减少ADR的发生。

心脏器官疾病心肌炎、血液及淋巴系统疾病白细胞发育不良信号强度较强,2个症状在药品说明书的ADR中均有报道。美沙拉嗪导致心肌炎的可能机制,包括细胞介导的过敏反应、药物代谢产物的直接毒性作用、引发免疫介导的心肌损伤^[11, 23-24]。临床使用美沙拉嗪时需警惕心肌炎的发生,并在患者出现胸痛、呼吸困难等症时及时停药并进行进一步检查。美沙拉嗪引起的白细胞减少具体机制尚不明确,临床使用美沙拉嗪时需密切监测患者的血液指标,如出现白细胞减少时,酌情考虑使用升白细胞的药物^[21]。

另外,本研究中发现的呼吸系统、胸及纵隔疾病嗜酸性粒细胞性肺炎和嗜酸性粒细胞增多性胸腔积液,感染及侵袭类疾病播散性球孢子菌病,良性、恶性及性质不明的肿瘤肝脾T细胞淋巴瘤4个PT,在美沙拉嗪药品说明书中未见相关报告,临床用药时需重点关注。

3.4 本研究的局限性

首先,本研究中采用比例失衡法计算信号强度,仅能体现药物与ADE的关联强度,无法证明其因果关系,因此,还需进行更多的前瞻性研究来验证ADE相关的新信号^[25]。其次,混杂变量包括合并症、合并用药、剂量和用药持续时间等,本研究中并未涉及,可能会影响分析结果^[26-27]。再次,VigiAccess数据库同样存在上报信息不规范、信息表述不完整、少报、漏报等情况,从而影响到对ADE信号的评估^[28]。最后,需注意的是,VigiAccess数据库仅接收所在大洲统计上报数据,未公开具体国家的细分数据,因此,所得研究结果需结合各国的本土监测报告进一步验证。

3.5 小结

美沙拉嗪常见的ADE涉及的疾病系统和症状与药品说明书基本一致,比如胃肠系统疾病腹泻、腹痛,心脏器官疾病心肌炎,血液及淋巴系统疾病白细胞发育不良等,但也存在部分药品说明书上未提及的新发现的ADE症状,如呼吸系统、胸及纵隔疾病嗜酸性粒细胞性肺炎和嗜酸性粒细胞增多性胸腔积液,感染及侵袭类疾病播散性球孢子菌病、良性、恶性及性质不明的肿瘤肝脾T细胞淋巴瘤等。同时,虽然本研究仍有一定局限,但研究结论有助于临床更全面了解美沙拉嗪的安全性,可为临床安全、合理使用该药提供参考。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] FORD AC, KANE SV, KHAN KJ, et al. Efficacy of 5 - aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta - analysis[J]. *Am J Gastroenterology*, 2011, 106(4):617 - 629.
- [2] VELOSO PM, MACHADO R, NOBRE C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - from well - established therapies to progress beyond the state of the art [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 167:89 - 103.
- [3] SUZUKI K, KAKUTA Y, NAITO T, et al. Genetic background of mesalamine - induced fever and diarrhea in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(1):21 - 31.
- [4] FORD AC, KHAN KJ, TALLEY NJ, et al. 5 - aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta - analysis [J]. *Am J Gastroenterology*, 2011, 106(3):413 - 420.
- [5] SŁOKA J, MADEJ M, STRZALKA - MROZIK B. Molecular mechanisms of the antitumor effects of mesalazine and its preventive potential in colorectal cancer [J]. *Molecules*, 2023, 28(13):5081.
- [6] BEIRANVAND M, BAHRAMIKIA S. Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol - induced gastric ulcers in experimental rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173573.
- [7] BONOVAS S, FIORINO G, LYTRAS T, et al. Systematic review with meta - analysis: use of 5 - aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Alimentary Pharmacol Ther*, 2017, 45(9):1179 - 1192.
- [8] MATSUMOTO S, MASHIMA H. Mesalazine allergy and an attempt at desensitization therapy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):22176.
- [9] 丁敏, 元锴. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床疗效比较 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2):271 - 273.
- [10] SEHGAL P, COLOMBEL JF, ABOUBAKR A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12):1597 - 1609.
- [11] CHEN JY, DUAN TF, FANG WJ, et al. Analysis of clinical characteristics of mesalazine - induced cardiotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:970597.
- [12] ZOU SP, OUYANG ML, ZHAO YZ, et al. A disproportionality analysis of adverse events caused by GnRHAs from the FAERS and JADER databases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1392914.
- [13] LIU Q, CUI ZW, DENG C, et al. A real - world pharmacovigilance analysis of adverse events associated with irbesartan using the FAERS and JADER databases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1485190.
- [14] LIU MD, GU LT, ZHANG YN, et al. A real - world disproportionality analysis of mesalazine data mining of the public version of FDA adverse event reporting system [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1290975.
- [15] BATE A, EVANS SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6):427 - 436.
- [16] EVANS SJ, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6):483 - 486.
- [17] 王青宇, 陈壮. 四大国际药物警戒数据库概述及其应用 [J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(8):497 - 503.
- [18] 马丽娟, 高华, 王青, 等. 基于 FAERS 数据库美沙拉嗪不良反应信号挖掘与分析 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2024, 46(12):1242 - 1247.
- [19] 甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(4):245 - 251.
- [20] WANG R, LI ZQ, LIU SJ, et al. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the global burden of disease study 2019 [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3):e065186.
- [21] 张梦媛, 刘怡婧, 朱磊. 美沙拉嗪在炎症性肠病应用中的不良反应分析 [J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(15):1628 - 1632.
- [22] HAM M, MOSS AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(2):113 - 123.
- [23] RADHAKRISHNAN ST, MOHANARUBAN A, HOQUE S. Mesalazine - induced myocarditis: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1):44.
- [24] SORLETO M, DÜRRWALD S, WIEMER M. Mesalazine - Induced Myopericarditis in a Patient with a Recent Diagnosis of Crohn's Disease: Apropos of a Case [J]. *Case Rep Cardiol*, 2015, 2015:728310.
- [25] WU JL, WU HB, CHEN LL, et al. Safety of daratumumab in the real - world: a pharmacovigilance study based on FAERS database [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(7):905 - 916.
- [26] WANG Q, ZHOU Q, DU ZQ, et al. Clinical safety of daridorexant in insomnia treatment: analysis of FDA adverse event reports [J]. *J Affect Disord*, 2024, 362:552 - 559.
- [27] WEI WW, BAI YT, CHANG E, et al. Post - marketing safety surveillance of fostamatinib: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(8):991 - 999.
- [28] 刘德凤, 刘蕊, 钱妍, 等. 4种治疗炎症性肠病生物制剂的不良事件信号挖掘与评价 [J]. *中国药房*, 2024, 35(12):1511 - 1516.

(收稿日期:2025 - 05 - 07;修回日期:2025 - 12 - 21)