

基于FAERS数据库的7类液体治疗药品的安全信号挖掘[△]

李丹^{1,2*}, 吴斌^{1#}, 徐珽^{1,3} (1. 四川大学华西医院临床药学部药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041; 3. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R973^{·5} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)05-0595-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.05.15

摘要 目的: 基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS), 对液体治疗常用的7类药品(普通林格液、乳酸林格液、醋酸林格液、羟乙基淀粉、琥珀酰明胶、右旋糖酐、人血白蛋白)相关的不良事件进行数据挖掘, 为临床液体治疗药品的安全使用提供参考。方法: 在FAERS数据库中下载2004年第1季度—2019年第4季度共64个季度的相关数据, 经数据清洗后, 提取以7类常用液体治疗药品为首要怀疑药品及次要怀疑药品的不良事件报告病例, 利用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)进行不良事件信号挖掘。结果: 共提取到相关报告病例2 383例, 其中普通林格液26例(占1.09%)、乳酸林格液479例(占20.10%)、醋酸林格液65例(占2.73%)、羟乙基淀粉256例(占10.74%)、琥珀酰明胶79例(占3.32%)、右旋糖酐154例(占6.46%)、人血白蛋白1 324例(占55.56%); 男性879例(占36.89%), 女性985例(占41.33%), 其他不详; 年龄主要在18~64岁(950例, 占39.87%); 报告者以医师为主(634例, 占26.60%)。382例(占16.03%)病例死亡。各类液体治疗药品的不良事件报告中, 乳酸林格液(70例, 占14.61%)与人血白蛋白(259例, 19.56%)死亡病例占比最高。各类药品报告例数排名前3位的不良事件多为免疫系统疾病、心脏器官疾病及血管与淋巴管类疾病。结论: 液体治疗药品的不良事件主要与免疫系统和心脏器官有关。在治疗过程中, 尤其是对存在过敏史以及心脏基础疾病的患者, 应加强监测患者容量指标; 在使用胶体注射液治疗过程中, 还应重点关注肾脏及泌尿系统相关不良事件、密切监测肾功能。

关键词 液体治疗; 美国FDA; 不良事件报告系统; 数据挖掘

Safety Signal Mining for 7 Kinds of Fluid Therapy Drug Based on FAERS Database

LI Dan^{1,2}, WU Bin¹, XU Ting^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine the data of adverse events of 7 kinds of commonly used fluid therapy drugs (normal Ringer's solution, Ringer's lactate solution, Ringer's acetate solution, hydroxyethyl starch, succinylated gelatin, dextran and human albumin) based on FAERS database of FDA, in order to provide reference for carrying out fluid therapy in clinic safely. **METHODS:** Data from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2019 (64 quarters) in FAERS database were downloaded. After data cleaning, adverse drug event report cases related to 7 kinds of fluid therapy drug as the primary and secondary suspected drugs were extracted, and ADR signal was mined by using the reporting odds ratio method (ROR) and the proportional reporting ratio method (PRR). **RESULTS:** A total of 2 383 adverse event reports were extracted, including 26 reports (1.09%) of normal Ringer's solution, 479 reports (20.10%) of Ringer's lactate solution, 65 reports (2.73%) of Ringer's acetate solution, 256 reports (10.74%) of hydroxyethyl starch, 79 reports (3.32%) of succinylated gelatin, 154 reports (6.46%) of dextran, 1 324 reports (55.56%) of human albumin. Totally 879 cases (36.89%) were male and 985 cases (41.33%) were female, the rest were unknown. The main age was 18-64 years old (950 cases, 39.87%); most of the reporters were doctors (634 cases, 26.60%). Totally 382 cases (16.03%) died. Among the adverse event reports of fluid therapy drugs, 70 cases (14.61%) administered Ringer's lactated solution and 259 cases (19.56%) administered human albumin died. Among them, the top three adverse events in the number of reports were immune system diseases, heart organ diseases, vascular and lymphatic diseases. **CONCLUSIONS:** ADRs of fluid therapy drugs are mainly related to immune system and heart organ. In the process of them, especially for patients with

[△] 基金项目: 国家重点研发计划课题(No. 2020YFC2008302); 四川省干部保健科研课题(No. 川干研2018-104); 四川大学华西医院技术服务项目(No. HX-HI907151)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: dandyli@foxmail.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: binw83@hotmail.com

allergic history and heart disease, patients' volume indicators should be closely monitored; during fluid therapy, especially during the use of colloids, great importance should be attached to renal and urinary system related adverse events, and renal function should be closely monitored.

KEYWORDS Fluid therapy; FDA; Adverse event reporting system; Data mining

液体治疗是现代临床医学十分重要的一部分,常用于住院患者的静脉输注治疗,以进行液体复苏、维持治疗等^[1];还可用于预防或纠正患者血容量和/或电解质失衡的问题,改善重要器官的灌注情况^[2]。液体治疗药品通常分为晶体注射液与胶体注射液,根据组成成分的不同,晶体注射液、胶体注射液又可细分为很多品种:晶体注射液按缓冲体系酸根的不同可分为普通林格液、乳酸林格液和醋酸林格液等;胶体注射液可分为人工胶体注射液与天然胶体注射液,其中的人工胶体注射液包含羟乙基淀粉、明胶、右旋糖酐等,天然胶体注射液则主要包含白蛋白。

目前,液体治疗中对于药品品种的选择尚存较大争议。例如:通常认为在液体复苏时,胶体注射液由于溶质为大分子,在恢复患者血容量方面更有效且持续时间更长,而达到同样的目标所需的晶体注射液量则更多^[3-5]。但是,有Meta分析结果显示,并没有来自随机对照试验的证据表明胶体注射液复苏可降低重症患者的死亡风险,反而可能增加患者输血及肾脏替代治疗需求^[6-7]。此外,在安全性方面,目前关于液体治疗的临床研究较多地关注药物对患者肾功能和病死率的影响^[7-8],而对液体治疗药物不良反应全面分析的研究较少,尤其缺乏基于真实世界大数据的挖掘分析。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是当前向公众免费开放的全球最大不良事件数据库之一。FAERS数据库包含了海量由医疗卫生专业人员、药品生产商、消费者等自愿提交的药品不良事件报告。这些报告可以用数据挖掘的方法进行定量分析,以进行药物相关不良事件的信号挖掘^[9-10],并用于药物警戒。本研究拟基于FAERS数据库对7类常见静脉液体治疗药品相关的不良事件进行数据挖掘,为临床液体治疗药物的安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

药品不良事件数据来源于FAERS数据库,共下载2004年第1季度—2019年第4季度共64个季度的美国信息互换标准代码(American standard code for information interchange, ASCII)的数据^[11]。提取其中的个人信息记录(DEMO)、药品信息记录(DRUG)、不良事件记录(REAC)和患者转归记录(OUTC)进行数据处理及分析。

1.2 数据清洗

根据FAERS说明文件去除DEMO文件中的重复报告,并映射到DRUG、REAC和OUTC文件。FAERS不良事件数据采用国际医学用语词典(Medical dictionary for regulatory activities)中的首选术语(Preferred terms, PT)编码。本研究以系统器官分类(System organ classification, SOC)和PT作为分析描述的对象。采用Med-

DRA 21.1软件用于PT和SOC编码及语言汉化^[12]。

1.3 数据提取

根据笔者在研究前期的总结,结合目前液体治疗指南推荐的液体治疗药品分类及品种的研究结果,本研究将液体治疗药品归为7类,包括3类晶体注射液和4类胶体注射液(详见表1)^[13-14]。本研究对7类液体治疗药品按类别进行数据挖掘,限定上报药品的“Role_COD”为“首要怀疑药品(Primary suspect drug)”和“次要怀疑药品(Secondary suspect drug)”,联合使用药品名称和主要成分检索DRUG表中的“drugname”和“prod_ai”字段,手工排除不相关病例,进一步限制给药途径仅为静脉给药,得到对应的报告编码(PRIMARYID)与病例编码(CASEID),映射到REAC表,筛选出对应报告事件,并通过SOC映射到系统分类。

表1 常用液体治疗药品分类及主要成分

Tab 1 Classification and main components of commonly used fluid therapy drugs

分类	亚类1	亚类2	常用液体治疗药品品种	主要成分	
晶体注射液	晶体注射液	普通林格液	复方氯化钠注射液	氯化钠、氯化钾、氯化钙	
		乳酸林格液	乳酸钠林格注射液	乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙	
		复方电解质葡萄糖注射液	乳酸钠、氯化钠、氯化钾、葡萄糖等		
			醋酸林格液	复方醋酸钠林格注射液	醋酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙
			复方电解质注射液	复方电解质注射液	醋酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化镁、葡萄糖酸钠
			复方电解质注射液(II)	复方电解质注射液(II)	醋酸钠、苹果酸、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁
			钠钾镁钙葡萄糖注射液	钠钾镁钙葡萄糖注射液	醋酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化镁、葡萄糖酸钙、葡萄糖等
	胶体注射液	人工胶体注射液	羟乙基淀粉	羟乙基淀粉注射液	羟乙基淀粉、氯化钠
				羟乙基淀粉氯化钠注射液	羟乙基淀粉、氯化钠
				羟乙基淀粉电解质注射液	羟乙基淀粉、氯化钠
		明胶	琥珀酰明胶注射液	琥珀酰明胶、氯化钠	
右旋糖酐		右旋糖酐40葡萄糖注射液	右旋糖酐40葡萄糖注射液	右旋糖酐40、葡萄糖	
		右旋糖酐40氯化钠注射液	右旋糖酐40氯化钠注射液	右旋糖酐40、氯化钠	
		复方右旋糖酐40注射液	复方右旋糖酐40注射液	右旋糖酐40、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠	
	天然胶体注射液	白蛋白	人血白蛋白	人血白蛋白、氯化钠	

1.4 数据分析

本研究采用FDA推荐的报告比值比法(Reporting odds ratio, ROR)和比例报告比值法(Proportional reporting ratio PRR)进行药品不良事件信号检测。PRR法以报告例数 ≥ 3 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 为检出信号^[10];ROR法以双侧检验95%置信区间(CI)下限 > 1 为检出信号^[15]。本研究在PRR法和ROR法同时检出信号时确定为信号阳性。统计分析采用Excel 2019版软件。计数资料采用例数及构成比表示,对不良事件报告分类情况、7类液体治疗药品报告例数排名前3位的PT检测结果及7类药品相关信号阳性不良事件的SOC和PT进行描述。

2 结果

2.1 不良事件报告情况

经过数据清洗,共获得液体治疗药品相关不良事件

报告2 383例,其中普通林格液26例(占1.09%)、乳酸林格液479例(占20.10%)、醋酸林格液65例(占2.73%)、羟乙基淀粉256例(占10.74%)、琥珀酰明胶79例(占3.32%)、右旋糖酐154例(占6.46%)、人血白蛋白1 324例(占55.56%)。

纳入报告患者男女比例约为1:1.1,性别未知519例(占21.78%);年龄主要分布在18~64岁(950例,占39.87%)。报告者以医师为主(634例,占26.61%)。

纳入的液体治疗药品相关不良事件病例报告中,结果事件为死亡的病例达382例(占16.03%)。晶体注射液中,乳酸林格液报告死亡病例占该药品不良事件的比例最高(70例,占14.61%);胶体注射液中,人血白蛋白报告死亡病例占该药品不良事件的比例最高(259例,占19.56%)。7类液体治疗药品相关不良事件报告基本信息详见表2。

2.2 7类液体治疗药品相关不良事件报告例数排名前3位的PT检测结果

对以常用的7类液体治疗药品为首要怀疑药品及次要怀疑药品的PT进行信号分析,并映射到对应的SOC。结果7类液体治疗药品相关不良事件报告例数排名前3位的不良事件多为免疫系统疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病。其中,除普通林格液相关的胃肠道系统的“恶心”事件外,其余经PRR法和ROR法均检出信号阳性,详见表3。

2.3 7类液体治疗药品相关信号阳性不良事件SOC和PT总结

将各类液体治疗药品为首要及次要怀疑药品检出信号阳性的PT按器官/系统进行汇总,结果见表4。各类液体治疗药品相关信号阳性不良事件报告例数较多的多为免疫系统疾病(其中以速发过敏反应较为常见)和心脏器官疾病。

3 讨论

液体治疗的药品主要分为晶体注射液和胶体注射液。0.9%氯化钠注射液是临床常用的晶体注射液,由于其常作为溶剂用于静脉药品的配制,故本研究未对其相关不良事件进行挖掘。林格液是在0.9%氯化钠注射液中加入氯化钾及氯化钙的溶液剂^[16],目前普通林格液已基本退出市场,因此不良事件报告数量较少。乳酸林格注射液和醋酸林格注射液分别在林格液的基础上增加了乳酸盐或醋酸盐,因均可在体内代谢为HCO₃⁻而被机体利用,故有一定的抗酸缓冲能力^[17],是目前临床较为常用的晶体注射液。晶体注射液除可用于补充血容量外,也常用于补充Na⁺、K⁺、Ca²⁺等电解质与调节酸碱平衡。胶体注射液较晶体注射液可快速且持久地补充血容量;另外,人血白蛋白还可以用于低蛋白血症患者的治疗。胶体注射液以天然胶体人血白蛋白和人工胶体羟乙基淀粉最为常用。

本研究发现,7类液体治疗药品的不良事件主要涉

表2 7类液体治疗药品相关不良事件报告基本信息[例(%)]

Tab 2 Basic information of 7 kinds of fluid therapy drugs related adverse event reports[case(%)]

项目	药品名称							合计
	普通林格液(n=26)	乳酸林格液(n=479)	醋酸林格液(n=65)	羟乙基淀粉(n=256)	琥珀酰明胶(n=79)	右旋糖酐(n=154)	人血白蛋白(n=1 324)	
性别								
男性	9(34.62)	97(20.25)	43(66.15)	102(39.84)	51(64.56)	36(23.38)	541(40.86)	879(36.89)
女性	16(61.54)	247(51.57)	17(26.15)	121(47.27)	22(27.85)	30(19.48)	532(40.18)	985(41.33)
不清楚	1(3.85)	135(28.18)	5(7.69)	33(12.89)	6(7.59)	88(57.14)	251(18.96)	519(21.78)
年龄								
<18岁	2(7.69)	16(3.34)	1(1.54)	13(5.08)	5(6.33)	10(6.49)	108(8.16)	155(6.50)
18~64岁	19(73.08)	187(39.04)	28(43.08)	121(47.27)	48(60.76)	35(22.73)	512(38.67)	950(39.87)
≥65岁	4(15.38)	62(12.94)	26(40.00)	52(20.31)	20(25.32)	16(10.39)	356(26.89)	536(22.49)
不清楚	1(3.85)	214(44.68)	10(15.38)	70(27.34)	6(7.59)	93(60.39)	348(26.28)	742(31.14)
报告者职业								
医师	6(23.08)	134(27.97)	29(44.62)	53(20.70)	19(24.05)	49(31.82)	344(25.98)	634(26.61)
药师	3(11.54)	51(10.65)	2(3.08)	22(8.59)	4(5.06)	13(8.44)	190(14.35)	285(11.96)
消费者	3(11.54)	69(14.41)	7(10.77)	19(7.42)	12(15.19)	13(8.44)	117(8.84)	240(10.07)
其他卫生专业人员	11(42.31)	203(42.38)	21(32.31)	121(47.27)	33(41.77)	71(46.10)	500(37.76)	960(40.29)
律师	1(3.85)	0	0	0	0	0	1(0.08)	2(0.08)
不清楚	2(7.69)	22(4.59)	6(9.23)	41(16.02)	11(13.92)	8(5.19)	172(12.99)	262(10.99)
转归								
死亡	5(19.23)	70(14.61)	14(21.54)	17(6.64)	2(2.53)	15(9.74)	259(19.56)	382(16.03)
危及生命	6(23.08)	44(9.19)	10(15.38)	63(24.61)	44(55.70)	16(10.39)	165(12.46)	348(14.60)
住院时间延长	8(30.77)	64(13.36)	30(46.15)	66(25.78)	15(18.99)	10(6.49)	212(16.01)	405(17.00)
残疾	0	1(0.40)	0	4(3.31)	0	2(6.67)	5(0.94)	12(1.22)
需干预才能防止永久性损害	0	6(1.25)	1(1.54)	6(2.34)	1(1.27)	25(16.23)	10(0.76)	49(2.06)
其他	5(19.23)	214(44.68)	9(13.85)	65(25.39)	17(21.52)	68(44.16)	473(35.73)	851(35.71)
不清楚	2(7.69)	80(16.70)	1(1.54)	35(13.67)	0	18(11.69)	200(15.11)	336(14.10)

表3 7类液体治疗药品相关不良事件报告例数排名前3位的PT信号检测结果

Tab 3 PT signal detection result of the top 3 reported cases of 7 kinds of fluid therapy drugs related adverse events

药品名称	SOC	PT	报告例数	占比, %	PRR	PRR χ^2	PRR的95%CI	ROR	ROR的95%CI
普通林格液(n=26)	免疫系统疾病	速发过敏反应性休克	3	11.54	91.17*	267.84	(31.45, 264.34)	102.94*	(30.90, 342.88)
	各类心脏衰竭	心源性休克	3	11.54	176.26*	522.92	(60.79, 511.07)	199.12*	(59.77, 663.31)
	全身系统疾病	寒战	3	11.54	18.97*	51.39	(6.54, 55.00)	21.32*	(6.40, 71.00)
	各类心脏衰竭	左心室衰竭	3	11.54	606.62*	1 811.71	(209.09, 1 759.96)	685.61*	(205.70, 2 285.15)
	胃肠道系统症状和体征	恶心	3	11.54	2.82*	3.68	(0.97, 8.18)	3.06	(0.92, 10.19)
乳酸林格液(n=479)	全身系统疾病	多器官功能不全综合征	3	11.54	130.09*	384.53	(44.87, 377.19)	146.93*	(44.11, 489.44)
	血管与淋巴管类疾病	低血压	43	8.98	8.66*	294.24	(6.51, 11.52)	9.41*	(6.88, 12.88)
	心脏器官疾病	心动过速	42	8.77	18.89*	714.25	(14.15, 25.22)	20.61*	(15.01, 28.29)
	心脏器官疾病	心动过缓	33	6.89	24.02*	729.27	(17.28, 33.39)	25.72*	(18.06, 36.63)
	免疫系统疾病	各种过敏反应	10	15.38	111.44*	1 095.36	(63.00, 197.13)	131.53*	(67.04, 258.06)
醋酸林格液(n=65)	免疫系统疾病	过敏反应与类过敏反应	8	12.31	97.29*	762.92	(50.83, 186.19)	110.80*	(52.85, 232.27)
	肝胆系统疾病	肝细胞损害和肝炎	8	12.31	153.05*	1 208.38	(79.96, 292.95)	174.39*	(83.18, 365.61)
	血管与淋巴管类疾病	低血压	34	13.28	12.81*	373.96	(9.37, 17.52)	14.62*	(10.19, 20.97)
羟乙基淀粉(n=256)	心脏器官疾病	心动过缓	31	12.11	42.21*	1 249.70	(30.34, 58.73)	47.89*	(32.89, 69.72)
	免疫系统疾病	速发过敏反应性休克	30	11.72	92.77*	2 721.24	(66.25, 129.90)	104.95*	(71.69, 153.66)
	免疫系统疾病	速发过敏反应	23	29.11	115.16*	2 607.43	(81.62, 162.49)	162.05*	(99.72, 263.34)
琥珀酰明胶(n=79)	血管与淋巴管类疾病	低血压	20	25.32	24.42*	453.75	(16.72, 35.66)	32.35*	(19.48, 53.72)
	心脏器官疾病	心动过速	15	18.99	40.88*	586.13	(25.92, 64.47)	50.23*	(28.62, 88.14)
	呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺不张	37	24.03	402.08*	14 732.46	(303.33, 533.00)	528.92*	(365.19, 766.08)
右旋糖酐(n=154)	免疫系统疾病	速发过敏反应	33	21.43	84.79*	2 736.27	(62.65, 114.76)	107.64*	(73.24, 158.21)
	心脏器官疾病	呼吸困难	12	7.79	2.69*	13.07	(1.56, 4.62)	2.83*	(1.57, 5.10)
	血管与淋巴管类疾病	低血压	106	8.01	7.73*	626.60	(6.44, 9.27)	8.31*	(6.81, 10.14)
人血白蛋白(n=1 324)	心脏器官疾病	呼吸困难	104	7.85	2.71*	115.31	(2.25, 3.26)	2.85*	(2.34, 3.49)
	全身性疾病及给药部位各种反应	寒颤	94	7.10	11.69*	923.13	(9.62, 14.20)	12.51*	(10.14, 15.43)

注: * 提示阳性信号

Note: * indicates positive signal

表4 7类液体治疗药品相关信号阳性不良事件的SOC和PT

Tab 4 SOC and PT of 7 kinds of fluid therapy drugs related signal-positive adverse events

药品名称	累及器官/系统分类(报告例数)	信号阳性的首选术语(报告例数)
普通林格液	心脏器官疾病(6)	心源性休克(3)、左心室衰竭(3)
	全身性疾病及给药部位各种反应(6)	寒战(3)、多器官功能不全综合征(3)
	免疫系统疾病(3)	速发过敏反应性休克(3)
乳酸林格液	代谢及营养类疾病(74)	低钠血症(17)、高钾血症(9)、低钾血症(8)、代谢性酸中毒(8)、呼吸衰竭(8)、肿瘤溶解综合征(8)、出血性休克(7)、低血容量(5)、代谢性碱中毒(4)
	免疫系统疾病(58)	速发过敏反应性休克(17)、荨麻疹(14)、速发过敏反应(9)、过敏性皮炎(7)、毒性皮疹(5)、皮肤反应(3)、中毒性表皮坏死松解症(3)
	各类神经系统疾病(57)	震颤(13)、神经系统病变(10)、大脑水肿(8)、出血性卒中(6)、言语障碍(5)、渗透性脱髓鞘综合征(5)、瘫痪(4)、闭锁综合征(3)、神经代偿失调(3)
	心脏器官疾病(55)	心脏呼吸骤停(9)、胸部不适(9)、室颤(9)、心血管功能不全(8)、窦性心动过速(7)、肺水肿(4)、急性肺水肿(3)、心源性休克(3)、左心室衰竭(3)
	全身性疾病及给药部位各种反应(37)	输液相关反应(9)、全身状况恶化(8)、潮红(7)、输液部位疼痛(4)、共济失调(3)、口渴(3)、多器官功能不全综合征(3)
	胃肠道系统疾病(35)	腹膜炎(7)、胃食管反流病(6)、大肠穿孔(6)、直肠出血(6)、粪瘘(6)、咽喉刺激(4)
	各类检查(34)	心率降低(11)、血压降低(8)、血磷升高(8)、血氧饱和度降低(4)、体格检查异常(3)
	呼吸系统、胸及纵隔疾病(29)	缺氧(8)、胸腔积液(8)、鼻咽(5)、呼吸窘迫(4)、呼吸急促(4)
	眼器官疾病(26)	角膜水肿(10)、毒性眼前节综合征(6)、白内障术后并发症(4)、失明(3)、上睑下垂(3)
	感染及侵袭类疾病(23)	脓毒性休克(8)、埃希菌血症(5)、假单胞菌感染(4)、术后伤口感染(3)、细菌性感染(3)
	血管与淋巴管类疾病(19)	出血(12)、血液动力学不稳定(7)
	肾脏及泌尿系统疾病(17)	肾衰(10)、肾小管坏死(4)、肾皮质坏死(3)
	各类损伤、中毒及手术并发症(11)	手术后精神状态改变(4)、手术后精神错乱(4)、脑水肿(3)
	肝胆系统疾病(8)	肝细胞损伤(5)、胆汁淤积(3)
	内分泌系统疾病(6)	抗利尿激素分泌失调(6)
	精神类(4)	咽喉紧缩感(4)
	皮肤及皮下组织类疾病(3)	丘疹样皮疹(3)
醋酸林格液	免疫系统疾病(22)	史蒂文斯-约翰逊综合征(10)、速发过敏反应性休克(8)、中毒性表皮坏死松解症(4)
	各类检查(17)	胆红素升高(7)、C反应蛋白升高(7)、血氧饱和度降低(3)
	胃肠道系统疾病(16)	胃溃疡(5)、急性胰腺炎(4)、舌(4)、口腔病(3)
	各类损伤、中毒及手术并发症(11)	水疱(6)、急性全身发疹性脓疱性皮炎(5)
	眼器官疾病(9)	结膜炎(5)、眼充血(4)
	皮肤及皮下组织类疾病(9)	尼氏征(5)、痒疹(4)
	肝胆系统疾病(8)	肝细胞损伤(8)
心脏器官疾病(6)	心脏停搏(3)、外周水肿(3)	

续表 4

Continued tab 4

药品名称	累及器官/系统分类(报告例数)	信号阳性的首选术语(报告例数)	
羟乙基淀粉	感染及侵袭类疾病(4)	感染性肺炎(4)	
	血液及淋巴系统疾病(4)	紫癜(4)	
	各类神经系统疾病(3)	惊厥发作(3)	
	免疫系统疾病(91)	速发过敏反应性休克(30)、速发过敏反应(17)、支气管痉挛(9)、荨麻疹(8)、超敏反应(7)、中毒性表皮坏死松解症(6)、血管性水肿(4)、面肿(4)、史蒂文斯-约翰逊综合征(3)、毒性皮疹(3)	
	心脏器官疾病(70)	心动过缓(31)、呼吸困难(16)、心动过速(9)、急性肺水肿(5)、心脏停搏(5)、发绀(4)	
	皮肤及皮下组织类疾病(52)	皮疹(19)、痒疹(15)、红斑(12)、全身性红斑(6)	
	血管与淋巴管类疾病(47)	低血压(34)、高血压(8)、血液动力学不稳定(5)	
	各类检查(46)	血压降低(15)、血氧饱和度降低(8)、心率升高(7)、血小板计数降低(5)、红细胞压积降低(4)、血红蛋白降低(4)、肌酐升高(3)	
	全身性疾病及给药部位各种反应(22)	寒战(7)、潮红(7)、面部水肿(4)、多器官功能不全综合征(4)	
	肾脏及泌尿系统疾病(19)	肾小管坏死(6)、肾痛综合征(5)、无尿(4)、肾皮质坏死(4)	
	血液及淋巴系统疾病(16)	弥漫性血管内凝血(6)、凝血障碍(5)、血小板减少症(5)	
	代谢及营养类疾病(10)	呼吸衰竭(4)、乳酸酸中毒(3)、出血性休克(3)	
	呼吸系统、胸及纵隔疾病(10)	胸腔积液(7)、呼吸急促(3)	
	胃肠系统疾病(7)	舌水肿(4)、胰腺炎(3)	
	各类神经系统疾病(6)	意识状态改变(3)、昏迷(3)	
	内分泌系统疾病(4)	卵巢过度刺激综合征(4)	
	眼器官疾病(4)	眼睑水肿(4)	
	感染及侵袭类疾病(3)	脓毒性休克(3)	
	琥珀酰明胶	各类损伤、中毒及手术并发症(3)	硬膜下血肿(3)
		免疫系统疾病(67)	速发过敏反应(23)、速发过敏反应性休克(14)、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状(10)、类速发过敏反应(6)、支气管痉挛(4)、超敏反应(4)、面肿(3)、荨麻疹(3)
血管与淋巴管类疾病(38)		低血压(20)、循环性虚脱(10)、休克(8)	
表皮及真皮状况(22)		全身皮疹(8)、红斑(6)、皮疹(5)、全身性红斑(3)	
心脏器官疾病(18)		心动过速(15)、心脏停搏(3)	
血液及淋巴系统疾病(10)		嗜酸粒细胞增多症(10)	
各类检查(7)		血氧饱和度降低(4)、血压降低(3)	
肾脏及泌尿系统疾病(6)		急性肾损伤(6)	
各类损伤、中毒及手术并发症(5)		血管麻痹综合征(5)	
呼吸系统、胸及纵隔疾病(43)		肺不张(37)、急性呼吸窘迫综合征(3)、缺氧(3)	
免疫系统疾病(41)		速发过敏反应(33)、药物性超敏反应(8)	
心脏器官疾病(38)		呼吸困难(12)、胸痛(6)、肺水肿(4)、心动过速(4)、心脏停搏(3)、心脏呼吸骤停(3)、心肌梗死(3)、胸部不适(3)	
血管与淋巴管类疾病(11)		血肿(7)、出血(4)	
各类神经系统疾病(6)		定向力障碍(3)、言语障碍(3)	
各类检查(6)		血压降低(3)、血氧饱和度降低(3)	
感染及侵袭类疾病(5)		术后肺炎(5)	
肾脏及泌尿系统疾病(5)		急性肾损伤(5)	
全身性疾病及给药部位各种反应(3)		潮红(3)	
人血白蛋白		心脏器官疾病(418)	呼吸困难(104)、肺水肿(75)、心动过速(49)、房颤(25)、心力衰竭(24)、心脏呼吸骤停(23)、胸部不适(23)、心脏停搏(20)、心动过缓(16)、急性肺水肿(11)、发绀(11)、体液过多(10)、室颤(9)、室性心动过速(6)、左心室肌力过度(5)、心脏手术并发症(4)、输血相关性循环负荷过重(3)
	全身性疾病及给药部位各种反应(383)	寒战(94)、发热(92)、输液相关反应(59)、潮红(26)、多汗(23)、高热(11)、体温过高(11)、发热感(9)、面部水肿(7)、苍白(7)、非溶血性发热性输血反应(6)、多器官功能不全综合征(6)、药疹(5)、冷汗(4)、捻发音(4)、肉芽肿(4)、恶液质(3)、全身性水肿(3)、局部反应(3)、脑死亡(3)、插管部位血栓形成(3)	
	免疫系统疾病(310)	速发过敏反应(69)、荨麻疹(59)、超敏反应(50)、速发过敏反应性休克(37)、中毒性表皮坏死松解症(23)、史蒂文斯-约翰逊综合征(17)、血管性水肿(10)、类速发过敏反应(9)、支气管痉挛(9)、过敏性皮炎(7)、移植物抗宿主病(5)、重症肌无力(4)、移植排斥(4)、毒性皮疹(4)、喉水肿(3)	
	各类检查(288)	血压降低(66)、血氧饱和度降低(43)、心率升高(32)、体温升高(22)、血小板计数降低(14)、呼吸频率升高(11)、肌酐蛋白升高(11)、天冬氨酸转氨酶升高(10)、γ-谷氨酰转氨酶升高(9)、血碱性磷酸酶升高(8)、血培养阳性(7)、收缩压降低(6)、收缩压升高(6)、心率降低(6)、白蛋白升高(5)、舒张压降低(5)、白蛋白降低(4)、尿培养阳性(4)、心电图QRS波群延长(4)、血纤维蛋白原降低(3)、心电图ST段压低(3)、凝血酶原时间延长(3)、脉搏消失(3)、射血分数降低(3)	
	血管与淋巴管类疾病(227)	低血压(106)、高血压(31)、休克(31)、循环性虚脱(16)、出血(15)、血压波动(10)、血液动力学不稳定(9)、栓塞(6)、上腔静脉闭塞(3)	
	呼吸系统、胸及纵隔疾病(166)	呼吸窘迫(25)、呼吸急促(24)、哮喘(24)、缺氧(23)、胸腔积液(17)、急性呼吸窘迫综合征(11)、呼吸停止(9)、呼吸系统疾病(9)、吸入性肺炎(8)、窒息(6)、气胸(4)、呼吸暂停(3)、喘鸣(3)	
	皮肤及皮下组织类疾病(155)	痒疹(70)、红斑(33)、红斑性发疹(12)、全身性红斑(10)、全身痒疹(8)、全身皮疹(7)、网状青斑(5)、麻疹样皮疹(3)	
	血液及淋巴系统疾病(98)	血小板减少症(22)、溶血症(10)、高胆红素血症(10)、血栓性微血管病(10)、弥漫性血管内凝血(8)、凝血障碍(7)、低纤维蛋白原血症(7)、脾肿大(6)、输血反应(5)、血小板减少性紫癜(4)、溶血性贫血(3)、血管性紫癜(3)、毒性性(3)	
	感染及侵袭类疾病(95)	脓毒症(39)、脓毒性休克(14)、感染性病原体疑似通过产品传播(9)、菌血症(5)、寡养单胞菌感染(5)、葡萄球菌脓毒症(4)、细菌性感染(4)、人疱疹病毒6型感染(3)、肠球菌性脓毒症(3)、细小病毒(3)、巨细胞病毒感染(3)、腺病毒感染(3)	
	代谢及营养类疾病(70)	呼吸衰竭(25)、急性呼吸衰竭(9)、代谢性酸中毒(7)、出血性休克(7)、低血容量(5)、营养不良(5)、酸中毒(4)、电解质失调(4)、血容量过多(4)	
	肾脏及泌尿系统疾病(60)	肾衰竭(22)、肾损伤(20)、蛋白尿(8)、无尿(4)、肾病综合征(3)、少尿(3)	

续表4

Continued tab 4

药品名称	累及器官/系统分类(报告例数)	信号阳性的首选术语(报告例数)
	肝胆系统疾病(47)	肝衰竭(8)、胆汁淤积(7)、肝功能异常(7)、感染性胆囊炎(7)、急性肝衰竭(6)、肝性脑病(4)、低白蛋白血症(4)、低蛋白血症(4)
	各类损伤、中毒及手术并发症(30)	脑水肿(11)、水疱(8)、输血相关性急性肺损伤(8)、移植植物血栓(3)
	各类神经系统疾病(25)	昏迷(10)、锥体外系疾病(8)、脑梗死(7)
	胃肠系统疾病(21)	腹腔粘连(4)、嘴唇糜烂(4)、口吐白沫(4)、肠闭塞(3)、麻痹性肠梗阻(3)、口部感觉异常(3)
	内分泌系统疾病(13)	卵巢过度刺激综合征(7)、高血糖症(6)
	精神病类(11)	咽喉紧缩感(7)、烦躁不安(4)
	妊娠期、产褥期及围产期状况(9)	先兆子痫(3)、胎盘肥大(3)、妊娠高血压(3)
	眼器官疾病(8)	眼睑水肿(8)

及免疫系统疾病(如速发过敏反应、超敏反应、荨麻疹等)以及血容量相关不良事件(如心脏器官疾病、代谢及营养类疾病与各类检查中,表现为心动过速或过缓、血压异常、电解质紊乱等),与液体治疗常见并发症及药品说明书中常见不良反应基本相符^[14]。因此,在临床进行静脉液体治疗的过程中,尤其是对存在过敏史以及心脏基础疾病的患者,应加强监测患者容量指标,包括无创指标如血压、脉搏、心率、呼吸频率、血氧饱和度等,有创指标如中心静脉压、心排血量、每搏输出量、中心静脉血氧饱和度等,以及实验室检查如血常规、凝血功能、电解质及血气分析^[14,18],从而降低相关不良事件的发生风险。

关于液体治疗相关肾脏及泌尿系统疾病的不良事件,晶体注射液中仅乳酸林格液检测到信号阳性,报告的不良事件(17例)包括肾衰竭、肾小管坏死、肾皮质坏死;而胶体注射液中4类药品均检测到信号阳性,不良事件(共90例)包括肾衰竭、肾损伤、急性肾损伤等,提示胶体注射液与患者肾功能受损关联性更强。但由于患者的肾功能受到疾病状态、年龄等多种因素的影响,胶体注射液的使用对患者肾功能的影响尚需更多高质量的临床研究、基础研究对因果关系加以验证。此外,除羟乙基淀粉外,其他6类药品的说明书中均未提及肾脏及泌尿系统相关不良反应,因此在临床液体治疗过程中,对羟乙基淀粉以外的液体,尤其是胶体注射液,也应重点关注此类不良事件、密切监测肾功能。

从报告病例的转归情况中可见,在报告液体治疗导致不良事件的病例中,死亡病例占16.03%,危及生命的病例占14.60%,另有17.00%的患者住院时间延长,且均以白蛋白治疗病例报告最多。该结局一方面可能与液体治疗相关,另一方面可能与患者本身疾病状态有关(如血容量不足、血液动力学不稳定、电解质紊乱等),存在高估可能。但此结果仍提示液体治疗相关不良事件亦可导致较严重后果,临床应给予重视。

本研究存在一定的局限性:首先,由于FAERS数据为自愿报告,其中包括公众的报告,存在漏报、选择性报告及信息缺失等问题^[19]。例如本研究中患者性别、年龄以及用药适应证等信息有缺乏,由于不确定患者的用药时机及用药目的,所以无法将围手术期患者与内科患者

的液体治疗分开。此外,虽然分析得到药品与不良事件存在统计学关联,但实际的因果关系仍需进一步验证。

综上所述,本次研究基于FAERS大数据的信号挖掘方法,对7类常用液体治疗药品的不良事件进行了信号统计与分析,较为全面地评价了各类液体治疗药品对人体各器官/系统的不良事件风险。7类液体治疗药品相关信号阳性不良事件报告例数较多的为免疫系统疾病(其中以速发过敏反应较为常见)和心脏器官疾病。因此,对存在过敏史以及心脏基础疾病的患者,应加强监测患者容量指标。另外,在临床液体治疗过程中,尤其是使用胶体注射液治疗过程中,还应关注肾脏及泌尿系统相关不良事件、密切监测患者肾功能。

参考文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intravenous fluid therapy for adults in hospital : updated May 2017 [EB/OL]. [2020-08-05]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg174>.
- [2] 郭姗姗,涂家生,吴新民,等.儿童晶体液临床应用专家共识[J].医药导报,2020,39(10):1325-1330.
- [3] 中华医学会麻醉学分会.麻醉手术期间液体治疗专家共识:2014年修订稿[EB/OL]. [2020-08-05]. <http://guide.medlive.cn/guideline/6633>.
- [4] ORBEGOZO CORTÉS D, GAMARANO BT, NJIMI H, et al. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression [J]. Anesth Analg, 2015, 120(2): 389-402.
- [5] MARTIN GS, BASSETT P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crit Care, 2019, 50: 144-154.
- [6] QURESHI SH, RIZVI SI, PATEL NN, et al. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients [J]. Br J Surg, 2016, 103(1): 14-26.
- [7] LEWIS SR, PRITCHARD MW, EVANS DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8(8): CD000567.
- [8] VIVES M, CALLEJAS R, DUQUE P, et al. Modern hydroxyethyl starch and acute kidney injury after cardiac sur-

雷贝拉唑对不同 CYP2C19 基因型健康志愿者体内氯吡格雷及其活性代谢物药动学的影响^Δ

叶良英^{1*},何瑞荣¹,梁淑贞¹,周国祥²,丁少波^{1#}(1.东莞市人民医院药学部,广东 东莞 523000;2.东莞市人民医院心血管内科,广东 东莞 523000)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)05-0601-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.05.16

摘要 目的:探讨雷贝拉唑对不同 CYP2C19 代谢型健康志愿者体内氯吡格雷及其活性代谢物药动学特征的影响。方法:选择健康志愿者为对象,根据其 CYP2C19 基因型按随机数字表法挑选快代谢型、中间代谢型和慢代谢型受试者各 8 例分组,采用单剂量、随机、开放、两周期的交叉试验设计,各组患者在试验周期内分别单次口服硫酸氢氯吡格雷片 300 mg 或硫酸氢氯吡格雷片 300 mg+雷贝拉唑钠肠溶片 20 mg,清洗期为 7 天。采用超高效液相色谱-串联质谱法检测受试者血浆中氯吡格雷及活性代谢产物 H4(MP-H4)的质量浓度,通过 DAS 2.0 软件计算药动学参数并比较。结果:3 种代谢型受试者年龄、身高、体质量、肝酶、血肌酐等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与单用氯吡格雷者比较,联用雷贝拉唑的快代谢型组受试者体内氯吡格雷的达峰浓度(c_{max})和药-时曲线下面积(AUC_{0-t})分别上升了 36% 和 27%,MP-H4 的 c_{max} 和 AUC_{0-t} 分别下降了 34% 和 28% ($P<0.01$);中间代谢型受试者氯吡格雷的 c_{max} 和 AUC_{0-t} 分别上升了 19% 和 18%,MP-H4 的 c_{max} 和 AUC_{0-t} 分别下降了 19% 和 16% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而慢代谢型受试者联用雷贝拉唑后体内氯吡格雷及 MP-H4 的 c_{max} 、 AUC_{0-t} 以及各代谢型受试者体内氯吡格雷及 MP-H4 的 t_{max} 与单用氯吡格雷者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在 CYP2C19 快代谢型和中间代谢型受试者中,联用雷贝拉唑可明显增加氯吡格雷的暴露量并降低其活性代谢产物 MP-H4 的暴露量;而这种联用对 CYP2C19 慢代谢型受试者体内氯吡格雷及其活性代谢产物的影响并不显著。

关键词 氯吡格雷;活性代谢产物;雷贝拉唑;CYP2C19;基因型;药动学;药物相互作用

- gery: a prospective multicentre cohort[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(4): 458-463.
- [9] DUGGIRALA HJ, TONNING JM, SMITH E, et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration[J]. J Am Med Inform Assoc, 2016, 23(2): 428-434.
- [10] EVANS SJ, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiology Drug Safety, 2001, 10(6): 483-486.
- [11] FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) quarterly data extract files[EB/OL]. (2020-02-06) [2020-08-05]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [12] TIEU C, BREDER CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [13] EL GKOTMI N, KOSMERI C, FILIPPATOS TD, et al. Use of intravenous fluids/solutions: a narrative review [J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(3): 459-471.
- [14] 中华医学会外科学分会.外科病人围手术期液体治疗专家共识:2015[J].中国实用外科杂志, 2015, 35(9): 960-966.
- [15] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.
- [16] RINGER S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart[J]. J Physiol, 1883, 4(1): 29-42.
- [17] ODOR P, BAMPOE S, DUSHIANTHAN A, et al. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures: a cochrane systematic review[J]. Perioper Med (Lond), 2018, 7(27): 45-49.
- [18] JEREMY PT, ANDREW JL, RUPERT MP, et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients: 2009[EB/OL]. [2020-08-05]. https://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf.
- [19] PALLERIA C, LEPORINI C, CHIMIRRI S, et al. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: two “challenging” case reports[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2013, 4(Suppl 1): S66-S72.

Δ 基金项目: 东莞市社会科技发展(重点)项目(No. 201950715001206)

* 副主任药师。研究方向: 药事管理、临床药学。电话: 0769-28636824。E-mail: 158780433@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、临床药学。电话: 0769-28636824。E-mail: 943098759@qq.com

(收稿日期: 2020-09-04 修回日期: 2020-12-24)

(编辑: 刘明伟)