

3种第三代四环素类抗菌药物 ADE 信号的挖掘与分析^Δ

梁碧怡*, 杨惠霞, 黄小梅, 任剑雄[#](佛山市中医院临床药学室, 广东佛山 528000)

中图分类号 R978.1+4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)09-1123-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.17



摘要 **目的** 基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库,挖掘3种第三代四环素类抗菌药物(替加环素、奥马环素、依拉环素)的药物不良事件(ADE)信号,为临床安全使用该类药物提供依据。**方法** 检索美国FAERS数据库中2005年第1季度至2023年第2季度替加环素、奥马环素、依拉环素的ADE报告,采用报告比值比法和比例报告比值法对3种药物的ADE信号进行挖掘,并进行分析。**结果** 共获得以替加环素、奥马环素、依拉环素为首要怀疑药物的ADE报告2 538份,其中替加环素2 135份、奥马环素349份、依拉环素54份。替加环素的ADE阳性信号有131个,共涉及19个系统器官分类(SOC),主要集中在各类检查、肝胆系统疾病、血液及淋巴系统疾病、胃肠系统疾病等;信号较强的首选术语(PT)分别是低纤维蛋白原血症和血纤维蛋白原降低等;肾衰、急性肾损伤、出血等14种ADE在其说明书中未提及。奥马环素的ADE阳性信号有24个,共涉及6个SOC,主要集中在胃肠系统疾病、各类检查等;信号较强的PT分别是牙齿变色、喷射样呕吐、粪便松软等;其说明书未提及的ADE有唇部肿胀、胃食管反流病、嗜酸粒细胞增多症、皮肤变色、粪便松软、盗汗。依拉环素的ADE阳性信号有5个,共涉及4个SOC,主要集中在各类检查、胃肠系统疾病等;信号较强的PT分别是血纤维蛋白原降低和低纤维蛋白原血症。**结论** 3种第三代四环素类药物涉及胃肠系统的ADE最多,使用时尤其要注意替加环素所致胰腺炎类疾病和奥马环素口服所致胃食管反流病的ADE。在用药期间应定期监测患者肝功能、肾功能(使用替加环素时)、凝血功能(使用替加环素、依拉环素时),以防范严重ADE的发生。

关键词 替加环素;奥马环素;依拉环素;药物不良事件;信号挖掘;胰腺炎;胃食管反流病;FAERS数据库

Data mining and analysis for ADE signals of three third-generation tetracycline antibiotics

LIANG Biyi, YANG Huixia, HUANG Xiaomei, REN Jianxiong (Clinical Pharmacy Room, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Foshan 528000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To excavate the adverse drug event (ADE) signals of three third-generation tetracycline antibiotics (tigecycline, omadacycline, eravacycline) based on FDA adverse event reporting system (FAERS), and to provide reference for the safe use of them. **METHODS** The ADE reports of tigecycline, omadacycline and eravacycline from the first quarter of 2005 to the second quarter of 2023 were retrieved from FAERS database. The ADE signals of 3 kinds of drugs were mined by the method of reporting odds ratio method and the proportional reporting ratio method. **RESULTS** Totally 2 538 ADE reports with tigecycline, omadacycline and eravacycline as the primary suspected drugs were obtained, including 2 135 tigecycline ADE reports, 349 omadacycline ADE reports and 54 eravacycline ADE reports. A total of 131 ADE positive signals of tigecycline were mined, involving 19 system organ classes (SOCs), mainly concentrated in investigations, hepatobiliary system, blood and lymphatic system, and gastrointestinal system, etc; the preferred terminologies (PT) with intense signal were hypofibrinogenaemia and blood fibrinogen decreased. Fourteen ADE signals were not mentioned in the drug instruction, such as renal failure, acute kidney injury and hemorrhage. Totally 24 ADE positive signals of omadacycline were mined, involving 6 SOCs, mainly concentrated in the gastrointestinal system and various examinations; the PTs with intense signals were tooth discoloration, jet-like vomiting and loose feces, etc. ADE signals were not mentioned in the drug instructions, included lip swelling, gastroesophageal reflux disease, eosinophilia, skin discoloration, feces softening, and night sweats. Five ADE positive signals of eravacycline were mined, involving 4 SOCs, mainly concentrated in various examinations, gastrointestinal system, etc. The most intense ADE signals were blood fibrinogen decreased and hypofibrinogenaemia. **CONCLUSIONS** ADE of the gastrointestinal system are mostly identified in the three third-generation tetracycline antibiotics, especially pancreatitis caused by tigecycline and gastroesophageal reflux disease

caused by oral administration of omadacycline. The liver function, renal function (for tigecycline) and coagulation function (for tigecycline, eravacycline) should be monitored regularly during medication, so as to prevent the occurrence of serious ADE.

^Δ 基金项目 佛山市科技局科技创新项目(No.2220001005371)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 抗感染药物。E-mail: biyiliang@hotmail.com

[#] 通信作者 主任中药师。研究方向: 中药临床药理学、药事管理。电话: 0757-83068120。E-mail: 1727313578@qq.com

KEYWORDS tigecycline; omadacycline; eravacycline; drug adverse event; signaling mining; pancreatitis; gastroesophageal reflux disease; FAERS database

四环素类药物是一类以氢化并四苯为母核的抗菌药物,其作用机制是通过与细菌胞内核糖体30S亚基形成可逆结合体,阻止氨基酰-tRNA与核糖体联结,从而抑制肽链延长和蛋白质合成^[1]。四环素类药物抗菌谱较广,除了对多种革兰氏阴性、阳性菌有活性外,还对多种非典型病原体,如支原体、衣原体及立克次体均具有良好的活性。四环素类药物可分为三代。2005年,第1个第三代四环素类抗菌药物替加环素于美国上市,其抗菌谱较前两代药物更广、耐药率更低,对多种多重耐药菌有效。到了2018年,美国又陆续上市了3种第三代四环素类抗菌药物——奥马环素、依拉环素和 sarecycline^[2]。在我国,替加环素(2010年)、奥马环素(2021年)和依拉环素(2023年)先后上市。随着我国第三代四环素类抗菌药物的使用越来越多,其安全性也日益受到关注。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是一个公开的自发报告系统,其包含了美国FDA收集的所有药物不良事件(adverse drug event, ADE),可在一定程度上反映真实世界中的ADE发生情况^[3]。本研究基于美国FAERS数据库,对替加环素、奥马环素、依拉环素(因 sarecycline在我国并未上市,且其仅用于治疗寻常性痤疮,因此不在本研究讨论范围内)的ADE信号进行数据挖掘与分析,旨在为第三代四环素类抗菌药物的安全使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于美国FAERS数据库2005年第1季度至2023年第2季度的美国信息交换标准代码II(American standard code for information interchange II, ASC II)数据包。

1.2 数据提取与筛选

本研究将美国FAERS数据库的ASC II数据包导入SAS 9.4软件进行数据清理与分析。通过检索药品的通用名和商品名——“tigecycline”和“Tygacil”、“omadacycline”和“Nuzyra”、“eravacycline”和“Xerava”,筛选出替加环素、奥马环素、依拉环素的ADE报告。根据美国FDA推荐的去除重复报告方法删除重复报告,同时限定报告怀疑程度为“首要怀疑”(primary suspect, PS)。根据《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)26.0版中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC),对所选ADE进行分类整理。

1.3 数据挖掘

本研究采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法^[4]和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法^[5]对替加环素、奥马环素、依拉环素的ADE信号进行挖掘。本研究的统计指标分别为ROR及其95%置信区间(confidence interval, CI)(阈值为报告数 ≥ 3 且95%CI下限 > 1)^[4]、PRR及其 χ^2 检验结果(阈值为报告数 ≥ 3 且PRR值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$)^[5]。如果目标药物ADE信号对应的统计指标计算结果大于上述阈值,则可认为产生1个阳性信号,提示目标药物与目标ADE之间存在统计学关系,且信号越强,关联性越大。本研究纳入同时满足ROR法和PRR法阈值要求的ADE信号,且按照ADE报告频次排序,展示排前25名的ADE。

2 结果

2.1 3种第三代四环素类药物的ADE报告基本情况

经过数据处理后,共得到以替加环素、奥马环素、依拉环素为PS药物的ADE报告2 538份,其中替加环素2 135份、奥马环素349份、依拉环素54份,相关ADE报告的基本信息见表1。奥马环素、依拉环素在2018年第四季度才在美国获批上市,在2019年后才有ADE数据,因此报告数相对较少。3种第三代四环素类药物ADE报告涉及的患者中,排除426份性别未知的报告,其余报告为男性1 106份(占比52.37%)、女性1 006份(占比47.63%)。在年龄构成上,排除799例年龄未知的报告,小于65岁的成年患者为862例(占比49.57%),65岁及以上老年患者为800例(占比46.00%),小于18岁的未成年患者亦有77例(占比4.43%)。替加环素、奥马环素、依拉环素说明书均不推荐18岁以下儿童使用,而实际中仍有不少儿童患者使用,其发生的ADE是否与成人患者有差异,有待进一步研究。结局报告显示,替加环素严重ADE的占比最高,为90.82%。严重ADE中患者死亡的比例亦以替加环素为最高,为24.68%。

2.2 3种第三代四环素类药物的ADE阳性信号及其累及SOC

采用ROR法和PRR法,根据设置的阈值进行综合分析,共获得与替加环素、奥马环素、依拉环素相关的ADE阳性信号分别为165、38、6个。排除超说明书使用、产品使用问题、不动杆菌感染、伤口感染、腹部感染等多个与ADE无关的PT,所得有效的ADE阳性信号个数及其累及的SOC见表2。其中替加环素的ADE阳性信号为131个,共涉及19个SOC,主要集中在各类检查、

表1 3种第三代四环素类药物的ADE报告基本信息

指标	替加环素(n=2 135)		奥马环素(n=349)		依拉环素(n=54)	
	报告数/份	占比/%	报告数/份	占比/%	报告数/份	占比/%
性别						
男性	962	45.06	116	33.24	28	51.85
女性	789	36.96	203	58.17	14	25.93
未知	384	17.99	30	8.60	12	22.22
年龄						
<18岁	69	3.23	6	1.72	2	3.70
18~<65岁	715	33.49	130	37.25	17	31.48
≥65岁	696	32.60	87	24.93	17	31.48
未知	655	30.68	126	36.10	18	33.33
报告年份						
2005-2018年	1 403	65.71	0	0	0	0
2019年	193	9.04	26	7.45	7	12.96
2020年	153	7.17	82	23.50	11	20.37
2021年	126	5.90	104	29.80	10	18.52
2022年	138	6.46	106	30.37	16	29.63
2023年	122	5.71	31	8.88	10	18.52
报告类别						
严重ADE报告	1 939	90.82	141	40.40	32	59.26
非严重ADE报告	196	9.18	208	59.60	22	40.74
严重ADE报告转归 ^a						
死亡	527	24.68	36	10.32	6	11.11
危及生命	163	7.63	1	0.29	2	3.70
住院或住院时间延长	631	29.56	58	16.62	13	24.07
残疾	38	1.78	3	0.86	1	1.85
防永久性损伤所需的干预措施	9	0.42	0	0	0	0
其他严重的重要医疗事件	1 113	52.13	59	16.91	18	33.33

a: 因不是所有ADE报告都记录了转归情况,且存在同一份ADE报告记录了多项转归,故该项ADE报告份数之和不等于报告数。

肝胆系统疾病、血液及淋巴系统疾病、胃肠系统疾病等;奥马环素的ADE阳性信号为24个,共涉及6个SOC,主要集中在胃肠系统疾病、各类检查等;依拉环素的ADE阳性信号为5个,共涉及4个SOC,主要集中在各类检查、胃肠系统疾病等。

2.3 3种第三代四环素类药物ADE报告数排序靠前的PT

替加环素ADE报告数排前25位的PT见表3;奥马环素仅有24个PT,依拉环素仅有5个PT,故全部展示,分别见表4、表5。在替加环素ADE报告数排前25位的PT中,信号最强的前5位PT依次为低纤维蛋白原血症、血纤维蛋白原降低、凝血障碍、脂肪酶升高、急性胰腺炎;肾衰、急性肾损伤、出血是其说明书中未提及的ADE。由于篇幅所限未能展示替加环素的所有PT,而在替加环素ADE报告数较少的PT中,还有11个为其说明书未记载的ADE(脑病、弥散性血管内凝血、高甘油三酯血症、高铁血红蛋白血症、肾小管疾病、巴雷特食管、入睡障碍、微血管性溶血性贫血、胡言乱语、耳毒性、尿频症)。奥马环素的ADE报告共涉及24个PT,其信号最强的前5位PT依次为牙齿变色、喷射样呕吐、粪便松软、嗜酸粒细胞增多症、肝功能异常;唇部肿胀、胃食管

表2 3种第三代四环素类药物的ADE阳性信号及其SOC

SOC	替加环素		奥马环素		依拉环素	
	ADE阳性信号数/个	ADE报告数/份	ADE阳性信号数/个	ADE报告数/份	ADE阳性信号数/个	ADE报告数/份
各类检查	30	580	6	33	2	11
肝胆系统疾病	18	283	1	6	0	0
血液及淋巴系统疾病	13	340	1	4	1	4
皮肤及皮下组织类疾病	11	66	4	19	0	0
胃肠系统疾病	11	460	11	200	1	5
全身性疾病及给药部位各种反应	8	116	0	0	0	0
感染及侵袭类疾病	7	57	0	0	0	0
肾脏及泌尿系统疾病	7	120	0	0	0	0
血管与淋巴管类疾病	5	56	0	0	1	3
代谢及营养类疾病	4	54	0	0	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	28	0	0	0	0
精神病类	3	15	0	0	0	0
耳及迷路类疾病	2	9	0	0	0	0
各类神经系统疾病	2	24	0	0	0	0
心脏器官疾病	2	25	0	0	0	0
各类损伤、中毒及操作并发症	1	3	0	0	0	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	4	0	0	0	0
免疫系统疾病	1	5	1	10	0	0
内分泌系统疾病	1	3	0	0	0	0

反流病、嗜酸粒细胞增多症、皮肤变色、粪便松软、盗汗为其说明书未提及的ADE。依拉环素的PT仅有5个,均在依拉环素说明书中有所提及,其信号较强的PT为血纤维蛋白原降低和低纤维蛋白原血症。

表3 替加环素ADE报告数排前25位的PT

排序	PT	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	恶心	151	2.35(2.00~2.76)	2.31(113.17)
2	胰腺炎	105	23.93(19.72~29.04)	23.46(2 254.22)
3	凝血障碍	104	73.18(60.22~88.93)	71.70(7 199.77)
4	呕吐	94	2.47(2.02~3.03)	2.44(80.82)
5	血小板减少症	83	9.26(7.46~11.51)	9.13(601.31)
6	低纤维蛋白原血症	74	1 082.67(850.29~1 378.55)	1 066.90(71 018.0)
7	胆红素升高	63	27.04(21.08~34.68)	26.72(1 555.92)
8	急性胰腺炎	60	33.53(25.98~43.27)	33.15(1 864.92)
9	病情恶化	57	2.52(1.94~3.27)	2.50(51.72)
10	血小板计数降低	55	6.30(4.83~8.22)	6.24(242.30)
11	肝损伤	41	26.63(19.57~36.22)	26.42(1 000.39)
12	丙氨酸转氨酶升高	41	7.79(5.73~10.60)	7.74(240.54)
13	肾衰 ^a	41	3.42(2.51~4.64)	3.40(69.44)
14	天冬氨酸转氨酶升高	39	8.55(6.24~11.72)	8.49(257.87)
15	血碱性磷酸酶升高	39	17.55(12.80~24.05)	17.42(602.86)
16	血纤维蛋白原降低	36	452.36(323.51~632.54)	449.16(15 388.0)
17	急性肾损伤 ^a	35	2.13(1.53~2.98)	2.13(20.96)
18	出血 ^a	33	3.89(2.76~5.48)	3.87(70.32)
19	低血糖	30	7.20(5.03~10.32)	7.17(159.22)
20	肝衰竭	29	11.21(7.78~16.15)	11.15(267.85)
21	脂肪酶升高	27	41.76(28.59~61.00)	41.54(1 063.91)
22	肝功能异常	26	8.94(6.08~13.14)	8.90(182.17)
23	药物诱导的肝损伤	26	12.68(8.62~18.65)	12.62(277.99)
24	肾功能损害	26	3.87(2.63~5.68)	3.85(54.95)
25	肝脏毒性	25	14.26(9.62~21.13)	14.19(306.27)

a: 目标药物说明书未提及的ADE。

表4 奥马环素ADE报告涉及的PT

排序	PT	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	恶心	79	5.70(4.53~7.16)	5.37(284.69)
2	呕吐	41	4.89(3.58~6.67)	4.75(122.13)
3	腹泻	24	2.09(1.40~3.13)	2.07(13.36)
4	上腹痛	17	4.55(2.82~7.35)	4.50(46.39)
5	腹部不适	12	3.86(2.18~6.82)	3.83(25.14)
6	超敏反应	10	2.92(1.57~5.45)	2.91(12.53)
7	天冬氨酸转氨酶升高	9	8.78(4.56~16.92)	8.72(61.56)
8	牙齿变色	8	137.20(68.37~275.33)	136.25(1 070.74)
9	丙氨酸转氨酶升高	8	6.76(3.37~13.54)	6.72(38.95)
10	荨麻疹	7	2.35(1.12~4.93)	2.34(5.37)
11	肝功能异常	6	9.18(4.11~20.47)	9.13(43.48)
12	唇部肿胀 ^a	5	7.98(3.32~19.21)	7.95(30.39)
13	胃食管反流病 ^a	5	3.38(1.40~8.13)	3.37(8.32)
14	肝酶升高	5	4.26(1.77~10.26)	4.25(12.42)
15	心率升高	5	2.70(1.12~6.50)	2.69(5.32)
16	瘙痒性皮炎	5	5.18(2.15~12.46)	5.16(16.77)
17	嗜酸粒细胞增多症 ^a	4	12.75(4.78~34.04)	12.71(43.16)
18	皮肤变色 ^a	4	4.60(1.72~12.27)	4.59(11.22)
19	粪便松软 ^a	3	27.84(8.96~86.50)	27.77(77.39)
20	干呕	3	7.64(2.46~23.73)	7.62(17.27)
21	喷射样呕吐	3	63.32(20.38~196.80)	63.16(183.27)
22	肝脏功能检查值升高	3	8.86(2.85~27.51)	8.84(20.85)
23	血胆红素升高	3	5.66(1.82~17.58)	5.65(11.48)
24	盗汗 ^a	3	5.24(1.69~16.28)	5.23(10.27)

a: 目标药物说明书未提及的ADE。

表5 依拉环素ADE报告涉及的PT

排序	PT	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	血纤维蛋白原降低	8	3 443.95(1 683.83~7 043.94)	3 260.33(25 811.50)
2	恶心	5	2.64(1.08~6.43)	2.58(4.92)
3	低纤维蛋白原血症	4	1 816.43(670.95~4 917.49)	1 768.02(7 026.46)
4	胰酶升高	3	891.26(283.74~2 799.56)	873.46(2 607.52)
5	静脉炎	3	226.45(72.10~710.53)	221.95(659.47)

3 讨论

四环素类抗菌药物常见的ADE主要涉及胃肠道、骨骼和牙齿、肝脏、肾脏、超敏反应等^[2]。本研究通过挖掘美国FAERS数据库得到的替加环素、奥马环素、依拉环素的ADE信号均涉及这几个方面,各自间又有差异。

3.1 涉及胃肠系统的ADE

胃肠道相关ADE是四环素类最常见的ADE^[2],包括恶心、呕吐、腹部不适、上腹痛等。在本研究涉及的ADE报告中,3种第三代四环素类药物ADE报告数最多的是胃肠系统疾病的ADE(665份),最常见的PT为恶心、呕吐、腹部不适等,与文献报道^[6-8]和说明书一致。根据临床试验的数据,奥马环素、替加环素发生恶心、呕吐等胃肠道反应还可能具有剂量相关性,增加给药剂量可能会提高两者的ADE发生率^[4,9]。

值得注意的是,替加环素所致胰腺炎类疾病(包括胰腺炎、急性胰腺炎、坏死性胰腺炎)的ADE报告数较多,其中胰腺炎的ADE报告数仅次于恶心,在该药的ADE报告数中排第2位。但本研究所挖掘的奥马环素

和依拉环素的ADE信号中,除依拉环素有胰酶升高的ADE信号外,并未发现其他胰腺炎类疾病的ADE信号。目前,替加环素诱发胰腺炎的机制尚不明确,有文献推测可能与其他四环素类药物(如四环素、多西环素、米诺环素等)引起急性胰腺炎的机制类似^[10],可能的机制包括:(1)四环素类药物在体内可能产生一种未知的毒性代谢产物,从而导致胰腺炎的发生^[11];(2)四环素类药物抑制蛋白质合成的作用机制会导致有缺陷的蛋白质不断堆积造成堵塞,进而抑制甘油三酯的释放,最终诱发胰腺炎^[12];(3)替加环素在胆汁中浓度过高,可能导致胰腺炎^[13]。目前奥马环素的说明书和相关文献暂无胰腺炎的报道。依拉环素的美国FDA说明书提及急性胰腺炎发生率低于1%,文献中仅有脂肪酶升高、淀粉酶升高可能与胰腺炎相关的ADE^[14-15]。考虑到替加环素刚上市时亦被认为导致的胰腺炎较罕见^[6],且奥马环素、依拉环素上市时间较短,故后两者与胰腺炎的关系还有待进一步研究。

胃食管反流病为本研究挖掘出的奥马环素说明书未提及的ADE信号,该信号未在替加环素和依拉环素中发现。本研究所挖掘的数据中,涉及该ADE的报告均为奥马环素口服给药;目前已有的涉及奥马环素胃食管反流病的报道亦与口服给药相关^[17],推测这可能与其他四环素类药物(如四环素、多西环素等)口服给药导致胃食管黏膜损伤的机制^[18]相似。而替加环素和依拉环素并无口服给药途径,故无此ADE。

3.2 涉及血液及淋巴系统的ADE

替加环素和依拉环素涉及血液及淋巴系统的ADE报告数仅次于各类检查和胃肠系统,该类ADE包括血纤维蛋白原降低、低纤维蛋白原血症、凝血障碍、血小板减少症等。目前替加环素导致低纤维蛋白原血症的机制并不清楚,有文献报道其可能的危险因素包括高龄、低基线的纤维蛋白原水平、腹腔感染、单次给药剂量偏高、用药时间偏长等^[19]。替加环素、依拉环素所致血纤维蛋白原降低、低纤维蛋白原血症的ADE信号较强,因此使用中需注意监测患者的凝血功能。奥马环素涉及血液及淋巴系统的ADE仅有嗜酸粒细胞增多症,这一ADE并未在其说明书中提及,其可能与药物超敏反应相关。

3.3 涉及肝胆系统的ADE

本研究发现替加环素和奥马环素均有涉及肝胆系统的ADE。替加环素所致肝损伤的发生机制目前尚不明确,其可能的机制包括^[20]:(1)与其他四环素类药物一样,可诱导肝细胞氧化应激损伤和细胞凋亡;(2)其通过胆道排泄,胆汁中药物水平较高,导致胆汁淤积性肝损伤;(3)引起肠道菌群失调,导致肠道屏障功能障碍,从

而引起肝功能损伤。其可能的危险因素包括在重症医学病房住院、异常的丙氨酸转氨酶水平、较长的治疗时间^[21]。替加环素所致肝损伤的预后一般良好,大部分均为可逆^[20],但亦有个别因肝衰竭而死亡的病例报道^[22]。奥马环素所致肝损伤的文献报道不多,大多数为轻度、可逆的转氨酶、胆红素升高,仅有个别患者出现可逆的肝衰竭^[23]。依拉环素说明书记录了 γ -谷氨酰转移酶增加、血清丙氨酸转氨酶升高等与肝功能相关的ADE,但由于本研究所收集的依拉环素ADE报告数较少,该药与肝损伤的关系仍有待进一步研究。

3.4 其他值得注意的ADE

替加环素涉及肾脏及泌尿系统的ADE(包括肾衰、急性肾损伤、肾功能损害、肾小管疾病)中,肾衰、急性肾损伤、肾小管疾病为其说明书未提及的ADE。奥马环素和依拉环素在本研究中均未挖掘到涉及肾脏及泌尿系统的ADE。据文献报道,以替加环素治疗肾损伤的患者可能导致急性肾功能衰竭,其取决于患者肾功能损伤的程度、药物治疗剂量及治疗持续时间^[9]。因此,当肾损伤患者使用替加环素时应定期监测肾功能。

心率升高为本研究中奥马环素值得关注的ADE。奥马环素可通过作用于M2受体,减弱副交感神经对心率的影响^[24]。依拉环素说明书中有心悸(发生率低于1%)这一ADE,其发生机制是否与奥马环素相同则有待进一步研究。目前替加环素的说明书及文献均未提及有该类ADE。

本研究的严重结局指标中,替加环素导致死亡结局的占比最高(24.68%)。2013年9月美国FDA发布用药警告称,替加环素静脉治疗时可增加死亡风险,死亡原因通常由感染加重、感染并发症或其他基础疾病导致。因此,使用替加环素时应考虑其所致全因死亡率升高的风险。

3.5 本研究的局限性

本研究有一定局限性:(1)美国FAERS属于自发呈报系统,ADE报告中可能存在填报内容缺陷、项目缺失、漏报等情况,这可能导致ADE的真实发生率被低估。(2)奥马环素和依拉环素由于上市年限较短,整体使用量较少,故其ADE报告数据偏少,这可能使某些发生率低的ADE没有完全展现。因此这2种药物的ADE还有待进一步研究。

综上所述,本研究基于美国FAERS数据库中替加环素、奥马环素、依拉环素3种第三代四环素类药物的ADE报告,采用ROR法和PRR法进行挖掘并分析,得到的ADE阳性信号与药物说明书和文献报道具有一致性。这三者涉及胃肠系统疾病的ADE最为常见且较为

一致,其余涉及血液和淋巴系统、肝胆系统等ADE则各有不同。因此,在使用第三代四环素类药物期间,除了需注意有无发生恶心、呕吐等常见的胃肠道反应外,还应定期监测患者肝功能、肾功能(使用替加环素时)、凝血功能(使用替加环素、依拉环素时)等指标,若有明显异常应及时停药,以防范严重ADE的发生。

参考文献

- [1] 夏梦伟,付绍敏,刘波. 四环素类抗生素药物的发现、发展与合成:源于天然产物,用于人类健康[J]. 中国科学:化学,2023,53(3):485-502.
XIA M W, FU S M, LIU B. Discovery, development and synthesis of tetracycline antibiotics: derived from natural products and used for human health[J]. *Sci Sin Chim*, 2023, 53(3):485-502.
- [2] LAPLANTE K L, DHAND A, WRIGHT K, et al. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):1686-1700.
- [3] 高鹏,程峰. 基于FAERS数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(3):337-340.
GAO K, CHENG F. Research progress in drug safety study based on FAERS data-mining[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(3):337-340.
- [4] 肖婷婷,喻玮,王雪婷,等. 基于真实世界研究对依拉环素治疗中重度感染的疗效与安全性的系统综述与荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(4):408-413.
XIAO T T, YU W, WANG X T, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of eravacycline in the treatment of moderate to severe infections based on real-world studies[J]. *Chin J Infect Chemother*, 2022, 22(4):408-413.
- [5] EVANS S J, WALLER P C, 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.
- [6] 柴双,刘博琳,展敬伦,等. 基于FAERS数据库的替加环素不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(2):74-79.
CHAI S, LIU B L, ZHAN J L, et al. Data mining for adverse events signal of tigecycline based on FAERS database[J]. *Clin Med J*, 2023, 21(2):74-79.
- [7] 蔡乐,张婧,伏安,等. 基于FDA不良事件报告系统数据库的奥马环素不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(7):65-70.
CAI L, ZHANG J, FU A, et al. Data-mining and analysis of adverse events signals for omadacycline based on FDA adverse event reporting system database[J]. *Clin Med J*,

2023,21(7):65-70.

- [8] ZHANEL G G, ESQUIVEL J, ZELENITSKY S, et al. Omadacycline: a novel oral and intravenous aminomethylcycline antibiotic agent[J]. *Drugs*, 2020, 80(3):285-313.
- [9] BUNDRANT L A, TZANIS E, GARRITY-RYAN L, et al. Safety and pharmacokinetics of the aminomethylcycline antibiotic omadacycline administered to healthy subjects in oral multiple-dose regimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2):e01487-e01417.
- [10] ZHENG J, YANG Q J, DANG F T, et al. Drug-induced pancreatitis: an update[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2019, 20(4):183-188.
- [11] STEINBERG W M. Acute drug and toxin-induced pancreatitis[J]. *Hosp Pract*, 1985, 20(5):95-102.
- [12] ELMORE M F, ROGGE J D. Tetracycline-induced pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1981, 81(6):1134-1136.
- [13] GILSON M, MOACHON L, JEANNE L, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(8):681-683.
- [14] SOLOMKIN J S, GARDOVSKIS J, LAWRENCE K, et al. IGNITE4: results of phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(6):921-929.
- [15] SOLOMKIN J S, RAMESH M K, CESNAUSKAS G, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community-acquired complicated intra-abdominal infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4):1847-1854.
- [16] MCGOVERN P C, WIBLE M, KORTH-BRADLEY J M, et al. Pancreatitis in tigecycline phase 3 and 4 clinical studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(3):773-778.
- [17] OVERCASH J S, BHIWANDI P, GARRITY-RYAN L, et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical outcomes of omadacycline in women with cystitis: results from a phase 1b study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5):e02083-e02018.
- [18] ZOGRAFOS G N, GEORGIADOU D, THOMAS D, et al. Drug-induced esophagitis[J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22(8):633-637.
- [19] 郝玉佩,孙晶,周春华,等. 替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素的系统评价[J]. *中国药房*, 2022, 33(19):2404-2408.
- HAO Y P, SUN J, ZHOU C H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia: a systematic review[J]. *China Pharm*, 2022, 33(19):2404-2408.
- [20] 王婷婷,赵宇晗,刘佩本,等. 替加环素相关性肝损伤的研究进展[J]. *医药导报*, 2023, 42(8):1186-1191.
- WANG T T, ZHAO Y H, LIU P B, et al. Research progress of tigecycline-associated liver injury[J]. *Her Med*, 2023, 42(8):1186-1191.
- [21] YU Z W, ZHAO Y H, JIN J Y, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120:59-64.
- [22] 杨海华,周聪,沈国强,等. 134例替加环素致药物性肝损伤老年患者临床特征回顾性分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(3):375-378.
- YANG H H, ZHOU C, SHEN G Q, et al. Clinical feature of tigecycline-induced liver injuries in 134 elderly patients with infection and underlying diseases[J]. *J Pract Hepatol*, 2022, 25(3):375-378.
- [23] OPAL S, FILE T M, VAN DER POLL T, et al. An integrated safety summary of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 1):S40-S47.
- [24] TANAKA S K, VILLANO S. *In vitro* and *in vivo* assessments of cardiovascular effects with omadacycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9):5247-5253.

(收稿日期:2023-09-14 修回日期:2024-03-14)

(编辑:胡晓霖)