

# 基于FAERS数据库的胺碘酮相关呼吸系统不良事件信号挖掘研究

刘艳鑫<sup>1#</sup>, 董长江<sup>1#</sup>, 邹剑<sup>1</sup>, 陈力<sup>2,3</sup>, 舒亚民<sup>4</sup>, 何绪成<sup>5</sup>, 吴攀<sup>6</sup>

1. 彭州市人民医院药学部 (四川彭州 611930)
2. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心 (成都 610041)
3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 (成都 610041)
4. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430030)
5. 彭州市第二人民医院药剂科 (四川彭州 611934)
6. 成都成飞医院药学部 (成都 610091)

**【摘要】目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统对胺碘酮相关呼吸系统不良事件 (ADE) 进行信号挖掘, 为临床安全应用胺碘酮提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库 2016 年第 1 季度至 2021 年第 4 季度共 24 个季度的胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告数据, 利用报告比值比法和比例报告比值比法进行数据挖掘。得到有效信号后, 再利用《国际医学用语词典》规范进行汉化及系统分类。**结果** 获得与胺碘酮有关的 ADE 报告 39 166 份, 其中胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告 6 903 份, 有信号的首选语 (PT) 共 71 个, 可分为 8 个高位组语 (HLGT), 其中呼吸系统疾病这一 HLGT 信号数 25 个, ADE 报告 3 199 份, 占比最多。报告数前 5 位的 PT 依次是呼吸困难、肺纤维化、咳嗽、肺毒性、间质性肺疾病; 信号强度前 5 位的 PT 依次为肺毒性、肺纤维化、纵膈出血、机化性肺炎、膈肌瘫痪。死亡事件占比前 3 位的 PT 依次是呼吸衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫综合征。药品说明书中未收录的 PT 有 29 个, 其中纵膈出血、膈肌瘫痪、纵膈血肿等胸部疾病虽发生频次不高, 但与胺碘酮的关联性较强。**结论** 需重视胺碘酮相关呼吸系统 ADE 的风险, 尤其是肺毒性和急性呼吸道疾病, 重点关注特殊人群 (老年人、儿童), 男性、老年可能为高危因素, 加强用药前的肺功能评估及用药中、用药后的监测, 及时诊断和治疗, 降低胺碘酮相关呼吸系统 ADE 的发生风险。

**【关键词】** 胺碘酮; 呼吸系统相关不良事件; FAERS; 信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值法

## Data mining and analysis of amiodarone related adverse events of respiratory system based on FAERS

Yan-Xin LIU<sup>1#</sup>, Chang-Jiang DONG<sup>1#</sup>, Jian ZOU<sup>1</sup>, Li CHEN<sup>2,3</sup>, Ya-Min SHU<sup>4</sup>, Xu-Cheng HE<sup>5</sup>, Pan WU<sup>6</sup>

1. Department of Pharmacy, Pengzhou People's Hospital, Pengzhou 611930, Sichuan Province, China

2. Department of Pharmacy/ Center for Evidence-based Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302002

# 共同第一作者

基金项目: 成都市医学科研课题项目 (2022480, 2022236, 2020106); 四川医院管理和研究中心项目 (SCYG2022-03)

通信作者: 陈力, 硕士, 副主任药师, Email: chenl\_hxey@scu.edu.cn

3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Gynecological Diseases, Ministry of Education, Chengdu 610041, China

4. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

5. Department of Pharmacy, Pengzhou Second People's Hospital, Pengzhou 611934, Sichuan Province, China

6. Department of Pharmacy, Chengfei Hospital of Chengdu City, Chengdu 610091, China

\*Co-first author: Yan-Xin LIU and Chang-Jiang DONG

Corresponding author: Li CHEN, Email: chen\_l\_hxey@scu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To provide a reference for clinical administration of amiodarone by mining the amiodarone-related adverse events (ADEs) signals of respiratory system based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). **Methods** Reporting odds ratio (ROR) method and the proportional reporting ratio (PRR) method were used to mine the amiodarone-related ADEs signals of respiratory system based on the adverse event report data of 24 quarters from the first quarter of 2016 to the fourth quarter of 2021 extracted from the FAERS database. After valid signals were obtained, the Medical Dictionary for Regularly Activities (MedDRA) was used for translation and system organ classification. **Results** Totally 39 166 amiodarone-related reports were obtained, 6 903 ADEs of respiratory system were reported. There were 71 preferred terms (PT) with signal, which could be divided into 8 high level group term (HLGT), among which the HLGT of respiratory diseases signal number 25 and 3 199 ADE reports accounted for the most. The top 5 reported PT were dyspnea, pulmonary fibrosis, cough, pulmonary toxicity and interstitial lung disease. The top 5 PT with the highest signal intensity were pulmonary toxicity, pulmonary fibrosis, mediastinal hemorrhage, organising pneumonia and diaphragmatic paralysis. Respiratory failure, wheezing, and acute respiratory distress syndrome (ARDS) were the top three proportions of causes of death. There were 29 PT that were not included in the drug instructions, among which chest diseases such as mediastinal hemorrhage, diaphragmatic paralysis and mediastinal hematoma were not frequent, but strongly correlated with amiodarone. **Conclusions** Attention should be paid to the risk of amiodarone-related ADEs of respiratory system, especially the lung toxicity and acute respiratory disease, focusing on special groups the elderly, children and these may be high risk factors for male and the aged, we should strengthen medical assessment of lung function before and after medication, medication in monitoring, timely diagnosis and treatment, prevent amiodarone the occurrence of ADEs related to respiratory system.

**【Keywords】** Amiodarone; Respiratory system related adverse events; FAERS; Signal mining; Reporting odds ratio method; Proportional reporting ratio method

胺碘酮 (amiodarone) 是一种具有高效抗心律失常活性的苯并呋喃衍生物, 自上市以来, 已经成为应用最广泛的治疗室上性和室性心律失常的处方药物, 除了抗心律失常的功效外, 因其负性肌力小, 成为心血管功能受损患者的理想药物<sup>[1]</sup>。

但是, 胺碘酮广泛而明显的不良反应却限制了其应用, 胺碘酮的毒性可涉及中枢神经系统、心脏、肺、肝脏、甲状腺、胃肠道、泌尿生殖系统和皮肤。胺碘酮相关呼吸系统不良事件 (adverse drug event, ADE) 是其最严重的 ADE 之一, 是其

相关性死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。2022年3月15日,英国药品及保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)发布通告<sup>[3]</sup>,提示使用胺碘酮的风险并建议对患者进行监测,其中重点提到了胺碘酮的呼吸系统毒性。胺碘酮的呼吸系统毒性一直是医务工作者以及患者关注的焦点,但目前尚未见基于相关数据库进行胺碘酮相关呼吸系统 ADE 的挖掘研究。本研究提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库的相关数据,对胺碘酮相关呼吸系统 ADE 信号进行挖掘和分析,以期为临床安全使用胺碘酮提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与处理

#### 1.1.1 目标ADE源数据收集

选取 FAERS 数据库 2016 年第 1 季度至 2021 年第 4 季度共 24 个季度的 ADE 数据,包括患者的人口学和行政信息、药物/生物信息、ADE、患者结局、报告来源、药物治疗开始和结束日期等,导入 MySQL 8.0 数据库软件。通过 MySQL 8.0 在“drugname”字段进行模糊匹配,以“AMIODARONE”“CORDARONE”“NEXTERONE”“PACERONE”匹配胺碘酮,从中筛选出以胺碘酮为首要怀疑药物的报告。并删除 24 个季度 ADE 数据中的重复报告。

#### 1.1.2 ADE 编码系统

FAERS 数据库中 ADE 均采用由人用药物注册技术要求国际协调会(International Council for Harmonization, ICH)编制的《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regularly Activities*, MedDRA)中首选语(preferred terms, PT)、高位组语(high level group term, HLGT)、系统/器官分类(system organ class, SOC)进行编码并语言汉化<sup>[4]</sup>。

### 1.1.3 数据筛选

筛选药物不良反应信息(adverse drug reaction information, REAC)表中 SOC 编码为 10038738(呼吸系统、胸及纵隔疾病)的记录进行数据分析。筛选患者结局信息(patient outcome information, OUTC)表中“DE(DEATH)”的记录,作为“死亡事件”。

## 1.2 信号挖掘与统计处理

使用 MedDRA 23.1 版对筛选的数据进行标准化,合并中文含义相同的 PT。采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法进行 ADE 信号挖掘,该方法基于比例失衡法四格表(表 1),利用相应的公式计算 ROR 值、PRR 值和 95%CI 下限<sup>[5-7]</sup>。ROR 法中报告数  $a \geq 3$ 、且 ROR 的 95%CI 下限  $> 1$ ,则为 1 个信号;PRR 法中报告数  $a \geq 3$ 、且  $PRR > 2$ ,  $\chi^2 > 4$ ,则为 1 个信号,筛选出有信号的 PT(表 2)。所有统计分析均使用 Microsoft Excel 2019 软件完成。

本文报告以下结果指标:胺碘酮相关呼吸系统 ADE 患者的基本信息(年龄、性别),报告者信息,报告的时间、国家分布、信号检测结果,及死亡患者报告频率前 10 位的 HLGT 和 PT 分类。

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告基本情况

以胺碘酮为首要怀疑药物的 ADE 报告 39 166 份,其中目标事件即呼吸系统相关 ADE 的报告 6 903 份(17.62%),目标事件涉及患者 3 165 例(33.58%)。报告数量从 2016 年开始逐渐增多,在 2019 年达到峰值,随后又呈逐渐下降趋势(表 3),与 FAERS 数据库总报告数量的变化趋势基本一致(总体呈逐年升高趋势,2019 年达到峰值,后开始减少)。报告人员主要包括卫生专业人员(医生、药剂师和护士等)占比 58.04% 和非卫生专业人员(消费者、律师和家庭

表1 比例失衡法四格表

Table 1. Four fold table of disproportionality measures

药品	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

注: ADE: 药品不良事件

表2 ROR法与PRR法公式及阈值  
Table 2. Formulas and threshold values of ROR and MHRA

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$ ; ROR的95%CI下限 > 1, 则提示生成一个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	$a \geq 3$ ; $PRR \geq 2$ , $\chi^2 > 4$ , 则提示生成一个信号

注: ROR: 报告比值比; PRR: 比例报告比值

表3 胺碘酮相关呼吸系统ADE报告基本信息  
Table 3. Basic information on amiodarone-related respiratory system adverse event reporting

项目	呼吸系统相关 ADE报告数	构成比 (%)
性别		
女性	1 081	34.15
男性	1 930	60.98
未知	154	4.87
年龄 (岁)		
0~17	32	1.01
18~54	80	2.53
55~64	210	6.64
≥65	1 608	50.81
未知	1 235	39.01
报告者		
医生	732	23.13
消费者	720	22.75
律师	556	17.57
药剂师	245	7.74
其他卫生专业人员	860	27.17
未知	52	1.64
报告国家 (前5位)		
美国	1 689	53.36
法国	449	14.19
德国	180	5.69
英国	138	4.36
意大利	124	3.92
其他	585	18.48
报告年份		
2016	316	9.98
2017	542	17.12
2018	676	21.36
2019	765	24.17
2020	485	15.32
2021	381	12.05

成员等) 占比 41.96%。除去未知年龄的患者, 老年患者 (≥ 65 岁) 远远高于其他年龄段 (50.81% vs. 10.18%), 男性患者数量约为女性患者数量的 1.79 倍 (60.98% vs. 34.15%); 报告主要来源为美国 (53.36%)。

## 2.2 信号检测结果

运用 ROR 和 PRR 法双重判定是否为有信号 PT, 共发现 71 个胺碘酮相关呼吸系统有信号 PT, 其中 29 个是药品说明书中未详细记载的信号, 包括肺性高血压、纵膈疾病、嗜酸粒细胞增多症、肺实变、高敏性肺炎等, 对发生频次和信号强度 (ROR 的 95%CI 下限) 排名前 50 位的 PT 进行分析 (表 4、表 5), 发现肺毒性无论发生频次和信号强度均较高, 与以往的研究结果和说明书相一致, 提示应重点关注。根据 MedDRA 对有信号的 PT 进行 HLGT 分类排序, 共划分成 8 个 HLGT, 分类后 HLGT 的信号数、ADE 报告数见表 6。在 6 514 份有信号 PT 的 ADE 报告中, 呼吸系统疾病的 ADE 报告最多, 共 3 199 份, 占比 49.11%; 报告数较多的 HLGT 还有下呼吸道疾病 (阻塞和感染除外), 共 2 508 份, 占比 38.50%。此外, 胺碘酮对婴幼儿呼吸系统也可能产生影响, 在各种新生儿呼吸系统疾病这一 HLGT 中, 婴儿呼吸暂停虽报告数较少, 但涉及特殊人群, 仍值得重点关注。

## 2.3 死亡病例报告事件分析

对胺碘酮相关呼吸系统 ADE 患者的结局进行分析, 发现前三位分别是其他严重医疗事件 4 801 条 (37.37%)、住院治疗 3 943 条 (30.69%)、死亡 1 932 条 (15.04%)。对胺碘酮死亡病例 REAC 表中报告的 PT 事件进行分析, FAERS 数据库共收集胺碘酮死亡事件数据记录 6 885 条, 其中呼吸系统相关死亡事件数据记录 1 932 条 (28.06%), 同时, 对胺碘酮相关呼吸系统死亡事件进行 MedDRA 归类分析, 发现 HLGT 和 PT

表4 胺碘酮相关呼吸系统ADE报告数排序前50位的PT

Table 4. PT sequence of top 50 in the list of the ADE report number for amiodarone-related respiratory system

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )
1	呼吸困难	1 180	3.36 (3.17, 3.56)	3.29 (1890.64)
2	肺纤维化	650	70.40 (64.88, 76.4)	69.25 (39326.41)
3	咳嗽	637	3.64 (3.36, 3.93)	3.59 (1191.27)
4	肺毒性	626	216.78 (197.84, 237.52)	213.33 (98348.50)
5	间质性肺疾病	527	18.34 (16.81, 20.02)	18.11 (8283.19)
6	呼吸衰竭	419	9.69 (8.80, 10.68)	9.60 (3181.49)
7	哮鸣	397	10.74 (9.72, 11.87)	10.64 (3413.30)
8	肺部疾病	342	11.31 (10.16, 12.6)	11.22 (3130.63)
9	急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)	114	11.44 (9.50, 13.77)	11.41 (1063.35)
10	肺部炎症	112	6.35 (5.27, 7.65)	6.33 (497.88)
11	胸腔积液	103	2.82 (2.32, 3.42)	2.82 (120.19)
12	缺氧	97	4.55 (3.73, 5.56)	4.54 (266.23)
13	肺水肿	93	3.52 (2.87, 4.32)	3.52 (166.62)
14	劳力性呼吸困难	90	3.54 (2.88, 4.35)	3.53 (162.63)
15	急性呼吸衰竭	81	6.62 (5.32, 8.25)	6.61 (381.84)
16	机化性肺炎	78	24.98 (19.91, 31.33)	24.93 (1722.36)
17	肺性高血压*	78	6.10 (4.88, 7.62)	6.09 (328.53)
18	肺泡出血	67	20.74 (16.26, 26.46)	20.71 (1216.00)
19	慢性阻塞性肺疾病*	67	2.04 (1.60, 2.59)	2.04 (35.36)
20	呼吸窘迫	62	3.74 (2.91, 4.80)	3.73 (123.41)
21	咯血	57	3.05 (2.35, 3.95)	3.04 (77.85)
22	肺浸润	45	11.97 (8.91, 16.08)	11.96 (443.34)
23	啰音*	39	11.27 (8.21, 15.48)	11.26 (358.29)
24	呼吸停止	33	2.64 (1.88, 3.72)	2.64 (33.53)
25	呼吸急促	30	3.76 (2.62, 5.38)	3.75 (60.24)
26	肺部肿块	29	2.73 (1.89, 3.93)	2.73 (31.57)
27	呼吸抑制	27	3.56 (2.44, 5.19)	3.56 (49.31)
28	端坐呼吸*	25	12.55 (8.45, 18.66)	12.55 (260.4)
29	支气管扩张	23	5.51 (3.65, 8.31)	5.51 (84.11)
30	嗜酸粒细胞性肺炎	21	13.25 (8.60, 20.41)	13.24 (232.63)
31	肺出血	20	4.39 (2.83, 6.82)	4.39 (51.95)
32	肺泡炎	18	26.43 (16.49, 42.36)	26.42 (422.12)
33	急性肺损伤*	18	15.45 (9.68, 24.67)	15.45 (237.26)
34	肺实变*	15	10.26 (6.16, 17.08)	10.25 (123.20)
35	急性肺水肿	15	5.01 (3.01, 8.33)	5.01 (47.75)
36	呼吸暂停	15	3.51 (2.11, 5.83)	3.51 (26.76)
37	肺充血	15	2.04 (1.23, 3.38)	2.04 (7.90)
38	肺实变影*	14	10.64 (6.27, 18.05)	10.64 (120.20)
39	静息时呼吸困难	13	5.23 (3.03, 9.03)	5.23 (44.09)
40	膈肌瘫痪*	12	32.38 (18.12, 57.87)	32.38 (346.71)
41	急性间质性肺部炎症	12	31.42 (17.59, 56.13)	31.42 (336.27)

续表4

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )
42	特发性肺纤维化	12	3.89 (2.20, 6.86)	3.89 (25.58)
43	肺不张*	12	2.80 (1.59, 4.94)	2.80 (13.83)
44	肺气肿	12	2.13 (1.21, 3.75)	2.13 (7.17)
45	慢性呼吸衰竭	11	14.78 (8.13, 26.88)	14.77 (137.96)
46	限制性肺疾病*	10	14.44 (7.71, 27.03)	14.44 (122.19)
47	肺泡蛋白沉积症*	9	27.00 (13.85, 52.63)	26.99 (215.84)
48	呼吸性酸中毒*	9	4.20 (2.18, 8.10)	4.20 (21.82)
49	弥漫性肺泡损伤*	8	12.06 (5.99, 24.27)	12.06 (79.55)
50	高敏性肺炎*	8	12.03 (5.97, 24.22)	12.03 (79.33)

注：\*表示胺碘酮说明书中未提及的ADE；PT：首选语；ROR：报告比值比；PRR：比例报告比值

表5 胺碘酮相关呼吸系统ADE信号强度排序前50位的PT

Table 5. PT sequence of top 50 in the list of the ADE signal intensity for amiodarone-related respiratory system

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )
1	肺毒性	626	216.78 (197.84, 237.52)	213.33 (98348.50)
2	肺纤维化	650	70.40 (64.88, 76.40)	69.25 (39326.41)
3	纵隔出血*	4	82.39 (29.02, 233.87)	82.38 (283.73)
4	机化性肺炎	78	24.98 (19.91, 31.33)	24.93 (1722.36)
5	膈肌瘫痪*	12	32.38 (18.12, 57.87)	32.38 (346.71)
6	急性间质性肺炎	12	31.42 (17.59, 56.13)	31.42 (336.27)
7	纵膈血肿*	5	42.91 (17.33, 106.23)	42.90 (191.35)
8	间质性肺疾病	527	18.34 (16.81, 20.02)	18.11 (8283.19)
9	肺泡炎	18	26.43 (16.49, 42.36)	26.42 (422.12)
10	呼吸肌瘫痪*	4	44.94 (16.28, 124.01)	44.93 (160.17)
11	肺泡出血	67	20.74 (16.26, 26.46)	20.71 (1216.00)
12	肺泡蛋白沉积症*	9	27.00 (13.85, 52.63)	26.99 (215.84)
13	特发性肺炎综合征*	4	31.69 (11.60, 86.55)	31.68 (113.06)
14	呼气延长	5	28.34 (11.56, 69.47)	28.34 (126.10)
15	肺静脉血栓形成*	3	32.52 (10.18, 103.84)	32.52 (87.06)
16	肺部疾病	342	11.31 (10.16, 12.60)	11.22 (3130.63)
17	哮喘	397	10.74 (9.72, 11.87)	10.64 (3413.30)
18	急性肺损伤*	18	15.45 (9.68, 24.67)	15.45 (237.26)
19	ARDS	114	11.44 (9.50, 13.77)	11.41 (1063.35)
20	肺浸润*	45	11.97 (8.91, 16.08)	11.96 (443.34)
21	呼吸衰竭	419	9.69 (8.80, 10.68)	9.60 (3181.49)
22	嗜酸粒细胞性肺炎	21	13.25 (8.60, 20.41)	13.24 (232.63)
23	类脂性肺炎*	3	26.86 (8.46, 85.35)	26.86 (71.59)
24	端坐呼吸*	25	12.55 (8.45, 18.66)	12.55 (260.40)
25	啰音*	39	11.27 (8.21, 15.48)	11.26 (358.29)
26	夜间阵发性呼吸困难	7	17.37 (8.20, 36.82)	17.37 (105.03)
27	慢性呼吸衰竭	11	14.78 (8.13, 26.88)	14.77 (137.96)
28	纵膈疾病*	4	21.49 (7.93, 58.24)	21.49 (75.52)
29	限制性肺疾病*	10	14.44 (7.71, 27.03)	14.44 (122.19)

续表5

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )
30	肺嗜酸细胞增多症*	4	17.91 (6.63, 48.40)	17.91 (62.06)
31	肺实变影*	14	10.64 (6.27, 18.05)	10.64 (120.20)
32	肺实变*	15	10.26 (6.16, 17.08)	10.25 (123.20)
33	弥漫性肺泡损伤*	8	12.06 (5.99, 24.27)	12.06 (79.55)
34	高敏性肺炎*	8	12.03 (5.97, 24.22)	12.03 (79.33)
35	胸膜增厚*	7	11.72 (5.55, 24.76)	11.72 (67.36)
36	急性呼吸衰竭	81	6.62 (5.32, 8.25)	6.61 (381.84)
37	肺部炎症	112	6.35 (5.27, 7.65)	6.33 (497.88)
38	肺性高血压*	78	6.10 (4.88, 7.62)	6.09 (328.53)
39	呼吸性碱中毒*	8	9.04 (4.50, 18.16)	9.04 (56.35)
40	缺氧	97	4.55 (3.73, 5.56)	4.54 (266.23)
41	支气管扩张	23	5.51 (3.65, 8.31)	5.51 (84.11)
42	低碳酸血症*	3	10.97 (3.50, 34.35)	10.67 (26.70)
43	咳嗽	637	3.64 (3.36, 3.93)	3.59 (1191.27)
44	呼吸困难	1 180	3.36 (3.17, 3.56)	3.29 (1890.64)
45	静息时呼吸困难	13	5.23 (3.03, 9.03)	5.23 (44.09)
46	急性肺水肿	15	5.01 (3.01, 8.33)	5.01 (47.75)
47	呼吸窘迫	62	3.74 (2.91, 4.80)	3.73 (123.41)
48	劳力性呼吸困难	90	3.54 (2.88, 4.35)	3.53 (162.63)
49	肺水肿	93	3.52 (2.87, 4.32)	3.52 (166.62)
50	肺出血	20	4.39 (2.83, 6.82)	4.39 (51.95)

注：\*表示胺碘酮说明书中未提及的ADE；PT：首选语；ROR：报告比值比；PRR：比例报告比值

表6 胺碘酮相关呼吸系统ADE信号HLGT排序

Table 6. Sequence of amiodarone-related respiratory system adverse event signal under HLGT

HLGT	排名前5位的信号	信号数	ADE报告数	报告数构成比 (%)
呼吸系统疾病	呼吸困难 (1 180)、咳嗽 (637)、呼吸衰竭 (419)、肺部疾病 (342)、缺氧 (97)	25	3 199	49.11
下呼吸道疾病	肺纤维化 (650)、肺毒性 (626)、间质性肺疾病 (527)、(阻塞和感染除外) ARDS (114)、肺部炎症 (112)	26	2 508	38.50
支气管系统疾病	哮喘 (397)、慢性阻塞性肺疾病 (67)、支气管扩张 (肿瘤除外) (23)、闭塞性细支气管炎 (3)	4	490	7.52
胸膜类疾病	胸腔积液 (103)、胸腔积血 (8)、胸膜炎 (8)、胸膜增厚 (7)	4	126	1.93
肺血管类疾病	肺性高血压 (78)、肺静脉血栓形成 (3)	2	81	1.24
呼吸道症状和体征	啰音 (39)、肺出血 (20)、肺实变影 (14)、胸膜痛 (5)	4	78	1.20
各种胸部疾病	膈肌瘫痪 (12)、纵膈血肿 (5)、纵膈出血 (4)、纵膈疾 (肺及胸膜除外) 病 (4)、纵膈积气 (4)	5	29	0.45
各种新生儿呼吸	婴儿呼吸暂停 (3)	1	3	0.05
系统疾病				
合计		71	6 514	100.00

注：仅对胺碘酮相关呼吸系统ADE有信号的PT进行统计分析；HLGT：高位组语；ADE：药品不良事件

前 10 位报告事件中呼吸系统疾病相关事件最为常见，达 961 条（表 7），而死亡事件排名前 10

位的 PT 中呼吸衰竭、哮喘及下呼吸道疾病因严重、罕见且占比较多，值得进一步研究与探索。

表 7 胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告死亡前 10 位事件分析

Table 7. Top 10 reports of death signals from amiodarone-related respiratory system adverse event

排序	HLGT	HLGT 死亡事件 报告数	PT	报告数	死亡事件 报告数	死亡事件构成比 (%)
1	呼吸系统疾病	961	呼吸衰竭	419	255	60.86
2	呼吸系统疾病	961	呼吸困难	1 180	253	21.44
3	下呼吸道疾病（阻塞和感染除外）	731	肺纤维化	650	239	36.70
4	呼吸系统疾病	961	咳嗽	637	194	30.46
5	下呼吸道疾病（阻塞和感染除外）	731	间质性肺疾病	527	171	32.45
6	支气管系统疾病（肿瘤除外）	177	哮喘	397	165	41.56
7	下呼吸道疾病（阻塞和感染除外）	731	肺毒性	626	154	24.60
8	呼吸系统疾病	961	肺部疾病	342	80	23.39
9	下呼吸道疾病（阻塞和感染除外）	731	ARDS	114	46	40.35
10	呼吸系统疾病	961	急性呼吸衰竭	419	37	8.83

注：HLGT：高位组语；PT：首选语

### 3 讨论

#### 3.1 ADE 发生的人口学特征

本研究从 FAERS 数据库中下载胺碘酮的 ADE 报告共 39 166 份，共涉及 9 425 例患者。其中目标事件即胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告 6 903 份（17.62%），目标事件涉及患者 3 165 例（33.58%）。ADE 报告中男性患者是女性的 1.79 倍左右，这与大多数文献报道的胺碘酮相关 ADE 发生例数男性多于女性的结果相一致<sup>[8]</sup>，但目前对于胺碘酮相关 ADE 的发生是否存在性别差异尚存在争议<sup>[9]</sup>，具体机制尚无相关研究。本研究纳入的 3 165 例患者中，1 235 例（39.01%）患者年龄未知，但对已知年龄的报告进行分析，老年（≥ 65 岁）患者仍然是胺碘酮相关呼吸系统 ADE 的主要来源（50.81%），与既往研究结果基本一致<sup>[9]</sup>。有研究表明，年龄是胺碘酮引起肺部不良反应最重要的危险因素之一，老年患者更易受胺碘酮的影响<sup>[10-11]</sup>。与 < 60 岁的患者相比，患者年龄每增加 10 岁，胺碘酮的肺毒性可能会增加 3 倍<sup>[12]</sup>。综上，推测年龄可能是胺碘酮相关呼吸系统 ADE 的高危因素，应引起医生及患者的高度重视，加强高龄患者的用药教育。此外，胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告数量呈逐年增加趋势，2019 年达到峰值后又逐渐减少，对比 FAERS 数据库总 ADE 报告数变化趋势亦是如此，因此，推

测 FAERS 数据库总报告数的变化可能是引起胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告数变化的原因之一。从报告国家方面看，胺碘酮相关呼吸系统 ADE 报告例数排前 5 位的国家分别是美国、法国、德国、英国和意大利，均为发达国家，累计报告例数占总例数 81.52%，提示经济发达程度与对药物安全性的重视程度可能存在关联性，同时对其他国家的胺碘酮相关呼吸系统 ADE 也提出警示，应提高大众的重视程度。

#### 3.2 ADE 的关联性

由表 4、表 5 可以发现，除一些常见的呼吸系统症状外，胺碘酮相关的肺部 ADE 无论发生频次和关联强度均较高，这可能与胺碘酮的药物特性有关。胺碘酮是一种碘化苯并呋喃衍生物，通过肝细胞色素 P450 代谢为去乙基胺碘酮，两者均具有较高的脂溶性，可在含脂组织中积聚，如肺、脂肪等组织，同时胺碘酮的半衰期可长达 50~60 d。药物长期在肺组织内聚集，容易引发 ADE<sup>[13]</sup>。

对表 4、表 5 进一步分析，可将除呼吸系统症状外的 ADE 划分为三大类：急性呼吸道和肺疾病、亚急性或慢性肺部疾病及胸膜病变。其中，亚急性或慢性肺毒性是胺碘酮肺毒性的最常见表现形式，是导致胺碘酮停药的主要原因之一，主要表现为起病隐匿的呼吸困难、咳嗽、偶尔低热、弥漫性肺浸润，肺活量缓慢下降等，这与本研究



的结果、既往研究<sup>[13]</sup>及胺碘酮说明书相一致。另一方面,胺碘酮急性肺毒性较少见,其中ARDS因罕见且致死率高尤为值得关注。胺碘酮说明书中明确指出,应对服用胺碘酮的手术患者进行密切监测,因其可能增强手术患者对卤代类吸入性麻醉药的心肌抑制作用和传导作用的敏感性,增加术后出现ARDS的风险。在本研究中胺碘酮相关ARDS有114例,但与胺碘酮的关联性较强,值得临床的重点关注。114例胺碘酮相关ARDS患者的一般情况:男76例,女33例(2.30:1),5例性别未知;20例年龄未知,<18岁患者有14例,其余80例患者均以中老年患者为主(>50岁);53例患者报告了ADE发生时间,其中<90d的14例,>2年的17例。综上所述,男性、年龄>50岁可能是胺碘酮相关ARDS的高危因素,且服用胺碘酮前3个月及长期服用2年后,胺碘酮相关ARDS的发生风险可能更高。胺碘酮相关ARDS最早被报道于1985年,两例接受血管造影的患者发生ARDS<sup>[14]</sup>,但目前临床对ARDS的发病率、危险因素、发病机制和诊断仍不完全了解。有研究表明,胺碘酮可能会通过两种机制引起肺损伤,一种机制涉及CD8+T淋巴细胞的免疫反应;另一种机制涉及氧自由基对细胞的直接毒性损伤<sup>[13]</sup>。这两种机制中的一种或两种都可能导致服用胺碘酮的患者出现ARDS。胺碘酮诱导的ARDS没有特异性的治疗方法,停药至关重要。此外,在严重病例中静脉给予糖皮质激素可能有效,推荐泼尼松以0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>的剂量开始,逐渐减量,通常需要6个月甚至1年的长期治疗。

### 3.3 高位组语项下ADE的特点

由表6可知,胺碘酮相关呼吸系统ADE报告数前3位的HLGT分别为呼吸系统疾病(3199例,49.11%)、下呼吸道疾病(2508例,38.50%)、支气管系统疾病(490例,7.52%)。而各种胸部疾病和各种新生儿呼吸系统疾病虽排名后两位,但包含的PT均未在说明书中提及且涉及到特殊人群,应给予更多的关注。虽然胺碘酮说明书注意事项指出,儿童使用本药的安全性和有效性尚不明确,故不推荐儿童用药,但并不是绝对禁忌,说明书还指出,该药适用于儿童危及生命的灌注性心动过速等急危重症的治疗。肺毒性是一种儿童罕见的呼吸系统ADE,会严重影响患儿的肺功能。目前已有一些对儿童胺碘酮相

关呼吸系统ADE的回顾性研究,但局限于接受胺碘酮治疗的儿童年龄太小,无法进行正式的肺功能测试,因此,这类研究尚未取得成果<sup>[15]</sup>。本研究涉及的婴儿呼吸暂停虽经ROR法和PRR法检测为有信号的PT,但ADE信号发生频次仅为3次,且与胺碘酮的关联性相对较弱,推测可能与使用胺碘酮的患儿较少有关,提示临床应重点关注儿童胺碘酮相关呼吸系统ADE的发生,此外仍需继续探索其发病率、高危因素等。

### 3.4 研究的局限性

第一,数据挖掘技术无法弥补自发报告系统固有的局限性,如少报、假报、报告不完全、上报不准确等,这些均可能导致研究结论的偏倚。第二,ROR和PRR法仅用于定性研究,不能根据ADE总数来量化胺碘酮相关呼吸系统ADE的信号。第三,药品上市时间、国家政策倾向及相关指南的修订等因素会在一定程度上影响ADE的上报数量,也可能造成一定的主观偏倚。明确胺碘酮相关呼吸系统ADE的因果关系,仍需设计进一步的前瞻性研究及机制研究。

### 3.5 小结

综上所述,本研究基于FAERS数据库分析胺碘酮相关呼吸系统ADE的风险,尤其是肺毒性和急性呼吸道疾病,其中男性、≥65岁老年人可能是胺碘酮相关呼吸系统ADE的高危因素,此外,应重点关注特殊人群(老年人、儿童),加强用药前的肺功能评估及用药中、用药后的监测,及时诊断和治疗,降低胺碘酮相关呼吸系统ADE的发生风险。

### 参考文献

- 1 Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(9): 1250-1259. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.07.020.
- 2 Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity[J]. JAAPA, 2017, 30(11): 23-26. DOI: 10.1097/01.JAA.0000524713.17719.e8.
- 3 Medicines and healthcare products regulatory agency. Amiodarone (Cordarone X): reminder of risks of treatment and need for patient monitoring and supervision [EB/OL]. (2022-03-15) [2022-04-29]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/amiodarone-cordarone-x-reminder-of->

- risks-of-treatment-and-need-for-patient-monitoring-and-supervision.
- 4 Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385. DOI: 10.1007/s40264-018-0706-7.
  - 5 张琪琳, 丁玉峰, 陈力, 等. 基于 FAERS 对帕博利珠单抗和纳武利尤单抗不良事件的分析 [J]. *中国药师*, 2022, 25(8): 1384-1390. [Zhang QL, Ding YF, Chen L, et al. Analysis of the adverse events of pembrolizumab and nivolumab based on FAERS[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(8): 1384-1390]. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X. 2022.08.014.
  - 6 胡静, 邹颖. 基于 FAERS 数据库达托霉素不良事件分析与信号挖掘 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(8): 544-549. [Hu J, Zou Y. Analysis and signal mining of adverse drug events of daptomycin based on faers database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(8): 544-549]. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.007.
  - 7 尹桂森, 刘中秋, 薛淑一, 等. 基于 openFDA 数据库对奥妥珠单抗不良事件信号的挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(11): 744-749. [Yin GS, Liu ZQ, Xue SY, et al. Mining and analysis of adverse event signals of obinutuzumab based on OpenFDA database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(11): 744-749]. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.005.
  - 8 李峰. 65 例高龄老年患者口服胺碘酮不良反应临床分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(11): 127-128. [Li F. Clinical analysis of adverse drug reactions in 65 cases of elderly patients with oral amiodarone[J]. *China Health Standard Management*, 2016, 7(11): 127-128]. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.11.086
  - 9 高冠男, 刘玉清, 李一石, 等. 189 例静脉注射胺碘酮不良反应分析 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(11): 679-682. [Gao GN, Liu YQ, Li YS, et al. Analysis of 189 reports of adverse drug reaction caused by intravenous amiodarone[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2014, 11(11): 679-682]. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2014.11.011.
  - 10 Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone[J]. *Circ J*, 2007, 71(10): 1610-1616. DOI: 10.1253/circj.71.1610.
  - 11 Zhong B, Wang Y, Zhang G, et al. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid[J]. *Cardiology*, 2016, 134(3): 366-371. DOI: 10.1159/000444578.
  - 12 Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(1): 82-87. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03177.x.
  - 13 Teerakanok J, Tantrachoti P, Chariyawong P, et al. Acute amiodarone pulmonary toxicity after surgical procedures[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(6): 646-651. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.08.013.
  - 14 Wood DL, Osborn MJ, Rooke J, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: report of two cases associated with rapidly progressive fatal adult respiratory distress syndrome after pulmonary angiography[J]. *Mayo Clin Proc*, 1985, 60(9): 601-603. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60983-5.
  - 15 Moffett BS, Valdes SO, Kim JJ. Amiodarone monitoring practices in pediatric hospitals in the United States[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(8): 1762-1766. DOI: 10.1007/s00246-013-0710-8.

收稿日期: 2022 年 08 月 31 日 修回日期: 2022 年 12 月 31 日  
 本文编辑: 杨燕 钟巧妮