

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的米诺环素不良事件信号挖掘研究



曾露¹, 王璐¹, 魏安华¹, 周璐敏²

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430030)
2. 武汉大学中南医院中南医学期刊社 (武汉 430071)

【摘要】目的 挖掘米诺环素的药品不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 联合报告比值比法、比例报告比值法、综合标准法和贝叶斯置信度递进神经网络法, 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2004 年一季度至 2023 年四季度上报的米诺环素 ADE 报告进行数据挖掘, 全面分析 ADE 信号分布、信号强度、性别及年龄差异、死亡病例情况, 并基于标准国际医学用语词典 (MedDRA) 分析查询 (SMQ) 检索超敏性 ADE 并进行深入分析。**结果** 共筛选出米诺环素 ADE 16 871 例次, 阳性 ADE 信号 364 个, 涉及 27 个系统 / 器官分类 (SOC), 主要为全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病等, ADE 例数排序前列的强信号分别为药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状 (DRESS)、结节性多动脉炎和特发性颅内压增高。与其他药物相比, 米诺环素致特发性颅内压增高患者中女性构成比较高 ($P < 0.05$)。挖掘到 8 岁以下儿童 ADE 29 例次, 涉及 10 个 SOC。全部 ADE 中死亡 206 例, 涉及相关 ADE 1 046 例次。超敏性 ADE 1 565 例次, 超敏性 SMQ 层级下获得首选语信号 88 个, 其中 DRESS、荨麻疹、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎和面部水肿上报例次高且信号较强。**结论** 米诺环素临床使用中需警惕超敏性及自身免疫性疾病导致严重 ADE 的风险, 女性患者尤其需关注头痛、视力下降等特发性颅内压增高的相关症状, 必要时可行眼科监测。应加强米诺环素在 8 岁以下儿童中的用药监护及 ADE 收集。

【关键词】米诺环素; FAERS 数据库; 药品不良事件; 数据挖掘; 药物警戒

Research on signal mining of adverse event of minocycline based on FAERS database

ZENG Lu¹, WANG Lu¹, WEI Anhua¹, ZHOU Lumin²

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
 2. Zhongnan Medical Journal Press, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
- Corresponding author: ZHOU Lumin, Email: zlm027@126.com

【Abstract】Objective To mine the adverse drug event (ADE) signals of minocycline, to provide a reference for clinical drug safety. **Methods** The reporting odds ratio (ROR) method, proportional report ratio (PRR) method, the Medicines and Healthcare

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401002

通信作者: 周璐敏, 硕士, Email: zlm027@126.com

Products Regulatory Agency (MHRA) method, and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were used to analyze the ADE reports of minocycline based on U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) registration data from first quarter 2004 to fourth quarter 2023, and the signal distribution, signal intensity, gender and age differences, and mortality based on standard MedDRA query (SMQ) were analyzed. **Results** A total of 16 871 ADE cases of minocycline were screened, and 364 positive ADE signals were mapped to 27 system organ classification (SOC), the most involved SOC were systemic diseases and various reactions at the administration site, skin and subcutaneous tissue diseases, various neurological diseases, etc, and the strong signals with the higher number of ADE cases were drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), polyarteritis nodosa and idiopathic intracranial hypertension, and compared to other drugs, the proportion of women with idiopathic intracranial hypertension caused by minocycline was higher ($P < 0.05$). At the same time, 29 cases of ADE in children under 8 years old were obtained, involving 10 SOC, 206 deaths and 1 046 associated ADE-related cases, and there were 1 565 cases of hypersensitivity ADE, and 88 PT signals under the hypersensitivity SMQ. Among them, DRESS, urticaria, anti-neutral cytoplasm antibody-positive vasculitis, and facial edema were reported in high numbers and with strong signals. **Conclusion** The risk of hypersensitivity events and autoimmune diseases should be vigilant in the clinical use of minocycline, and ophthalmic monitoring could be performed especially in female patients if necessary. Attention should be paid to ADE collection and monitoring of minocycline in children under 8 years old.

【Keywords】 Minocycline; FAERS database; Adverse drug event; Data mining; Pharmacovigilance

米诺环素是半合成的第二代四环素类抗菌药物, 抗菌谱覆盖多种需氧革兰阳性菌、革兰阴性菌和非典型病原体, 主要用于治疗敏感病原体所致的呼吸系统、泌尿系统和皮肤软组织感染^[1]。与其他四环素类药物相比, 米诺环素脂溶性较高, 具有较好的组织渗透性, 半衰期长。临床常用于治疗痤疮或牙周炎等皮肤软组织感染, 且多为局部用药^[2-3]。近年来, 由于其耐药率较低, 抗菌作用较强, 用于治疗其他部位耐药病原体感染的情况逐渐增加。在近期支原体肺炎流行情况下, 米诺环素作为耐药支原体肺炎的替代方案受到多方关注^[4], 而随着米诺环素全身临床应用的增加, 其用药安全问题, 尤其是 8 岁以下儿童超说明书用药的安全性, 也成为目前讨论热点。文献^[5]报道米诺环素的不良反应发生率较高 (13.6%), 是多西环素的 6 倍, 且严重的不良反应发生率相对较高。目前国内外米诺环素安全性研究多为文献综述和回顾性分析^[5], 且关注重点多在皮肤、

牙齿色素沉着等方面, 缺乏全面的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 分析。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库数据量巨大且对公众免费开放, 被广泛用于开展 ADE 信号挖掘研究^[6]。本研究基于 FAERS 数据库的相关数据, 对米诺环素的 ADE 信号进行全面分析和深入挖掘, 以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国食品药品监督管理局自 2004 年开始对外公开的 FAERS 数据库, 提取 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2023 年第 4 季度报告的数据, 导入 SAS 9.4 软件进行数据清理和分析。

1.2 数据清理和筛选

去除重复报告后, 检索 “minocycline”

“minocycline hydrochloride” “KlinoMycin” “Minocycline chloride” “MinoMycin” “NSC 141993” “MinoCin” 等药物名称, 得到目标药物米诺环素为首要怀疑药物的 ADE 报告。按《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 的首选语 (preferred terms, PT) 及系统 / 器官分类 (system organ classification, SOC) 对筛选得到的米诺环素 ADE 进行分类汇总。同时基于标准 MedDRA (25.1 版) 分析查询 (standard MedDRA query, SMQ) 检索米诺环素相关超敏性 ADE 报告并进行深入分析。

1.3 信号挖掘方法

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法、英国药品和保健品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) 和贝叶斯置信度递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法等 4 种方法相结合进行 ADE 数据挖掘, 利用相应公式进行计算^[7-8]。ROR 法中报告数 (a) ≥ 3 、且 ROR 的 95% 置信区间下限 ($ROR_{0.025}$) > 1 , 提示检出 1 个信号; PRR 法中 $a \geq 3$ 、且 PRR 的 95% 置信区间下限 ($PRR_{0.025}$) > 1 , 提示检出 1 个信号; MHRA 法中 $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$, 且 $\chi^2 > 4$, 提示检出 1 个信号。通过 BCPNN 法判断信号强弱^[9], 计算信息成分 (information component, IC) 值及其 95% 置信区间下限 ($IC_{0.025}$), $a \geq 3$ 且 $IC_{0.025} > 0$, 则提示检出 1 个信号, IC 值越大, 关联性越强, $0 < IC_{0.025} \leq 1.5$ 提示弱信号, $1.5 < IC_{0.025} \leq 3$ 提示中信号, $IC_{0.025} > 3$ 提示强信号^[7-8]。本研究要求需同时满足以上 4 种方法的信号条件, 才能确认生成 1 个有效信号, 以减少假阳性信号。

1.4 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件进行统计分析。计数资料以 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共纳入米诺环素 ADE 报告 5 124 份, 其中

女性报告数较多; 年龄主要分布在 8~ < 18 岁和 18~ < 45 岁; 报告者以医生和其他健康专业人员为主; 主要上报国家为美国; 报告在各年份分布较平均; 适应证主要为痤疮, 以严重 ADE 占多数, 见表 1。

表1 米诺环素ADE报告的基本情况 (n=5 124)
Table 1. Basic information of minocycline ADE reports (n=5 124)

分类	报告数	构成比 (%)
性别		
女	2 903	56.65
男	1 593	31.09
缺失	628	12.26
年龄 (岁)		
0~<8	10	0.20
8~<18	927	18.09
18~<45	1 430	27.91
45~<65	799	15.59
65~<75	342	6.67
≥ 75	256	5.00
未知	1 360	26.54
适应证		
痤疮	1 870	36.49
未知	13 77	26.84
酒渣鼻	207	4.04
牙周病	130	2.54
其他	1 540	30.05
严重情况		
严重	3 741	73.01
非严重	1 383	26.99
严重事件		
死亡	206	4.02
残疾	171	3.34
危及生命	197	3.84
住院	1 195	23.32
其他	1 972	38.49
报告年份		
2004年	113	2.05
2005年	90	1.76
2006年	68	1.32
2007年	169	3.40
2008年	149	2.91

续表1

分类	报告数	构成比 (%)
2009年	142	2.77
2010年	134	2.62
2011年	152	2.97
2012年	254	4.96
2013年	182	3.55
2014年	305	5.95
2015年	311	6.07
2016年	345	6.73
2017年	374	7.30
2018年	406	7.92
2019年	454	8.86
2020年	391	7.63
2021年	366	7.14
2022年	306	5.97
2023年	413	8.06
报告者		
医师	1 383	26.99
其他健康专业人员	1 216	23.73
消费者	1 062	20.73
药师	959	18.72
其他	504	9.84
国家		
美国	3 534	68.96
日本	278	5.43
加拿大	263	5.13
英国	171	3.34
其他	878	17.14
不良反应发生时间 (d)		
0~30	787	15.36
31~60	81	1.58
61~90	46	0.90
>90	215	4.20
缺失或异常值	3 995	77.97
给药途径		
未知	3156	61.59
口服	1 628	31.77
局部外用	64	1.25
其他	276	5.39

2.2 基于SOC和PT的ADE信号

共筛选出米诺环素 ADE 16 871 例次，在 PT 层级获得阳性 ADE 信号 364 个，涉及 27 个 SOC，主要为全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病和胃肠系统疾病等；信号数较高的 SOC 主要包括皮肤及皮下组织类疾病（44 个信号）、胃肠系统疾病（32 个信号）、各类检查（31 个信号）、眼器官疾病（26 个信号）和各类神经系统疾病（25 个信号）等。全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病中对应前 3 的 PT，经挖掘为无信号或弱信号，强信号 PT 有药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）、皮肤色素沉着过度、特发性颅内压增高（idiopathic intracranial hypertension, IHH）、类狼疮综合征等，见表 2。

2.3 前10位ADE报告的信号检测结果及性别差异

报告数排名前 10 位 PT 中，DRESS、结节性多动脉炎、IHH 均检出信号，且信号强；与其他药物相比，米诺环素致头痛、发热、恶心、IHH 等 ADE 的患者中女性构成比较高（ $P < 0.05$ ）。见表 3。

2.4 8岁以下患儿ADE情况

米诺环素说明书中注明禁用于 8 岁以下儿童。本研究中 8 岁以下患儿 ADE 报告共 10 份，ADE 29 例次，在 ADE 总例次中占比 0.17%，涉及 10 个 SOC，PT 类型 27 种，见表 4。8 岁以下儿童的各种 PT 层级 ADE 报告数均小于 3，故均无信号。

2.5 死亡ADE情况分析

死亡 206 例，涉及 ADE 1 046 例次，PT 层级报告例次前 10 位的 ADE 分别为 DRESS（68 例次，6.50%）、多器官功能不全综合征（52 例次，4.97%）、药物无效（22 例次，2.10%）、治疗失败（20 例次，1.91%）、急性肾损伤（19 例次，1.82%）、休克（19 例次，1.82%）、嗜酸粒细胞增多性心肌炎（18 例次，1.72%）、心肌炎（18 例次，1.72%）、超说明书使用（14 例次，1.34%）、肾衰竭（14 例次，1.34%），其中多器官功能不全综合征这一 ADE 未被说明书收载。死亡报告多出现在 8~< 18 岁年龄段，主要用药适应证为痤疮等皮肤疾病和各类病原体感染等。见表 5。

表2 米诺环素ADE报告数前5的SOC及相应前3的PT in minocycline ADE reports
Table 2. The distribution of the top 5 SOC and corresponding top 3 PT in minocycline ADE reports

序号	SOC	报告数	PT	报告数	ROR法		PRR法		MHRA法		BCPNN法	
					ROR (ROR _{0.25})	信号	PRR (PRR _{0.25})	信号	χ^2	信号	IC (IC _{0.25})	强度
1	全身性疾病及给药部位各种反应	2 202	发热	258	2.72 (2.41)	Y	2.70 (2.39)	Y	276.86	Y	1.42 (1.24)	弱
			疲劳	183	0.85 (0.74)	N	0.86 (0.74)	N	4.38	Y	-0.22 (-0.44)	无
			疼痛	118	0.68 (0.57)	N	0.68 (0.57)	N	17.77	Y	-0.55 (-0.82)	无
2	皮肤及皮下组织类疾病	2 086	DRESS	327	44.55 (39.90)	Y	43.70 (39.22)	Y	13 457.29	Y	5.42 (5.09)	强
			皮疹	200	1.64 (1.43)	Y	1.63 (1.42)	Y	49.47	Y	0.70 (0.50)	弱
3	各类神经系统疾病	1 598	皮肤色素沉着过度	168	71.30 (61.14)	Y	70.60 (60.63)	Y	11267.30	Y	6.11 (5.40)	强
			头痛	283	1.64 (1.46)	Y	1.63 (1.45)	Y	69.30	Y	0.70 (0.53)	弱
			IIIH	172	182.48 (156.35)	Y	180.63 (155.00)	Y	29 007.82	Y	7.41 (6.20)	强
4	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 409	头晕	169	1.23 (1.05)	Y	1.22 (1.05)	Y	7.02	Y	0.29 (0.07)	弱
			关节痛	270	2.47 (2.19)	Y	2.44 (2.17)	Y	231.66	Y	1.29 (1.10)	弱
			类狼疮综合征	186	83.19 (71.86)	Y	82.28 (71.19)	Y	14 543.79	Y	6.32 (5.60)	强
5	胃肠道系统疾病	1 256	肌痛	100	2.12 (1.74)	Y	2.12 (1.74)	Y	59.06	Y	1.08 (0.78)	弱
			恶心	212	0.98 (0.86)	N	0.98 (0.86)	N	0.09	N	-0.03 (-0.23)	无
			呕吐	84	0.74 (0.60)	N	0.74 (0.60)	N	8.74	N	-0.44 (-0.73)	无
			腹泻	79	0.46 (0.37)	N	0.46 (0.37)	N	50.70	N	-1.12 (-1.43)	无

注: Y表示有信号, N表示无信号。

表3 米诺环素ADE报告数前10位的PT及性别差异
Table 3. Top 10 PT in minocycline ADE reports and gender differences

序号	PT	报告数	性别分布 (女/男)		χ^2	P	ROR法		PRR法		MHRA法		BCPNN法	
			目标药物	其他药物			ROR (ROR _{0.25})	信号	PRR (PRR _{0.25})	信号	χ^2	信号	IC (IC _{0.25})	强度
1	DRESS	327	197/94	9 917/5 294	0.71	0.400	44.55 (39.90)	Y	43.70 (39.22)	Y	13 457.29	Y	5.42 (5.09)	强
2	头痛	283	191/74	9 923/5 314	5.83	0.016	1.64 (1.49)	Y	1.63 (1.45)	Y	69.30	Y	0.70 (0.52)	弱
3	关节痛	270	175/78	9 939/5 310	1.76	0.184	2.47 (2.19)	Y	2.44 (2.17)	Y	231.66	Y	1.29 (1.10)	弱
4	发热	258	130/92	9 984/5 296	4.85	0.028	2.72 (2.40)	Y	2.70 (2.40)	Y	276.86	Y	1.43 (1.24)	弱

续表3

序号	PT	报告数		性别分布 (女/男)		ROR法		PRR法		MHR法		BCPNN法	
		目标药物	其他药物	χ^2	P	ROR (ROR _{0.25})	信号	PRR (PRR _{0.25})	信号	χ^2	信号	IC (IC _{0.25})	强度
5	恶心	158/34	9 957/5 353	24.61	<0.001	1.00 (0.86)	N	0.98 (0.86)	N	0.09	N	-0.03 (-0.23)	无
6	结节性多动脉炎	132/52	9 982/5 336	3.16	0.075	2 100.84 (1 754.94)	Y	2 075.83 (1 736.26)	Y	247 920.74	Y	10.27 (7.20)	强
7	皮疹	116/73	10 001/5 315	1.35	0.246	1.64 (1.43)	Y	1.63 (1.42)	Y	49.47	Y	0.70 (0.50)	弱
8	狼疮样综合征	130/43	9 984/5 345	2.27	0.132	83.19 (71.86)	Y	82.28 (71.18)	Y	14 543.79	Y	6.32 (5.60)	强
9	疲劳	112/65	10 002/5 323	0.07	0.794	0.85 (0.74)	N	0.86 (0.74)	N	4.38	Y	-0.22 (-0.44)	无
10	IIIH	140/12	9 974/5 376	46.45	<0.001	182.48 (156.35)	Y	180.63 (155.00)	Y	29 007.82	Y	7.41 (6.20)	强

注: Y表示有信号, N表示无信号。

表4 8岁以下患者米诺环素PT分布情况
Table 4. PT distribution of minocycline in patients under 8 years old

SOC	PT	例次
胃肠系统疾病	恶心	2
	呕吐	1
	腹泻	1
	腹痛	1
	出血性胃炎	1
全身性疾病及给药部位各种反应	发热	1
	药物无效	2
皮肤及皮下组织类疾病	疼痛	1
	啼哭	1
	色素沉着障碍	1
	瘙痒	1
	盗汗	1
社会环境	皮肤病损	1
	机械性荨麻疹	1
	教育问题	1
	免疫系统疾病	1
精神病学	特应性过敏体质	1
	焦虑	1
	自杀想法 ^a	1
各种先天性家族性遗传性疾病	惊恐发作	1
	激越	1
	先天性足部变形 ^a	1
	各类损伤、中毒及操作	超说明书使用
并发症	经母乳的暴露	1
	头痛	1
各类神经系统疾病	头晕	1
	体重降低 ^a	1
	血压异常 ^a	1

注: ^a说明书未收载。

表5 死亡病例ADE报告的基本情况 (n=206)
Table 5. Basic information about ADE reports of fatal cases (n=206)

分类	报告数	构成比 (%)
年龄 (岁)		
8~<18	52	25.24
18~<45	32	15.53
45~<65	47	22.82
≥65	38	18.45
未知	37	17.96

续表5

分类	报告数	构成比 (%)
性别		
女	97	47.09
男	81	39.32
未知	28	13.59
上报国家		
美国	106	51.45
日本	35	16.99
法国	20	9.71
其他	45	21.84
适应证		
痤疮	47	22.82
各类病原体感染	44	21.36
日本红斑热	17	8.25
皮炎	13	6.31
毛囊炎	8	3.88
骨髓炎	8	3.88
融合性网状乳头瘤病	11	5.34
未知	11	5.34
其他	47	22.81
给药途径		
口服	32	15.53
静脉	6	2.91
未知	168	81.55

2.6 SMQ层级的超敏性ADE分析

根据 SMQ, 检索到米诺环素超敏性 ADE 共 1 565 例次, 超敏性 SMQ 层级下获得 PT 信号 88 个。此类 ADE 的重点信号分布情况见表 6, 其中 DRESS、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎为强信号。

3 讨论

本研究中米诺环素上报 ADE 中严重 ADE 3 741 份 (73.01%), 表明米诺环素导致严重 ADE 可能性较大, 与目前米诺环素不良反应文献报道情况一致^[5]。该药常见的不良反应包括恶心、呕吐、眩晕、光敏性、色素沉着等, 严重不良反应如药物超敏反应、自身免疫综合征等也常见报道, 其诱发原因目前未明确, 故难以预测^[10]。临床用药期间应加以关注, 及时判断并采取相应处理措施。

表6 基于SMQ的米诺环素超敏性重点PT信号分布情况
Table 6. Distribution of PT signals in hypersensitive based by SMQ

序号	PT	报告数	ROR法		PRR法		MHRA法		BCPNN法	
			ROR (ROR ₀₂₅)	信号	PRR (PRR ₀₂₅)	信号	χ^2	信号	IC (IC ₀₂₅)	强度
1	DRESS	327	44.55 (39.90)	Y	43.70 (39.22)	Y	13 457.29	Y	5.42 (5.09)	强
2	皮疹	200	1.64 (1.43)	Y	1.63 (1.42)	Y	49.47	Y	0.70 (0.50)	弱
3	荨麻疹	157	3.59 (3.07)	Y	3.59 (3.05)	Y	290.02	Y	1.83 (1.58)	中
4	药物性超敏反应	127	2.32 (1.95)	Y	2.32 (1.95)	Y	95.43	Y	1.21 (0.94)	弱
5	超敏反应	102	2.02 (1.66)	Y	2.02 (1.66)	Y	52.40	Y	1.01 (0.71)	弱
6	抗中性粒细胞胞浆 抗体阳性血管炎 ^a	42	79.57 (58.55)	Y	79.38 (58.45)	Y	3 167.98	Y	6.27 (4.35)	强
7	面部水肿	38	7.94 (5.77)	Y	7.92 (5.76)	Y	229.30	Y	2.98 (2.28)	中
8	面肿	36	2.00 (1.44)	Y	2.00 (1.44)	Y	17.96	Y	1.00 (0.48)	弱
9	唇部肿胀	29	3.15 (2.19)	Y	3.15 (2.19)	Y	42.41	Y	1.65 (1.02)	弱
10	休克	29	4.74 (3.29)	Y	4.74 (3.29)	Y	85.36	Y	2.24 (1.54)	中

注: Y表示有信号, N表示无信号; ^a说明书未收录。

3.1 米诺环素重点SOC及PT信号

米诺环素 ADE 中报告数量靠前的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤与皮下组织类疾病、各类神经系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病等，其中全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病多为说明书中记载的常见一般不良反应。而皮肤与皮下组织类疾病、各类神经系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病中挖掘出强信号如 DRESS、皮肤色素沉着过度、IIH 及类狼疮综合征，ADE 后果较严重且 FAERS 数据库中报告数较多，值得临床警惕。

报告数排名第一的 PT 为 DRESS，BCPNN 法检测为强信号，DRESS 是一类以发热、皮疹、淋巴结大、血液系统异常和内脏器官受累为临床特征的疾病，也被称为药物过敏综合征或药物性超敏反应综合征，症状通常发生在首次接触米诺环素后的 8 周内^[11]。米诺环素说明书中记载该 ADE 的发生率为“罕见”，但文献^[5, 11]报道米诺环素为可能导致 DRESS 的高风险药物之一，发生率较高，难预防，诊断复杂且可能导致严重后果，建议使用过程中应警惕并加强监护，一旦发现相关症状及时停用怀疑药物并积极给予糖皮质激素类药物等对症治疗^[11]。

其他报告数较多的强信号 PT 有皮肤色素沉着、IIH、类狼疮综合征。其中，米诺环素诱导的皮肤色素沉着可能与患者潜在病理生理状态、共患疾病、给药剂量和疗程等因素密切相关^[12]，长期服用米诺环素的患者应观察皮肤颜色变化并注意防晒^[13]。类狼疮综合征是指未诊断系统性红斑狼疮且无既往病史的患者，因可能原因（主要为药物原因）引起的抗核抗体阳性及其他系统性红斑狼疮的临床表现，一般停药后症状可消失，预后较好。米诺环素为诱导此类自身免疫疾病常见高风险药物之一^[5]，患者用药期间有类似表现应及时考虑药物因素，避免延误诊治。

3.2 米诺环素ADE患者的性别差异

在排名前 10 位的 PT 中，与其他药物相比，米诺环素致头痛、发热、恶心、IIH 等 ADE 患者的性别分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，均为女性风险更高。其中 IIH 为强信号，而头痛、恶心等常为颅内压升高的伴随症状。米诺环素导致颅内压升高的机制可能与蛛网膜绒毛中次级细胞信号通路（环腺苷单磷酸）的破坏有关，此外

米诺环素具有高度亲脂性，能有效地穿过血脑屏障，使脑脊液吸收减少，也为 IIH 的可能诱因^[14]。IIH 相关临床表现包括头痛、视力及听力异常等，症状发生时间不定，有报道^[15]发现可能出现在最后一次使用米诺环素 5 周后。在米诺环素用药期间及用药后一段期间如有眼部不适，建议行基础眼科检查，及时发现 IIH 继发的视神经乳头水肿，从而预防 IIH 最严重的并发症，即连续视神经萎缩伴不可逆视力丧失。且本研究显示，与其他药物相比，米诺环素致 IIH 患者中女性构成比较高。查阅文献发现 IIH 的发病率本身存在性别差异，在女性中发病率较高，与本研究结果中米诺环素相关的 IIH 性别差异情况一致，可能与不同性别人群的生活习惯、性激素水平、合并症等相关^[16]，同时女性 IIH 患者严重视力丧失的可能性为男性的 2 倍^[16]，更应予以积极监护及干预。

3.3 8岁以下儿童超说明书用药ADE分析

米诺环素禁用于 8 岁以下儿童，但目前耐药支原体肺炎感染且其他药物治疗效果不佳情况下，存在超说明书用于儿童患者的情况^[17]，在欧美、日本等国指南中，米诺环素已被推荐为儿童耐药支原体肺炎二线治疗药物^[18]。FAERS 数据库的相关报告数据较少，无法挖掘有效信号。本研究表明，10 例患儿的 ADE 中自杀想法、先天性足部变形、体重降低、血压异常等未在说明书中记载，需加以验证；未见四环素类药物在儿童中最受关注的牙齿变色、牙釉质发育不全、骨骼发育异常等 ADE。虽然儿童用于支原体肺炎治疗剂量小，疗程短，相对安全性较高，但根据本研究关于全年龄段 ADE 信号的结果，仍应警惕超敏性 ADE 等发生可能。

3.4 死亡ADE情况

严重 ADE 报告中转归为死亡的报告为 206 份（4.02%），总体比例较高，且多出现在 8~ < 18 岁和 65 岁以上的年龄段，适应证主要包括痤疮、皮炎、毛囊炎等皮肤疾病，以及病原体感染的治疗。结合其发生例次较高的 PT 类型，临床应提高对超敏性 ADE 的关注，避免发展至死亡等严重后果。同时，死亡相关报告中多器官功能不全综合征在说明书中未记载，可能为严重超敏反应的继发症状，临床用药期间应加以警惕。

3.5 基于SMQ的米诺环素超敏性ADE

SMQ 是经验证的、标准化的检索工具，包含

1 个或多个 PT。相对 SOC 分析 PT 与系统 / 器官的关联性, SMQ 涵盖症状、诊断及实验室检查等, 可提高 ADE 报告检索的准确性、全面性及可信度, 目前应用广泛^[9]。本研究利用 SMQ 检索工具对米诺环素 ADE 进一步挖掘, 超敏性 SMQ 发生例数及信号数均占首位, 其中 DRESS 为发生例数和严重性最高的一类 ADE。发生例数较多的 PT 信号有皮疹、荨麻疹、水肿等, 均为超敏反应类疾病的常见伴随症状, 抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎为强信号, 说明书中仅记载血管炎, 但有其相关不良反应的案例报道^[19], 临床中应注意鉴别诊断。

3.6 小结

本研究基于 FAERS 数据库的相关数据, 对米诺环素的 ADE 报告进行分析和深入挖掘, 提示该药导致严重 ADE 可能性较大, 在临床使用过程中需警惕超敏性及自身免疫性疾病导致严重 ADE 的风险, 建议在米诺环素用药期间加强对皮疹、发热、水肿等超敏症状的监护; 患者 (特别是女性患者) 用药期间或用药后如有头痛、视力异常等症状, 可行眼科监测; 及时干预以减少严重的不良后果。应加强米诺环素在 8 岁以下儿童中的用药监护及 ADE 收集。

本研究也存在以下局限, 包括 FAERS 数据库中 ADE 报告数据质量不等, 存在漏报、错报、患者自身因素影响、临床信息缺失、数据偏倚等, 对结果均可能造成影响。ADE 的发生在不同人群中可能存在一定偏差, 因我国该药相关的 ADE 未在 FAERS 数据库中上报, 本研究缺乏国内用药数据, 但数据库中包含日本等其他亚洲人群以及部分国外华人数据, 可为我国人群安全使用米诺环素提供一定的参考依据。

参考文献

- 1 Fragkou PC, Poulakou G, Blizou A, et al. The role of minocycline in the treatment of nosocomial infections caused by multidrug, extensively drug and pandrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review of clinical evidence[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(6): 159. DOI: [10.3390/microorganisms7060159](https://doi.org/10.3390/microorganisms7060159).
- 2 Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 15–20. DOI: [10.1007/s10096-017-3081-x](https://doi.org/10.1007/s10096-017-3081-x).
- 3 慕红文, 陈永强, 王文兴, 等. 米诺环素治疗牙周炎的策略及进展[J]. *药品评价*, 2018, 15(8): 27–30. [Mu HW, Chen YQ, Wang WX, et al. Strategy and progress of minocycline in the treatment of periodontitis[J]. *Drug Evaluation*, 2018, 15(8): 27–30.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2809.2018.08.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2018.08.005).
- 4 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(2): 79–85. DOI: [10.3760/cma.j.cn331340-20230217-00023](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn331340-20230217-00023).
- 5 Dominic MR. Adverse reactions induced by minocycline: a review of literature[J]. *Curr Drug Saf*, 2021, 16(3): 309–321. DOI: [10.2174/1574886316666210120090446](https://doi.org/10.2174/1574886316666210120090446).
- 6 刘艳鑫, 董长江, 邹剑, 等. 基于 FAERS 数据库的替扎尼定不良事件信号挖掘研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(2): 166–175. [Liu YX, Dong CJ, Zou J, et al. Research on signal mining of adverse events of tizanidine based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(2): 166–175.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312038).
- 7 曾露, 王璐, 魏安华. 基于美国 FAERS 数据库的达比加群酯不良反应信号挖掘研究[J]. *药品评价*, 2023, 20(5): 607–611. [Zeng L, Wang L, Wei AH. Data-mining of adverse drug reaction signals of dabigatran etexilate based on US FAERS[J]. *Drug Evaluation*, 2023, 20(5): 607–611.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.05.22](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.05.22).
- 8 刘艳鑫, 邹剑, 董长江, 等. 基于 FAERS 的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂不良事件信号挖掘[J]. *医药导报*, 2022, 41(7): 975–982. [Liu YX, Zou J, Dong CJ, et al. Research on signal mining of adverse events of GLP-1 receptor agonists based on FAERS[J]. *Herald of Medicine*, 2022, 41(7): 975–982.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.07.009](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.07.009).
- 9 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡啶酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-)

- 0698.202312006.
- 10 Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, et al. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(6): 1333-1341. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2012.10845.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10845.x).
- 11 Zhao R, Pedersen EA, Mancuso JB. Minocycline induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *JAAD Case Rep*, 2022, 32: 99-101. DOI: [10.1016/j.jder.2022.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jder.2022.11.006).
- 12 卢翠翠, 李伟哲, 沈姗, 等. 米诺环素相关皮肤色素沉着的研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(4): 196-201. [Lu CC, Li WZ, Shen S, et al. Research progress of minocycline-induced skin hyperpigmentation[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2021, 23(4): 196-201.] DOI: [10.3760/ema.j.cn114015-20201119-01153](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn114015-20201119-01153).
- 13 魏仙妮, 许惠溢, 胡必杰, 等. 米诺环素致光敏反应 1 例 [J]. *中国药师*, 2019, 22(3): 513-514. [Wei XN, Xu HY, Hu BJ, et al. One case of photosensitivity reaction caused by minocycline[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(3): 513-514.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2019.03.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2019.03.032).
- 14 Paramo R, Leishangthem L. Optic atrophy secondary to minocycline-induced idiopathic intracranial hypertension[J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(3): e252731. DOI: [10.1136/bcr-2022-252731](https://doi.org/10.1136/bcr-2022-252731).
- 15 Winn BJ, Liao YJ, Horton JC. Intracranial pressure returns to normal about a month after stopping tetracycline antibiotics[J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125: 1137-1138. DOI: [10.1001/archophth.125.8.1137](https://doi.org/10.1001/archophth.125.8.1137).
- 16 张晓, 田田. 不同性别特发性颅内高压患者的临床特征差异 [J]. *河南医学研究*, 2022, 31(11): 1946-1950. [Zhang X, Tian T. Differences in clinical characteristics of patients with idiopathic intracranial hypertension of different genders[J]. *Henan Medical Research*, 2022, 31(11): 1946-1950.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2022.11.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2022.11.007).
- 17 Shen HX, Liu C, Lin HJ, et al. The efficacy and safety of minocycline as adjuvant therapy in refractory mycoplasma pneumonia in Chinese children: a meta-analysis[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 176. DOI: [10.1186/s13052-022-01362-y](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01362-y).
- 18 曾娜, 王小洁, 孙华君. 米诺环素治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的用药安全性分析 [J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(2): 137-139. [Zeng N, Wang XJ, Sun HJ. Safety analysis of minocycline in the treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Pharmaceutical Care and Research*, 2020, 20(2): 137-139.] DOI: [10.5428/pcar20200213](https://doi.org/10.5428/pcar20200213).
- 19 Deshayes S, Dolladille C, Dumont A, et al. A worldwide pharmacoepidemiologic update on drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the era of targeted therapies[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(1): 134-139. DOI: [10.1002/art.41902](https://doi.org/10.1002/art.41902).

收稿日期: 2024 年 01 月 02 日 修回日期: 2024 年 05 月 11 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡