

基于FAERS数据库的多西环素不良事件信号挖掘与分析



骆云霞¹, 李魏麟^{1,2}, 陈新玉¹, 何满娥¹, 徐华敏¹, 吕亚玲², 谢家冰²

1. 郴州市第三人民医院临床药学室 (湖南郴州 423000)

2. 郴州市第三人民医院药剂科 (湖南郴州 423000)

【摘要】目的 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘多西环素导致的可疑不良事件 (ADE) 信号, 为临床用药安全提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度的数据, 经过数据清理和标准化处理, 筛选出以多西环素为首要怀疑药物的 ADE 报告。利用《国际医学用语词典》对 ADE 报告进行系统 / 器官分类 (SOC), 并采用报告比值比法和综合标准法挖掘 ADE 信号, 同时利用信息成分法判断信号强弱。**结果** 共收集到以多西环素为首要怀疑药物的 ADE 报告共 43 126 份, 涉及患者 14 642 例, 女性患者构成比较高 (57.32%)。共挖掘到 ADE 信号 555 个, 累及 SOC 26 个, 信号数排名前 5 位的 SOC 分别为胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、精神病类、感染及侵袭类疾病。信号强度前 5 位 ADE 分别为赫氏反应、硬化性胆管炎、食管溃疡、胃肠黏膜坏死、胃肠道损伤。而说明书中未记载的信号强度前 5 位 ADE 信号为硬化性胆管炎、肾源性尿崩、肾小球肾炎微小病变、尿崩症、第 VI 颅神经性瘫痪。**结论** 多西环素在临床应用中应高度重视其可能引发的频发及说明书未记载的 ADE, 这些 ADE 涉及肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病、血管与淋巴管类疾病、内分泌系统疾病等多个 SOC。临床药师应发挥关键作用, 协助临床医生制定并实施 ADE 的预防方案, 提高多西环素在临床使用的安全性。

【关键词】 多西环素; 信号挖掘; FAERS 数据库; 药品不良事件; 药物警戒

Signal mining and analysis of adverse drug events of doxycycline based on FAERS database

LUO Yunxia¹, LI Weilin^{1,2}, CHEN Xinyu¹, HE Man'e¹, XU Huamin¹, LYU Yaling², XIE Jiabing²

1. Department of Clinical Pharmacy, Chenzhou Third People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

2. Department of Pharmacy, Chenzhou Third People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Corresponding author: LUO Yunxia, Email: luoyunxia11@163.com

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) signals of doxycycline using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and provide scientific evidence for clinical medication safety. **Methods** The data from the FAERS database between the first quarter of 2004 and the first quarter of 2024 were extracted. After data

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202405028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202405028)

基金项目: 郴州市科技发展计划项目 (ZDYF2020228)

通信作者: 骆云霞, 硕士, 主管药师, Email: luoyunxia11@163.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

cleaning and standardization, ADE reports with doxycycline as the main suspected drug were screened. The system organ class (SOC) of ADE was performed using MedDRA, and the reporting odds ratio method and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency method were used to mine ADE signals. The information component method was also used to evaluate signal strength. **Results** A total of 43 126 ADE reports with doxycycline as the primary suspected drug were collected, involving 14 642 patients, with a higher proportion of female patients (57.32%). There were 555 related ADE signals involving 26 SOC, with the top 5 SOC being gastrointestinal disorders, skin and subcutaneous tissue disorders, injuries, poisonings, and procedural complications, psychiatric disorders, and infections and infestations. The top 5 ADE signals with the highest signal intensity were Hatch reaction, sclerosing cholangitis, esophageal ulcer, gastrointestinal mucosal necrosis, and gastrointestinal injury. Among the ADE signals with the strongest signal strength not listed in the package insert, the top five were sclerosing cholangitis, nephrogenic diabetes insipidus, minimal change glomerular nephritis, diabetes insipidus and Sixth cranial nerve paralysis. **Conclusion** In clinical practice, particular attention should be paid to the frequent ADEs caused by doxycycline, as well as those not yet documented in the package insert, which involve multiple SOC such as renal and urinary disorders, hepatobiliary diseases, blood and lymphatic system disorders, and endocrine disorders. Therefore, clinical pharmacists should play a key role in assisting clinicians to develop and implement prevention plans for ADEs, thereby improving the safety of doxycycline in clinical use.

【Keywords】 Doxycycline; Signal mining; FAERS database; Adverse drug event; Pharmacovigilance

多西环素（又名脱氧土霉素、强力霉素）是第二代四环素类抗菌药物^[1]，1976年获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，1981年在我国被批准上市，是活性最强的四环素类药物之一，临床使用广泛^[2]。该药能有效治疗多种需氧革兰阳性和阴性菌感染，以及非典型病原体如肺炎支原体、立克次体等感染^[3]。多西环素常见的不良事件（adverse drug event, ADE）涉及胃肠道、皮肤/皮下组织、过敏反应和血液系统。国内虽有相关 ADE 的文献分析，但多为小样本案例报道^[4-6]。鉴于近年来大环内酯类耐药肺炎支原体病例显著增多，临床治疗面临了前所未有的挑战^[7]。指南等高质量循证医学证据文献^[8-10]推荐多西环素作为阿奇霉素的替代药物，旨在提高治疗效果。对于多西环素的安全性，尤其是在特定人群（如 8 岁以下儿童^[11]和妊娠期妇女^[12]）中的使用，以及其与肝毒性之间的潜在关联^[13]，是研究者和临床医生关注的焦点。美国 FDA 不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）管理的公共数据库实时更新，涵盖了全球范围内的药品使用情况和不良事件信息，是真实世界中评估药物安全性的药

物警戒最常用的工具之一，是公开、自愿、自发的数据库^[14]。为了更全面、深入地评估多西环素在真实世界中的安全性，本研究基于 FAERS 数据库的数据，对多西环素的安全性进行全面细致评估，旨在发现潜在的 ADE，为临床提供更为可靠的用药指导，确保患者的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度发布的美国信息交换标准代码（American standard code for information interchange, ASCII）数据包。

1.2 数据清理与筛选

采用 WHO DRUG 词典标准化 FAERS 数据库中的药物名称（drugname）与活性成分（PROD_AI）进行多西环素的筛选，即 doxycycline，额外添加 doxycycl、vibramycin、doryx、monodox 进行筛选，得到目标药物多西环素为首要怀疑药物的 ADE 报告。本研究纳入全年龄阶段人群使用多西环素出现 ADE 的全样本信息报告，未限制患者年龄和多西环素的剂型。

根据 FDA 指导去除重复报告，使用大数据云 MaxCompute 进行数据存储与检索，排序筛选时，优先保留 FAERS 案件的编号 (CASEID) 字段相同中 FDA 收到案件的日期 (FDA_DT) 值最大的记录，若 CASEID 和 FDA_DT 均相同则进一步保留 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID) 值最大的记录。从 2019 年第 1 季度后的数据，还需根据每季度提供的删除报告列表，通过 CASEID 剔除相应报告。

1.3 数据标准化

使用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.0 版对 ADE 用语进行标准化处理。合并同一首选术语 (preferred term, PT) 的 ADE，并按系统/器官分类 (system organ class, SOC) 对 PT 进行分类整理。

1.4 信号挖掘方法

为降低假阳性信号概率，采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和英国药品和保健品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) 挖掘信号，计算公式参考文献^[15-18]，并用信息成分 (information component, IC) 法判断信号强弱^[19]。ROR 法中报告数 ≥ 3 且 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 则提示生成 1 个信号；MHRA 法中报告数 ≥ 3 且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成 1 个信号。IC 法中 95%CI 下限 ($IC_{0.25}$) > 0 ，提示生成一个信号，同时 $IC_{0.25}$ 值越大提示信号越强，表明目标药物与目标 ADE 间的统计学关联强度越强。 $0 < IC_{0.25} \leq 1.5$ 判断为弱信号 (+)； $1.5 < IC_{0.25} \leq 3$ 判断为中信号 (++)； $IC_{0.25} > 3$ 判断为强信号 (+++)。本研究要求同时满足 ROR 法和 MHRA 法 2 种算法阈值标准，确认为生成 1 个信号，同时利用 IC 法对信号强弱进行排序。使用 SAS 9.4 软件进行统计分析，采用 Microsoft Excel 2016 软件进行结果汇总。

2 结果

2.1 多西环素 ADE 报告的基本信息

从 FAERS 数据库中检索到以多西环素为首要怀疑药物的 ADE 报告共 43 126 份，涉及患者 14 642 例，女性患者 ADE 的构成比高于男性 (57.32% vs. 32.65%)。年龄分布上，18 岁以下占 4.62%，18~44 岁占 24.83%，45~64 岁占 23.97%。上报国家前 3 位为美国、英国、法国。见表 1。

表 1 多西环素相关 ADE 报告的基本信息 (n=14 642)

Table 1. Basic information of doxycycline-related ADE reports (n=14 642)

项目	报告数	构成比 (%)
性别		
男性	4 781	32.65
女性	8 392	57.32
未知	1 469	10.03
年龄 (岁)		
0~	676	4.62
18~	3 635	24.83
45~	3 510	23.97
65~	1 750	11.95
≥ 75	1 626	11.10
未知	3 445	23.53
报告者		
消费者	3 997	27.30
医生	3 988	27.24
药师	3 069	20.96
其他医疗专业人员	2 813	19.21
律师	12	0.08
未知	763	5.21
转归情况 ^a		
危及生命	685	4.03
住院	3 289	19.33
残疾	790	4.64
死亡	489	2.87
先天性畸形	43	0.25
其他医疗事件	7 672	45.10
未知	3 940	23.16
报告国家 (前 5 位)		
美国	6 383	43.60
英国	3 502	23.90
法国	759	5.20
加拿大	470	3.20
德国	281	1.90

注：^a同一个患者在数据库中可能拥有多个转归结局，因此转归之和可能并非 100%。

2.2 年度报告情况

ADE 上报数基本呈逐年上升趋势，见图 1。

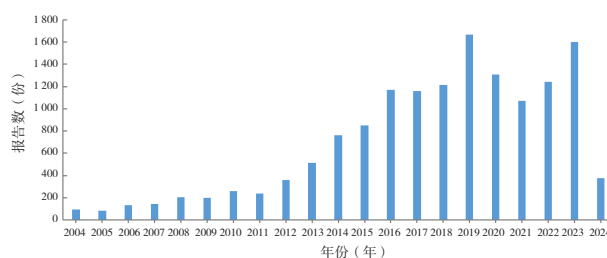


图 1 2004—2024 年多西环素 ADE 报告数量
Figure 1. Number of ADE reports for patients using doxycycline from 2004 to 2024

2.3 多西环素ADE信号的检测结果

按照上述信号判定标准挖掘出多西环素相关 ADE 信号 555 个, 其中根据 IC 法中 $IC_{025} > 3$ 判断为强信号 (+++) 的 ADE 信号有 28 个, 见表 2。ADE 报告按照信号强度排名前 5 位的 PT 分别为赫氏反应、硬化性胆管炎、食管溃疡、胃肠黏膜坏死和胃肠道损伤。将 555 个 ADE 信号按照信号

强度进行排序, 在信号判定为强信号的 28 个多西环素相关 ADE 的 PT 层级检测结果中, 有 6 个 ADE 信号未被说明书记载。

2.4 药品说明书中未记载的ADE信号

在挖掘出的多西环素相关 ADE 信号中, 发现部分 ADE 信号未被说明书记载, 将这些信号按照信号强度进行排序, 选取前 20 位, 见表 3。

表2 多西环素相关ADE信号的检测结果 (按 IC_{025} 排序, 前28位)

Table 2. Detection results of doxycycline-related ADE signals (sorted by IC_{025} , top 28)

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR	χ^2	IC_{025}
1	赫氏反应	226	835.82 (711.45, 981.95)	831.45	123 170.26	7.10
2	硬化性胆管炎 ^a	131	91.64 (76.83, 109.32)	91.37	11 073.81	5.46
3	食管溃疡	198	68.58 (59.47, 79.09)	68.27	12 586.15	5.42
4	胃肠黏膜坏死	60	753.65 (554.32, 1 024.65)	752.60	30 586.00	5.34
5	胃肠道损伤	79	38.10 (30.47, 47.63)	38.03	2 782.30	4.35
6	颅内压力增高	105	27.96 (23.05, 33.91)	27.89	2 675.76	4.17
7	光敏性反应	242	21.34 (18.79, 24.24)	21.23	4 604.54	4.09
8	良性颅内高压	46	43.35 (32.34, 58.12)	43.31	1 850.98	4.06
9	肾源性尿崩 ^a	39	52.39 (38.07, 72.08)	52.34	1 901.54	4.03
10	食管炎	167	19.75 (16.95, 23.01)	19.68	2 924.74	3.91
11	固定性皮炎	35	41.09 (29.37, 57.48)	41.06	1 333.50	3.78
12	胃黏膜损伤	28	53.26 (36.54, 77.62)	53.23	1 388.50	3.69
13	中性粒细胞性皮肤病	21	98.15 (63.16, 152.52)	98.10	1 901.29	3.53
14	食管灼伤	23	62.56 (41.24, 94.90)	62.52	1 339.84	3.52
15	肾小球肾炎微小病变 ^a	23	60.79 (40.08, 92.20)	60.76	1 302.23	3.51
16	药物性超敏反应	1 555	12.05 (11.45, 12.68)	11.65	15 080.28	3.45
17	急性胰腺炎	198	13.16 (11.44, 15.14)	13.10	2 196.31	3.41
18	视神经乳头水肿	57	17.79 (13.70, 23.10)	17.77	892.17	3.39
19	吞咽痛	68	16.34 (12.87, 20.75)	16.32	967.86	3.38
20	食管痛	50	18.42 (13.94, 24.35)	18.40	813.54	3.36
21	牙齿变色	40	20.60 (15.08, 28.14)	20.58	735.73	3.33
22	光照性指甲松离	17	1 003.39 (546.88, 1 840.99)	1 003.00	10 442.26	3.32
23	溃疡性食管炎	22	41.35 (27.08, 63.14)	41.33	843.86	3.28
24	尿崩症 ^a	35	21.02 (15.05, 29.34)	21.00	658.02	3.26
25	第VI颅神经性瘫痪 ^a	25	30.28 (20.38, 44.98)	30.26	694.21	3.25
26	糜烂性食管炎	31	21.60 (15.15, 30.79)	21.58	600.41	3.19
27	特发性颅内压增高	29	22.30 (15.46, 32.17)	22.29	581.45	3.16
28	胆汁郁积性肝病损伤 ^a	25	23.06 (15.54, 34.23)	23.05	519.75	3.06

注: ^a说明书未记载。

2.5 多西环素ADE信号的SOC分布

挖掘到的多西环素 ADE 信号共累及 26 个 SOC, 其中删除 SOC 为产品问题和各种手术及医疗操作等相关信息。多西环素相关 ADE 信号数量最多的和报告例数最多的 SOC 均为胃肠系统疾病, 共有 6 906 份报告、82 个 ADE 信号, 信号数构成比为 14.77%, 上报频次最高的 PT 为食管溃

疡 (198 份) 和急性胰腺炎 (198 份); 另外, ADE 信号排名第 2、3 位的 SOC 分别为皮肤及皮下组织类疾病 (PT 信号 67 个, 12.07%), 各类损伤、中毒及操作并发症 (PT 信号 39 个, 7.03%)。将每类 SOC 中的 PT 按照 IC_{025} 降序排列, 选取排名前 5 位的信号, 列举每一类 SOC 中排名前 5 位信号的报告数, 见表 4。

表3 多西环素说明书未记载的ADE信号的检测结果 (按IC₀₂₅排序, 前20位)
Table 3. Detection results of ADE signals not included in doxycycline specifications (sorted by IC₀₂₅, top 20)

序号	PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)	PRR	χ ²	IC ₀₂₅
1	硬化性胆管炎	肝胆系统疾病	131	91.64 (76.83, 109.32)	91.37	11 073.81	5.46
2	肾源性尿崩	肾脏及泌尿系统疾病	39	52.39 (38.07, 72.08)	52.34	1 901.54	4.03
3	肾小球肾炎微小病变	肾脏及泌尿系统疾病	23	60.79 (40.08, 92.20)	60.76	1 302.23	3.51
4	尿崩症	内分泌系统疾病	35	21.02 (15.05, 29.34)	21.00	658.02	3.26
5	第VI颅神经性瘫痪	眼器官疾病	25	30.28 (20.38, 44.98)	30.26	694.21	3.25
6	胆汁郁积性肝病损伤	肝胆系统疾病	25	23.06 (15.54, 34.23)	23.05	519.75	3.06
7	获得性血友病	血液及淋巴系统疾病	17	27.87 (17.25, 45.02)	27.86	432.69	2.79
8	自身免疫性肝炎	肝胆系统疾病	51	10.65 (8.08, 14.03)	10.64	442.43	2.76
9	急性肾小球肾炎	免疫系统疾病	14	20.97 (12.37, 35.53)	20.96	262.66	2.41
10	结晶性肾病	肾脏及泌尿系统疾病	11	34.43 (18.95, 62.58)	34.43	349.46	2.33
11	唇部肿胀	胃肠系统疾病	129	6.24 (5.25, 7.42)	6.23	563.88	2.32
12	霍纳综合征	眼器官疾病	11	33.13 (18.24, 60.20)	33.12	335.73	2.32
13	抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎	血管与淋巴管类疾病	16	13.15 (8.04, 21.51)	13.14	178.07	2.23
14	感觉过敏	各类神经系统疾病	44	7.15 (5.32, 9.62)	7.15	231.62	2.22
15	溃疡性角膜炎	免疫系统疾病	20	10.55 (6.79, 16.37)	10.54	171.62	2.22
16	小管间质性肾炎	肾脏及泌尿系统疾病	75	5.66 (4.51, 7.10)	5.65	286.02	2.08
17	自发流产	妊娠期、产褥期及围产期状况	109	3.85 (3.19, 4.64)	3.84	228.35	1.63
18	自杀想法	精神病类	189	2.97 (2.57, 3.42)	2.96	244.67	1.34
19	心境抑郁	精神病类	94	2.57 (2.10, 3.15)	2.57	89.78	1.04
20	低血糖	代谢及营养类疾病	77	2.26 (1.81, 2.83)	2.26	54.10	0.83

表4 多西环素相关ADE信号的SOC分布
Table 4. SOC distribution of doxycycline-related ADE signals

SOC	排名前5位的信号 (报告数)	报告数	信号数	信号数占比 (%)
胃肠系统疾病	食管溃疡 (198)、胰腺炎 (198)、食管炎 (167)、急性吞咽痛 (68)、胃黏膜损伤 (28)	6 906	82	14.77
皮肤及皮下组织类疾病	光敏性反应 (242)、疱疹性皮炎 (55)、晒伤 (51)、大脱甲 (31)、光照性指甲松离 (17)	3 845	67	12.07
各类损伤、中毒及操作并发症	对非适应证用药无效 ^a (222)、胃肠损伤 (79)、异物 (32)、食管灼伤 (23)、食管损伤 (15)	3 480	39	7.03
精神病类	哭泣 ^a (25)、抑制解除 ^a (15)、人格解体/失实障碍 ^a (14)、幻觉妄想重现 ^a (8)、做作性障碍 ^a (6)	2 212	38	6.85
感染及侵染类疾病	病原体耐药 ^a (30)、曲霉菌感染 (28)、布鲁菌病 ^a (13)、中毒性休克综合征 (9)、恶性疟原虫感染 ^a (7)	1 171	32	5.77
血液及淋巴系统疾病	黄疸 (110)、中性粒细胞性皮肤病 (21)、获得性血友病 ^a (17)、嗜酸细胞增多综合征 (15)、脾梗死 ^a (15)	1 101	29	5.23
各类检查	国际标准化比率升高 ^a (67)、梭状芽孢杆菌检测阳性 (10)、实验室检查干扰 ^a (7)、脑脊液检查异常 ^a (6)、水电解质升高 ^a (5)	1 489	28	5.05
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗失败 ^a (232)、面肿 (167)、药疹 (56)、固定皮疹 (35)、增强药物相互作用 ^a (16)	6 154	28	5.05
各类神经系统疾病	颅内压力增高 (105)、视神经乳头水肿 (57)、头部不适 (52)、感觉过敏 ^a (44)、特发性颅内压增高 (29)	3 706	26	4.68
血管与淋巴管类疾病	胃肠黏膜坏死 (60)、出血性腹泻 (32)、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎 ^a (16)、高敏性血管炎 (13)、门静脉高压性胃病 (7)	1 270	26	4.68

续表4

SOC	排名前5位的信号(报告数)	报告数	信号数	信号数占比(%)
免疫系统疾病	药物性超敏反应(1 555)、赫氏反应(226)、溃疡性角膜炎(20)、 皮炎 ^a (19)、急性肾小球肾炎 ^a (14)	2 674	24	4.32
眼器官疾病	复视(70)、第VI颅神经性瘫痪 ^a (25)、角膜炎(19)、霍纳综合征 ^a (11)、视网膜渗出 ^a (11)	1 093	23	4.14
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咽喉刺激(61)、咽部水肿(55)、咽部肿胀(30)、咽部溃疡 (9)、喉性呼吸困难(4)	1 332	18	3.24
肝胆系统疾病	硬化性胆管炎 ^a (131)、胆汁淤积(63)、急性肝衰竭 ^a (56)、自身 免疫性肝炎 ^a (51)、胆汁郁积性肝病损伤 ^a (25)	678	15	2.70
各种肌肉骨骼及结缔 组织疾病	肌腱病变 ^a (19)、莱姆病 ^a (18)、骨侵蚀 ^a (9)、重叠综合征 ^a (5)、重症肌无力危象 ^a (5)	1 707	14	2.52
代谢及营养类疾病	低血糖 ^a (77)、出血性休克 ^a (15)、维生素K缺乏症(6)、钙化防御 症 ^a (6)、尿毒症脑病 ^a (5)	641	12	2.16
肾脏及泌尿系统疾病	小管间质性肾炎 ^a (75)、肾源性尿崩(39)、肾小球肾炎微小病变 ^a (23)、结晶性肾病 ^a (11)、肾管状损伤 ^a (6)	774	10	1.80
生殖系统及乳腺疾病	生殖器疼痛 ^a (14)、阴茎肿胀 ^a (11)、生殖器不适 ^a (9)、包茎 ^a (8)、龟头炎 ^a (6)	255	10	1.80
耳及迷路类疾病	耳鸣(180)、耳部不适(26)、听觉过敏(14)、听觉障碍(6)、自 声过强 ^a (3)	374	8	1.44
各种手术及医疗操作	-	150	7	1.26
各种先天性家族性 遗传性疾病	色盲 ^a (9)、尿道下裂 ^a (6)、先天性裂孔疝 ^a (5)、脑性麻痹 ^a (5)、大疱性表皮松解(3)	71	6	1.08
妊娠期、产褥期及围产期 状况	自发流产 ^a (109)、胎膜早破 ^a (10)、胎儿死亡 ^a (9)、连体双胞胎 ^a (6)、巨大儿 ^a (3)	217	6	1.08
产品问题	-	157	3	0.54
内分泌系统疾病	良性颅内压增高(46)、尿崩症 ^a (35)	123	2	0.36
良性、恶性及性质不明的肿 瘤(包括囊状和息肉状)	结膜囊肿 ^a (8)	86	1	0.18
心脏器官疾病	室性停搏 ^a (3)	1 167	1	0.18
合计		42 833	555	100.00

注：^a药品说明书未记载。

3 讨论

多西环素在我国有口服和静脉两类制剂，均针对立克次体、支原体、衣原体等非典型病原体感染疾病的治疗^[3]，并作为青霉素禁忌时的替代选择。国内两类剂型药品说明书的适应证大致相同，但存在细微差异：口服制剂药品说明书中指出可用于中、重度痤疮患者的辅助治疗，静脉制剂说明书中则有提及急性肠内阿米巴疾病的适应证。相较于国外多西环素药品说明书，其适应证范围广泛且具体。但国内的药品说明书对于不良反应的描述较国外说明书更新修订稍慢，且记载不够全面。

基于FAERS数据库的多西环素相关ADE报告挖掘结果可知，女性患者ADE的构成比高于男

性，可能与女性特定疾病(如生殖道支原体引起的妇科疾病^[20]、皮肤疾病^[21]如痤疮^[22]、酒糟鼻等)发病率较高及多西环素在这些疾病中的广泛应用有关。年龄分布显示，老年(65岁及以上)患者亦有一定比例的ADE报告，提示需特别关注其用药安全。报告者以消费者、医生和药师为主，占比分别为27.30%、27.24%和20.96%，凸显了公众健康意识和医药工作者职业敏感性在药物安全监测中的重要性。多西环素虽广泛应用且相对安全，但仍有19.33%的ADE事件导致住院，4.03%危及生命，2.87%导致死亡，强调了ADE监测与管理的必要性。美国(43.6%)和英国(23.9%)为主要报告国家，可能归因于其药物监测系统和公众健康意识较强。

本次挖掘出555个ADE信号，覆盖26个

SOC。这些信号与国内外多西环素药品说明书中提及的 ADE 所累及的 SOC 大致相吻合。研究发现, ADE 报告按照信号强度排名前 5 位的 PT 分别为赫氏反应、硬化性胆管炎、食管溃疡、胃肠黏膜坏死和胃肠道损伤。赫氏反应信号强度排名第一, 其是多西环素治疗梅毒时最常见的严重 ADE^[23]。可能因多西环素在杀灭梅毒螺旋体时, 释放相对较多的异种蛋白, 这种蛋白和身体内部释放的内毒素相互混合之后, 被人体吸收会引发机体出现明显的反应, 表现为高热、烦躁等症状, 严重者可能导致晕厥^[24]。美国 FDA 于 2018 年 12 月 3 日批准多西环素说明书修订, 增加赫氏反应、皮肤色素沉着过度的用药警示^[25]。同时赫氏反应也是儿童相关 ADE 信号中的最强信号^[26]。而我国的药品说明书中还未更新修订, 建议及时修订。信号强度排名第 2 位的硬化性胆管炎, 未被国内外的药品说明书记载, 该疾病较罕见但严重, 根据病因可分为原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 和继发性硬化性胆管炎。研究^[26-27]显示, PSC 的发病与多西环素可能存在时间关系, 无先兆肝脏或肠道问题的患者在使用多西环素后出现“炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 症状”的中位时间为 3 个月, 而 IBD 继续发展为 PSC 的中位时间为 15 个月。中重度 IBD 患者口服多西环素可缓解症状, 而 IBD 又与 PSC 共患率较高。仅通过 FAERS 数据库中的部分数据, 无法直接证明多西环素对 PSC 发展的推定作用是否与其抗菌活性、对肠道微生物组的影响或对人类基因靶点的作用有关, 这值得在未来进一步研究。但食管溃疡、胃肠黏膜坏死、胃肠道损伤均属于胃肠系统疾病, 报告数较多且信号强度高, 是多西环素引起的首要 ADE。我国说明书中提示口服或注射给药的四环素类药物均可能导致该类反应。临床应用中, 建议餐后服用多西环素普通片剂, 肠溶制剂空腹服用, 并可与食物或牛奶同服, 服药后应保证足量饮水并保持上身直立, 以减轻胃肠道系统 ADE。制药公司可考虑优化制剂工艺, 改善药物的安全性和耐受性。

在说明书未记载的、报告数排名前 20 位的 ADE 信号中, 涵盖了肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病、精神类和免疫系统疾病等广泛的类别。其中肾源性尿崩、肾小球肾炎微小病变、结晶性肾病、小管间质性肾炎等 4 个信号强度较高

的 ADE 均属于肾脏及泌尿系统疾病。多西环素吸收后广泛分布于体内组织和体液, 主要在肠道消除, 约 20% 通过肾小球滤过消除, 在肾功能不全患者中使用不需调整剂量, 出现肾脏相关 ADE 较少见。然而, 有研究^[28]显示, 多西环素使用 3 个月可有效减少糖尿病肾病患者的蛋白尿产生。其机制可能与多西环素属于非选择性基质金属蛋白酶抑制剂有关, 而该酶主要负责细胞外基质蛋白沉积, 其活性与糖尿病性蛋白尿产生有关^[29]。多西环素导致这 4 种肾脏及泌尿系统疾病 ADE 的机制暂无报道, 其与肾脏相关影响值得进一步研究。自杀想法这个 ADE 报告数较多, 容易产生严重后果。有病例系列^[30]报道, 3 例没有精神障碍史的年轻患者, 使用多西环素治疗皮肤病, 均出现自杀想法, 其中 2 例发生自杀, 另 1 例患者使用低剂量多西环素治疗时出现情绪障碍, 停药后症状消失。该 ADE 信号同样也出现在儿童中^[26], 因此尤其需要关注儿童及青少年人群在使用该药时的心理状态。同样存在严重后果且说明书未记载的 ADE 还有自发流产, 报告数较多。但有文献^[12]基于 FAERS 数据库的数据, 对妊娠期间使用多西环素的 ADE 进行描述性研究, 结果显示, 从 2004 年到 2021 年, 确定获取到 6 例自然流产报告, 数量很少, 与大型队列或监测研究中报告的数量相似; 并没有得到多西环素相关 ADE 信号, 需要通过进一步监测研究进行确认。在一妊娠队列 (1998—2009 年) 内的巢式病例对照研究^[31]中, 得到四环素类 (包含多西环素) 与自然流产的风险增加相关联的结果, 其机制可能与多西环素抑制促炎细胞因子和基质金属蛋白酶的产生, 使其在组织重塑、滋养层侵袭和子宫内蜕膜化中作用缺失相关。基于此, 在孕期不建议使用多西环素, 以规避严重 ADE 的发生。

然而, 本研究也存在一定局限性: ①由于 FAERS 数据库是自发呈报系统, 报告者中有部分为消费者上报, 占比达 27.3%, 其数据质量无法保证, 且患者信息有存在错报、描述模糊和数据不规范等局限性, 可能导致结果偏倚^[32]; ②尽管信号挖掘结果显示多西环素与 ADE 之间存在统计学关联, 但 FAERS 数据库无法提供发病率信息, 其具体因果联系仍需进一步研究和证实。

综上所述, 本研究对 FAERS 数据库收集的多西环素 ADE 数据进行挖掘分析后发现, 多西环

素导致的 ADE 主要包括胃肠道疾病和皮肤及皮下组织类疾病。使用多西环素时应高度重视其可能引发的频发及说明书未记载的 ADE, 这些 ADE 涉及肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病、血管与淋巴管类疾病、内分泌系统疾病等多个 SOC。同时应加强对硬化性胆管炎、自杀想法等说明书未记载的严重 ADE 的监测, 且适时更新修订国内药品说明书。建议提高大众对多西环素 ADE 的关注度, 早期识别 ADE 症状, 及时采取停药等必要措施; 临床药师应发挥关键作用, 协助临床医生制定并实施 ADE 的预防方案, 提高多西环素在临床使用的安全性。

参考文献

- 蒋丽萍, 余建强, 闵清, 主编. 药理学 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2021: 410-411.
- Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 1241(1): 17-32. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x).
- 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).
- 吴蔚, 蓝茜榆. 注射用盐酸多西环素致静脉炎 3 例及不良反应文献复习 [J]. *中国药业*, 2016, 25(8): 80-82. [Wu W, Lan XY. Literature review of doxycycline hyclate for injection induced phlebitis in 3 adverse reactions cases[J]. *China Pharmaceuticals*, 2016, 25(8): 80-82.] DOI: [CNKI:SUN:YYGZ.0.2016-08-031](https://doi.org/CNKI:SUN:YYGZ.0.2016-08-031).
- 吕光辉, 阮平平, 陈黎. 注射用盐酸多西环素致严重不良反应 1 例 [J]. *中国药师*, 2019, 22 (7): 1318-1319. DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2019.07.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2019.07.036).
- 邹青, 卜艳丽, 腾洪松. 多西环素不良反应文献概述 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2016, 22(6): 366-367. DOI: [10.15900/j.cnki.zylf.1995.2016.06.022](https://doi.org/10.15900/j.cnki.zylf.1995.2016.06.022).
- 中华人民共和国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]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(3): 16-24. [National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use*, 2023, 20(3): 16-24.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2023.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2023.03.003).
- 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005).
- 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国药理学会临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(30): 2281-2296. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389).
- Ahn JG, Cho HK, Li D, et al. Efficacy of tetracyclines and fluoroquinolones for the treatment of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 1003. DOI: [10.1186/s12879-021-06508-7](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06508-7).
- Dou W, Liu X, An P, et al. Real-world safety profile of tetracyclines in children younger than 8 years old: an analysis of FAERS database and review of case report[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23: 885-892. DOI: [10.1080/14740338.2024.2359615](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2359615).
- Kaundinnyayana S, Kamath A. Doxycycline use and adverse pregnancy or neonatal outcomes: a descriptive study using the united states food and drug administration adverse event reporting system database[J]. *Health Sci Rep*, 2022, 5(6): e931. DOI: [10.1002/hsr2.931](https://doi.org/10.1002/hsr2.931).
- Wei C, Liu Y, Jiang A, et al. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(3): 709-716. DOI: [10.1007/s11096-022-01397-5](https://doi.org/10.1007/s11096-022-01397-5).
- 温新波. 基于 FAERS 数据库的不良反应信号监测探究 [D]. 南京: 南京林业大学, 2023. DOI: [10.27242/d.cnki.gnjlu.2023.000864](https://doi.org/10.27242/d.cnki.gnjlu.2023.000864).
- 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. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
- Shu YM, He XC, Liu YX, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802. DOI: [10.2147/CLEP.S365513](https://doi.org/10.2147/CLEP.S365513).
- 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋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.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
- 18 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).
- 19 王广飞, 张俊琦, 黄怡蝶, 等. 基于 FAERS 数据库的白消安不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(3): 259–268. [Wang GF, Zhang JQ, Huang YD, et al. Mining and analysis of busulfan adverse drug events signals based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(3): 259–268.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306156](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306156).
- 20 陈广力. 阿奇霉素联合盐酸多西环素治疗女性生殖道支原体感染的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(18): 60–62. [Chen GL. Efficacy of azithromycin combined with doxycycline hydrochloride in the treatment of female genital tract mycoplasma infection[J]. Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology, 2023, 10(18): 60–62.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-8803.2023.18.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8803.2023.18.018).
- 21 Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(11): 1800–1808. DOI: [10.1111/jdv.14345](https://doi.org/10.1111/jdv.14345).
- 22 Singh S, Khanna D, Kalra S. Minocycline and doxycycline: more than antibiotics[J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(6): 1046–1065. DOI: [10.2174/1874467214666210210122628](https://doi.org/10.2174/1874467214666210210122628).
- 23 Nykytyuk S, Boyarchuk O, Klymnyuk S, et al. The Jarisch–Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis[J]. Reumatologia, 2020, 58(5): 335–338. DOI: [10.5114/reum.2020.99143](https://doi.org/10.5114/reum.2020.99143).
- 24 Kadam P, Gregory NA, Zelger B, et al. Delayed onset of the jarisch–herxheimer reaction in doxycycline-treated disease: a case report and review of its histopathology and implications for pathogenesis[J]. Am J Dermatopathol, 2015, 37(6): e68–74. DOI: [10.1097/DAD.000000000000093](https://doi.org/10.1097/DAD.000000000000093).
- 25 Haney C, Nahata MC. Unique expression of chronic Lyme disease and Jarisch–Herxheimer reaction to doxycycline therapy in a young adult[J]. BMJ Case Rep, 2016, 2016: bcr2013009433. DOI: [10.1136/bcr-2013-009433](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009433).
- 26 王克华, 郭琼杰, 王娜. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的多西环素儿童相关不良事件风险信号挖掘[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(3): 157–161. [Wang KH, Guo QJ, Wang N. Signal mining of risk of doxycycline-related adverse events in children based on US FDA adverse event reporting system database[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2024, 26(3): 157–161.] DOI: [10.3760/ema.j.cn114015-20231218-00894](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn114015-20231218-00894).
- 27 Bunes JG, Ali AH, Tabibian JH, et al. Potential association of doxycycline with the onset of primary sclerosing cholangitis: a case series[J]. Am J Ther, 2022, 29(4): e437–e443. DOI: [10.1097/MJT.0000000000001065](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001065).
- 28 Aggarwal HK, Jain D, Talapatra P, et al. Evaluation of role of doxycycline (a matrix metalloproteinase inhibitor) on renal functions in patients of diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2010, 32(8): 941–946. DOI: [10.3109/0886022X.2010.502606](https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.502606).
- 29 Naini AE, Harandi AA, Moghtaderi J, et al. Doxycycline: a pilot study to reduce diabetic proteinuria[J]. Am J Nephrol, 2007, 27(3): 269–273. DOI: [10.1159/000101726](https://doi.org/10.1159/000101726).
- 30 Atigari OV, Hogan C, Healy D. Doxycycline and suicidality[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2013200723. DOI: [10.1136/bcr-2013-200723](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200723).
- 31 Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion[J]. CMAJ, 2017, 189(17): E625. DOI: [10.1503/cmaj.161020](https://doi.org/10.1503/cmaj.161020).
- 32 章萌, 聂晓璐, 刘佐相, 等. 中美两国 2009–2020 年不同人群 ADR/ADE 报告分析及对中国药物警戒工作的启示[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 808–814. [Zhang M, Nie XL, Liu ZX, et al. Analysis of adverse drug reactions or adverse drug events of different populations in china and the united states from 2009 to 2020 and implications for pharmacovigilance in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(12): 808–814.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005).

收稿日期: 2024 年 05 月 14 日 修回日期: 2024 年 07 月 25 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏