

# 基于FAERS数据库的新型四环素类药物不良事件信号挖掘研究



李伯阳, 胡 静

南京医科大学第一附属医院药学部 (南京 210029)

**【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 (FAERS) 对新型四环素类药物奥马环素及依拉环素的相关不良事件 (ADE) 进行数据挖掘, 为其临床安全使用提供参考。**方法** 收集 2018 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度 FAERS 中奥马环素与依拉环素的 ADE 报告数据。采用《国际医学用药词典》的系统 / 器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 进行标准化处理与分类, 采用报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健品管理局的综合标准 (MHRA) 法、贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法和多项伽玛泊松分布缩减 (MGPS) 法进行 ADE 信号检测。**结果** 以奥马环素为首要怀疑药品的 ADE 报告共 616 份, 涉及的 SOC 中以各类损伤、中毒及手术并发症的报告最多。依拉环素的 ADE 报告 85 份, SOC 以全身性疾病及给药部位各种反应最多。奥马环素采用 MHRA 法、ROR 法、BCPNN 法及 MGPS 法检测均为阳性信号的 PT 有 32 个, 依拉环素为 9 个。奥马环素的常见 ADE 包括胃肠道 ADE 及肝酶升高, 依拉环素的常见 ADE 为胰脂肪酶升高及胰腺炎。奥马环素说明书中未提及的 ADE 包括耳毒性及舌头着色, 依拉环素说明书中未提及的 ADE 包括乳酸酸中毒、纤维蛋白原降低。**结论** 基于 FAERS 进行 ADE 信号挖掘有利于发现新型四环素类药物新的 ADE, 其中奥马环素所致耳毒性及舌头着色, 依拉环素所致乳酸酸中毒及纤维蛋白原降低说明书未记载, 临床使用中应注意监测。

**【关键词】** 新型四环素类药物; 奥马环素; 依拉环素; 药品不良事件; 数据挖掘; FAERS 数据库

## Data mining of adverse event of novel tetracycline-class drugs based on the FAERS database

LI Boyang, HU Jing

Department of Pharmacology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: HU Jing, Email: hujingjsph@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the clinical safety of the new tetracycline drugs, omadacycline and eravacycline, by analyzing adverse events (ADE) reported in FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), to provide reference for clinical safety. **Methods** Extract ADE report data submitted to FAERS from first quarter 2018 to second quarter 2024. Signals were categorized and analyzed using system organ class (SOC) and preferred terms (PT) of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407039

通信作者: 胡静, 硕士, 主管药师, Email: hujingjsph@163.com

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

*Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. Signal detection methods included the reporting odds ratio (ROR) method, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) method, the Bayesian confidence interval propagation neural network (BCPNN) method and the multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. **Results** A total of 616 ADE cases were reported in which omadacycline was identified as the primary suspect drug, and the highest number of SOCs involved were reports of various types of injuries, poisonings, and surgical complications. While 85 cases were linked to eravacycline, and the SOCs were most frequent for systemic diseases and various reactions at the site of administration. Using the MHRA, ROR, BCPNN, and MGPS methods, omadacycline showed 32 positive signal PTs, while eravacycline showed 9. Omadacycline was frequently associated with ADE such as gastrointestinal disturbances and elevated liver enzyme levels. In contrast, eravacycline was commonly linked to increased lipase levels and pancreatitis. Notably, certain ADE were absent from the omadacycline prescribing information, including ototoxicity and tongue discoloration. Similarly, lactic acidosis and reduced fibrinogen levels were absent from the eravacycline prescribing information. **Conclusion** Using FAERS for ADE signal mining helps identify new side effects of tetracycline drugs. Omadacycline may cause ototoxicity and tongue discoloration, while eravacycline is linked to lactic acidosis and fibrinogen reduction, none of which are on product labels, and these effects should be monitored in clinical practice.

**【Keywords】** New tetracycline-class; Omadacycline; Eravacycline; Adverse drug events; Data mining; FAERS database

自 1948 年从金黄色链霉菌中提取出第一种四环素类药物氯四环素以来，四环素类抗菌药物通过侧链结构改造，分别获得了甘氨酸环素类药物替加环素、氨基环素类奥马环素和氟环素类依拉环素等新的治疗药物<sup>[1-2]</sup>。替加环素 2005 年经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市，目前多用于治疗多重耐药菌感染的治疗，常见的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 包括胃肠道反应、肝酶升高、急性胰腺炎等，诸多上市后研究<sup>[3-5]</sup>报道了低纤维蛋白原血症和胆红素升高等 ADE。奥马环素和依拉环素 2018 年经 FDA 批准上市，我国分别于 2021 年及 2023 年上市，鉴于国内外临床使用时间较短，目前尚未开展全面系统的药品上市后安全性评价研究，因此其用药安全性有待深入评估。

使用不良反应系统数据进行药物警戒研究，不仅为探究 ADE 提供了丰富的素材，还是识别潜在风险因素的重要依据。随着医疗信息化的推进，这些系统所收集的数据日益庞大与全面，成为了保障患者用药安全不可或缺的工具。在近几年的临床实践中，药物使用的安全性评估已经越来越

多地依赖于对 ADE 自发报告系统大型数据库的数据挖掘技术。本研究利用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) 对奥马环素和依拉环素相关 ADE 进行信号挖掘，并结合国内外 ADE 文献病例，分析汇总奥马环素和依拉环素的用药安全警戒信息，以期为临床安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

数据来自 FAERS 数据库，下载 2018 年第 1 季度到 2024 年第 2 季度的原始数据。其中包括 7 个子文件，分别为个人信息 (DEMO)、药物信息 (DRUG)、不良事件 (REAC)、治疗结果 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、治疗时间 (THER) 和药物适应证 (INDI)。

### 1.2 数据处理

将文件导入 R 3.6.3 软件，在软件中安装和加载必要的软件包。使用 readr 中的 read\_csv 函数将下载的数据文件导入 R 软件中的数据框。使用 dplyr 和 tidyverse 进行数据清理和预处理，根据 FDA 推荐的去除重复报告方法，选取 DEMO

表的 PRIMARYID、CASEID 和 FDA\_DT 字段,按照 CASEID、FDA\_DT 以及 PRIMARYID 排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA\_DT 值最大的,对于 CASEID 和 FDA\_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的,选取 ROLE\_COD 标签为“PS”(primary suspect drug,首要怀疑药物),使用药品通用名称“omadacycline”“eravacycline”及商品名“nuzyra”“xerava”进行搜索,按《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 27.0 版中的首选术语(preferred terms, PT)及系统/器官分类(system organ class, SOC)对筛选得到的 ADE 报告进行标准化处理。

### 1.3 信号挖掘方法

使用比例失衡法在 SOC 水平及 PT 水平监测药物与 ADE 之间相关性<sup>[6-7]</sup>。为保证结果准确性,本研究采取 4 种方法同时检测 ADE 信号,分别为报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、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”)、贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法和多项伽玛泊松分布缩减法(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)法<sup>[8-11]</sup>。MHRA 法的判定标准:报告数  $\geq 3$ , 比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)  $\geq 2$ , 且  $\chi^2 \geq 4$ , 提示检出 1 个阳性信号;ROR 法的判定标准:报告数  $\geq 3$ , ROR 值 95% 置信区间(confidence interval, CI)的下限( $ROR_{0.05}$ )  $> 1$ , 提示检出阳性信号;BCPNN 法的判定标准:信息分量(information component, IC)的 95%CI 下限( $IC_{0.05}$ )  $> 0$ , 提示检出阳性信号;MGPS 法的判定标准:报告数  $> 0$ , 且贝叶斯几何平均数(empirical Bayesian geometric mean, EBGM)的 95%CI 下限( $EBGM_{0.05}$ )  $> 2$ , 提示检出阳性信号。本研究中 4 种方法检测结果均为阳性,则视为阳性信号。使用韦恩图展示 4 种算法交集,采用 Microsoft Excel 2016 软件对结果进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

数据结果显示 2018 第 1 季度到 2024 年第 2

季度上报 ADE 报告共 11 470 906 份,其中奥马环素为 PS 的 ADE 报告共 616 份,依拉环素为 85 份。奥马环素 ADE 报告中女性患者占比较多(51.95%),而依拉环素 ADE 报告中男性患者占比较多(47.06%)。奥马环素(34.25%)与依拉环素(30.59%) ADE 报告中 18~65 岁患者比例最高。奥马环素 ADE 报告主要由消费者上报(368 份, 59.74%),依拉环素则是药师报告数量居多(34 份, 40.0%)。两种药物 ADE 上报数量最多的国家是美国。ADE 报告结果中,严重结局的报告最多,奥马环素为 133 份,依拉环素为 30 份。具体见表 1。

### 2.2 ADE 信号累及 SOC

将筛选出的奥马环素和依拉环素的 ADE 按 SOC 层级进行分类统计,奥马环素 ADE 报告共筛选出 427 个 PT,依拉环素共筛选出 122 个 PT。奥马环素 ADE 报告累及各类损伤、中毒及手术并发症、胃肠道系统等 SOC 最多。依拉环素 ADE 以全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤、中毒及手术并发症 ADE 报告数最多。奥马环素 4 种方法检测均为阳性信号的 SOC 包括胃肠道系统、各类损伤、中毒及手术并发症,依拉环素 4 种方法检测均为阳性信号的包括胃肠道系统、肝胆系统疾病、各类损伤、中毒及手术并发症、各类检查及代谢及营养类疾病等。见表 2。

### 2.3 ADE 阳性信号

奥马环素 4 种方法检测均为阳性信号的 PT 有 32 个,占 10.00%,3 种方法检测为阳性的 PT 有 27 个。依拉环素 4 种方法检测均为阳性信号的 PT 有 9 个,占 13.20%。见图 1。将疾病进展及原发病相关 PT 删除后,奥马环素阳性信号相关 PT 有 21 个,依拉环素阳性信号相关 PT 有 8 个。奥马环素 ADE 中,血细胞减少、听力减退、耳聋、舌头变色、嗜酸性粒细胞增多症等多个 PT 均未在药品说明书中记载。其中信号较强的 PT 包括血细胞减少( $ROR=2.95$ ,  $ROR_{0.05}=1.74$ )、听力减退( $ROR=4.19$ ,  $ROR_{0.05}=2.08$ )、舌头变色( $ROR=31.88$ ,  $ROR_{0.05}=10.24$ ),如表 3 所示。依拉环素相关 ADE 中,信号较强的 PT 包括乳酸酸中毒( $ROR=44.09$ ,  $ROR_{0.05}=19.26$ )、低纤维蛋白原血症( $ROR=706.41$ ,  $ROR_{0.05}=258.43$ ),均未在说明书中记载,如表 4 所示。

表1 奥马环素与依拉环素ADE报告基本信息  
Table 1. Basic information on ADE of omadacycline and eravacycline

分类	项目	奥马环素 (n=616)		依拉环素 (n=85)	
		报告数	构成比 (%)	报告数	构成比 (%)
性别	男性	239	38.80	40	47.06
	女性	320	51.95	18	21.18
	未知	57	9.25	27	31.76
年龄(岁)	<18	14	2.27	3	3.53
	18~65	211	34.25	26	30.59
	>65	175	28.41	21	24.71
	未知	216	35.06	35	41.18
报告年份	2018	1	0.16	3	3.53
	2019	55	8.93	6	7.06
	2020	93	15.10	2	2.35
	2021	97	15.75	5	5.88
	2022	72	11.69	2	2.35
	2023	124	20.13	3	3.53
	2024	37	6.01	4	4.71
	未知	137	22.24	60	79.59
	报告者	医生	91	14.77	25
	消费者	368	59.74	1	1.18
	药师	128	20.78	34	40.00
	其他健康专家	1	0.16	0	0.00
	未知	0	0.00	1	1.18
报告国家	美国	543	88.15	76	89.41
	中国	69	11.20	6	7.06
	俄罗斯	2	0.32	0	0.00
	法国	0	0.00	1	1.18
	其他国家	2	0.32	2	2.36
报告结果	住院	122	19.81	15	17.65
	其他严重结局	133	21.59	30	35.29
	死亡	52	8.44	7	8.24
	残疾	7	1.14	1	1.18
	未知	302	49.03	32	37.65

表2 新型四环素ADE信号强度的SOC分布  
Table 2. SOC distribution of the signal intensity of new tetracycline

SOC	奥马环素					依拉环素				
	报告数	ROR (ROR <sub>0.25</sub> )	PRR (χ <sup>2</sup> )	IC (IC <sub>0.25</sub> )	EBCM (EBCM <sub>0.5</sub> )	报告数	ROR (ROR <sub>0.25</sub> )	PRR (χ <sup>2</sup> )	IC (IC <sub>0.25</sub> )	EBCM (EBCM <sub>0.5</sub> )
血液及淋巴系统疾病	11	0.72 (0.40)	0.72 (0.72)	-0.40 (-1.26)	0.72 (0.40)	7	81.56* (38.48)	83.85* (541.69)	6.31* (2.97)	79.34* (37.43)
心脏器官疾病	35	1.92* (1.38)	1.93 (0.032)	0.94* (0.67)	1.92 (1.38)	3	1.05 (0.33)	1.05 (0.00)	0.07* (0.02)	1.05 (0.33)
耳及迷路类疾病	9	3.26* (1.69)	3.28 (0.03)	1.70* (0.88)	3.25 (1.68)	-	-	-	-	-
眼器官疾病	24	1.74* (1.16)	1.74 (0.01)	0.80* (0.53)	1.74 (1.16)	3	1.72 (0.24)	1.73 (0.30)	0.78* (0.11)	1.71 (0.23)
胃肠系统疾病	375	3.42* (3.08)	3.45 (2.68)	1.76* (1.59)	3.38* (3.05)	12	3.17* (2.18)	3.23* (40.50)	1.64* (1.13)	3.11* (2.14)
全身性疾病及给药部位各种反应	244	1.01 (0.89)	1.01 (0.00)	0.01* (0.02)	1.01 (0.89)	23	1.30 (0.78)	1.31 (1.04)	0.38* (0.23)	1.29 (0.78)
肝胆系统疾病	38	6.90* (5.01)	6.94 (0.19)	2.78* (2.02)	6.86* (4.99)	10	13.55* (6.43)	13.75* (80.25)	3.74* (1.77)	13.38* (6.35)
免疫系统疾病	55	1.89* (1.45)	1.89 (0.07)	0.91* (0.70)	1.89 (1.45)	1	1.80 (0.45)	1.81 (0.70)	0.84 (0.21)	1.79 (0.44)
感染及侵袭类疾病	69	1.88* (1.48)	1.90 (0.07)	0.91* (0.71)	1.87 (1.48)	9	2.96* (1.63)	2.98* (14.06)	1.55* (0.86)	2.93 (1.62)
各类损伤、中毒及手术并发症	486	4.74* (4.34)	4.87* (9.63)	2.20* (2.02)	4.63* (4.23)	21	5.35* (4.12)	5.53* (200.3)	2.37* (1.83)	5.17* (3.98)
各类检查	124	1.84* (1.54)	1.85 (0.12)	0.88* (0.74)	1.84 (1.54)	12	18.39* (13.50)	18.77* (660.42)	4.17* (3.06)	18.03* (13.23)
代谢及营养类疾病	16	0.94 (0.57)	0.94 (0.00)	-0.00 (-0.08)	0.93 (0.57)	7	11.99* (3.84)	12.13* (29.88)	3.57* (1.14)	11.87* (3.80)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	26	0.56 (0.38)	0.56 (0.05)	-0.80 (-1.37)	0.56 (0.38)	2	6.31 (2.35)	6.39* (17.61)	2.64* (0.98)	6.23* (2.32)
神经系统疾病	99	1.42* (1.17)	1.43 (0.05)	0.51* (0.42)	1.42 (1.17)	7	1.49 (0.74)	1.51 (8.77)	0.57* (0.28)	1.48 (0.74)
精神类疾病	55	0.88 (0.68)	0.88 (0.00)	-0.10 (-0.56)	0.88 (0.68)	2	3.96* (1.48)	4.00* (8.77)	1.97* (0.74)	3.93* (1.47)
肾脏及泌尿系统疾病	11	0.53 (0.29)	0.53 (0.02)	-0.90 (-1.68)	0.53 (0.29)	1	6.06 (1.94)	6.12* (12.53)	2.59* (0.83)	6.00 (1.92)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	48	1.11 (0.84)	1.11 (0.00)	0.15* (0.11)	1.11 (0.84)	16	12.69* (4.05)	12.90* (31.74)	3.64* (1.16)	12.48* (3.99)
皮肤及皮下组织类疾病	102	1.48* (1.22)	1.49 (0.05)	0.57* (0.47)	1.48 (1.22)	3	2.43* (1.15)	2.45* (5.78)	1.27* (0.60)	2.40* (1.14)
血管疾病	37	0.94 (0.68)	0.94 (0.00)	-0.09 (-0.55)	0.94 (0.68)	6	6.96* (3.61)	7.06* (45.30)	2.78* (1.44)	6.88* (3.56)

注：\*表明为阳性信号。



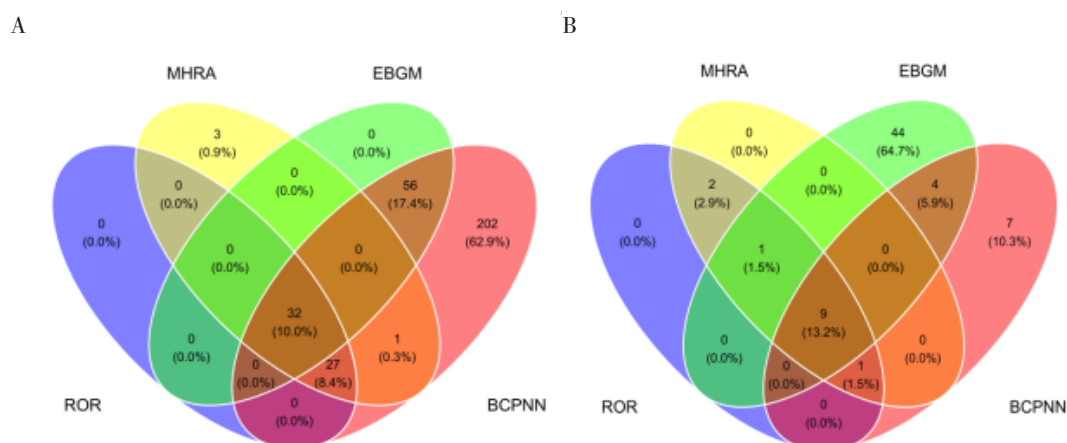


图1 频数法和贝叶斯分析对比奥马环素与依拉环素的潜在ADE韦恩图

Figure 1. The Venn diagram of potential adverse events by comparing frequency method and Bayesian analysis for omadacycline and eravacycline

注：A. 奥马环素；B. 依拉环素。

表3 FAERS数据库奥马环素的阳性信号结果

Table 3. Positive signals of omadacycline in the FAERS database

PT	SOC	报告数	ROR (ROR <sub>025</sub> )	MHRA ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )	说明书是否记载
细胞减少症	血液与淋巴系统疾病	7	2.95 (1.74)	2.91 (17.66)	2.91 (1.71)	1.54 (0.91)	否
听力减退	耳及迷路类疾病	6	4.19 (2.08)	4.14 (19.14)	4.14 (2.06)	2.05 (1.02)	否
耳聋	耳及迷路类疾病	3	5.91 (2.45)	5.87 (20.21)	5.87 (2.43)	2.55 (1.06)	否
窦性心动过速	心脏器官疾病	3	8.43 (2.71)	8.39 (19.55)	8.39 (2.69)	3.06 (0.98)	是
恶心	胃肠系统疾病	124	5.39 (4.44)	4.64 (368.39)	4.64 (3.83)	2.21 (1.82)	是
呕吐	胃肠系统疾病	72	5.48 (4.29)	5.00 (235.83)	5.00 (3.92)	2.32 (1.82)	是
上腹痛	胃肠系统疾病	26	4.14 (2.79)	4.01 (59.39)	4.01 (2.70)	2.00 (1.35)	否
牙齿变色	胃肠系统疾病	13	243.21 (139.92)	238.19 (3 030.89)	235.10 (135.25)	7.87 (4.53)	是
大便软	胃肠系统疾病	4	11.05 (4.13)	10.99 (36.33)	10.98 (4.10)	3.45 (1.29)	否
喷射性呕吐	胃肠系统疾病	3	42.68 (13.71)	42.48 (121.25)	42.38 (13.61)	5.40 (1.73)	是
舌头变色	胃肠系统疾病	3	31.88 (10.24)	31.73 (89.16)	31.68 (10.18)	4.98 (1.60)	否
输液部位静脉炎	全身性疾病及给药部位各种反应	4	1 234.57 (447.30)	1 226.56 (4 592.16)	1 149.97 (416.65)	10.16 (3.68)	是

续表3

PT	SOC	报告数	ROR (ROR <sub>025</sub> )	MHRA ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )	说明书是否记载
肝功能异常	肝胆系统疾病	29	24.98 (17.21)	23.90 (636.73)	23.87 (16.44)	4.57 (3.15)	是
唇部肿胀	免疫系统疾病	7	8.24 (3.91)	8.16 (44.04)	8.16 (3.87)	3.02 (1.43)	是
嗜酸性粒细胞增多症	免疫系统疾病	4	7.08 (2.65)	7.04 (20.76)	7.04 (2.63)	2.81 (1.05)	否
伪膜性肠炎(艰难梭状芽孢杆菌感染)	感染及侵袭类疾病	3	9.34 (3.00)	9.30 (22.24)	9.30 (2.99)	3.21 (1.03)	否
非标签使用	各类损伤、中毒及手术并发症	269	7.79 (6.75)	5.72 (1107.48)	5.72 (4.95)	2.51 (2.18)	否
天冬氨酸转氨酶升高	各类检查	14	10.21 (6.01)	10.01 (113.79)	10.01 (5.89)	3.32 (1.95)	是
丙氨酸转氨酶升高	各类检查	13	7.78 (4.49)	7.64 (75.27)	7.64 (4.41)	2.93 (1.69)	是
血胆红素升高	各类检查	6	9.02 (4.03)	8.94 (42.38)	8.94 (4.00)	3.16 (1.41)	是
唾液分泌过多	神经系统疾病	4	13.77 (5.15)	13.69 (47.04)	13.68 (5.11)	3.77 (1.41)	否

表4 FAERS数据库中依拉环素的阳性信号结果

Table 4. Positive signals of eravacycline in the FAERS database

PT	SOC	报告数	ROR (ROR <sub>025</sub> )	MHRA ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )	说明书是否记载
低纤维蛋白原血症	血液及淋巴系统疾病	4	706.41 (258.43)	674.35 (298107.40)	670.84 (245.42)	9.39 (0.98)	否
胰腺炎	胃肠系统疾病	3	18.77 (5.93)	18.15 (236097.66)	18.15 (5.74)	4.18 (0.30)	是
血浆纤维蛋白原降低	各类检查	10	2415.59 (1247.82)	2161.42 (697183.21)	2122.98 (1096.67)	11.05 (2.53)	否
胰酶升高	各类检查	3	592.36 (186.72)	571.49 (803417.58)	569.06 (179.38)	9.15 (0.51)	是
胰脂肪酶升高	各类检查	3	109.81 (34.70)	106.06 (769.70)	105.98 (33.49)	6.73 (0.48)	是
凝血酶原时间延长	各类检查	3	247.38 (78.14)	238.99 (24010.86)	238.54 (75.35)	7.90 (0.51)	是
静脉炎	血管疾病	3	162.67 (51.40)	157.16 (142435.68)	156.97 (49.60)	7.29 (0.50)	是
乳酸酸中毒	代谢及营养类疾病	6	44.09 (19.26)	41.25 (32755.56)	41.23 (18.01)	5.37 (1.48)	否

### 3 讨论

奥马环素是一种新型的氨基四环素类药物，是在米诺环素基础上通过化学基团修饰后得到的半合成化合物，克服了细菌的核糖体保护机制和细菌外排泵耐药机制<sup>[12]</sup>。奥马环素在治疗不同感染 II 期和 III 期临床试验结果<sup>[13]</sup>显示，严重 ADE 的发生率较低，比较常见的 ADE 包括肝功能损伤及胃肠道反应，均为轻至中度，并且是短暂可以恢复的。依拉环素 II 期和 III 期临床试验结果显示，常见 ADE 包括胃肠道反应、头晕、肝酶及胆红素升高、活化部分凝血酶时间延长等，多为自限性<sup>[14-16]</sup>，与本研究结果基本一致。此外新型四环素类药物的上市后安全数据相对有限，本研究结果显示，奥马环素和依拉环素相关 ADE 不仅包括常见不良反应，也包括诸多说明书未记载的 ADE，如奥马环素所致血细胞减少、耳毒性及舌头着色；依拉环素所致乳酸酸中毒、低纤维蛋白原血症等。因此，随着新型四环素类药物临床使用范围的不断扩大，对其引起的潜在相关 ADE 需要引起重视<sup>[13,17]</sup>。

四环素类药物的血液 ADE 表现为全血细胞减少、粒细胞减少及血小板减少等，该类 ADE 在多西环素、米诺环素、替加环素等药物中多有报道<sup>[18]</sup>。与莫西沙星比较，奥马环素发生 ADE 的风险并无明显差异 [OR=1.13, 95%CI (0.60, 2.14)]，整体耐受性好<sup>[19]</sup>。但有文献<sup>[20]</sup>报道，长期治疗脓肿分枝杆菌感染导致白细胞减少和血小板减少各 1 例，患者因此停药治疗。本研究结果显示，奥马环素相关血细胞减少的 ADE 信号较强，相关 ADE 报告有 7 例，提示临床应重点关注奥马环素的血液毒性。

奥马环素耳毒性的相关 PT 如耳毒性、耳聋及耳鸣均为阳性信号，但由于临床试验的随访期较短，不足以识别，且目前奥马环素 ADE 报告数量较少，尚未发现未耳毒性相关的病例报道<sup>[21]</sup>。多西环素具有抗炎作用，能够抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  转化酶 (tumor necrosis factor alpha-converting enzyme, TACE)，改善脑膜炎小鼠的脑及耳蜗功能<sup>[22]</sup>。动物实验表明米诺环素预处理可改善耳蜗毛细胞存活，显著减少链霉素处理组耳蜗组织中诱导型一氧化氮合酶 (inducible

nitric oxide synthase, iNOS) 和 3-硝基酪氨酸 (3-nitrotyrosine, 3-NT) 的表达，提示米诺环素在体外可以保护耳蜗毛细胞免受链霉素引起的损伤<sup>[23-25]</sup>。虽然奥马环素是在米诺环素的结构基础上改造而来，但并不代表奥马环素也具有米诺环素的耳蜗功能保护作用。本研究结果显示，奥马环素的阳性信号中包括耳毒性，提示其似乎并无米诺环素得耳蜗保护作用，但仍需大量临床资料加以验证。

四环素导致牙齿变色是该类药物常见的 ADE，但是奥马环素 ADE 中还包括舌头变色，是说明书中未记载的内容。一些药物可以导致舌头和口腔黏膜的广泛斑状色素沉着，其机制与黑色素形成复合物、直接刺激高度黑色素生成、细菌产生卟啉素有关，其中米诺环素就有病例报道<sup>[26]</sup>。既往报道的药物相关口腔着色 ADE，抗菌药物相关的病例已有 24 例，其中 22 例病例 (91.7%) 与米诺环素有关，主要用于痤疮长期治疗 (2 周到 11 年)<sup>[26-27]</sup>。尽管目前尚无报道奥马环素导致舌头着色的文献报道，但本研究结果提示，临床使用奥马环素时应对其潜在色素沉着 ADE 有所了解，并密切监测。

常见导致乳酸酸中毒的药物包括核苷酸逆转录酶抑制剂和二甲双胍，文献报道大剂量四环素可引起严重的肝小泡微脂性脂肪变性，伴乳酸性酸中毒和严重的肝功能障碍<sup>[28-29]</sup>。但未见依拉环素、奥马环素、替加环素相关 ADE 的报道。四环素类药物还与具有自身免疫特征的特异肝脏损伤有关，通常在使用长期后出现，且与米诺环素最相关，但未见依拉环素、奥马环素或替加环素的相关 ADE 报道。本研究结果显示，乳酸酸中毒是奥马环素 ADE 的强阳性信号，但目前的临床试验及上市后研究中均无相关报道，提示临床使用中也应该注意此类 ADE 的发生及监护。

依拉环素 ADE 阳性信号包括低纤维蛋白原血症，该 ADE 虽然未在临床试验中发现，但有病例报道<sup>[30]</sup>详细描述了接受依拉环素治疗的患者突然出现纤维蛋白原水平显著下降的情况。目前，其机制尚未完全清楚，替加环素、依拉环素和奥马环素在 D 环上均含有 C9 取代基，而依拉环素在 C7 位置上有一个氟原子，目前尚无奥马环素影响纤维蛋白合成的研究报道，推测可能的原因是合成四环素的结构差异导致了药物对纤维蛋白原的影响



不同<sup>[31]</sup>。本研究发现 14 例相关 ADE，在依拉环素 ADE 报告中占比较高。临床应保持警觉，在依拉环素治疗期间对患者的纤维蛋白原水平进行常规监测，特别是已有凝血障碍或出血风险的患者。

本研究存在一定的局限性，首先 FAERS 系统数据为自发呈报，可能存在漏报的可能性；其次本研究只在系统中筛选主要怀疑药物，具体的判断信息不能获取，可能存在偏移；最后本研究同时联合使用 MHRA 法、ROR 法、EBGM 法及 BCPNN 法筛选 PT 阳性信号，筛选标准过于严格可能会漏掉阳性信号。

综上所述，本研究基于 FAERS 对新型四环素类药物进行 ADE 信号挖掘，发现了新的 ADE，如奥马环素导致血细胞减少、耳毒性及舌头着色，依拉环素导致乳酸酸中毒及低纤维蛋白原血症，提示临床治疗时应密切监测，以避免因 ADE 导致的停药或疾病进程误判。

## 参考文献

- 1 Kim DY, McElvania E. Review of novel third-generation tetracyclines: eravacycline, omadacycline, and sarecycline[J]. *Clin Microbiol News*, 2023, 45(8): 61-67. DOI: [10.1016/j.clinmicnews.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2023.04.001).
- 2 Rusu A, Buta EL. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2085. DOI: [10.3390/pharmaceutics13122085](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085).
- 3 Mc Mahan J, Moenster RP. Tigecycline-induced coagulopathy[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(3): 130-134. DOI: [10.2146/ajhp150894](https://doi.org/10.2146/ajhp150894).
- 4 Guo M, Liang J, Li D, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a realworld study from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 12. DOI: [10.1186/s12959-022-00369-z](https://doi.org/10.1186/s12959-022-00369-z).
- 5 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).
- 6 郭志坚, 郑轶, 迟立杰, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的度普利尤单抗不良事件信号挖掘及分析 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(7): 770-777. [Guo ZJ, Zheng Y, Chi LJ, et al. Data mining and analysis for adverse event signals of dupilumab based on U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. *Academic Journal of Naval Medical University*, 2021, 42(7): 770-777.] DOI: [10.16781/j.0258-879x.2021.07.0770](https://doi.org/10.16781/j.0258-879x.2021.07.0770).
- 7 He Y, Zhang R, Shen H, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for denosumab[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1339721. DOI: [10.3389/fphar.2024.1339721](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1339721).
- 8 张夙, 俞佳, 吕良忠. 数据挖掘技术在药品不良反应监测领域中的应用 [J]. *中国药房*, 2014, 25(46): 4381-4384. [Zhang S, Yu J, Lyu LZ. Application of data mining techniques in drug adverse event monitoring[J]. *China Pharmacy*, 2014, 25(46): 4381-4384.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.22](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.22).
- 9 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416. [Zhang JY, Bai YX, Han S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2016, 18(6): 412-416.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003).
- 10 Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381-392. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00001](https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00001).
- 11 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10. DOI: [10.1002/pds.668](https://doi.org/10.1002/pds.668).
- 12 Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 517-527. DOI: [10.1056/NEJMoa1800201](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800201).
- 13 Burgos RM, Rodvold KA. Omadacycline: a novel aminomethylcycline[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 1895-1915. DOI: [10.2147/IDR.S171352](https://doi.org/10.2147/IDR.S171352).
- 14 Solomkin JS, Ramesh MK, 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. DOI: [10.1128/AAC.01614-13](https://doi.org/10.1128/AAC.01614-13).
- 15 Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating Gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 224–232. DOI: [10.1001/jamasurg.2016.4237](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4237).
- 16 Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, et al. IGNITE4: results of a 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. DOI: [10.1093/cid/ciy1029](https://doi.org/10.1093/cid/ciy1029).
- 17 Zhanel GG, Cheung D, Adam H, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent[J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 567–88. DOI: [10.1007/s40265-016-0545-8](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0545-8).
- 18 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. [Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice, Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(30): 2281–2296.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389).
- 19 Lan SH, Chang SP, Lai CC, et al. The efficacy and safety of omadacycline in treatment of acute bacterial infection: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2019, 98(51): e18426. DOI: [10.1097/MD.00000000000018426](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018426).
- 20 Mingora CM, Bullington W, Faasualie PE, et al. Long-term safety and tolerability of omadacycline for the treatment of mycobacterium abscessus infections[J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2023, 10(7): ofad335. DOI: [10.1093/ofid/ofad335](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad335).
- 21 Rizk HG, Lee JA, Liu YF, et al. Drug-induced ototoxicity: a comprehensive review and reference guide[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(12): 1265–1275. DOI: [10.1002/phar.2478](https://doi.org/10.1002/phar.2478).
- 22 Meli DN, Coimbra RS, Erhart DG, et al. Doxycycline reduces mortality and injury to the brain and cochlea in experimental pneumococcal meningitis[J]. *Infect Immun*, 2006, 74(7): 3890–3896. DOI: [10.1128/IAI.01949-05](https://doi.org/10.1128/IAI.01949-05).
- 23 Wang P, Li H, Yu S, et al. Minocycline attenuates streptomycin-induced cochlear hair cell death by inhibiting protein nitration and poly (ADP-ribose) polymerase activation[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 83–88. DOI: [10.1016/j.neulet.2017.07.028](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.028).
- 24 Robinson AM, Vujanovic I, Richter CP. Minocycline protection of neomycin induced hearing loss in gerbils[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 934158. DOI: [10.1155/2015/934158](https://doi.org/10.1155/2015/934158).
- 25 Perumal V, Ravula AR, Shao N, et al. Effect of minocycline and its nano-formulation on central auditory system in blast-induced hearing loss rat model[J]. *J Otol*, 2023, 18(1): 38–48. DOI: [10.1016/j.joto.2022.09.002](https://doi.org/10.1016/j.joto.2022.09.002).
- 26 Binmadi NO, Bawazir M, Alhindi N, et al. Medication-induced oral hyperpigmentation: a systematic review[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 1961–1968. DOI: [10.2147/PPA.S275783](https://doi.org/10.2147/PPA.S275783).
- 27 Patel K, Cheshire D, Vance A. Oral and systemic effects of prolonged minocycline therapy[J]. *Br Dent J*, 1998, 185(11–12): 560–562. DOI: [10.1038/sj.bdj.4809867](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809867).
- 28 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340–1352. e7. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.03.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006).
- 29 Robinson MJ, Rywlin AM. Tetracycline-associated fatty liver in the male. report of an autopsied case[J]. *Am J Dig Dis*, 1970, 15(9): 857–862. DOI: [10.1007/BF02236049](https://doi.org/10.1007/BF02236049).
- 30 Rausch E, Vemuri K, Anderman TM, et al. Eravacycline associated hypofibrinogenemia: a case series of transplant patients with Mycobacterium abscessus infections and review of literature[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(12): ofac591. DOI: [10.1093/ofid/ofac591](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac591).
- 31 Zhanel GG, Cheung D, Adam H, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent[J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 567–588. DOI: [10.1007/s40265-016-0545-8](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0545-8).

收稿日期: 2024年07月16日 修回日期: 2024年10月18日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕