

· 论著 · 一次研究 ·

# 基于FAERS数据库的氨氯地平不良事件信号挖掘及药物警戒数智化平台构建



胡扬晖, 邱子妍, 张炳松

广东医科大学公共卫生学院 (广东东莞 523808)

**【摘要】目的** 研究氨氯地平上市后的安全性, 挖掘潜在的不良反应事件 (ADE) 信号, 并构建可推广应用于多种药物的 ADE 信号智能化查询平台。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库 2004 年第一季度至 2024 年第四季度的数据, 采用报告比值比法、英国药品和保健品管理局综合标准法、贝叶斯置信区间递进神经网络法和多项伽马-泊松分布缩减法 4 种比例失衡法对氨氯地平相关 ADE 进行信号挖掘。并基于 Deepseek AI 模型开发通用型 ADE 信号挖掘查询平台, 实现对多种药物安全性的监测与分析。**结果** 共获得 51 166 份以氨氯地平为首要怀疑药物的 ADE 报告。通过 4 种比例失衡法联合筛选, 发现多个未被药品说明书记载的潜在 ADE 信号, 包括耳及迷路类疾病 (如感音神经性听觉减退)、呼吸系统与胸及纵隔疾病 (如非心源性肺水肿)、精神病类疾病 (如自杀既遂) 等。所构建的数智化平台实现了 ADE 数据的自动化处理与监测, 为临床医师和监管机构提供了药物安全信息的快速获取途径。**结论** 通过真实世界数据挖掘揭示了氨氯地平使用中的潜在安全风险, 临床使用前应做好患者用药风险评估。除关注已知 ADE 外, 还应警惕新发现的潜在风险信号。数智化平台的构建为药物警戒工作提供了高效工具, 可推广应用于多种药物安全监测, 对提升药物警戒水平和用药安全具有重要意义。

**【关键词】** 氨氯地平; 药品不良事件; 信号挖掘; FAERS 数据库; 数智化平台

**【中图分类号】** R 95; TP 399 **【文献标识码】** A

Mining of adverse reaction signals of amlodipine based on the FAERS database and the construction of a digital and intelligent pharmacovigilance platform

HU Yanghui, QIU Ziyang, ZHANG Bingsong

School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

Corresponding author: ZHANG Bingsong, Email: zhangbingsong@gdmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To study the safety of amlodipine post-marketing and to mine the potential adverse drug event (ADE) signals, and to construct an intelligent query platform for ADE signals that can be popularized and applied to a variety of drugs. **Methods** The data from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024 were retrieved from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. A variety of disproportionality methods were used, including the reporting odds ratio (ROR) method, the United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard method,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504034

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82304253); 广东医科大学博士启动项目 (GDMUB2022054); 广东省教育厅普通高校毕业生创新人才类项目 (2022KQNCX021); 广东医科大学本科教学质量与教学改革工程高等教育教学改革项目 (1JG23129)

通信作者: 张炳松, 博士, 讲师, 硕士研究生导师, Email: zhangbingsong@gdmu.edu.cn

Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and the multi-item Gamma-Poisson shrinker (MGPS) method, to mine the signals of ADEs related to amlodipine. At the same time, a general query platform for mining ADE signals was developed based on the DeepSeek AI model to achieve the monitoring and analysis of the safety of various drugs. **Results** A total of 51,166 ADE reports were obtained, in which amlodipine was the primary suspected drug. Through the combined screening of the four algorithms, multiple potential ADE signals which had not been mentioned in the existing package inserts were found, including diseases of the ear and labyrinth (such as sensorineural hearing loss), diseases of the respiratory system, thorax and mediastinum (such as non-cardiogenic pulmonary edema), mental disorders (such as completed suicide), etc. The constructed digital intelligent platform had achieved the automated processing and monitoring of ADE data, providing a rapid access for clinicians and regulatory authorities to obtain drug safety information. **Conclusion** This study reveals potential safety risks associated with the use of amlodipine through real-world data mining. A risk assessment of patients' medication should be carried out before clinical use. In addition to paying attention to known ADEs, newly discovered potential risk signals should also be closely monitored. The construction of the digital intelligent platform provides an efficient tool for pharmacovigilance work. It can be popularized and applied to the safety monitoring of a variety of drugs, which is of great significance for improving the level of pharmacovigilance and the safety of medication.

**【Keywords】** Amlodipine; Adverse drug event; Signal mining; FAERS database; Digital intelligent platform

高血压是心脑血管疾病及死亡的主要危险因素,我国高血压患者人数超过 2.7 亿人,疾病负担持续加重,已成为我国重大公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。长期血压控制不佳可导致脑卒中、心肌梗死等严重并发症<sup>[3]</sup>。作为第 3 代二氢吡啶类钙通道阻滞剂,氨氯地平疗效明确且应用广泛,可通过选择性抑制血管平滑肌细胞 L 型钙通道,发挥长效降压作用,被广泛用于高血压及慢性稳定性心绞痛的治疗<sup>[4-5]</sup>。尽管氨氯地平总体安全性良好,但其常见不良事件(adverse drug event, ADE)如外周水肿、头痛、面部潮红等已被多项研究<sup>[6-9]</sup>报道。然而,现有安全性数据多源于随机对照试验或小样本观察性研究,受限于严格的纳入标准及较短的随访周期,难以全面反映真实世界中的长期用药风险。此外,近年来有病例报告<sup>[10-11]</sup>提示氨氯地平可能与肝功能异常、牙龈增生及罕见过敏反应相关,但这些潜在风险尚未在系统性研究中得到充分验证。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)作为全球最大的药物警戒数据库,收录了海量自发上报的 ADE 报告,能有效识别上市后药品的罕见或迟发性风险信号。然而,对 FAERS 等大型数据库的挖

掘分析需要运用复杂的统计方法和编程实现,传统 ADE 信号挖掘平台的开发周期长且难以快速实现对多种药物安全性的监测<sup>[12]</sup>。随着大语言模型等人工智能(artificial intelligence, AI)技术发展,这些工具在辅助代码生成和应用开发方面展现出巨大潜力,为药物警戒的数字化转型提供了新的解决方案<sup>[13]</sup>。基于已有的 ADE 信号挖掘算法,AI 技术能够迅速生成适用于不同药物分析的代码,并辅助构建交互式查询平台,大幅缩短开发周期,同时确保代码质量和一致性。本研究基于 FAERS 数据库,采用多种比例失衡法挖掘氨氯地平的 ADE 信号,为临床安全用药提供实证依据;同时,利用 Deepseek 模型辅助开发,以氨氯地平 ADE 分析代码为基础,构建可扩展的 ADE 信号智能化查询平台,旨在实现对多种药物安全性的便捷查询与分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与提取

本研究数据来源于 FAERS 数据库,检索 FAERS 数据库 2004 年第一季度至 2024 年第四季度的数据。FAERS 数据库中的数据集包括患者人口统计学和行政信息(DEMO)、ADE 信息(REAC)、患者结果信息(OUTC)、药物信息(DRUG),药物治疗开始日期和结束日期(THER)、报告

来源信息 (RPSR) 和使用 / 诊断适应证 (INDI) 7 个数据表。

## 1.2 数据处理

采用 SAS 9.4、MySQL 8.0 软件对数据进行预处理, 流程包括数据清理、标准化, 所有系统 / 器官分类 (system-organ classes, SOC) 和首选术语 (preferred terms, PT) 名称均依据临床药品标准命名术语表 (RxNorm) 和《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.0 版进行标准化编码, 以删除重复的病例记录。

考虑到数据处理流程的复杂性和可重复性要求, 利用 Deepseek AI 模型辅助开发一套自动化数据处理脚本。该脚本能实现 FAERS 数据库原始数据的自动下载、解压、导入数据库、清洗与标准化, 以提高数据预处理的效率与准确性, 同时保证数据处理的一致性和可重复性。基于此数据处理框架, 不仅能完成对氨氯地平相关 ADE 的提取与整理, 也能为后续开发的通用型 ADE 查询平台奠定数据基础。

## 1.3 信号挖掘

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、英国药品和医疗保健产品管理局 (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) 法和多项伽马-泊松分布缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法 4 种比例失衡法对氨氯地平 ADE 信号进行挖掘<sup>[14-18]</sup>。ROR 法的阳性信号生成标准: 氨氯地平的 ADE 报告数 ( $a$ )  $\geq 3$ 、ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限  $> 1$ ; MHRA 法的阳性信号生成标准:  $a \geq 3$ , 比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR)  $\geq 2$  且  $\chi^2 \geq 4$ ; BCPNN 法的阳性信号生成标准: 信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ( $IC_{025}$ )  $> 0$ ; MGPS 法的阳性信号生成标准: 贝叶斯几何平均数 (empirical Bayesian geometric mean, EBGM) 的 95%CI 下限 ( $EBGM_{05}$ )  $> 2$ <sup>[19-22]</sup>。本研究以 4 种方法同时检出的阳性信号判定为可疑信号, 代表氨氯地平与对应 ADE 之间的存在统计学关联。MGPS 法是 4 种方法中最严格的, 其灵敏度

最低, 特异度最高, 适用于药物流行病学研究。同时, MGPS 法通过数据分层处理的方式, 能够有效降低人口统计学混杂因素的干扰<sup>[23]</sup>, 故以  $EBGM_{05}$  作为信号强度判断指标。所有统计分析采用 R 软件 (版本 4.4.2) 完成。

## 1.4 构建药物警戒数智化平台

通过 Deepseek AI 模型的辅助, 将该代码框架扩展为可适用于其他药物的通用分析模块。在此基础上, 进一步利用 R Shiny 框架, 开发了交互式查询平台, 使用户能够便捷地输入目标药物名称, 自动执行上述 4 种方法的信号检测, 并以可视化方式呈现分析结果。查询平台的开发和部署基于 R 语言及其相关程序包完成。

平台开发的核心思路基于以下几方面考虑: ①降低技术门槛, 让非编程背景的药物流行病学研究者能便捷开展 ADE 分析; ②提供菜单式操作界面, 省去复杂的代码编写环节; ③建立标准化分析流程, 确保结果的可重复性与可比性。开发流程分为 4 个阶段: 需求识别阶段, 通过氨氯地平分析实践发现技术壁垒; 技术选型阶段, 选择 R Shiny 框架 (具备费用低、门槛低、操作友好的特点) 并集成 Deepseek AI 辅助工具; 协作开发阶段, 由多位研究者共同测试, 优化界面设计与输出布局; 验证完善阶段, 以氨氯地平为标准案例, 验证平台功能的准确性和稳定性。平台的技术架构采用模块化设计, 包括数据预处理模块、信号检测算法库 (采用 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法、MGPS 法)、结果可视化模块和用户交互界面。AI 技术主要用于辅助代码生成、优化界面设计和标准化输出格式, 显著提高了开发效率。

## 2 结果

### 2.1 氨氯地平 ADE 报告的基本信息

从 FAERS 数据库检索到 51 166 份首要怀疑药物为氨氯地平的 ADE 报告。近十年氨氯地平的 ADE 报告数呈现波动上升趋势, 其年平均 ADE 报告数为 4 331 例, 见图 1。ADR 报告涉及的女性患者 (49.0%) 多于男性患者 (37.4%)。年龄主要集中在 18-64 岁的成年人 (31.9%), 18 岁以下的青少年报告较少 (2.3%)。报告数最多的国家为美国 (35.2%), 其次是英国 (17.2%) 和加拿大 (6.2%)。在临床结局中, 最常报告的严

重后果是其他严重医疗事件（35.5%），其次是住院治疗（24.1%）和死亡（12.3%）。上报人员主要为消费者（33.2%），其次为医生（27.5%）和专业保健人员（12.4%），见表 1。

## 2.2 信号挖掘结果

氨氯地平的相关 ADE 共涉及 27 个 SOC，其报告的信号强度见表 2。其中，血管与淋巴管类疾病、心脏器官疾病和耳及迷路类疾病等信号排名较高。值得注意的是，耳及迷路类疾病层级的 ADE 信号未被药品说明书记载。

为进一步研究氨氯地平的安全性，检查与该药物的使用显著相关的 PT。根据 EBGM<sub>05</sub> 排序筛

选出 PT 层级信号强度前 30 位的 ADE，见表 3。其中，牙龈肥大和分布性休克等与药品说明书记载的一致。此外，还发现多个未被药品说明书记载的潜在 ADE 信号，共筛选出信号强度前 20 位的 PT 见表 4，包括非心源性肺水肿、Harlequin 综合征、低胰岛素血症等。

## 2.3 数智化查询平台构建

在数智化查询平台开发过程中，首先通过 AI 技术辅助编写了标准化的数据处理模块，实现对 FAERS 数据库原始数据的自动化预处理。随后，将为氨氯地平开发的信号挖掘算法（包括 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法和 MGPS 法）通过 AI 技术

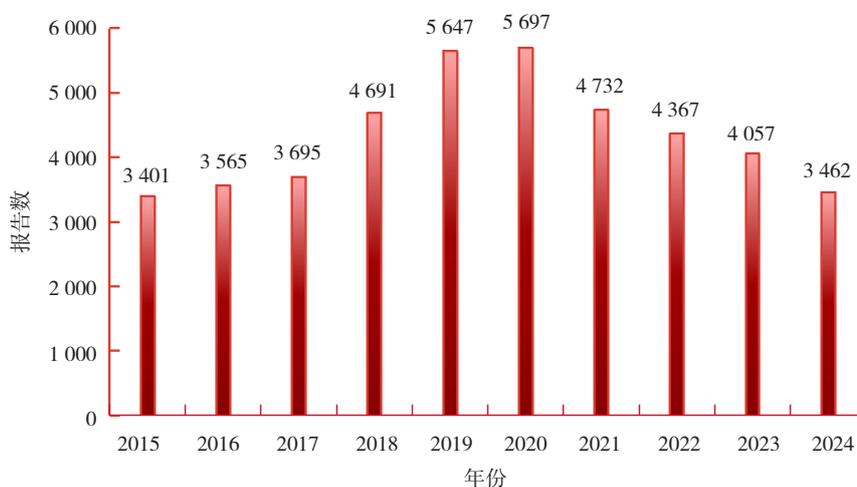


图1 近十年氨氯地平的ADE报告数  
Figure 1. Number of amlodipine ADE reported in the last decade

表1 氨氯地平相关ADE报告的基础信息

Table 1. Basic information on ADE of amlodipine

项目	报告数	构成比 (%)	项目	报告数	构成比 (%)
总报告数	51 166	100.0	威胁生命	3 427	6.7
性别			未知	9 392	18.4
女	25 087	49.0	上报人员		
男	19 118	37.4	消费者	16 975	33.2
未知	6 961	13.6	医生	14 073	27.5
年龄 (岁)			专业保健人员	6 331	12.4
<18	1 185	2.3	药师	4 661	9.1
18~64	16 331	31.9	未知	1 766	3.5
65~85	15 979	31.2	报告国家 (前5名)		
>85	2 430	4.7	美国	18 001	35.2
未知	15 241	29.8	英国	8 777	17.2
临床结局			加拿大	3 166	6.2
其他严重的医疗事件	18 147	35.5	法国	3 002	5.9
住院治疗	12 312	24.1	德国	1 844	3.6
死亡	6 269	12.3			

表2 氨氯地平在SOC层级的ADE信号强度

Table 2. Signal intensity of ADE at the SOC level for amlodipine

SOC	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )
血管与淋巴管类疾病	13 155	3.26 (3.20, 3.31)	3.11 (18 978.86)	3.08 (3.04)	1.62 (1.60)
心脏器官疾病	10 265	2.02 (1.98, 2.06)	1.97 (5 002.09)	1.96 (1.93)	0.97 (0.94)
耳及迷路类疾病	1 478	1.74 (1.66, 1.84)	1.74 (463.07)	1.73 (1.66)	0.79 (0.72)
代谢及营养类疾病	7 014	1.68 (1.64, 1.72)	1.65 (1 839.72)	1.65 (1.62)	0.72 (0.69)
肾脏及泌尿系统疾病	5 997	1.67 (1.63, 1.72)	1.65 (1 561.16)	1.65 (1.61)	0.72 (0.68)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	12 189	1.31 (1.29, 1.33)	1.29 (831.48)	1.29 (1.27)	0.37 (0.34)
免疫系统疾病	2 688	1.22 (1.18, 1.27)	1.22 (106.73)	1.22 (1.18)	0.28 (0.23)
各类神经系统疾病	19 547	1.19 (1.17, 1.20)	1.17 (511.04)	1.17 (1.15)	0.22 (0.20)
各类检查	14 180	1.17 (1.15, 1.19)	1.16 (322.67)	1.16 (1.14)	0.21 (0.19)
精神病类	12 160	1.09 (1.07, 1.11)	1.08 (79.79)	1.08 (1.07)	0.11 (0.09)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10 407	1.00 (0.98, 1.02)	1.00 (0.20)	1.00 (0.98)	-0.01 (-0.04)
各类损伤、中毒及操作并发症	18 120	0.97 (0.95, 0.98)	0.97 (19.51)	0.97 (0.96)	-0.04 (-0.07)
肝胆系统疾病	1 676	0.92 (0.88, 0.97)	0.92 (10.31)	0.93 (0.89)	-0.11 (-0.18)
眼器官疾病	3 591	0.90 (0.87, 0.93)	0.90 (38.41)	0.90 (0.88)	-0.15 (-0.20)
皮肤及皮下组织类疾病	9 432	0.88 (0.86, 0.90)	0.88 (153.98)	0.88 (0.87)	-0.18 (-0.21)
胃肠系统疾病	14 237	0.83 (0.81, 0.84)	0.84 (467.78)	0.84 (0.83)	-0.25 (-0.27)
全身性疾病及给药部位各种反应	26 950	0.75 (0.74, 0.76)	0.78 (2 009.17)	0.78 (0.77)	-0.36 (-0.37)
内分泌系统疾病	382	0.75 (0.68, 0.83)	0.76 (30.28)	0.76 (0.69)	-0.40 (-0.55)
各种先天性家族性遗传性疾病	369	0.61 (0.55, 0.68)	0.61 (91.60)	0.61 (0.56)	-0.71 (-0.86)
生殖系统及乳腺疾病	976	0.60 (0.56, 0.64)	0.60 (60.13)	0.60 (0.57)	-0.73 (-0.83)
血液及淋巴系统疾病	1 973	0.58 (0.55, 0.60)	0.58 (598.62)	0.58 (0.56)	-0.78 (-0.84)
妊娠期、产褥期及围产期状况	460	0.54 (0.49, 0.59)	0.54 (178.68)	0.54 (0.50)	-0.88 (-1.02)
产品问题	1 529	0.48 (0.46, 0.51)	0.49 (837.33)	0.49 (0.47)	-1.03 (-1.11)
社会环境	417	0.48 (0.44, 0.53)	0.48 (231.31)	0.48 (0.45)	-1.05 (-1.19)
感染及侵染类疾病	4 869	0.45 (0.44, 0.46)	0.46 (3 172.87)	0.47 (0.45)	-1.10 (-1.15)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	1 916	0.36 (0.34, 0.38)	0.37 (2 160.65)	0.37 (0.35)	-1.45 (-1.51)
各种手术及医疗操作	546	0.20 (0.18, 0.22)	0.20 (1 741.63)	0.20 (0.19)	-2.30 (-2.43)

表3 氨氯地平相关ADE信号强度排名前30位的PT (按EBGM<sub>05</sub>排序)Table 3. Top 30 PTs in terms of signal strength of ADE reports related to amlodipine (sorted by EBGM<sub>05</sub>)

PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC <sub>025</sub> )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )
牙龈肥大	胃肠系统疾病	454	159.45 (142.04, 179.00)	159.09 (45 187.72)	6.66 (6.50)	101.16 (91.83)
非心源性肺水肿	呼吸系统、胸及纵隔 疾病	307	162.96 (141.51, 187.68)	162.71 (31 002.44)	6.68 (6.49)	102.61 (91.17)
牙龈发育不良	胃肠系统疾病	15	343.87 (160.96, 734.63)	343.84 (2 278.96)	7.26 (6.36)	153.37 (81.26)
Harlequin 综合征	各类神经系统疾病	27	218.47 (131.81, 362.10)	218.44 (3 257.32)	6.93 (6.28)	122.2 (80.07)
低胰岛素血症	代谢及营养类疾病	15	317.42 (151.03, 667.09)	317.39 (2 196.50)	7.21 (6.31)	147.90 (79.44)
分布性休克	血管与淋巴管类疾病	416	103.59 (92.54, 115.96)	103.37 (30 655.08)	6.24 (6.08)	75.41 (68.62)
血管麻痹综合征	各类损伤、中毒及操作 并发症	350	102.17 (90.37, 115.51)	101.99 (25 532.93)	6.22 (6.05)	74.67 (67.38)
心肌抑制	心脏器官疾病	52	97.33 (70.94, 133.54)	97.30 (3 661.25)	6.17 (5.73)	72.14 (55.37)
臭汗症	皮肤及皮下组织类疾病	7	240.70 (87.28, 663.78)	240.69 (891.12)	7.01 (5.76)	128.83 (55.13)
左心室肌力过度	心脏器官疾病	49	82.71 (60.10, 113.83)	82.69 (3 040.44)	6.00 (5.54)	63.81 (48.85)
慢性色素性紫癜	皮肤及皮下组织类疾病	36	79.87 (55.11, 115.76)	79.86 (2 172.64)	5.96 (5.43)	62.12 (45.54)
脊髓圆锥综合征	各类神经系统疾病	14	85.58 (46.98, 155.92)	85.58 (892.57)	6.03 (5.20)	65.51 (39.66)
血管通路部位 水肿	各类损伤、中毒及操作 并发症	3	412.62 (68.94, 2 469.44)	412.61 (492.73)	7.37 (5.51)	165.64 (37.07)
艾滋病视网膜病	感染及侵染类疾病	3	412.62 (68.94, 2 469.44)	412.61 (492.73)	7.37 (5.51)	165.64 (37.07)
人工心脏瓣膜阻塞	全身性疾病及给药部位 各种反应	4	157.19 (46.01, 536.97)	157.18 (395.03)	6.65 (5.11)	100.39 (35.91)

续表3

PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC <sub>025</sub> )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )
尿钾高	肾脏及泌尿系统疾病	10	67.09 (33.61, 133.94)	67.09 (523.40)	5.76 (4.80)	54.13 (30.36)
心室顺应性减低	心脏器官疾病	4	110.03 (34.51, 350.84)	110.03 (308.68)	6.30 (4.81)	78.88 (29.89)
夜间高血压	血管与淋巴管类疾病	4	110.03 (34.51, 350.84)	110.03 (308.68)	6.30 (4.81)	78.88 (29.89)
光泽苔藓	皮肤及皮下组织类疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	5.83 (4.70)	56.84 (28.35)
半月板病	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	5.83 (4.70)	56.84 (28.35)
骨盆错位	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	5.83 (4.70)	56.84 (28.35)
血压控制不佳	血管与淋巴管类疾病	589	31.49 (28.91, 34.30)	31.40 (15 560.31)	4.82 (4.70)	28.28 (26.33)
结膜沉积物	眼器官疾病	7	60.17 (26.56, 136.33)	60.17 (334.21)	5.63 (4.51)	49.55 (25.00)
假性淋巴瘤	血液及淋巴系统疾病	56	32.71 (24.80, 43.16)	32.71 (1 538.31)	4.87 (4.47)	29.34 (23.27)
黏膜增生	全身性疾病及给药部位各种反应	8	51.18 (24.06, 108.85)	51.18 (331.83)	5.44 (4.39)	43.31 (23.03)
表皮下出血	皮肤及皮下组织类疾病	7	50.67 (22.63, 113.47)	50.67 (287.82)	5.42 (4.32)	42.94 (21.88)
三尖瓣钙化	心脏器官疾病	3	75.02 (20.93, 268.92)	75.02 (172.15)	5.89 (4.26)	59.16 (20.33)
斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征	心脏器官疾病	4	61.13 (20.69, 180.62)	61.13 (193.56)	5.65 (4.23)	50.20 (20.27)
颈动脉窦综合征	各类神经系统疾病	8	43.15 (20.48, 90.93)	43.15 (284.71)	5.23 (4.19)	37.43 (20.06)
BRASH 综合征	心脏器官疾病	86	26.09 (20.92, 32.55)	26.08 (1 894.72)	4.58 (4.26)	23.91 (19.87)

表4 氨氯地平相关ADE信号强度排名前20位未被药品说明书记载的PT (按EBGM<sub>05</sub>排序)  
Table 4. The top 20 PTs related to ADE signal strength not mentioned in the specification of amlodipine (sorted by EBGM<sub>05</sub>)

PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )
非心源性肺水肿	呼吸系统、胸及纵隔疾病	307	162.96 (141.51, 187.68)	162.71 (31 002.44)	102.61 (91.17)	6.68 (6.49)
牙龈发育不良	胃肠系统疾病	15	343.87 (160.96, 734.63)	343.84 (2 278.96)	153.37 (81.26)	7.26 (6.36)
Harlequin 综合征	各类神经系统疾病	27	218.47 (131.81, 362.10)	218.44 (3 257.32)	122.2 (80.07)	6.93 (6.28)
低胰岛素血症	代谢及营养类疾病	15	317.42 (151.03, 667.09)	317.39 (2 196.50)	147.90 (79.44)	7.21 (6.31)
分布性休克	血管与淋巴管类疾病	416	103.59 (92.54, 115.96)	103.37 (30 655.08)	75.41 (68.62)	6.24 (6.08)
血管麻痹综合征	各类损伤、中毒及操作并发症	350	102.17 (90.37, 115.51)	101.99 (25 532.93)	74.67 (67.38)	6.22 (6.05)
心肌抑制	心脏器官疾病	52	97.33 (70.94, 133.54)	97.30 (3 661.25)	72.14 (55.37)	6.17 (5.73)
臭汗症	皮肤及皮下组织类疾病	7	240.70 (87.28, 663.78)	240.69 (891.12)	128.83 (55.13)	7.01 (5.76)
左心室肌力过度	心脏器官疾病	49	82.71 (60.10, 113.83)	82.69 (3 040.44)	63.81 (48.85)	6.00 (5.54)
慢性色素性紫癜	皮肤及皮下组织类疾病	36	79.87 (55.11, 115.76)	79.86 (2 172.64)	62.12 (45.54)	5.96 (5.43)
脊髓圆锥综合征	各类神经系统疾病	14	85.58 (46.98, 155.92)	85.58 (892.57)	65.51 (39.66)	6.03 (5.20)
血管通路部位水肿	各类损伤、中毒及操作并发症	3	412.62 (68.94, 2 469.44)	412.61 (492.73)	165.64 (37.07)	7.37 (5.51)
艾滋病视网膜病	感染及侵袭类疾病	3	412.62 (68.94, 2 469.44)	412.61 (492.73)	165.64 (37.07)	7.37 (5.51)
人工心瓣膜阻塞	全身性疾病及给药部位各种反应	4	157.19 (46.01, 536.97)	157.18 (395.03)	100.39 (35.91)	6.65 (5.11)
尿钾高	肾脏及泌尿系统疾病	10	67.09 (33.61, 133.94)	67.09 (523.40)	54.13 (30.36)	5.76 (4.80)
心室顺应性减低	心脏器官疾病	4	110.03 (34.51, 350.84)	110.03 (308.68)	78.88 (29.89)	6.3 (4.81)
夜间高血压	血管与淋巴管类疾病	4	110.03 (34.51, 350.84)	110.03 (308.68)	78.88 (29.89)	6.3 (4.81)
光泽苔藓	皮肤及皮下组织类疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	56.84 (28.35)	5.83 (4.70)
半月板病	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	56.84 (28.35)	5.83 (4.70)
骨盆错位	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	71.32 (31.06, 163.77)	71.32 (385.39)	56.84 (28.35)	5.83 (4.70)

辅助重构为通用型分析模块,使其能够适用于任意用户指定的药物。针对统计分析结果的可视化展示,同样利用 AI 技术辅助开发了多种交互式图表组件,包括 SOC 和 PT 层级的信号强度热图、时间趋势分析图、人口学特征分布图等。该软件已借助 RStudio 平台完成部署,目前支持 29 种药物的 ADE 信息挖掘分析,后续将持续更新更多的药物内容,用户可通过链接使用:[https://qiuqiuqiu.shinyapps.io/drug\\_platform/](https://qiuqiuqiu.shinyapps.io/drug_platform/)。

数智化查询平台开发效果评价结果显示:

①在技术指标方面,相比传统开发方法,数智化查询平台开发周期缩短,核心算法模块实现复用,系统支持并发查询且响应时间稳定;②在实用性指标方面,数智化查询平台实现了无编程背景用户的友好操作,分析结果与传统方法的一致,涵盖了从数据处理到结果可视化的完整流程;③在扩展性指标方面,目前已支持 29 种药物的 ADE 分析,具备向其他药物快速扩展的能力。

用户界面设计采用直观的菜单式操作,主要功能模块包括:药物选择界面(提供全面的药品列表)、分析参数配置(可选择不同的信号检测方法)、结果展示界面(包括信号强度热图、时间趋势图、人口学分布图等)和报告生成功能。数智化查询平台部署在云端,用户可通过网络链接直接使用,无需安装任何软件。

### 3 讨论

本研究一方面基于 FAERS 数据库,采用多种比例失衡法对氨氯地平的 ADE 信号进行挖掘,为临床安全用药提供实证依据;另一方面,利用 Deepseek 模型辅助开发,以氨氯地平 ADE 分析代码为蓝本,构建一个通用型 ADE 信号智能化查询平台,实现对多种药物安全性的便捷查询与分析。AI 技术辅助代码生成和应用开发,不仅提高了 ADE 分析的效率,也为药物警戒系统的快速构建提供了可推广的技术方案。通过分析 51 166 份氨氯地平相关 ADE 报告,发现了若干未被药品说明书记载的潜在风险信号,为临床用药安全性提供了新的证据支持。

#### 3.1 氨氯地平安全性发现的临床意义

在 PT 层级信号强度排序前 30 位的 ADE 中,牙龈肥大( $E_{05}BGM=91.83$ )和分布性休克( $E_{05}BGM=68.62$ )等 ADE 信号与药品说明书、

现有研究记载的一致,证实本研究数据的可靠性<sup>[24-26]</sup>。在 SOC 层级,血管与淋巴管类疾病和心脏器官疾病的信号强度最高,与氨氯地平作为钙通道阻滞剂的药理作用相一致。值得注意的是,耳及迷路类疾病在 SOC 层级信号强度排第 3 位,但均未被现有的药品说明书记载,提示临床医师需关注接受氨氯地平治疗的患者耳部症状的监测,尤其是长期用药者。

在 PT 层级,非心源性肺水肿( $E_{05}BGM=91.17$ )是信号强度最强的 ADE 之一。一项前瞻性队列研究<sup>[27]</sup>表明,接受大剂量氨氯地平治疗的患者发生非心源性肺水肿的风险显著增加,氨氯地平中毒患者的非心源性肺水肿发生率可达 47%。此外,本研究还发现了多个未被药品说明书记载的潜在 ADE 信号,如 Harlequin 综合征( $E_{05}BGM=80.07$ )和低胰岛素血症( $E_{05}BGM=79.44$ )等,尽管其相关生物学机制尚未明确,但由于其信号强度较高,需引起警惕。值得注意的是, SOC 层级皮肤及皮下组织类疾病也出现了新的 PT,如慢性色素性紫癜( $E_{05}BGM=45.54$ )<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 AI 技术辅助药物警戒平台开发的价值与展望

本研究的平台开发思路源于实际需求。在对氨氯地平 ADE 报告进行分析时,研发团队发现即使对于具备统计学背景的研究者而言,FAERS 数据库的分析也较为繁琐。这一痛点促使本课题组着手思考如何构建一款操作简便、功能完备的查询工具,以便让更多研究者能够便捷地开展 ADE 信号挖掘工作。

从实用性角度来看,该平台有效解决了药物警戒研究中的关键问题:通过菜单式操作界面降低了技术门槛,凭借标准化的分析流程大幅提升了工作效率,依托统一的算法实现确保了结果的可比性,而固化的分析流程保障了研究的可重复性。从研究意义层面而言,本平台具有多重价值:建立了基于 AI 技术辅助的药物警戒工具开发范式,为药物流行病学研究者提供了实用的分析工具,降低了药物警戒研究的学习门槛,进而间接促进了药物使用安全性的提升。

从技术层面看, AI 技术辅助辅助药物警戒平台开发不仅提高了代码质量和一致性,还增强了系统的可扩展性和适应性。通过利用 AI 技术重构分析代码,实现了对多种药物的通用分析能力,

使平台能够根据用户需求灵活调整分析参数和展示方式。从应用层面看,数智化平台的构建为临床医师、药师和监管机构提供了便捷的药物安全信息获取途径。用户无需专业的数据分析背景,即可通过简单操作获取 ADE 的详细信息,包括信号强度、时间趋势和人口学分布等,从而为临床用药决策提供更全面的参考。

未来,该平台可进一步拓展功能:①整合多源数据,如电子病历、文献数据等,提高信号检测的全面性;②引入更复杂的统计模型,如深度学习算法,提升罕见和复杂信号的检测能力;③开发药物相互作用分析模块,评估联合用药的安全风险。这些功能扩展同样可通过 AI 技术辅助方式快速实现,进一步发挥 AI 技术在药物警戒领域的支持作用。

### 3.3 局限性

本研究仍存在一些局限性:① FAERS 数据库属于自发呈报系统,存在报告不完整和偏倚问题,如严重 ADE 更易上报,导致报告偏倚;②检测到的 ADE 信号仅提示统计学关联,尚需通过前瞻性研究验证其因果关系。此外,尽管 AI 技术辅助提高了开发效率,但对于复杂的数据处理和逻辑,仍需专业人员进行验证和调整,以确保结果的准确性和可靠性。

尽管本研究目前专注于基于 FAERS 数据库的方法学构建,但已将多源数据整合纳入平台的中长期发展规划。多源数据整合面临的主要技术挑战体现在数据标准化、质量控制、算法适配和计算性能等方面。除扩展数据源外,平台功能也将持续升级:引入机器学习等先进的信号检测方法;增设药物相互作用、个体化风险评估等功能模块;利用自然语言处理技术自动解析医学文献;根据用户需求优化界面与功能。

综上,本研究基于 FAERS 数据库对氨氯地平 ADE 信号进行挖掘,发现了多个潜在的安全风险信号,特别是在耳及迷路类疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病、精神病类疾病等方面。临床使用氨氯地平前应做好患者用药风险评估,除关注常见 ADE 外,还应警惕这些新发现的潜在风险。借助 AI 技术辅助开发,本研究成功构建了通用型 ADE 查询平台,实现了从数据处理到信号挖掘的全流程自动化。该平台不仅提高了药物警戒工作的效率,也为临床医师提供了便捷的药物安全信

息参考工具。AI 技术辅助开发的方法显著降低了专业门槛和开发成本,为药物警戒系统的广泛推广提供了可行途径,对提升药物使用安全性监测水平具有重要实践意义。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 唐尚锋, 黄阳珍, 潘阳阳, 等. 高血压基层医防融合服务规范[J]. 中国全科医学, 2025, 28(25): 3089–3095. [Tang SF, Huang YZ, Pan YY, et al. Specification for the integration of healthcare and prevention services in hypertension at the primary level[J]. Chinese General Practice, 2025, 28(25): 3089–3095.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0414](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0414).
- 2 Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries[J]. Circulation, 2016, 134(6): 441–450. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912).
- 3 Chen R, Dharmarajan K, Kulkarni VT, et al. Most important outcomes research papers on hypertension[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(4): e26–e35. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000424](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000424).
- 4 Bulara KG, Patel P, Cassagnol M. Amlodipine[EB/OL]. (2024-04-21) [2025-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>.
- 5 Wang JG, Palmer BF, Vogel Anderson K, et al. Amlodipine in the current management of hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2023, 25(9): 801–807. DOI: [10.1111/jch.14709](https://doi.org/10.1111/jch.14709).
- 6 Rabah F, El-Naggari M, Al-Nabhani D. Amlodipine: the double edged sword[J]. J Paediatr Child Health, 2017, 53(6): 540–542. DOI: [10.1111/jpc.13517](https://doi.org/10.1111/jpc.13517).
- 7 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Amlodipine-associated angioedema: an integrated pharmacovigilance assessment using disproportionality and interaction analysis and case reviews[J]. J Clin Med, 2025, 14(4): 1097. DOI: [10.3390/jcm14041097](https://doi.org/10.3390/jcm14041097).
- 8 Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients[J]. J Hum Hypertens, 2007, 21(3): 220–224. DOI: [10.1038/sj.jhh.1002140](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140).
- 9 Vukadinović D, Scholz SS, Messerli FH, et al. Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials[J]. J Hypertens, 2019, 37(10): 2093–2103. DOI: [10.1097/HJH.0000000000002145](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002145).
- 10 Joshi S, Bansal S. A rare case report of amlodipine-induced gingival enlargement and review of its pathogenesis[J]. Case Rep Dent, 2013, 2013: 138248. DOI: [10.1155/2013/138248](https://doi.org/10.1155/2013/138248).
- 11 Varghese G, Madi L, Ghannam M, et al. A possible increase in liver enzymes due to amlodipine: a case report[J]. SAGE

- Open Med Case Rep, 2020, 8: 2050313X20917822. DOI: [10.1177/2050313X20917822](https://doi.org/10.1177/2050313X20917822).
- 12 Harpaz R, DuMouchel W, LePendou P, et al. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(6): 539–546. DOI: [10.1038/clpt.2013.24](https://doi.org/10.1038/clpt.2013.24).
- 13 Doron G, Genway S, Roberts M, et al. Generative AI: driving productivity and scientific breakthroughs in pharmaceutical R&D[J]. *Drug Discov Today*, 2025, 30(1): 104272. DOI: [10.1016/j.drudis.2024.104272](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104272).
- 14 侯永芳, 任经天, 江静, 等. 药品不良反应信号检测方法研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(7): 369–372. [Hou YF, Ren JT, Jiang J, et al. Study of adverse drug reaction signal detection[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2010, 19(7): 369–372.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2010.07.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2010.07.001).
- 15 罗宝章, 钱轶峰, 叶小飞, 等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望 [J]. *药学服务与研究*, 2009, 9(4): 255–260. [Luo BZ, Qian YF, Ye XF, et al. Present status and future prospect of signal detection methods for adverse drug reaction[J]. *Pharmaceutical Care and Research*, 2009, 9(4): 255–260.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2838.2009.04.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2838.2009.04.018).
- 16 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).
- 17 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- 18 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).
- 19 Stricker BH, Tijssen JG, Tijssen, serum sickness-like reactions to cefaclor[J]. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(10): 1177–1184. DOI: [10.1016/0895-4356\(92\)90158-j](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90158-j).
- 20 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).
- 21 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- 22 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).
- 23 Almenoff JS, LaCroix KK, Yuen NA, et al. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department[J]. *Drug Saf*, 2006, 29(10): 875–887. DOI: [10.2165/00002018-200629100-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200629100-00005).
- 24 Yolcu A, Aydogdu I. Amlodipine-induced gingival hypertrophy[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 78: 127–128. DOI: [10.1016/j.ejim.2020.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.023).
- 25 Rajaram Mohan K, Fenn SM, Pethagounder Thangavelu R, et al. Amlodipine-induced gingival hypertrophy: a case report[J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35540. DOI: [10.7759/cureus.35540](https://doi.org/10.7759/cureus.35540).
- 26 Wang C, Zhu Q, Tan D, et al. Acute high-output heart failure with pulmonary hypertension and severe liver injury caused by amlodipine poisoning: a case report[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(5): 513–518. DOI: [10.1007/s12012-024-09849-2](https://doi.org/10.1007/s12012-024-09849-2).
- 27 Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, et al. The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(11): 1042–1049. DOI: [10.1080/15563650.2020.1725034](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1725034).
- 28 Sheoran A, Mahto SK, Verma P, et al. Leukocytoclastic vasculitis: an uncommon adverse effect of a common drug[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(6): 2137–2139. DOI: [10.4103/jfmpe.jfmpe\\_338\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_338_19).

收稿日期: 2025年04月08日 修回日期: 2025年08月11日  
本文编辑: 杨燕 洗静怡