

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.26

· 安全用药 ·

基于美国 FAERS 数据库多黏菌素 B 不良事件信号挖掘研究

李菁, 张金红, 冯鑫

(天津市天津医院药学部, 天津 300211)

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) 数据库, 挖掘并研究多黏菌素 B 的药物不良事件 (ADE), 为临床合理用药提供参考。 **方法** 检索并下载 FAERS 数据库 2004 年第一季度至 2023 年第四季度的数据, 筛选出多黏菌素 B 的 ADE 报告, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 和综合标准法 (MHRA) 对多黏菌素 B 的 ADE 报告进行分析研究。 **结果** FAERS 数据库中收录 294 份多黏菌素 B 为首要怀疑药物的 ADE, 经过筛选, 共挖掘出有效信号 21 个, ADE 报告 128 份, 共涉及 12 个系统器官分类 (SOC), 报告数量前三位分别为肾脏及泌尿系统疾病、各类神经系统疾病、各类损伤和中毒及操作并发症, 信号强度最强的 ADE 是皮肤色素沉着过度, 同时还挖掘出说明书未说明的 ADE, 如: 皮肤色素沉着过度、医院内感染、横纹肌溶解、低钾血症、感染性休克等。 **结论** 在应用多黏菌素 B 时, 要重点关注肾脏及泌尿系统疾病、各类神经系统疾病、各类损伤和中毒及操作并发症、感染及侵袭类疾病等 ADE, 及时采取防治措施, 降低临床用药风险。

关键词: 多黏菌素 B; FAERS; 不良事件; 信号挖掘; 首要怀疑药物

中图分类号: R978.5

Research on signal mining of adverse drug events of polymyxin B based on FAERS

LI Jing, ZHANG Jinhong, FENG Xin

(Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT: Objective Based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database in the United States. The aim of this study was to explore and study the adverse events (ADE) of polymyxin B, providing reference for rational clinical medication. **Methods** Retrieve and download FAERS database data from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023, Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR) and the Medicines And Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) were used to analyze the ADE reports of polymyxin B. **Results** A total of 294 ADE samples were extracted with polymyxin B as the primary suspected drug. After screening, 21 effective signals were excavated and 128 ADE reports were excavated, involving 12 system organ class (SOC). The top three reported cases were renal and urinary disorders, nervous system disorders, injury, poisoning and procedural complications. The strongest ADE signals were skin hyperpigmentation. It was also found that such ADE as skin hyperpigmentation, nosocomial infection, rhabdomyolysis, hypokalaemia and septic shock, etc., were not mentioned in the manual. **Conclusion** When using polymyxin B, attention should be paid to ADE such as renal and urinary disorders, nervous system disorders, injury, poisoning and procedural complications, infections and infestations, and timely prevention and control measures should be taken to reduce the risk of clinical use.

Key words: Polymyxin B; FAERS; Adverse event; Data mining; Primary suspect drug

多黏菌素 B 是一种非核糖体碱性多肽类抗菌药物, 1947 年由多黏芽孢杆菌中分离出来, 1959 年开始用于革兰阴性菌的感染治疗^[1]。之后随着其

毒副作用日益增多, 尤以严重肾毒性和神经毒性不断出现, 从 20 世纪 70 年开始限制其使用^[2]。近十年来, 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌 (CRGNB) 日益严峻, 已成为全球性的公共卫生问题。CRGNB 主要包括碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB)、碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (CRE) 和碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌 (CRPA)。世界卫生组织在 2017 年

基金项目: 医学科学研究基金项目 (YWKJJKYJJ-YX2023007)

作者简介: 李菁, E-mail: Li351227007@163.com

通信作者: 冯鑫, E-mail: fx_yutong@126.com

公布的全球急需研发新型药物的重点病原体名单中,将 CRE、CRPA、CRAB 列为优先 I 级(危急)^[3]。我国的 CRE 主要以碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)为主。根据 2022 年全国细菌耐药监测网(CARSS)显示,CRAB、CRPA 和 CRKP 检出率分别为 53.4%、16.6% 和 10.0%,三种耐药菌的检出率较上一年度均有所下降,但仍然处于较高水平^[4]。多黏菌素 B 目前作为治疗 CRGNB 的最后防线又被重新用于临床。2021 年我国感染领域多学科著名专家发起,共同制定了《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》,旨在指导多黏菌素类抗菌药物的临床合理使用,规范联合治疗方案,降低不良反应,减缓耐药性的发生^[5]。随着多黏菌素 B 在临床使用越发广泛,但是该药存在很多不良反应^[6-7],临床医生对此药了解甚少、对不良反应识别有困难,本研究旨在给临床提供参考,方便临床能够准确快速地识别其不良反应,因此,对多黏菌素 B 的不良事件(ADE)的挖掘与分析意义重大。

FAERS 数据库是一个旨在支持美国食品药品监督管理局(FDA)对药品和治疗性生物制品上市后监测计划的数据库,该数据库包括了 FDA 收集的所有 ADE 信息和用药错误信息。2014 年 6 月 2 日美国 FDA 启动了一项在线公众健康项目——美国 FDA 公共数据公开项目(Open FDA)。该项目基于应用程序编程接口(API),可使大众快速便捷地获取 FAERS 系统中的数据信息^[8]。本研究利用 FAERS 数据库中的数据,对多黏菌素 B 上市后的 ADE 进行挖掘与分析,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究的原始数据来源于 FAERS 数据库,下载 2004 年第一季度至 2023 年第四季度所有数据,利用 SAS 软件(SAS 9.4)进行数据清理。

1.2 目标药物人群筛选 在 FAERS 数据库中,每个患者(一份报告)均会有唯一的“首要怀疑药物(Primary Suspect Drug)”,在确定目标药物使用人群时,只考虑患者首要怀疑的药物。因此在进行数据筛选时,患者首要怀疑的药物是研究的目标药物,则纳入目标药物人群,其他患者则进入其他药物人群。

1.3 数据标准化 利用世界卫生组织药物词典(WHO Drug)对目标药物名称进行筛选。以“Polymyxin B”“Colistin B”为目标检索词,获取首要怀疑药物。参考最新的《监管活动医学词典 26.1》(MedDRA 26.1)中

的首选术语(PT)对 ADE 的描述语进行标准化,将属于同一个 PT 的 ADE 进行合并,并按照 MedDRA 词典中的系统器官分类(SOC)进行分类。

1.4 数据处理 本研究采用 ROR 法和 PRR 法对多黏菌素 B 的 ADE 进行信号挖掘,两者具有较高的灵敏度和可信度^[9],且检测出的信号相对较多^[10]。以多黏菌素 B 为首要怀疑药物挖掘出的 ADE 报告数量相对较少,而 MHRA 法在报告数较少时具有较高的灵敏度^[11],因此本研究也同时采用 MHRA 法进行信号挖掘。以上三种方法的计算基于比例失衡法四格表(表 1),检测标准^[12]:(1)ROR 法:ADE 报告数 $a \geq 3$,且 95% CI(下限) >1 ;(2)PRR 法:ADE 报告数 $a \geq 3$,且 95% CI(下限) >1 ;(3)MHRA 法:ADE 报告数 $a \geq 3$,且 PRR 值 ≥ 2 且 Chi-Square (χ^2) ≥ 4 ,相关风险信号的确定需同时满足上述三个条件,计算方法见表 2。数值越大,信号强度越强,与目标药物的 ADE 关联性越强。使用 Microsoft Excel 2019 进行统计分析。

表 1 比例失衡四格表

药品品种	目标 ADE 数量	其他 ADE 数量	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

ADE:不良事件

表 2 ROR 法、PRR 法和 MHRA 法计算公式和阈值

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$ 且 95%CI(下限) >1 则提示生成 1 个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}}$	$a \geq 3$ 且 95%CI(下限) >1 则提示生成 1 个信号
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$ 且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成 1 个信号

ROR:报告比值比法;PRR:比例报告比值比法;MHRA:综合标准法

2 结果

2.1 多黏菌素 B ADE 报告的基本特征 本研究共提取到以多黏菌素 B 为首要怀疑药物的 ADE 患者人数 118 例,严重报告 107 例(90.68%)。男性患者

(51 例,43.22%),女性患者(46 例,38.98%),男性多于女性,患者年龄主要集中在 18~65 岁(49.16%),平均年龄 50.04 岁,中位年龄 53 岁。上报以药师最多(58.47%),上报最多的国家是美国(59.32%),我国是亚洲地区上报最多的国家(11.86%)(表 3)。

2.2 ADE 风险信号
 共提取到以多黏菌素 B 为首要怀疑药物的 ADE 报告共 294 份,经 ROR 法、

PRR 法和 MHRA 法进行筛选,共挖掘出 PT 有效信号 21 个,相关 ADE 报告 128 份。将 21 个有效信号按照 ROR 的 95% CI 下限进行排序,信号强度排名前 10 位的 PT 分别为皮肤色素沉着过度、医院内感染、神经毒性、中毒性肾病、口腔感觉减退、耐药、共济失调、心脏呼吸骤停、对非适应证用药无效、急性肾损伤(表 4)。

表 3 ADE 报告基本信息 (n=118)

项目	报告(n)	构成比(%)	项目	报告(n)	构成比(%)
性别 男	51	43.22	报告者 药师	69	58.47
女	46	38.98	其他健康专业人员	23	19.49
未知	21	17.80	医师	16	13.56
年龄(岁) <18	6	5.08	消费者	6	5.08
≥18,<45	29	24.58	未知	4	3.39
≥45,<65	29	24.58	上报国家(前 6 位) 美国	70	59.32
≥65,<75	16	13.56	巴西	15	12.71
≥75	11	9.32	中国	14	11.86
未知	27	22.88	日本	4	3.39
报告年份(前 6 位) 2021 年	23	19.49	印度	4	3.39
2020 年	15	12.71	新加坡	2	1.69
2023 年	15	12.71	严重报告 严重报告	107	90.68
2015 年	13	11.02	非严重报告	11	9.32
2018 年	8	6.78			
2022 年	8	6.78			

表 4 多黏菌素 B ADE 信号强度排序

序号	PT	报告数	ROR(95% CI)	PRR(95% CI)	χ^2
1	皮肤色素沉着过度 *	11	269.85(147.69~493.07)	259.80(145.42~464.12)	2831.99
2	医院内感染 *	4	360.64(134.31~968.35)	355.74(134.28~942.49)	1412.17
3	神经毒性	9	121.30(62.46~235.58)	117.62(61.80~223.84)	1040.21
4	中毒性肾病	5	102.38(42.28~247.90)	100.65(42.20~240.09)	493.12
5	口腔感觉减退	5	69.01(28.50~167.08)	67.85(28.45~161.83)	329.29
6	耐药	6	52.52(23.40~117.88)	51.46(23.31~113.63)	296.93
7	共济失调	3	51.38(16.47~160.26)	50.86(16.50~156.82)	146.64
8	心脏呼吸骤停	7	33.50(15.83~70.91)	32.72(15.74~68.04)	215.40
9	对非适应证用药无效	7	29.51(13.94~62.46)	28.83(13.87~59.95)	188.19
10	急性肾损伤	19	21.38(13.43~34.04)	20.06(12.99~30.99)	345.20
11	横纹肌溶解 *	5	25.41(10.49~61.50)	24.99(10.48~59.60)	115.21
12	用药错误	6	22.89(10.20~51.38)	22.45(10.17~49.56)	123.04
13	低钾血症 *	4	18.61(6.94~49.94)	18.38(6.94~48.64)	65.76
14	感染性休克 *	3	15.15(4.86~47.26)	15.01(4.87~46.26)	39.24
15	血肌酐升高	3	9.36(3.00~29.20)	9.28(3.01~28.60)	22.18
16	异常感觉	5	6.48(2.68~15.69)	6.39(2.68~15.23)	22.78
17	感染性肺炎 *	7	4.38(2.07~9.28)	4.30(2.07~8.95)	17.84
18	超说明书使用 *	10	2.87(1.53~5.39)	2.80(1.53~5.16)	11.75
19	肾衰	3	4.41(1.41~13.75)	4.37(1.42~13.48)	7.82
20	感觉减退	3	4.10(1.31~12.79)	4.07(1.32~12.55)	6.96
21	低血压 *	3	3.12(1.00~9.73)	3.10(1.00~9.55)	4.27

*:说明书中未载明的不良反应;PT:首选术语

2.3 ADE 信号累及 SOC 及构成比 将得到的 21 个有效 PT 阳性信号进行分类,共涉及到 12 个 SOC。系统疾病、各类神经系统疾病、各类损伤和中毒及操作并发症、感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应,占到总报告数的 70.31% (表 5 和图 1)。

表 5 多黏菌素 B 不良事件 PT 的 SOC 分类结果 (n=128)

SOC	PT	PT 报告数(n)	构成比(%)	ROR
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	19	14.84	21.38
	中毒性肾病	5	3.91	102.38
	肾衰	3	2.34	4.41
各类神经系统疾病	神经毒性	9	7.03	121.30
	异常感觉	5	3.91	6.48
	共济失调	3	2.34	51.38
	感觉减退	3	2.34	4.10
各类损伤、中毒及操作并发症	用药错误	6	4.69	22.89
	超说明书用药*	10	7.81	2.87
感染及侵染类疾病	感染性肺炎*	7	5.47	4.38
	医院内感染*	4	3.13	360.64
	感染性休克*	3	2.34	15.15
全身性疾病及给药部位各种反应	对非适应证用药无效	7	5.47	29.51
	耐药	6	4.69	52.52
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤色素沉着过度*	11	8.59	269.85
心脏器官疾病	心脏呼吸骤停	7	5.47	33.50
胃肠系统疾病	口腔感觉减退	5	3.91	69.01
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	横纹肌溶解*	5	3.91	25.41
代谢及营养类疾病	低钾血症*	4	3.13	18.61
血管与淋巴管类疾病	低血压*	3	2.34	3.12
各类检查	血肌酐升高	3	2.34	9.36

*:说明书中未载明的不良反应;SOC:系统器官分类

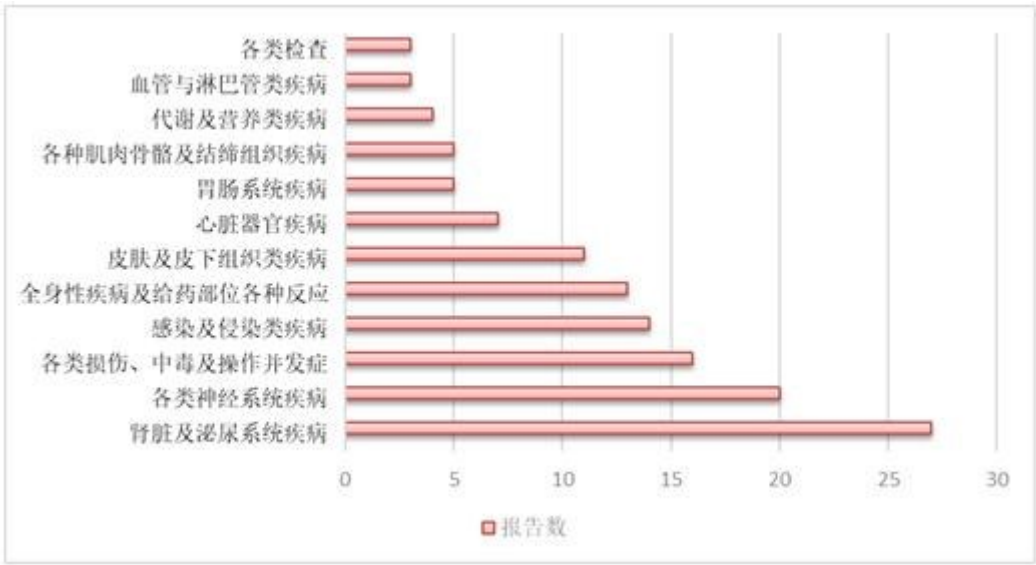


图 1 多黏菌素 B ADE 报告累及的 SOC

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况分析 本研究多黏菌素 B

ADE 报告人群中,≥65 岁以上人群约占总人数的 1/4,这与老年患者免疫力低下、患重症率高、较易产生耐药菌有关^[13]。从时间上看,近几年的 ADE

报告呈上升趋势,每年上报的 ADE 病例均保持在两位数,这与近年来,对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌等耐药菌检出不断上升^[14-15]、多黏菌素 B 用量加大有关。从报告者来源上看,药师占到总报告者的一半以上(58.47%),说明药师在药物 ADE 报告收集上处于主导地位,远高于其他医疗职业^[16]。多黏菌素 B 属于特殊使用级抗菌药物,仅限住院期间使用,因此在转归中住院比例较高。美国上报比例最多(59.32%),说明美国的不良反应呈报系统较完善,方便医务人员和患者了解药物相关信息。我国的呈报率为 11.86%,处于亚洲首位,我国应加强对药物不良反应呈报系统的建设。

3.2 ADE 信号累及 SOC 分析 本研究 ADE 阳性信号所累积的 SOC 中,肾脏及泌尿系统疾病和各类神经系统疾病在信号数和报告例数方面都处于前两位,与药品说明书中标注的一致,证实了本研究的可靠性。肾脏及泌尿系统疾病中的急性肾损伤(AKI)是 ADE 报告数最多的 PT,占总报告数的 14.84%,临床表现为肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)的升高,轻中度,多数在用药 4 d 后出现,发生率为 20%~45%^[17]。有研究显示低蛋白血症^[18]、更高的初始血肌酐值和更高的日剂量^[19]是 AKI 发生的独立危险因素。因此在临床应用时,多黏菌素 B 需进行治疗药物监测(TDM),既可以保证治疗效果,也可以降低肾脏的损害风险。对于碳青霉烯类耐药细菌(CRO)引起的医院获得性肺炎或呼吸机相关性肺炎患者,多黏菌素 B 静脉给药,即使最大剂量,也无法使肺部组织药物浓度达到有效杀菌浓度,而多黏菌素 B 雾化吸入给药,不仅可以提高肺部组织药物浓度,而且对血药浓度影响较小,与多黏菌素 B 静脉注射相比,AKI 的发生率显著降低^[20-21]。

各类神经系统疾病的 ADE 报告数仅次于肾脏及泌尿系统疾病,排在第二位,主要 PT 信号为神经毒性。发生率为 7%,一般在用药 30 d 内出现^[22],主要表现为头晕、耳聋、幻觉、视觉障碍、共济失调、口角麻木、共济失调和神经肌肉阻滞等,严重者可出现呼吸衰竭或呼吸暂停。导致神经毒性的发生主要有两点:(1)患者因素:女性多于男性,低钙、低氧、低蛋白和肾功能不全;(2)联合用药:联合使用骨骼肌松弛药、麻醉药、氨基糖苷类、镇静剂、皮质类固醇等药物时^[23]。发生的机制可能与多黏菌素 B 抑制了神经肌肉接头处乙酰胆碱(ACh)的释放,

延长了去极化时间,消耗钙离子和促进组胺的释放有关^[24]。也可能与其诱导的线粒体功能障碍和氧化应激有关^[25]。在临床使用过程中,需密切关注患者体征,准确判断神经毒性的症状,及时停药,是减少神经损害的必要手段。若患者出现呼吸窘迫或者呼吸衰竭现象,立即停药并进行气管插管,同时给予支气管扩张剂,可使症状消失^[26]。

3.3 说明书中未提及的 SOC 在皮肤及皮下组织类疾病方面,挖掘出皮肤色素沉着过度 ADE 信号,其病报告数(11 例,8.59%)、ROR(269.85,95% CI 下限 147.69)、PRR(259.80,95% CI 下限 145.42)及 χ^2 (2831.99)值均较高,提示与多黏菌素 B 的关联性强,但是说明书中并未提及。有研究表明,多黏菌素 B 诱发的皮肤色素沉着主要发生在头颈部,少数患者可扩散到四肢及躯干,一般在用药 7~14 d 后出现,发生率约 8%^[27]。与其他光敏性药物不同,用药后避免阳光照射对皮肤色素沉着影响不大,多数患者在用药后 3~6 个月内自行消失,极个别患者 2 年后仍未改善^[28-29],存在个体差异性,使用前要对患者进行用药提醒,告知其潜在风险。

在各类损伤、中毒及操作并发症和全身性疾病及给药部位各种反应方面,均挖掘到有效的 ADE 信号,前者为用药错误(6 例,4.69%,ROR 值 6.89)、超说明书用药(10 例,7.81%,ROR 值 2.87),后者为对非适应症用药无效(7 例,5.47%,ROR 值 29.51)、耐药(6 例,4.69%,ROR 值 52.52)。多黏菌素 B 在使用前需进行体外药敏试验,目前实验室检测多黏菌素 B 的方法主要有微量肉汤稀释法、仪器法、E-test 法和纸片法。肉汤稀释法结果准确,可作为参考方法,被推荐使用^[5],但是其操作复杂,不适合批量检测。仪器法和 E-test 法两者的累积敏感率均较高,与肉汤稀释法结果较一致,有较高的可靠性^[30]。而纸片法在检测菌株时具有较高的非常重大误差(VME),不推荐在临床用于多黏菌素 B 体外敏感性检测^[31]。体外药敏试验方法的选择是否合适,关系到临床折点的确定是否准确,会减少药物用量错误的发生。多黏菌素 B 属于窄谱抗菌药物,对大部分需氧革兰阴性菌具有强大的抗菌活性,但对流感嗜血杆菌、百日咳杆菌、嗜肺军团菌、沙门菌属和志贺菌属等革兰阴性菌敏感性欠佳,且变形杆菌属、布鲁菌属、普罗维登菌属、爱德华菌属、摩根菌属和洋葱伯克霍尔德菌等对其天然耐药,部分革兰阴性球菌(如奈瑟菌属)、大部分革兰阳性菌对多黏菌素类药物天然耐药^[32]。明确所感染菌种的类别,对多黏菌素 B 使用的正确与否至关重要,有

效减少非适应证用药无效的发生。多黏菌素 B 说明书中规定用法为:肌肉注射、静脉滴注或者鞘内注射。但在实际的临床使用中存在超用法使用,如多黏菌素 B 注射剂雾化吸入治疗,25~50 万 IU,2 次/d,不作为常规治疗方法,是静脉治疗的辅助用药^[33-34]。对于重症患者推荐负荷剂量 2.0~2.5 万 IU/kg,维持剂量为 1.25~1.50 万 IU/kg,2 次/d;多黏菌素 B 对病原菌的最低抑菌浓度在 1~2 mg/L 时,可以给予 3 万 IU/kg 每日的最大剂量和负荷剂量^[35],在进行超剂量使用时,需严格监测患者各项指标,发现异常及时停药,对症治疗。利用多黏菌素 B 口服不吸收的特点,可进行选择性消化道去污染(SDD)。Roos 等^[36]进行了一项单中心前瞻性随机对照临床研究,探讨择期胃肠手术患者围手术期采用多黏菌素 B 进行 SDD 对术后并发症和吻合口瘘的影响,结果表明使用多黏菌素 B 术后并发症和吻合口瘘的发生率明显低于安慰剂组。目前 SDD 普及率较低,主要原因是细菌耐药问题,已有证据表明顽固性定植于患者的革兰阴性菌对多黏菌素耐药率增加 5 倍^[37]。

多黏菌素 B 作为抗菌药物,还挖掘出感染及侵袭类疾病,如感染性肺炎、医院内感染和感染性休克等。这与多黏菌素 B 治疗的患者多为免疫力低下、多重耐药菌感染、联合其他抗菌药物或已接受其他多种抗菌药物治疗后导致菌群失调或者细菌移位所致的继发感染有关。

本研究还挖掘出各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、代谢及营养类疾病和血管与淋巴管类疾病,虽然每种 SOC 下只有一个 PT 信号,但患者在用药期间若出现上述不良反应,临床医生应当予以重视,判断是否与多黏菌素 B 有关,必要时给予对症治疗。

3.4 本研究局限性 本研究存在一定的局限性。首先,FAERS 数据库属于自发呈报系统,上报者(药师、医生、消费者等)不同,会出现一些数据信息上报不全的现象,存在错报、漏报等问题,导致挖掘出的数据存在偏差^[38]。其次,本次挖掘出的 ADE 主要以美洲国家(美国、巴西)为主,我国相对较少,是否适用我国患者仍需考证。最后,本研究使用 ROR 法、PRR 法和 MHRA 法对信号进行挖掘,此三种方法只能反映出药物与 ADE 之间存在统计学相关性,并不能直接确定药物与 ADE 的因果关系,仍需进一步进行临床研究与分析。同时,本研究在进行数据挖掘时,采用限定首要怀疑药物进行挖掘,排除了患者合并药物的情况,因此挖掘出的信号相对较少。虽然存在上述的不足,但是通过对多黏菌素

B ADE 的挖掘与分析,获得了说明书中未提及的 ADE,对说明书中的不良反应进行了补充,有助于提高临床医师和药师对多黏菌素 B ADE 的认知,能够及时发现并采取相应的防治措施,保障患者的用药安全,提高临床合理用药。

参考文献

- 1 吕燕妮,胡锦芳,胥甜甜,等.基于 K-core 算法回顾性分析真实世界中多黏菌素 B 对肾功能的影响[J].药品评价,2022,19(2):68-72.
- 2 钮晓淑,胡昌勤,常艳.多黏菌素类抗生素的研发沿革与现状[J].中国药师,2021,24(5):936-940.
- 3 曾玫,夏君,宗志勇,等.碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南[J].中国感染与化疗杂志,2024,24(2):135-151.
- 4 全国细菌耐药监测网.2022 年全国细菌耐药监测报告(简报版)[EB/OL]. [2023-11-20]. <https://www.carss.cn/Report/Details?aid=917>.
- 5 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会呼吸病学分会,中华医学会重症医学分会,等.中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):292-310.
- 6 秦寅鹏,卜一珊,郭媛媛,等.多黏菌素 B 致药品不良反应的循证评价[J].中国医院用药评价与分析,2024,24(8):967-972.
- 7 张世杰,刘婧.多黏菌素类抗菌药物主要药物不良反应的研究现状[J].抗感染药学,2023,20(5):458-461.
- 8 吴文宇,唐碧雨,吴建茹,等.FAERS 数据库建设与应用启示[J].中国药业,2023,32(17):1-4.
- 9 代菲,舒丽芯,储藏,等.简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用[J].药学实践杂志,2012,30(5):380-383.
- 10 代菲,陈盛新,舒丽芯,等.5 种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J].中国医院药学杂志,2012,32(20):1674-1677.
- 11 Li C, Xia J, Deng J, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection on adverse drug reaction spontaneous reporting database of Guangdong province in China[J]. Pharmacoevidenc Drug Saf, 2008, 17(6): 593-600.
- 12 安亚会,姜紫薇,郑颖,等.基于 FAERS 的依库珠单抗不良事件数据挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(9):1069-1074.
- 13 Waterlow NR, Cooper BS, Robotham JV, et al. Antimicrobial resistance prevalence in bloodstream infection in 29 European countries by age and sex: An observational study[J]. PLoS Med, 2024, 21(3): e1004301.
- 14 张晓静,孟祥瑞,李静.碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌

- 耐药基因的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19):2906-2911.
- 15 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5):481-491.
- 16 贺春晖, 陈海燕, 李霞, 等. 药师在药品不良反应上报中的作用[J]. 中南药学, 2018, 16(10):1449-1452.
- 17 马思静, 杨帆. 多黏菌素的不良反应: 旧识与新知[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1):101-106.
- 18 涂少辉, 武华军, 王菁菁, 等. 多黏菌素 B 相关性急性肾损伤危险因素的真实世界研究[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(1):17-21.
- 19 吴昊, 李媛, 周羽, 等. 静脉用多黏菌素 B 致药物相关性肾损伤的危险因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(10):1385-1389.
- 20 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10):1194-1198.
- 21 陆鑫, 由屹先, 吕晓菊. 多黏菌素类抗生素治疗碳青霉烯类耐药菌所致重症感染临床研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2):224-230.
- 22 管玉, 汤柳星, 潘杰. 基于文献资料的多黏菌素 B 致神经毒性不良反应的临床分析[J]. 抗感染药学, 2022, 19(7):1059-1064.
- 23 Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(11):1687-1701.
- 24 孙瑞萍, 乔逸, 杨志福, 等. 多黏菌素 B 致外周感觉异常个案报道并文献复习[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5):342-345.
- 25 Dai C, Xiao X, Li J, *et al.* Molecular mechanisms of neurotoxicity induced by polymyxins and chemoprevention[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(1):120-131.
- 26 杨锐, 向德标, 袁芳, 等. 多黏菌素类药物神经毒性研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(2):135-141.
- 27 董悦, 王琛瑀, 丁楠. 多黏菌素 B 导致皮肤色素沉着药品不良反应的文献分析[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(6):441-445.
- 28 Mattos KPH, Cintra ML, Gouvêa IR, *et al.* Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(5):573-578.
- 29 Kolpa M, Walaszek M, Gniadek A, *et al.* Incidence, Microbiological profile and risk factors of healthcare-associated infections in intensive care units; A 10 year observation in a provincial hospital in southern Poland[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(1):112.
- 30 裘雪丹, 李情操, 吴巧萍, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对多黏菌素 B 体外敏感性检测方法的差异性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(4):388-392.
- 31 刘晓好, 张辉, 张戈, 等. 多黏菌素 B 和黏菌素体外药敏试验系统评估[J]. 中国医学装备, 2022, 19(6):38-42.
- 32 蔡家安, 蒋露芳, 姜庆五. 多黏菌素耐药及其机制的研究进展[J]. 上海预防医学, 2022, 34(3):283-287.
- 33 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4):322-339.
- 34 Tsuji BT, Pogue JM, Zavaski AP, *et al.* International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1):10-39.
- 35 广东省药学会. 临床重症与药学超说明书用药专家共识(2021 新增版)[J]. 今日药学, 2022, 32(5):321-330.
- 36 Roos D, Dijkstra LM, Oudemans-van Straaten HM, *et al.* Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg, 2011, 98(10):1365-1372.
- 37 梁琦强, 黄曼. 选择性消化道去污染新进展[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(12):1111-1116.
- 38 黎润灵. FAERS 数据库药物不良反应挖掘与分析[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2007:53-54.