基于FAERS数据库对氨氯地平和乐卡地平信号的检测与评价Δ

钟贵遵[1*]，张　妮[2]，王红力[1]，陈思琪[1]，龚　莉[3]，潘玲云[4]，贾运涛[5#]（1.重庆医科大学药学院，重庆　400016；2.中国人民解放军陆军特色医学中心药剂科，重庆　400042；3.重庆大学附属肿瘤医院肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室，重庆　400030；4.重庆大学附属肿瘤医院药学部，重庆　400030；5.重庆医科大学附属儿童医院药学部/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，重庆　400014）

中图分类号　R969.3；R972+4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2647-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.16

摘　要　目的　对氨氯地平和乐卡地平药物不良事件（ADE）进行信号检测并评价。**方法**　检索美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库2004年1月1日至2021年9月30日收录的“氨氯地平”和“乐卡地平”所有ADE报告，采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法检测ADE信号，筛选出重点系统内的中强信号及强信号进行分析。**结果**　从FAERS数据库中提取得到以氨氯地平、乐卡地平为怀疑药物的ADE报告各249 657、10 558份，检出氨氯地平、乐卡地平安全信号分别为62、58个。两药同时检出外周水肿、低血压、直立性低血压、低血容量性休克等中强信号，以上均为两药常见的不良反应。较为特殊的ADE如下：呼吸系统、胸及纵隔疾病系统中，氨氯地平检出非心源性肺水肿强信号，乐卡地平检出静息时呼吸困难强信号；胃肠系统中，氨氯地平检出齿龈肥大强信号；皮肤及皮下组织类疾病系统中，两药均检出“血管炎相关”的中强信号，氨氯地平检出线状IgA病中强信号，乐卡地平检出大疱性皮炎中强信号；肾脏及泌尿系统疾病系统中，两药均检出急性肾损伤安全信号（氨氯地平检出中强信号，乐卡地平检出强信号）；精神病类系统中，氨氯地平检出自杀既遂中强信号。低血压和急性肾损伤在两药报告数中均排在前2位。信息成分（IC）时间扫描图谱结果显示，2004－2021年，氨氯地平的非心源性肺水肿、自杀既遂信号IC值分别从0.76、－0.49增至4.48、1.95，置信区间分别从（－0.44，1.97）、（－1.01，0.03）缩窄至（4.24，4.72）、（1.90，2.01），提示信号稳定。**结论**　临床使用氨氯地平和乐卡地平时，应警惕外周水肿、低血压、心律失常、肺水肿、牙龈增生、皮肤相关ADE、急性肾损伤及抑郁、自杀等风险。

关键词　氨氯地平；乐卡地平；药物不良事件；信号检测；安全用药；高血压

Detection and evaluation of the signals of amlodipine and lercanidipine based on FAERS database

ZHONG Guizun[1], ZHANG Ni[2], WANG Hongli[1], CHEN Siqi[1], GONG Li[3], PAN Lingyun[4], JIA Yuntao[5]（1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Army Medical Characteristic Center of PLA, Chongqing 400042, China; 3. Key Lab of Researches on Transformation of Tumor Metastasis and Individualized Diagnosis and Treatment, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 4. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 5. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University/Key Laboratory of Child Development Disease Research, Ministry of Education/National Science and Technology Cooperation Base of Major Child Development Diseases/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/National Clinical Medicine Research Center of Child Health and Diseases, Chongqing 400014, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To detect and evaluate the signals of amlodipine and lercanidipine-induced adverse drug events (ADE). **METHODS** All ADE reports about "amlodipine" and "lercanidipine" were searched from FAERS database during Jan. 1st, 2004 to Sept. 30th, 2021. Reported odds ratio and Bayesian confidence propagation neural network were used to detect ADE signals. The moderately strong signals and strong signals in key systems were selected for analysis. **RESULTS** From FAERS database, 249 657 and 10 558 reports were extracted with amlodipine and lercanidipine as suspect drugs, respectively. In this study, 62 and 58 signals related to amlodipine and lercanidipine were detected respectively. At the same time, moderately strong signals of peripheral edema, hypotension, orthostatic hypotension and hypovolemic shock were detected in the two drugs, all of which were common adverse reactions of the two drugs. The special ADEs detected in this study were as follows: in the respiratory system, chest and mediastinal disease system, strong signals of non-cardiogenic pulmonary edema were detected for amlodipine, and strong signals of

Δ**基金项目**　重庆市首批临床药学重点专科建设项目（No.渝卫办发〔2020〕68号）；重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划项目（No.重医大发〔2022〕26号）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：临床药学、药物警戒。E-mail：2020121644@stu.cqmu.edu.cn

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学、药物警戒。电话：023-63625666。E-mail：jiayuntaomail@hospital.cqmu.edu.cn

dyspnea at rest for lercanidipine; in gastrointestinal diseases, strong signals of gingival hypertrophy were detected only for amlodipine; in skin and subcutaneous tissue disease system, moderately strong signals related to "vasculitis" were detected for both drugs, moderately strong signals related to linear IgA disease were detected for amlodipine, and moderately strong signals related to bullous dermatitis were detected for lercanidipine; in the renal and urinary system disease system, the signals of acute renal injury were detected for both drugs (amlodipine was detected as a moderately strong signal, and lecardipine was detected as a strong signal); in the mental system, moderately strong signals related to suicide were detected for amlodipine. Both hypotension and acute renal injury ranked in the top two in the number of reports of the two drugs. The time scan results of the information component (IC) of this study showed that the IC values of non-cardiogenic pulmonary edema and suicide completion signals of amlodipine increased from 0.76, −0.49 to 4.48 and 1.95 respectively, and the confidence intervals narrowed from (−0.44, 1.97), (−1.01, 0.03) to (4.24, 4.72) and (1.90, 2.01) respectively during 2004 to 2021, suggesting that the signals kept stable. **CONCLUSIONS** The risks of peripheral edema, hypotension, arrhythmia, pulmonary edema, gingival hyperplasia, skin related ADE, acute renal injury, depression and suicide should be alert when using amlodipine and lercanidipine in clinic.

KEYWORDS amlodipine; lercanidipine; adverse drug event; signal detection; safe drug use; hypertension

高血压是最常见的慢性疾病之一，每年约有940万人死于该病[1]。我国高血压患病率高达23.71%，且逐年增加，是一个至关重要的公共卫生问题[2]。钙离子拮抗剂是我国高血压治疗指南中的一线降压药，其中氨氯地平最经典，在临床上使用较多，是钙离子拮抗剂中的首选药物[3]；而乐卡地平作为新的第三代钙离子拮抗剂，其亲脂化学结构能与细胞膜牢固结合，起到长效、平稳的降压作用[4]。研究表明，氨氯地平和乐卡地平的有效性相当[5]，但安全性是否有差异仍存在争议。有研究结果显示，两者的安全性差异无统计学意义[6]。也有研究表明，乐卡地平的外周水肿等不良反应发生率相较于氨氯地平更低[7]。Ustaoğlu等[8]进行的一项横断面研究显示，相较于乐卡地平（13.3%），服用氨氯地平（31.8%）的患者牙龈增生发生率更高。目前，氨氯地平和乐卡地平的安全性证据主要来源于小样本量的队列研究，缺乏真实世界大数据评价安全性的研究。因此，本研究采用数据挖掘技术，对美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）中氨氯地平和乐卡地平的药物不良事件（adverse drug event，ADE）进行信号检测并评价，以期为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil（http://openvigil.sourceforge.net/）是用于数据挖掘和药物警戒数据分析的开放工具，本研究利用该工具通过对接应用程序接口提取FAERS数据库中的数据[9]。ADE采用国际医学用语词典（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中的首选语（preferred term，PT）进行编码。

1.2 数据处理

为保证数据的完整性，本研究限定时间为"2004年1月1日－2021年9月30日"，限定目标药物通用名为"amlodipine""lercanidipine"，得到目标药物所有ADE报告，并对ADE信号进行主器官系统分类（system organ class，SOC）。本研究数据处理软件为Excel 2019。

1.3 信号检测方法

用于检测自发报告系统中ADE信号的数据挖掘方法主要为比例失衡法，其可分为频数法和贝叶斯法。频数法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法具有算法简单、灵敏度高等优点；贝叶斯法中的贝叶斯可信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法特异度高，能减少ROR法检出的假阳性信号[10]。为了提高结果的准确性和可靠性，本研究采用ROR和BCPNN 2种方法对氨氯地平和乐卡地平上市后的信号进行挖掘，2种方法同时检出则判定为1个阳性信号。BCPNN法可描述各变量之间关联性的概率分布，用于突出数据集中的关联性，运用该法计算出的信息成分（information component，IC）值越高，表示关联性越强[11]。一般而言，对IC值较低的弱信号可继续观察，而对中强或强信号需进行监控预警，若信号持续一定时间并确认，则可对外发布[12]，故本研究对中强及强信号进行挖掘并分析。信号强弱判断标准：0≤（IC－2SD）≤1.5表示弱信号，1.5＜（IC－2SD）≤3.0表示中强信号，（IC－2SD）＞3.0表示强信号[13]，其中SD表示标准差。信号检测方法的计算公式和信号生成条件参考文献[14]。同时，本研究为氨氯地平和乐卡地平相关的ADE绘制时间扫描图来表示信号随时间的变化趋势。当IC的曲线呈平稳或上升趋势且95%置信区间变窄时，表明信号趋于稳定且关联性强[15]。为了使结果可视化，本研究运用Graphpad prism 9.0软件绘制信号检测结果的森林图及时间扫描图。

1.4 重点系统筛选

地平类药物的药品说明书及其既往文献关注较多的ADE包括外周水肿、低血压、心律失常、呼吸困难、药物性皮疹、牙龈增生、排尿异常、抑郁[16－18]。由于FAERS数据库中的ADE根据MedDRA的PT进行编码，为使

ADE和重点系统规范化，本研究的重点系统选择MedDRA的最高层级——SOC进行定义。本研究将重点系统定义为与上述ADE相关的系统，分别为心脏器官疾病，血管及淋巴管类疾病，呼吸系统、胸及纵隔疾病，胃肠系统疾病，肾脏及泌尿系统疾病，皮肤及皮下组织类疾病，全身性疾病及给药部位各种反应，精神病类8个SOC。本研究将文献报道较多或说明书中较为常见的ADE归纳为“关注度高的ADE”，如外周水肿、低血压、心律失常等；将文献报道相对较少或说明书中不常见的ADE归为“关注度较高的ADE”，如肺水肿、牙龈增生、皮肤相关ADE等[19]。

2 结果

2.1 ADE上报的基本情况

截至2021年9月30日，FAERS数据库中ADE报告数为12 953 394份，从中提取得到以氨氯地平、乐卡地平为怀疑药物的报告各249 657、10 558份。从患者性别构成上看，2种药物报告的女性患者例数均稍多于男性患者；患者年龄以45岁及以上为主；转归以住院或住院时间延长为主；上报国家主要为美国、英国、德国、法国等欧美国家。结果见表1。

表1 氨氯地平和乐卡地平ADE报告中的患者基本情况

项目	氨氯地平		乐卡地平	
	报告数/份	构成比/%	报告数/份	构成比/%
性别				
女	120 962	48.45	5 069	48.01
男	108 602	43.50	4 592	43.49
未知	20 093	8.05	897	8.50
年龄				
≤17岁	71 286	28.55	1 661	15.73
18~44岁	13 350	5.35	270	2.56
45~64岁	62 102	24.87	2 230	21.12
65~74岁	49 445	19.81	2 573	24.37
≥75岁	53 474	21.42	3 824	36.22
临床转归				
死亡	16 973	6.80	425	4.03
危及生命	9 279	3.72	765	7.25
残疾	5 663	2.27	289	2.74
住院或住院时间延长	64 187	25.71	3 883	36.78
需干预	589	0.24	3	0.03
先天异常	300	0.12	10	0.09
其他结局	75 959	30.43	3 255	30.83
非严重结局	152 666	61.15	1 928	18.26
上报国家				
美国	86 581	34.68	—	—
英国	12 138	4.86	953	9.03
日本	6 231	2.50	—	—
德国	4 986	2.00	943	8.93
加拿大	4 663	1.87	—	—
法国	—	—	1 794	16.99
意大利	—	—	504	4.77
葡萄牙	—	—	128	1.21

—：未列出具体数据

2.2 重点系统的信号筛选流程

运用ROR法和BCPNN法对氨氯地平和乐卡地平的ADE报告进行信号检测，结果氨氯地平检出1 746个信号，乐卡地平检出528个信号。采用BCPNN法筛选出重点系统中的强信号及中强信号，排除其中为适应证及疾病临床表现的ADE信号后，氨氯地平和乐卡地平分别检出62、58个信号。重点系统信号筛选流程见图1。

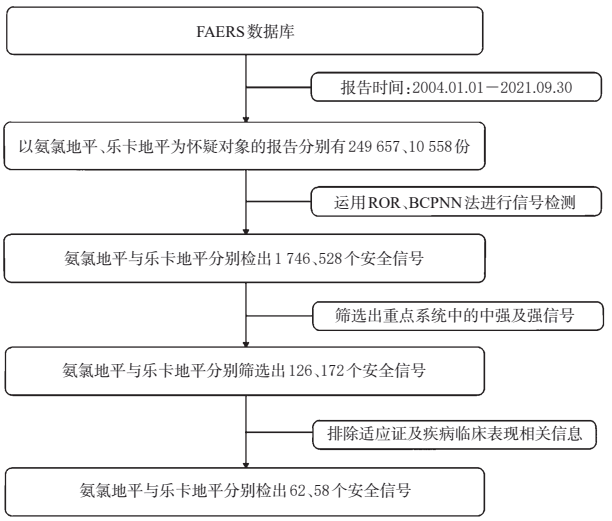


图1 重点系统信号筛选流程图

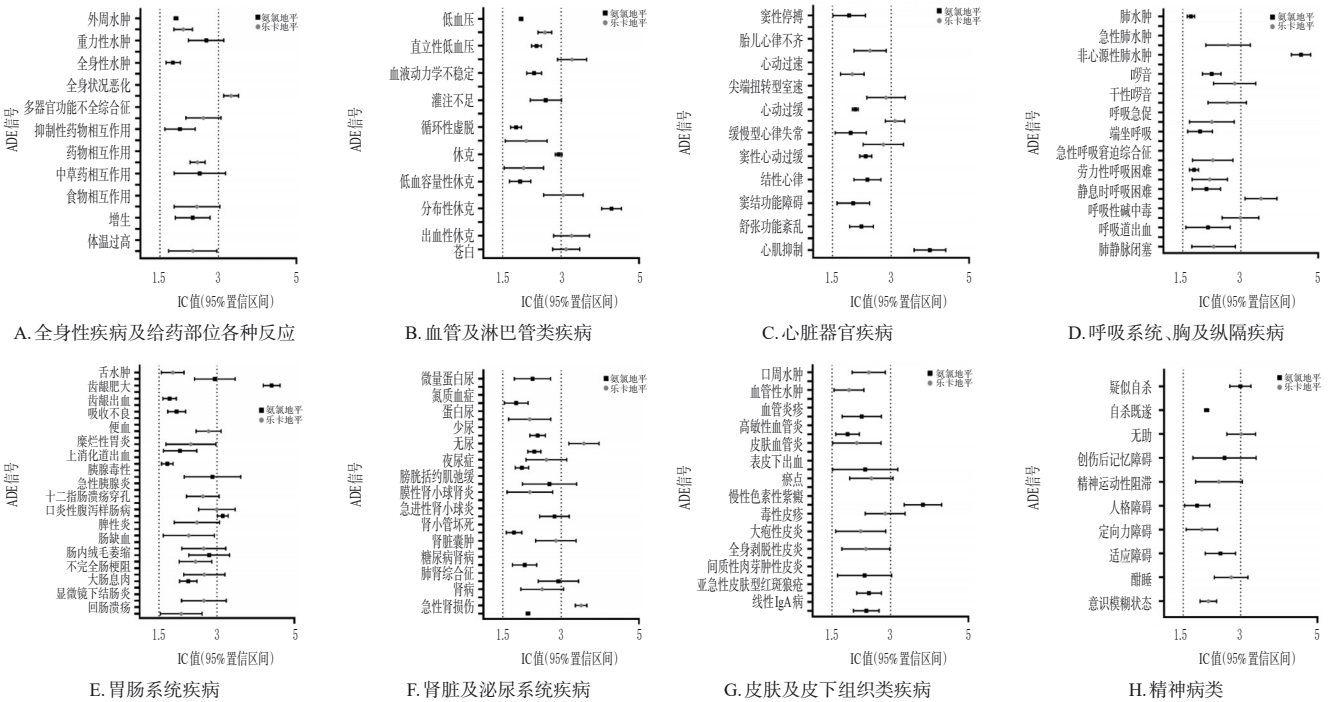
2.3 信号检测结果

本研究分别检出氨氯地平、乐卡地平相关信号62、58个，两药同时检出外周水肿、低血压、直立性低血压、低血容量性休克等中强信号，以上均为两药常见的不良反应，且均收录于两药说明书中。本研究检出较为特殊的ADE如下：呼吸系统、胸及纵隔疾病系统中，氨氯地平检出非心源性肺水肿强信号，乐卡地平检出静息时呼吸困难强信号；胃肠系统中，氨氯地平检出齿龈肥大强信号；皮肤及皮下组织类疾病系统中，两药均检出“血管炎相关”的中强信号，氨氯地平检出线状IgA病中强信号，乐卡地平检出大疱性皮炎中强信号；肾脏及泌尿系统中，两药均检出急性肾损伤安全信号（氨氯地平检出中强信号，乐卡地平检出强信号）；精神病类系统中，氨氯地平检出自杀既遂中强信号。具体结果见图2。

为方便从报告数的角度分析氨氯地平和乐卡地平的安全性，本研究将两药报告数排名前5位的ADE信号列出，结果显示，低血压和急性肾损伤在两药报告数中均排在前2位。结果见表2。

2.4 新发现ADE信号的时间扫描图谱分析

氨氯地平和乐卡地平均检出急性肾损伤，且为中强/强信号，而两药说明书中并未提及该ADE，提示急性肾损伤可能是新的ADE。氨氯地平检出非心源性肺水肿、自杀既遂ADE信号，临床表现较为严重，应引起重视。由图3的时间扫描图谱结果可知，氨氯地平的非心源性肺水肿、自杀既遂信号在2004年开始出现，IC值分别为



A.全身性疾病及给药部位各种反应　B.血管及淋巴管类疾病　C.心脏器官疾病　D.呼吸系统、胸及纵隔疾病

E.胃肠系统疾病　F.肾脏及泌尿系统疾病　G.皮肤及皮下组织类疾病　H.精神病类

图2　氨氯地平和乐卡地平在重点系统中ADE信号IC值及其95%置信区间的森林图

表2　氨氯地平和乐卡地平报告数排名前5位的ADE信号

PT编码	报告数	ROR(95%置信区间下限)	IC(IC−2SD)
氨氯地平			
低血压	5 061	4.25(4.13)	1.97(1.93)
急性肾损伤	4 282	4.81(4.67)	2.14(2.09)
外周水肿	3 527	4.01(3.87)	1.91(1.86)
自杀既遂	3 216	4.66(4.49)	2.11(2.06)
心动过缓	1 673	4.54(4.32)	2.08(2.01)
乐卡地平			
急性肾损伤	401	12.65(11.42)	3.51(3.37)
低血压	278	6.40(5.68)	2.59(2.41)
全身状况恶化	227	10.90(9.54)	3.33(3.10)
药物相互作用	225	5.84(5.12)	2.46(2.27)
意识模糊状态	186	4.68(4.04)	2.16(1.94)

0.76、−0.49，95%置信区间分别为(−0.44，1.97)、(−1.01，0.03)，IC值和95%置信区间随着年份和报告数的增加逐渐变大、变窄；至2021年，这2个信号的IC值分别增至4.48、1.95，95%置信区间分别缩窄至(4.24，4.72)、(1.90，2.01)，提示信号稳定。氨氯地平和乐卡地平的急性肾损伤信号IC值随着年份和报告数的增加呈上升趋势，95%置信区间逐渐缩窄，但IC值在2017−2018年有较小波动，仍需继续观察。

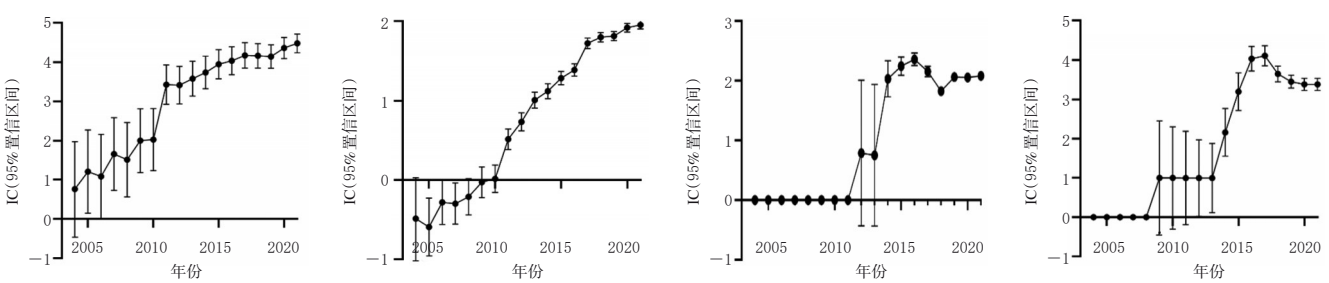
3　讨论

3.1　基本报告情况分析

本研究发现氨氯地平的ADE报告数远高于乐卡地平。一项南非药物警戒部门对药物不良反应上报信息的研究指出，氨氯地平为最常报告不良反应的药物之一[20]，提示氨氯地平相较于乐卡地平更易发生药物不良反应，但是不排除受上市时间影响(氨氯地平1990年在英国上市，乐卡地平1997年在荷兰上市)。ADE上报结果显示，女性ADE略多于男性，与高血压患病率调查中性别比例符合[19]。在临床转归中，氨氯地平的ADE报告中死亡例数占比(6.80%)高于乐卡地平(4.03%)，提示氨氯地平发生严重ADE的风险较乐卡地平高。

3.2　关注度高的ADE

3.2.1　外周水肿　据国内外文献报道及药品说明书记载，外周水肿是钙离子拮抗剂最常见的不良反应之一，该不良反应直接影响患者依从性，是导致患者停药最主要的原因[21]。钙离子拮抗剂可扩张血管，使组织内毛细血管压力升高，加速血管内液体滤出，使得组织间液增加，导致外周水肿[21]。本研究发现，氨氯地平外周水肿



A.氨氯地平非心源性肺水肿信号　B.氨氯地平自杀既遂信号　C.氨氯地平急性肾损伤信号　D.乐卡地平急性肾损伤信号

图3　氨氯地平和乐卡地平特定ADE信号的时间扫描图谱

相关ADE报告数（3 527份）高于乐卡地平（145份），提示与乐卡地平相比，氨氯地平发生外周水肿的风险可能更大。有学者认为两药发生外周水肿差异的原因在于氨氯地平对毛细血管前小动脉具有扩张作用，而乐卡地平则对毛细血管前后血管均有舒张作用[21]。因此，高血压患者在服用氨氯地平或乐卡地平时应密切监测外周水肿的发生。

3.2.2　低血压及心律失常　低血压是降压药常见的不良反应，在氨氯地平上报的不良事件中频数最高（5 061份），在乐卡地平中则居第2位（278份）。本研究在两药中均检出低血压、直立性低血压、低血容量性休克强信号。此外，低血压并非单独出现，常伴有心律失常，本研究在心脏器官疾病系统中检出心动过速、尖端扭转型室速中强信号就证明了这一点。轻微的低血压一般表现为头晕、头痛、乏力、脸色发白等；严重的低血压可出现晕厥、休克，从而继发跌倒、骨折等严重后果。这提示临床使用氨氯地平或乐卡地平时应密切监测患者血压，谨防低血压不良事件的发生。

3.3　关注度较高的ADE

3.3.1　肺水肿　钙离子拮抗剂除可能导致常见的外周水肿外，一些特殊的身体部位也可能因其发生水肿。本研究在氨氯地平ADE报告中检出肺水肿中强信号、非心源性肺水肿强信号。肺水肿是指肺内组织液的生成和回流平衡失调，使大量组织液从肺毛细血管内外渗，造成肺通气与换气功能障碍，分为心源性肺水肿和非心源性肺水肿，临床表现为呼吸困难、端坐呼吸、发绀、大汗淋漓等[22]。目前，有氨氯地平过量引发非心源性肺水肿的病例报告[23]。同时，本研究在乐卡地平ADE报告中检出急性肺水肿、急性呼吸窘迫综合征及呼吸急促中强信号。急性呼吸窘迫综合征是一种急性呼吸衰竭，其特征是由各种原因引起的非心源性肺水肿[24]。有学者认为钙离子拮抗剂抑制肺泡Ⅱ型上皮细胞的表面活性物质分泌，使肺泡塌陷，导致急性呼吸窘迫综合征发生[25]。因此，临床使用氨氯地平或乐卡地平时应警惕发生急性呼吸窘迫综合征的风险，若患者出现呼吸困难、发绀等症状应及时采取急救措施。

3.3.2　牙龈增生　在胃肠系统中，氨氯地平检出齿龈肥大强信号，其说明书中亦收录了牙龈增生不良反应。这可能是因为钙离子拮抗剂作用于细胞中的钙代谢过程，并参与调控分解胶原的蛋白酶，导致胶原增多；同时也可能是药物直接作用于牙龈成纤维细胞，引起细胞增殖所致[26]。本研究中乐卡地平未检出牙龈增生信号，提示相较于氨氯地平，乐卡地平上报的该ADE可能更少，但目前仍有少量乐卡地平引起牙龈增生的个案报道[27]。因此，临床治疗中若发生牙龈增生可考虑是由于钙离子拮抗剂类药物导致，应及时调整剂量或者换药。

3.3.3　皮肤相关ADE　氨氯地平和乐卡地平说明书内容均显示，服用钙离子拮抗剂可能会发生皮肤相关ADE，多表现为皮疹、瘙痒。据统计，在药物诱导的皮肤反应中有10%～20%为血管炎[28]。本研究中两药均检出“血管炎相关”信号。血管炎是指血管壁及血管周围存在炎症性白细胞并伴有血管损伤，而药物诱发血管炎的机制是药物作为抗原与体内的抗体结合发生抗原抗体反应[29]。血管炎多表现为皮肤紫癜，本研究中氨氯地平检出慢性色素性紫癜，乐卡地平检出瘀点，均属于该ADE的临床表现。值得注意的是，氨氯地平检出了临床表现较为严重的信号——线状IgA病。线状IgA病是一种罕见的自身免疫性水疱/大疱性疾病，可为特发性或药物诱发，由氨氯地平导致的线状IgA病较为罕见，目前报道的相关病例较少[30]；同时，本研究中乐卡地平也检出大疱性皮炎信号，提示两药可能会导致较为严重的大疱性皮炎。临床治疗中发生以上皮肤相关ADE时应及时排除是否为地平类药物引起，确定后应尽早停药，防止引发皮肤疾病恶化。

3.4　新的ADE

3.4.1　抑郁、自杀　有研究表明，钙离子拮抗剂与抑郁具有相关性，L型钙离子通道分布于心脏、血管及中枢神经系统，L型钙离子拮抗剂作用于中枢神经是发生抑郁的原因[31]。抑郁症最严重的后果是患者出现自杀意念，甚至自杀。本研究中，氨氯地平检出自杀既遂中强信号，且时间扫描图谱显示，自杀既遂信号稳定，提示关联性强。目前存在较多有意服用氨氯地平企图自杀的个案报道[32]，虽乐卡地平未检出该信号，但同为钙离子拮抗剂类药物，在临床使用时，仍需关注患者在长期服药过程中的情绪变化，若其出现焦虑、抑郁等情绪，应及时就医干预，避免出现自杀等严重后果。

3.4.2　急性肾损伤　肾脏是高血压患者最易受损的靶器官之一。本研究中氨氯地平和乐卡地平均检出急性肾损伤中强信号。急性肾损伤是指突发的肾功能下降，有研究证明住院患者中20%的急性肾损伤由药物引起[33]，常见的临床表现为少尿、多尿、蛋白尿等。在本研究中也检出部分临床表现（氨氯地平检出无尿、蛋白尿，乐卡地平检出无尿、少尿）。急性肾损伤是乐卡地平上报数最多的ADE（401份），在氨氯地平的上报数中排第2位（4 282份）。乐卡地平和氨氯地平的时间扫描图谱从整体上看信号并不稳定，但已有氨氯地平过量致急性肾损伤的个案报道[34]。急性肾损伤发生的机制可能为氨氯地平和乐卡地平都是选择性L型钙通道阻滞剂[35]，而在肾小球入球小动脉平滑肌上分布的L型钙通道明显高于出球小动脉，该类药物对入球小动脉扩张更明显，引起肾小球高灌注状态，从而影响肾功能[36]。因此，肾损伤的患者使用氨氯地平或乐卡地平时需密切监测肾功能，以便及时发现问题并治疗。

3.5 其他值得关注的用药风险

本研究检出乐卡地平食物相互作用中强信号，氨氯地平药物相互作用、中草药相互作用中强信号。乐卡地平说明书中规定需餐前15 min服用，其目的可能是为了避免食物相互作用；氨氯地平为CYP3A弱抑制剂，可能会增加CYP3A底物浓度，从而发生药物相互作用。此外，本研究在两药中均检出夜尿症中强信号，提示服用这类药物的患者有发生该ADE的风险。

4 结语

本研究基于ADE自发呈报系统，运用数据挖掘信号检测方法，对FAERS数据库中氨氯地平和乐卡地平的信号进行分析与评价，结果提示临床使用氨氯地平和乐卡地平时，应警惕外周水肿、低血压、心律失常、肺水肿、牙龈增生、皮肤相关ADE、急性肾损伤及抑郁、自杀等风险。FAERS数据库存在漏报、重复报告、数据不规范等缺陷，并存在身高、用药剂量、治疗疗程等信息缺失的问题。本研究仅针对单个药物的ADE，未考虑合并用药情况。本研究检测出来的可疑信号仅提示药物-不良反应组合存在统计学关联，而非必然的因果关联，明确的因果关系需进一步研究加以评价验证。

参考文献

[1] POULTER N R, PRABHAKARAN D' CAULFIELD M. Hypertension[J]. Lancet, 2015, 386(9995): 801-812.

[2] 姚溪，裴晓婷，曲哲. 1991—2015年中国成人高血压患病率、知晓率、治疗率、控制率的变化趋势及其影响因素研究[J]. 中国全科医学，2022，25(7)：803-814.

[3] TIWASKAR M, LANGOTE A, KASHYAP R, et al. Amlodipine in the era of new generation calcium channel blockers [J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(3): 64-69.

[4] GRASSI G, ROBLES N R, SERAVALLE G, et al. Lercanidipine in the management of hypertension: an update [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2017, 8(4): 155-165.

[5] CHENG K H, CHENG K C, CHENG K Y, et al. Long-term outcomes of lercanidipine versus other calcium channel blockers in newly diagnosed hypertension: a nationwide cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(6): 1111-1117.

[6] 山缨，王倩，范维琥，等. 乐卡地平治疗轻中度高血压患者的长期降压疗效和耐受性[J]. 中国新药杂志，2003，12(11)：936-938.

[7] BECKEY C, LUNDY A, LUTFI N. Lercanidipine in the treatment of hypertension[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(3): 465-473.

[8] USTAOĞLU G, ERDAL E, KARAŞ Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: a cross-sectional study in a Turkish population[J]. Oral Dis, 2021, 27(5): 1313-1319.

[9] BÖHM R, HÖCKER J, CASCORBI I, et al. OpenVigil-free eyeballs on AERS pharmacovigilance data[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(2): 137-138.

[10] HAUBEN M, ZHOU X F. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. Drug Saf, 2003, 26(3): 159-186.

[11] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network [J]. Drug Saf, 2007, 30(7): 623-625.

[12] 陈文戈，李婵娟，江静，等. 基于BCPNN法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究[J]. 计算机应用研究，2009，26(4)：1394-1397.

[13] 汤榕，李林贵，孙维红，等. 药品不良反应报告常用信号检测方法应用研究[J]. 中国药房，2012，23(14)：1309-1311.

[14] 马攀，龚莉，张妮，等. 基于FDA不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦信号的检测与分析[J]. 中国现代应用药学，2020，37(4)：406-413.

[15] ORRE R, LANSNER A, BATE A, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining[J]. Comput Stat Data Anal, 2000, 34(4): 473-493.

[16] 王宇，徐颖颖，张相彩，等. 钙离子拮抗剂类降压药的临床应用及不良反应[J]. 中国现代应用药学，2015，32(3)：385-390.

[17] LI Y, FAN Y M, SUN Y Y, et al. Antihypertensive drug use and the risk of depression: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 777987.

[18] LINS R, HAERDEN Y, DE VRIES C. Replacement of amlodipine and lercanidipine by barnidipine: tolerability and effectiveness in a real-life study[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017, 24(1): 29-36.

[19] PRINCE M J, EBRAHIM S, ACOSTA D, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control among older people in Latin America, India and China: a 10/66 cross-sectional population-based survey[J]. J Hypertens, 2012, 30(1): 177-187.

[20] JONES J, SWART A, TOMMY E, et al. Adverse drug reactions reported to a provincial public health sector pharmacovigilance programme in South Africa[J]. Suid Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde, 2020, 110(12): 1226-1230.

[21] SANSANAYUDH N, WONGWIWATTHANANUKIT S, VEERAYUTHVILAI S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients[J]. Chotmaihet Thangphaet, 2010, 93(Suppl 6): S84-S92.

[22] MORROW-BARNES A. Pulmonary oedema[J]. Nurs Stand, 2016, 30(40): 61-62.

[23] HASSON R, MULCAHY V, TAHIR H. Amlodipine poisioning complicated with acute non-cardiogenic pulmonary oedema[J]. BMJ Case Rep, 2011, 2011: bcr0720114467.

[24] FUKUDA Y, SUGIMOTO H, YAMADA Y, et al. Safety and feasibility of lung biopsy in diagnosis of acute respiratory distress syndrome: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e043600.
[25] MAGDALAN J, ANTOŃCZYK A, KOWALSKI K, et al. Severe pulmonary complications of massive intoxication with calcium channel blockers and isosorbide mononitrate: a case report[J]. Przegl Lek, 2004, 61(4): 405-407.
[26] DONGARI-BAGTZOGLOU A, Research, Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement[J]. J Periodontol, 2004, 75(10): 1424-1431.
[27] MIRONIUC-CUREU M, DUMITRIU A S, GHEORGHIU I M, et al. Gingival overgrowth as secondary effect of calcium channel blockers administration. A case report[J]. J Med Life, 2014, 7(2): 241-245.
[28] TEN HOLDER S M, JOY M S, FALK R J. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(1): 130-147.
[29] GRAU R G. Drug-induced vasculitis: new insights and a changing lineup of suspects[J]. Curr Rheumatol Rep, 2015, 17(12): 71.
[30] LOW L, ZAHERI S, WAKELIN S. Amlodipine-induced linear IgA disease[J]. Clin Exp Dermatol, 2012, 37(6): 649-651.
[31] CAO Y Y, XIANG X, SONG J, et al. Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: a retrospective cohort study[J]. J Affect Disord, 2019, 259: 386-391.
[32] KOLIASTASIS L, LAMPADKIS I, MILKAS A, et al. Refractory shock from amlodipine overdose overcomed with hyperinsulinemia[J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(1): 63-66.
[33] LUYCKX V A, NAICKER S. Acute kidney injury associated with the use of traditional medicines[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008, 4(12): 664-671.
[34] NAHA K, SURYANARAYANA J, AZIZ R A, et al. Amlodipine poisoning revisited: acidosis, acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(7): 467-469.
[35] NBRIXIUS K, GROSS T, TOSSIOS P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca^{2+} channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue[J]. Clin Experim Pharmacol Physiol, 2010, 32(9): 708-713.
[36] GORDIENKO D V, CLAUSEN C, GOLIGORSKY M S. Ionic currents and endothelin signaling in smooth muscle cells from rat renal resistance arteries[J]. Am J Physiol, 1994, 266(2 Pt 2): F325-F341.

（收稿日期：2022-05-25　修回日期：2022-07-18）
（编辑：舒安琴）

（上接第2637页）

[19] 尹利军，王晓慧. 雄激素及其受体在肥胖、肥胖相关疾病及糖脂代谢紊乱中的作用[J]. 生理学报，2018，70(3)：319-328.
[20] ZHANG C Y, MA J, WANG W S, et al. Lysyl oxidase blockade ameliorates anovulation in polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(11): 2096-2106.
[21] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 121.
[22] CAI Z W, HE S J, LI T, et al. Plumbagin inhibits proliferation and promotes apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovary syndrome by inactivating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2020, 24(4): 197-204.
[23] KUANG H Y, DUAN Y W, LI D, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0235404.
[24] XIANG S, XIA M F, SONG J Y, et al. Effect of electroacupuncture on expression of IRS-1/PI3K/GLUT4 pathway in ovarian granulosa cells of infertile patients with polycystic ovary syndrome-insulin resistance of phlegm-dampness syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(5): 330-335.

（收稿日期：2022-04-15　修回日期：2022-09-22）
（编辑：唐晓莲）