基于FAERS数据库的丙戊酸不良事件信号挖掘Δ

丁雁鸣*，柳丽丽，刘艳萍，温晓娜，张飞雨，朱明辉#（天津市第三中心医院药剂科，天津 300170）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）23-2906-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.16

摘 要 目的 对抗癫痫药物丙戊酸（VPA）不良事件（AE）信号进行挖掘分析，为临床安全合理用药提供参考。**方法** 采用比例失衡法中的报告比值比（ROR）法和贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）法对美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2013年第1季度至2022年第4季度VPA相关AE报告进行数据挖掘及分析。**结果** 共得到首选语（PT）阳性信号1 253个（ROR法）和1 109个（BCPNN法），涉及27个系统器官（SOC），主要集中在各类神经系统疾病、精神类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等方面；挖掘出药品说明书中未出现的阳性信号主要累及眼器官疾病、感染及侵染类疾病2个SOC。**结论** VPA作为一线广谱抗癫痫治疗药物，在临床应用中，除了要关注药品说明书中常见的AE外，也需要关注眼毒性及感染风险。

关键词 丙戊酸；药品不良事件；比例失衡法；美国FDA不良事件报告系统；抗癫痫药物

Signal mining of valproic acid-induced adverse drug events based on FAERS

DING Yanming, LIU Lili, LIU Yanping, WEN Xiaona, ZHANG Feiyu, ZHU Minghui (Dept. of Pharmacy, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To provide reference for clinically safe and rational drug use through mining and analyzing adverse drug event (AE) signals induced by valproic acid (VPA). **METHODS** Reporting Odds Ratio (ROR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) methods of Measures of Disproportionality were performed to mine and analyze the data of VPA-related AE reports in the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2013 to the fourth quarter of 2022. **RESULTS** A total of 1 253 (ROR) and 1 109 (BCPNN) valid signals of preferred terms (PT) were obtained after data processing by the two analysis methods, involving 27 system organs (SOC), mainly focusing on nervous system disorders, psychiatric disorders, general disorders and administration site conditions. Signals that did not appear in the instruction were associated with 2 SOCs: ear and labyrinth disorders, infections and infestations. **CONCLUSIONS** As a first-line broad-spectrum anti-epileptic drug, attention should also be paid to eye toxicity and infection risk in the clinical application in addition to paying attention to common adverse events in the instruction.

KEYWORDS valproic acid; adverse drug event; Measures of Disproportionality; FDA adverse drug event reporting system; antiepileptic drugs

丙戊酸（valproic acid，VPA）是临床一线广谱抗癫痫药，具有多重作用机制，包括改变γ氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）的重吸收与降解、抑制钠离子通道、抑制T型钙离子通道、抑制*N*-甲基-D-天冬氨酸（*N*-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体[1]。由于患者个体差异、药物剂量和给药方式等的不同，VPA常见的药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）有胃肠道反应、过敏性皮疹、神经系统反应、血液系统损伤、肝损害等[2]。目前，相关研究多以病例报告、病例回顾等为主，样本量较小，难以发现潜在的ADR[3]。基于自发呈报系统进行药品安全信号挖掘，可发现新的、潜在的不良事件（adverse event，AE），尽早发现ADR的发生发展、与药物的关联及关联度，有助于科学全面地评估药物风险，为临床用药决策提供数据参考[4]。本研究基于美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库对VPA相关AE进行数据挖掘，考察真实世界中使用VPA的AE发生情况，为VPA的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

下载FAERS数据库中2013年第1季度至2022年第4季度共40个季度所有AE报告，以药品主题词为检索词进行检索，去重后得到所需数据集。检索策略如下："2-propylpentanoic acid" OR "2 propylpentanoic acid"

Δ **基金项目** 白求恩公益基金会"天津药学中青年科研项目"（No. TJYX2023-02）

* **第一作者** 药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：022-84112504。E-mail：dym3464@163.com

通信作者 主治医师，硕士。研究方向：临床药学及心血管疾病的诊断与治疗。电话：022-84112505。E-mail：hugo69581425@126.com

OR “valproic acid” OR “divalproex” OR “depakene” OR “convulsofin” OR “depakote” OR “dipropyl acetate” OR “divalproex sodium” OR “semisodium valproate” “valproic acid, sodium salt (2∶1)” OR “propylisopropylacetic acid” OR “ergenyl” OR “magnesium valproate” OR “valproate” OR “valproate sodium” OR “sodium valproate” OR “calcium valproate” OR “valproate calcium”。

1.2 方法

本研究通过国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)24.0版中的系统器官分类(system organ class，SOC)及首选语(preferred terms，PT)对AE进行标准化阐述和分类。为了确保安全信号的准确性，本研究采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio，ROR)法和贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN)法同时检测AE的信号[5－6]。ROR法的判断标准为：AE报告数≥3且ROR值的95%置信区间下限(ROR_{025})＞1代表生成1个信号，计算出来的信号值越强则认为目标药物与目标AE的相关性越大[7]。BCPNN主要是基于信息成分(information component，IC)及其95%置信区间来评价药品-AE组合的信号强度，如果IC的95%置信区间下限(IC_{025})＞0，则认为该药物-AE组合产生了信号[8]。首先，计算VPA所有选定PT的信号值，分析其相关AE的具体发生情况，再将所有PT按照MedDRA 24.0版中的SOC进行分类整理。采用R 4.0.2和SAS 9.4软件进行数据处理和分析。

2 结果

2.1 VPA的AE报告基本情况

从FAERS数据库中提取2013年第1季度至2022年第4季度共40个季度的报告数据，去重后得到以VPA为首要怀疑药物的AE报告共101 197例次，所涉患者的性别、年龄、国家/地区等基本信息见表1。

表1 VPA的AE报告基本信息

基本信息	分类	AE例次数	构成比/%
性别	男	47 169	46.61
	女	41 351	40.86
	未知	12 677	12.53
年龄段	＜18岁	13 247	13.09
	18～64岁	34 683	34.27
	≥65岁	8 266	8.17
	未知	45 001	44.47
国家/地区	美国	23 477	23.20
	法国	22 674	22.41
	英国	6 902	6.82
	中国	4 455	4.40
	意大利	4 293	4.24
	其他	39 396	38.93

2.2 VPA的AE信号分布

2.2.1 基本信息相关度

首先以性别、年龄作为影响因素，计算得到男性患者的ROR_{025}和IC_{025}分别为1.633和0.415，女性患者的ROR_{025}和IC_{025}分别为0.606和－0.390，提示使用VPA的男性患者更容易发生AE，但相关性较弱。18岁以下未成年人的ROR_{025}和IC_{025}分别为4.495和1.866，18～64岁年龄组患者的ROR_{025}和IC_{025}分别为1.123和0.057，65岁以上年龄组患者的ROR_{025}和IC_{025}分别为0.311和－1.289，提示VPA的AE发生风险与年龄相关，且年龄越小发生AE的风险越高，尤其是未成年患者。

2.2.2 累及SOC情况

通过2种方法得到PT的有效信号1 253个(ROR法)和1 109个(BCPNN法)，报告频次排前50位的AE信号见表2，排名前3位的分别为药物无效、惊厥发作和药物相互作用。将得到阳性信号的PT按照MedDRA 24.0版的SOC进行分类，得到27个对应SOC。SOC的报告频次和占比见表3，排名前3位的SOC分别为各类神经系统疾病、精神类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。同时，得到药品说明书未提及的且为阳性信号的AE共46个，累及2个SOC(感染及侵染类疾病和眼器官疾病)，具体分布情况见表4。

表2 VPA报告频次排前50位的AE信号

序号	PT	报告频次	ROR_{025}	IC_{025}	序号	PT	报告频次	ROR_{025}	IC_{025}
1	药物无效	2 023	0.756	－0.396	26	呕吐	417	0.642	－0.636
2	惊厥发作	1 890	8.489	3.029	27	昏迷	403	5.161	2.329
3	药物相互作用	1 075	6.477	2.654	28	言语发育障碍	398	181.418	6.512
4	癫痫	995	20.062	4.217	29	自杀未遂	395	3.364	1.725
5	嗜睡	776	2.305	1.190	30	疲乏	386	0.320	－1.592
6	胎儿抗癫痫药综合征	770	2 006.604	7.794	31	癫痫	373	10.453	3.304
7	体重增加	769	1.919	0.928	32	脱发	366	0.720	－0.474
8	异形症	625	242.085	6.883	33	病情恶化	364	0.699	－0.516
9	震颤	625	3.114	1.618	34	血小板计数降低	361	1.952	0.952
10	高氨血症	605	80.172	5.888	35	言语障碍	358	5.332	2.372
11	自杀既遂	604	2.288	1.179	36	先天性异常	356	28.531	4.615
12	血小板减少症	577	2.263	1.160	37	发热	355	0.703	－0.508
13	自闭症谱系障碍	554	115.703	6.240	38	肝功能异常	353	5.135	2.320
14	异常行为	533	8.840	3.084	39	史蒂文斯-约翰逊综合征	350	7.954	2.928
15	焦虑	533	1.046	0.061	40	攻击	349	4.826	2.232
16	疼痛	522	0.533	－0.900	41	快感缺乏	348	5.211	2.340
17	认知障碍	507	5.725	2.477	42	学习障碍	346	266.204	6.691
18	发育延迟	501	25.044	4.482	43	死亡	345	0.148	－2.723
19	药物性超敏反应	481	0.659	－0.599	44	头痛	334	0.371	－1.423
20	高血氨性脑病	463	125.900	6.271	45	意识模糊状态	327	1.360	0.436
21	癫痫持续状态	459	17.043	3.972	46	治疗失败	325	0.810	－0.305
22	注意障碍	453	6.452	2.643	47	激越	323	2.839	1.483
23	酣睡	438	12.331	3.535	48	情绪困扰	317	1.158	0.206
24	中性粒细胞减少症	426	1.415	0.494	49	药物滥用	304	1.106	0.140
25	脊柱裂	424	69.507	5.671	50	恶心	303	0.299	－1.730

表3　SOC项下VPA的AE信号报告情况

SOC	AE报告频次	AE报告数构成比/%
各类神经系统疾病	17 975	17.76
精神病类	12 202	12.06
全身性疾病及给药部位各种反应	10 980	10.85
各类损伤、中毒及手术并发症	10 780	10.65
各种先天性家族性遗传性疾病	6 894	6.81
各类检查	5 799	5.73
胃肠系统疾病	4 107	4.06
皮肤及皮下组织类疾病	3 057	3.02
代谢及营养类疾病	2 685	2.65
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 545	2.51
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2 500	2.47
血液及淋巴系统疾病	2 192	2.17
感染及侵染类疾病[a]	1 919	1.90
社会环境	1 748	1.73
肝胆系统疾病	1 673	1.65
眼器官疾病[a]	1 636	1.62
心脏器官疾病	1 456	1.44
妊娠期、产褥期及围产期状况	1 136	1.12
肾脏及泌尿系统疾病	1 018	1.01
血管与淋巴管类疾病	820	0.81
免疫系统疾病	775	0.77
耳及迷路类疾病	597	0.59
产品问题	561	0.55
生殖系统及乳腺疾病	508	0.50
各种手术及医疗操作	489	0.48
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	383	0.38
内分泌系统疾病	308	0.30
未知	4 454	4.40
合计	101 197	100

a：未在VPA药品说明书中出现的SOC。

表4　VPA药品说明书中未提及的AE信号分布情况

SOC	PT	报告频次	ROR_{025}	IC_{025}	SOC	PT	报告频次	ROR_{025}	IC_{025}
眼器官疾病	视觉损害	262	1.30	0.38	眼器官疾病	获得性泪腺炎	5	27.98	1.07
	斜视	139	40.59	4.80		结膜疾病	5	4.84	0.72
	散光	133	54.33	5.05		结膜水肿	5	1.95	0.20
	近视	129	43.36	4.84		皮质盲	4	2.31	0.11
	动眼神经危象	77	10.50	3.14		振动幻视	4	5.78	0.48
	眼动障碍	66	7.02	2.61		睑球粘连	4	5.67	0.48
	复视	45	1.04	0.04		眼眶畸形	3	27.57	0.14
	远视	29	17.38	3.20	感染及侵染类疾病	耳部感染	175	3.77	1.87
	凝视麻痹	28	11.46	2.84		中耳炎	70	11.51	3.22
	弱视	27	24.65	3.37		细支气管炎	58	7.91	2.74
	瞳孔缩小	25	1.87	0.78		鼻炎	50	4.34	1.96
	屈光障碍	13	18.67	2.45		结膜炎	41	1.17	0.18
	隐斜视	13	41.94	2.67		喉炎	34	1.71	0.69
	双眼屈光不等	11	110.49	2.47		扁桃体炎	21	1.67	0.61
	眼肌麻痹	11	1.41	0.27		气管炎	17	8.84	2.29
	结膜充血	10	1.20	0.06		坏死性筋膜炎	14	1.33	0.26
	视神经萎缩	9	2.24	0.69		急性中耳炎	14	5.57	1.78
	双眼运动异常	8	12.54	1.68		传染性单核细胞增多症	12	2.02	0.71
	眨眼过度	7	2.14	0.51		气管支气管炎	9	4.48	1.28
	泪腺增大	6	42.84	1.40		慢性中耳炎	8	4.03	1.11
	视深度感觉异常	6	2.21	0.43		双重感染	8	2.22	0.62
	中毒性视神经病	6	3.45	0.75		鼓膜炎	5	18.49	1.04
	睑裂狭小	6	78.68	1.39		细菌性结膜炎	5	3.25	0.53

3　讨论

3.1　VPA相关AE的基本情况

VPA的AE发生风险与年龄相关，65岁以下患者发生AE的相对风险高。与18～64岁患者相比，18岁以下未成年人发生AE的风险更高，可能是因为儿童处于快速生长发育阶段，不同年龄段儿童体内VPA的血药浓度波动较大，且儿童对药物毒性反应也较成人更为敏感[9]。

VPA的AE发生风险也与性别相关，男性的风险较高。某医院在上报的230例丙戊酸盐类药物AE中，男性124例、女性106例[10]。本研究纳入的病例报告中有12 677例（占比12.53%）性别未知，对结果有一定影响，但也提示VPA在男性患者的临床应用中更需要警惕AE的发生。

3.2　VPA相关AE的安全信号分析

3.2.1　药品说明书记载的AE信号

各类神经系统疾病和精神类疾病都是抗癫痫药物比较常见的AE。本研究发现，在使用VPA治疗的患者中，惊厥发作（ROR_{025}=8.489，IC_{025}=3.029）、癫痫（ROR_{025}=20.062，IC_{025}=4.217）等AE发生频次较高且信号值较强，这可能与VPA抗癫痫治疗失败有关。VPA的疗效与血药浓度密切相关：血药浓度过高则毒性增加，发生AE的可能性增大；反之，血药浓度过低则无法控制癫痫发作[11]。这提示在临床使用VPA时进行血药浓度监测是有必要的，如果无条件进行血药浓度监测，则需密切关注患者神经系统相关AE的发生。

血小板减少症是VPA的AE报告中发生频次最高的血液系统疾病，同时位于VPA的AE报告频次前50名的PT还有血小板计数降低，提示VPA具有血液系统毒性，且可能对血小板有明显影响。Muralidharan等[12]提出，血小板减少症是VPA的副作用之一，发病率约为5%～18%。Kim等[13]回顾分析了5年间在神经重症监护病房住院期间接受VPA静脉治疗的患者病历，研究了血小板减少症的发生频率，并进一步评估了这些患者发生血小板减少症的风险。结果显示，VPA静脉治疗引起血小板减少症的几个独立危险因素包括较低的基线血小板计数、颅内或蛛网膜下腔出血以外的病因、使用VPA治疗超过3 d和感染。可见，VPA导致血小板减少的发生概率较高，临床应注意监测使用VPA治疗患者的血小板计数，尤其需要关注凝血功能障碍及合并用药患者。

本研究发现，VPA有诱导多种脑病的可能，包括高氨血症（605例次，ROR_{025}=80.172，IC_{025}=5.888）、嗜睡（776例次，ROR_{025}=2.305，IC_{025}=1.190）、昏迷（403例次，ROR_{025}=5.161，IC_{025}=2.329）等，其中嗜睡和昏迷的发生往往与患者血氨水平升高存在一定的关联[14]。VPA诱导的高氨血症性脑病（valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy，VHE）是近年来报道较多的一种严重但可逆的AE，其临床特点是急性发作性意识障碍、局灶性神经症状和癫痫发作频率增加等[15]。VPA所导致的这种血氨升高通常是无症状的、比较隐匿的、缺乏

临床特异性的，且患者的肝功能是正常的，往往容易漏诊、误诊，所以及时发现并诊断VHE是至关重要的[16]。

3.2.2 VPA潜在AE

本研究挖掘到VPA药品说明书未提及且为阳性信号的AE共46个，累及2个SOC。其中，值得注意的是视觉损害、斜视、散光、近视等眼部AE，报告频次均超过100且2种算法均呈阳性。一项纳入了86例患者的观察性病例对照研究结果显示，VPA对视网膜神经纤维层和黄斑厚度会产生不良影响[17]。Gogri等[18]报告了1例VPA诱发双侧白内障的病例。这些研究均提示，VPA可能具有潜在的眼毒性，但仍需要更大样本临床研究予以证实。

本研究还发现，VPA有导致感染的风险，且主要发生在耳部，包括耳部感染（175例次，ROR_{025}=3.77，IC_{025}=1.87）、中耳炎（70例次，ROR_{025}=11.51，IC_{025}=3.22）等，但目前尚没有队列研究等临床数据能够直接证实，后续仍需要更多的临床试验进行验证。

综上所述，本研究基于FAERS数据库，采用ROR法和BCPNN法对VPA的AE信号进行挖掘，相对全面地呈现了VPA的安全信号谱。VPA作为一线广谱抗癫痫治疗药物，在临床应用中，除了要关注药品说明书中常见的AE外，还需要关注眼毒性及感染风险。

参考文献

[1] 吴冬燕，朱国行. 抗癫痫药物的分类、作用机制与不良反应[J]. 上海医药，2015，36(9)：3-7.
WU D Y，ZHU G X. Classification，mechanism and adverse effects of antiepileptic drugs[J]. Shanghai Med Pharm J，2015，36(9)：3-7.

[2] 王绚，张永，张媛媛. 基于AERS的丙戊酸不良反应信号挖掘与数据分析[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(1)：71-77.
WANG X，ZHANG Y，ZHANG Y Y. Data analysis and signal excavation of valproic acid induced ADR based on the AERS[J]. Chin J Hosp Pharm，2020，40(1)：71-77.

[3] CANTELMI T，LEPORE E，UNFER V R，et al. Safety of inositol supplementation in patients taking lithium or valproic acid：a pilot clinical study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2022，26(19)：7269-7276.

[4] 侯永芳，王玲，郭秀花，等. 信号检测在药品不良反应监测系统中的应用[J]. 中国药物警戒，2012，9(9)：539-541.
HOU Y F，WANG L，GUO X H，et al. Signal detection in the software for adverse drug reaction monitoring[J]. Chin J Pharmacovigil，2012，9(9)：539-541.

[5] ANG P S，CHEN Z J，CHAN C L，et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore：a comparison of three different disproportionality measures[J]. Expert Opin Drug Saf，2016，15(5)：583-590.

[6] HOU Y F，YE X F，WU G Z，et al. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China[J]. Expert Opin Drug Saf，2014，13(7)：853-857.

[7] 陈琪莹，李毅敏，陈文发. 基于FAERS对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(3)：264-268.
CHEN Q Y，LI Y M，CHEN W F. Analytical study of adverse reactions of sacubitril/valsartan based on FAERS[J]. Chin J Hosp Pharm，2021，41(3)：264-268.

[8] LANSNER A，HOLST A. A higher order Bayesian neural network with spiking units[J]. Int J Neural Syst，1996，7(2)：115-128.

[9] GALLAGHER R M，BIRD K A，MASON J R，et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital：a pilot study[J]. J Clin Pharm Ther，2011，36(2)：194-199.

[10] 郭雪芬. 丙戊酸钠的血药浓度监测和合理用药分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18(26)：101-102.
GUO X F. Monitoring of blood concentration of sodium valproate and analysis of rational drug use[J]. World Latest Med Inf，2018，18(26)：101-102.

[11] WANG Y，HU W Q，LI Z P. Influence of age and comedication on the concentration and efficacy of valproic acid in Chinese epilepsy children[J]. Pak J Pharm Sci，2020，33(2)：537-542.

[12] MURALIDHARAN A，RAHMAN J，BANERJEE D，et al. Parkinsonism：a rare adverse effect of valproic acid[J]. Cureus，2020，12(6)：e8782.

[13] KIM D W，KIM W，LEE C H，et al. Thrombocytopenia during intravenous valproic acid therapy in the neurological intensive care unit[J]. J Clin Pharm Ther，2020，45(5)：1014-1020.

[14] WU J H，LI J Y，JING W，et al. Valproic acid-induced encephalopathy：a review of clinical features，risk factors，diagnosis，and treatment[J]. Epilepsy Behav，2021，120：107967.

[15] 仇东婷，张艳娟. 丙戊酸钠相关性高血氨脑病1例及药学监护讨论[J]. 中国药物滥用防治杂志，2023，29(3)：423-426.
QIU D T，ZHANG Y J. Clinical pharmacists participate in the pharmaceutical care of a case of sodium valproate-related hyperammonemia encephalopathy[J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat，2023，29(3)：423-426.

[16] WONG Y J，FAN J L，WAN A，et al. Valproic acid-associated hyperammonemia：a systematic review[J]. J Clin Psychopharmacol，2023，43(3)：283-294.

[17] XIONG W X，LU L，ZHANG Y Y，et al. Attenuation of retinal nerve fibre layer in people with epilepsy receiving valproate[J]. Epilepsy Res，2019，154：144-148.

[18] GOGRI P Y，BHALERAO S，VUYYURU S. Sodium valproate-induced cataract[J]. BMJ Case Rep，2021，14(1)：e240997.

（收稿日期：2023-04-21 修回日期：2023-10-11）
（编辑：刘明伟）