doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.22.026

基于 FAERS 数据库的静脉铁剂不良事件信号挖掘*

丁紫嫣[1,2,3],陈且昕[1,2,3],陈　力[1,2△]

(1. 四川大学华西第二医院药学部 / 循证药学中心,四川 成都　610041;　2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都　610041;　3. 四川大学华西药学院,四川 成都　610041)

摘要:目的　为静脉铁剂的临床合理应用提供指导与依据。**方法**　利用美国食品和药物管理局(FDA)不良事件(ADE)报告系统(FAERS),获取 2016 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度 5 种静脉铁剂(纳米氧化铁、羧基麦芽糖铁、异麦芽糖铁、低分子右旋糖酐铁、蔗糖铁)的 ADE 报告数据(异麦芽糖铁为 2020 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度共 6 个季度的数据),采用比例失衡法(包括报告比值比法和综合标准法)对相关数据进行挖掘及分析。**结果**　共得 6 111 份以 5 种静脉铁剂为首要怀疑药品的 ADE 报告,对数据进行分析处理后共得 479 个有效药品不良反应(ADR)信号,除异麦芽糖铁(3 个)与右旋糖酐铁(21 个)有效信号过少外,其余 3 种静脉铁剂 ADE 共累及 26 个不同的器官 / 系统。**结论**　临床应用静脉铁剂,应特别注意对全身性疾病的监测,各个静脉铁剂累及器官 / 系统有所不同,对于无基础疾病的患者,可首选引发 ADE 最少的纳米氧化铁进行治疗,但要注意监测其过敏反应;对于具有慢性基础疾病、代谢性碱中毒等易出现低磷酸血症的患者,应避免使用羧基麦芽糖铁。

关键词:静脉铁剂;FDA 不良事件报告系统;比例失衡法;信号挖掘

中图分类号:R95;R973　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)22 - 0097 - 08**

ADE Signal Mining of Intravenous Iron Based on FAERS Database

DING Ziyan[1,2,3], CHEN Qiexin[1,2,3], CHEN Li[1,2]

(1. Department of Pharmacy / Evidence - Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, China 610041; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective　To provide guidance and basis for the rational clinical application of intravenous iron agents. **Methods**　The proportion unbalance methods [including reporting odds ratio (ROR) method and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method] were used to mine and analyze the adverse drug event (ADE) report data of five intravenous iron agents (nanocrystalline iron oxide, carboxyl maltose iron, iron isomaltose, low molecular iron dextran, and iron sucrose) in the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2016 to the second quarter of 2021 (the data of iron isomaltose were obtained from six quarters: the first quarter of 2020 to the second quarter of 2021). **Results**　A total of 6 111 ADE reports with five intravenous iron agents as the primary suspect drugs were obtained. After

*基金项目:四川省科技计划项目[2019JDR0163]。

第一作者:丁紫嫣,女,在读大学本科,研究方向为临床药学,(电子信箱)1037373944@qq. com。

△通信作者:陈力,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药,(电子信箱)13674852@qq. com。

[10] WANG G, ZHANG Y, WANG X, et al. Long - acting versus short - acting granulocyte colony - stimulating factors among cancer patients after chemotherapy in China: A systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(51): e28218.

[11] YAMAMOTO K, TAMURA N, OKA K, et al. Large - vessel vasculitis induced by granulocyte colony - stimulating factor administration after chemotherapy[J]. Mod Rheumatol Case Rep, 2021, 5(2): 322 - 326.

[12] 喻怀斌,梁　惠,丁美钱,等. 益气养阴法对中晚期非小细胞肺癌患者生活质量影响研究进展[J]. 安徽中医药大学学报,2018,37(3):93 - 96.

[13] ZHANG X, QIU H, LI C, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer[J]. Bioscience Trends, 2021, 15(5): 283 - 298.

[14] 郑　涛,晏永明,徐福荣,等. 潞党参化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2017,29(10):1642 - 1647.

[15] QIN T, REN Z, LIN D, et al. Effects of selenizing *Codonopsis pilosula* polysaccharide on macrophage modulatory activities[J]. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26(8): 1358 - 1366.

[16] 胡天惠,林　超,项媛媛,等. 潞党参口服液对免疫抑制小鼠的免疫调节作用[J]. 药学与临床研究,2019,27(3):171 - 174.

[17] 许　朋,余　兰,冯　昆. 党参多糖的提取及体内外免疫作用的研究[J]. 哈尔滨医药,2018,38(4):301 - 303.

[18] 邢秀玲,赵海鹰,李丽君,等. 党参多糖对环磷酰胺所致小鼠贫血的治疗效果观察[J]. 临床误诊误治,2022,35(1):99 - 102.

[19] 窦　霞,杨锡仓,史巧霞,等. 红党参多糖对免疫力低下模型小鼠免疫功能的影响[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(6):7 - 11.

[20] 谢　琦,程雪梅,胡芳弟,等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 上海中医药杂志,2020,54(8):94 - 104.

(收稿日期:2022 - 02 - 11;修回日期:2022 - 06 - 06)

analyzing and processing the data, a total of 479 effective adverse drug reaction (ADR) signals were obtained. Except that the effective signals of iron isomaltose (three reports) and iron dextran (twenty-one reports) were too few, the other three intravenous iron agents involved twenty-six different organs/systems. **Conclusion** In the clinical application of intravenous iron, special attention should be paid to the monitoring of systemic diseases. The organs/systems involved in intravenous iron are different from each other. For patients without underlying disease, nanocrystalline iron oxide with the least ADE should be the first choice for treatment, but attention should be paid to monitoring their allergic reactions. For patients with chronic underlying diseases, metabolic alkalosis and other diseases that are easy to cause hypophosphatemia, the use of carboxyl maltose iron should be avoided.

Key words: intravenous iron; FDA Adverse Event Reporting System; proportional unbalance method; signal mining

缺铁性贫血(IDA)会影响机体代谢,导致发育迟缓及体能和免疫力的下降,甚至引起重要脏器功能损害,严重影响机体健康,缺铁及IDA是世界范围内亟待解决的营养问题。目前IDA治疗药物主要分为促红细胞生成素(EPO)及补铁剂两类,EPO一般需与静脉铁剂联用,故补铁剂仍是目前最基础、市场最广泛的IDA治疗药物[1]。目前国内尚无对静脉铁剂药品不良事件(ADE)信号挖掘的研究报道,同时由于各代铁剂ADE发生率均较高,而临床医师未进一步提升对静脉铁剂影响因素的相关认知,导致现有静脉铁剂应用受限[2]。本研究中利用美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)对目前应用较广泛的5种静脉铁剂(纳米氧化铁、羧基麦芽糖铁、异麦芽糖铁、低分子右旋糖酐铁、蔗糖铁)的药品不良反应(ADR)进行信号挖掘,为静脉铁剂的安全使用提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中选择美国FAERS数据库中能公开免费获取的、自2016年第一季度至2021年第二季度(共22个季度)的ASCII与XML(储存在数据库中的数据在计算机中的呈现形式)数据[3](异麦芽糖铁由于自2020年1月批准上市,仅有2020年第一季度至2021年第二季度6个季度的数据)。将首要怀疑药物引起的ADR采用个人信息记录(DEMO)表去重处理后,导入MySQL软件进行分析。

1.2 数据筛选

以FDA批准药品及不良事件公众数据库中的药品名称为标准,以5种静脉铁剂的通用名与商品名为关键检索词在“drugname”中进行模糊匹配,其中蔗糖铁的关键检索词为“venofer”“iron sucrose”“ferric oxyhydroxide”,低分子右旋糖酐铁为“cosmofer”“low molecular weight iron dextran(lmwid)”“iron dextran”“ferric oxyhydroxide”,异麦芽糖铁为“monofer”“iron isomaltosid”“ferric derisonaltose”,羧基麦芽糖铁为“ferinject”“imjectafer”“ferric carbosymaltose”,纳米氧化铁为“feraheme”“ferumoxytol”,删除重复药物数据,筛选出其中药品通用名为5种静脉铁剂的作为首要怀疑药物报告。

1.3 数据分析与处理

选用报告比值比(ROR)法[4]和综合标准(MHRA)法[5],基于比例失衡法四格表进行ADR信号挖掘[6],获取首要怀疑药物为5种静脉铁剂的目标ADR报告数及ADR发生的背景等数据。采用ROR法与MHRA法根据公式[7]计算*ROR*和*PRR*值。同时满足两法检测标准条件即生成1个信号[8],信号生成说明ADR与静脉铁剂间的关联性具有统计学意义。

FAERS数据库的报告信息结构依据国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布的国际安全报告指南(ICH E2B),报告中的ADE和用药错误术语依据国际医学用语词典(MedDRA)24.0版中的首选系统/器官分类(SOC)和首选术语(PT)进行编码、分类和表达。删除与药物无关的信号,最终得到所需信号PT。数据提取和筛选流程见图1。

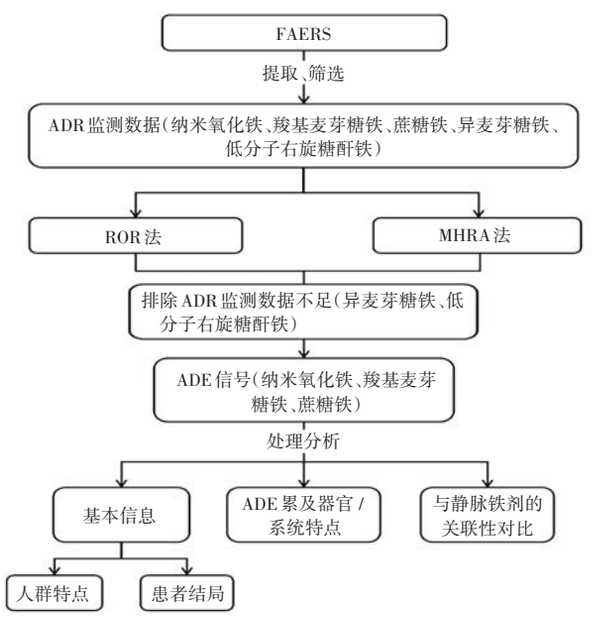


图1 数据提取和筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of the data extraction and screening

2 结果

2.1 药物ADE报告基本情况

共得到19 957个ADR,涉及6 661例患者。有效ADR报告信息479份,其中纳米氧化铁70份、羧基麦芽糖铁229份、异麦芽糖铁3份、低分子右旋糖酐铁21份、

蔗糖铁156份。

共获得“首要怀疑药物”的相关报告12 782例（6 111份）。其中异麦芽糖铁与低分子右旋糖酐铁由于ADE报告数过少（共121份），故仅进行基本信息汇总分析且不呈现具体数据；其余3种铁剂总报告数为12 502例（5 990份），具体ADE报告基本信息见表1，其中，除情况不清楚患者外，女性均多于男性，年龄集中在18～64岁；报告者主要为医师、药师、患者以及其他健康专家；报告国家均以美国为主；ADR上报数以2019年为高峰。患者结局信息见表2，其他严重医疗事件发生率接近50%，其余较常见的为住院或延长住院，说明3种静脉铁剂所致不良反应均较少危及生命，严重程度不高。

2.2 ADE信号分析结果

结果见表3至表5。可见，3种静脉铁剂关联强度高的ADE主要涉及输注部位反应、血液系统、过敏反应等。输注部位反应方面，纳米氧化铁与输注部位变色、给药部位褪色、输液部位渗出的关联性较强，而羧基麦芽糖铁与输液部位变色的关联性较强，蔗糖铁与血管穿刺部位炎症、输液部位静脉炎等炎性反应关联性较强；血液系统方面，羧基麦芽糖铁与低磷酸血症、血磷降低等体内磷元素改变关联性较强；而在过敏反应方面，纳米氧化铁与速发严重过敏反应、超敏反应和呼吸困难的关联强度远大于另外两种药物。

表1 3种静脉铁剂相关ADE报告基本信息[例(%)]

Tab. 1 Basic information of three intravenous iron-related ADE reports [case (%)]

项目	亚类	纳米氧化铁（n=742）	羧基麦芽糖铁（n=3 961）	蔗糖铁（n=1 287）
性别	男	95(12.80)	587(14.82)	262(20.36)
	女	331(44.61)	2 859(72.16)	885(68.76)
	不清楚	316(42.59)	515(13.00)	140(10.88)
年龄	≤18岁	17(2.29)	145(3.66)	56(4.35)
	>18～64岁	208(28.03)	1 614(40.75)	575(44.68)
	≥65岁	108(14.56)	524(13.23)	244(18.96)
	不清楚	409(55.12)	1 678(42.35)	412(32.01)
报告者	医师	154(20.75)	713(18.00)	107(8.31)
	药师	201(27.09)	293(7.40)	274(21.29)
	其他健康专家	57(7.68)	1 411(35.62)	495(38.46)
	律师	0(0)	10(0.25)	0(0)
	患者	175(23.58)	1 035(26.13)	231(17.95)
	健康专家	17(2.29)	467(11.79)	170(13.21)
	不清楚	138(18.60)	23(0.58)	10(0.78)
报告国家/地区	美国	681(91.78)	2 111(53.29)	706(54.86)
	加拿大	6(0.81)	965(24.36)	280(21.76)
	阿尔及利亚	1(0.13)	152(3.84)	127(9.87)
	美国本土外小岛屿	1(0.13)	136(3.43)	73(5.67)
	不确定	53(7.14)	101(2.55)	11(0.85)
ADR报告年份	2016年	83(11.19)	451(11.39)	251(19.50)
	2017年	23(3.10)	663(16.74)	192(14.92)
	2018年	213(28.71)	841(21.23)	210(16.32)
	2019年	210(28.30)	1 003(25.32)	334(25.95)
	2020年	156(21.02)	840(21.21)	227(17.64)
	2021年	57(7.68)	163(4.12)	73(5.67)

表2 3种静脉铁剂相关ADE报告患者结局信息[例(%)]

Tab. 2 Outcome information of three intravenous iron-related ADE reports [case (%)]

结局	纳米氧化铁（n=742）	羧基麦芽糖铁（n=3 961）	蔗糖铁（n=1 287）
死亡	25(3.37)	95(3.24)	56(4.35)
危及生命	48(6.47)	204(5.15)	110(8.55)
住院或延长住院	78(10.51)	757(19.11)	299(23.23)
功能丧失	2(0.27)	158(3.99)	14(1.09)
出生缺陷	1(0.13)	14(0.35)	2(0.16)
需干预防止永久性损伤	4(0.54)	3(0.08)	9(0.70)
其他严重医疗事件	210(28.30)	1 702(42.97)	506(39.32)
不清楚	374(50.40)	1 028(25.95)	291(22.61)

按发生频次排序可见，纳米氧化铁常见ADE主要为呼吸困难、潮红及恶心不适等过敏反应症状；而蔗糖铁与羧基麦芽糖铁除呼吸困难与恶心外还有荨麻疹、瘙痒症等皮肤及皮下组织疾病；羧基麦芽糖铁主要为低磷酸血症。

将检出信号的PT与3种静脉铁剂相应的原研药药品说明书对比，结果显示有新的ADR出现，蔗糖铁按信号强度计中的PT几乎均未纳入药品说明书。

2.3 3种静脉铁剂ADR信号数及报告数

结果见图2（以羧基麦芽糖铁ADE信号数由少到多排列）、图3（以羧基麦芽糖铁ADE报告数由少到多排列），3种静脉铁剂的ADR信号累及26个器官/系统[除良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）外]，其中羧基麦芽糖铁累及除肝胆系统外的25个，而蔗糖铁和纳米氧化铁则仅累及19个和14个；蔗糖铁与纳米氧化铁涉及“全身性疾病及给药部位各种反应”的ADR信号数最多，而羧基麦芽糖铁累及皮肤及皮下组织的ADR信号数最多。可见，3种静脉铁剂的ADR报告中，蔗糖铁与羧基麦芽糖铁的主要ADE信号涉及器官/系统基本一致，而纳米氧化铁则有所不同。

3 讨论

3.1 ADE发生的人群特点

本研究中从FAERS数据库中纳入5种静脉铁剂的ADE报告，但仅展现了其中3种。年龄与性别存在一定量的未知信息，可能对ADE情况分析造成干扰。除未知

表3 纳米氧化铁ADE信号强度与报告数居前20的信号

Tab. 3 Top 20 signals of ADE caused by ferumoxytol in terms of signal strength and reports number

PT(按信号强度计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)	PT(按发生频次计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)
*费什贝恩反应	5	12 257.19(3 284.86,45 736.71)	呼吸困难	187	12.17(10.31,14.36)
输液部位变色	16	554.92(3 333.66,922.91)	潮红	104	43.36(35.23,53.36)
*给药部位褪色	3	425.18(133.53,1 353.84)	背痛	91	12.51(10.05,15.58)
*输液部位渗出	39	165.96(119.92,229.67)	恶心	89	3.55(2.84,4.43)
*外渗	21	152.50(98.50,236.10)	*胸部不适	75	24.64(19.40,31.29)
脉搏消失	11	92.30(50.75,167.87)	超敏反应	73	11.23(8.82,14.30)
铁超负荷	4	106.15(39.52,285.07)	速发严重过敏反应	72	45.30(35.51,57.79)
速发严重过敏反应	72	45.30(35.51,57.79)	头晕	62	3.85(2.97,4.99)
潮红	104	43.36(35.23,53.36)	*输液相关反应	60	35.21(27.03,45.86)
*输液相关反应	60	35.21(27.03,45.86)	低血压	59	9.13(6.99,11.91)
刺激反应消失	28	36.34(24.89,53.04)	胸痛	52	9.61(7.25,12.74)
*胸部不适	75	24.64(19.40,31.29)	瘙痒症	48	3.85(2.88,5.16)
*输液部位青肿	3	53.24(17.08,165.97)	*输液部位渗出	39	165.96(119.92,229.67)
*咽喉缩紧感	18	21.09(13.21,33.68)	*多汗	39	9.34(6.76,12.90)
呼吸困难	187	12.17(10.31,14.36)	*红斑	35	3.97(2.83,5.57)
背痛	91	12.51(10.05,15.58)	呕吐	33	2.16(1.52,3.06)
类速发严重过敏反应	3	28.70(9.22,89.35)	刺激反应消失	28	36.34(24.89,53.04)
超敏反应	73	11.23(8.82,14.30)	意识丧失	27	6.70(4.56,9.84)
发热感	21	12.14(7.87,18.75)	腹痛	25	3.30(2.21,4.92)
*血氧饱和度降低	22	12.01(7.85,18.35)	高血压	23	3.43(2.26,5.19)

注:*表示未在药品说明书中出现的新的PT。表4、表5同。

Note:* indicates that the new PT is not recorded in the drug package insert (for Tab. 3 - 5).

表4 羧基麦芽糖铁ADE信号强度与报告数居前20的信号

Tab. 4 Top 20 signals of ADE caused by ferric carboxymaltose in terms of signal strength and reports number

PT(按信号强度计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)	PT(按发生频次计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)
*成纤维细胞生长因子23增加	10	2 031.44(825.02,5 002.04)	恶心	444	3.29(2.98,3.63)
*费什贝恩反应	4	1 460.42(392.02,5 440.68)	*呼吸困难	360	3.61(3.24,4.03)
*高磷酸盐尿	10	571.34(280.68,1 162.99)	低磷酸血症	328	324.05(287.08,365.79)
输液部位变色	56	419.38(313.25,561.47)	瘙痒症	302	4.61(4.10,5.18)
低磷酸血症	328	324.05(287.08,365.79)	荨麻疹	275	9.55(8.45,10.80)
血磷降低	137	259.80(216.70,311.47)	头痛	270	2.27(2.00,2.56)
含铁血黄素染色	3	684.40(181.50,2 580.75)	头晕	238	2.70(2.37,3.08)
低磷血症性骨软化症	16	259.26(153.45,438.04)	皮疹	202	2.37(2.06,2.74)
*尿磷增加	6	288.39(121.84,682.58)	呕吐	199	2.45(2.13,2.83)
*血1,25-二羟胆钙化醇降低	3	248.87(74.46,831.84)	潮红	172	12.10(10.38,14.10)
*低磷酸酯酶症	3	248.87(74.46,831.84)	发热	165	2.75(2.36,3.22)
*骨软化	33	86.20(60.71,122.38)	*孕产妇在妊娠过程中的暴露	161	9.88(8.44,11.58)
*外渗	54	74.11(56.36,97.45)	*胸痛	153	5.13(4.36,6.03)
输液部位血肿	4	130.39(47.26,359.76)	背痛	147	3.45(2.93,4.07)
输液部位渗出	72	56.13(44.30,71.10)	血磷降低	137	259.80(216.70,311.47)
血清铁蛋白异常	5	88.64(36.11,217.60)	胸部不适	134	7.68(6.46,9.13)
血清铁蛋白升高	43	46.22(34.09,62.65)	*肌痛	131	4.26(3.58,5.07)
铁超负荷	11	55.57(30.48,101.32)	*焦虑	130	2.47(2.07,2.94)
*子宫张力过高	3	91.25(28.61,291.08)	心动过速	128	8.40(7.04,10.02)
*疑似产品质量问题	13	44.62(25.72,77.43)	低血压	117	3.22(2.68,3.87)

表 5 蔗糖铁 ADE 信号强度与报告数居前 20 的信号

Tab. 5 Top 20 signals of ADE caused by iron sucrose in terms of signal strength and reports number

PT(按信号强度计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)	PT(按发生频次计)	报告数(例)	*ROR*(95%*CI*)
*血管穿刺部位炎症	4	2 816.179(846.94,9 364.01)	呼吸困难	112	3.44(2.83,4.18)
*外渗	61	268.27(206.30,348.84)	恶心	112	2.48(2.04,3.01)
*输液部位静脉炎	4	500.65(179.79,1 394.09)	*荨麻疹	88	9.37(7.54,11.64)
*胎动障碍	3	582.20(177.13,1 913.65)	瘙痒症	87	4.04(3.25,5.02)
*给药部位褪色	5	420.65(169.27,1 045.34)	呕吐	77	2.95(2.34,3.71)
*浅表性血栓性静脉炎	21	139.69(90.29,216.12)	低血压	76	6.63(5.26,8.36)
*输液部位变色	7	133.50(62.97,283.06)	外周肿胀	76	6.54(5.19,8.25)
*输液部位青肿	8	82.78(41.10,166.72)	头晕	73	2.54(2.01,3.22)
*血清铁蛋白降低	8	80.56(40.01,162.24)	*难受	65	2.15(1.67,2.75)
*非急性叶啉病	3	111.81(35.61,351.04)	*外渗	61	268.27(206.30,348.84)
输液部位疼痛	30	43.14(29.99,62.04)	药物性超敏反应	61	3.49(2.70,4.51)
*复苏	5	68.74(28.41,166.31)	超敏反应	52	4.33(3.28,5.72)
*静脉炎	12	45.21(25.55,80.00)	背痛	48	3.47(2.60,4.62)
*肠梗死	3	75.37(24.09,235.78)	发热	47	2.40(1.79,3.21)
*单纯红细胞再生障碍性贫血	7	48.25(22.88,101.73)	*输液相关反应	46	14.82(11.04,19.90)
*血铁升高	6	50.51(22.57,113.05)	*妊娠过程中暴露	46	10.70(7.97,14.37)
*血栓性静脉炎	8	43.45(21.63,87.31)	异常感觉	42	4.64(3.41,6.31)
*输液部位水肿	3	61.39(19.65,191.79)	*烧灼感	40	9.73(7.10,13.33)
*血色素沉着症	3	59.45(19.03,185.67)	*寒战	40	6.34(4.63,8.69)
*输液部位肿胀	11	33.63(18.54,60.98)	胸痛	39	3.98(2.90,5.48)

信息外，对于 3 种静脉铁剂，女性上报 ADE 占比均更大，但目前还没有研究性别对静脉铁剂 ADR 影响的相关文献，考虑可能为女性 IDA 发病率高于男性所致[9]，仍需进一步证实。值得注意的是，本研究中年龄 18～64 岁患者较多，其次为 65 岁以上患者，18 岁以下的最少，与 IDA 多发于婴幼儿与妇女的特征不同[10]，考虑可能为临床对婴幼儿与老年人大多慎用静脉铁剂或增强护理与监测而使 ADE 较少，但仍需进一步研究。此外，静脉铁剂的 ADR 报告国家主要集中在美国、中国、加拿大、澳大利亚、法国、英国等国家。

本研究中虽存在数据库中患者人口学信息不全等问题，导致最终得出的 ADR 发生情况在人群中的差异具有一定的不确定性，但大样本弥补了这一不足，结果仍值得参考。ADR 发生的年龄和性别差异仍有待进一步研究。

3.2 静脉铁剂 ADE 累及器官 / 系统特点

静脉铁剂作为新型铁剂，较口服铁制剂具有吸收快、疗效好、ADE 更少等优点。王方海等[11]表示羧基麦芽糖铁与纳米氧化铁等较新型的静脉铁剂具有更好的安全性、ADE 发生率更低。

3 种静脉铁剂药品说明书中提及的 ADR，如过敏反应、荨麻疹、输液部位变色、头晕、呕吐、低磷酸血症等，均为有信号的 ADR，说明了该研究方法具有一定的可靠性。ADE 信号筛选后发现，羧基麦芽糖铁 ADE 累及器官 / 系统数量最多，其次为蔗糖铁，而纳米氧化铁为三者中累及器官 / 系统最少的静脉铁剂。这提示在使用羧基麦芽糖铁和蔗糖铁时应全面监测其各器官系统 ADE 发生的情况，关注患者的用药状态，及时采取相应措施，相较而言，纳米氧化铁累及器官 / 系统较少且报告数也更少，相较前二者更安全，但使用时也应当密切监测以免出现累及新器官 / 系统 ADR。

本研究结果发现，使用静脉铁剂后发生的 ADE 中，3 种静脉铁剂累及器官 / 系统有所差异，除引起共同的全身性疾病及给药部位各种反应外，蔗糖铁与羧基麦芽糖铁 ADE 主要集中在皮肤及皮下组织类疾病与各类神经系统疾病；而纳米氧化铁则主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病与血管与淋巴管类疾病。纳米氧化铁与另外 2 种静脉铁剂明显不同，考虑可能因为蔗糖铁与羧基麦芽糖铁的铁核类型均为羟基氧化铁，故具有一定的相似性，而纳米氧化铁的铁核为四氧化三铁，且使用了纳米材料[1]，故 ADE 累及器官 / 系统情况差别较大，在临床使用时可充分考虑三者的差异性而个体化选择用药。同时，各静脉铁剂引起的全身性疾病及给药部位各种反应均较多，可能与其给药途径为静脉注射有关，但仍需进行相关研究验证。

本研究中也发现不同静脉铁剂在临床应用时出现

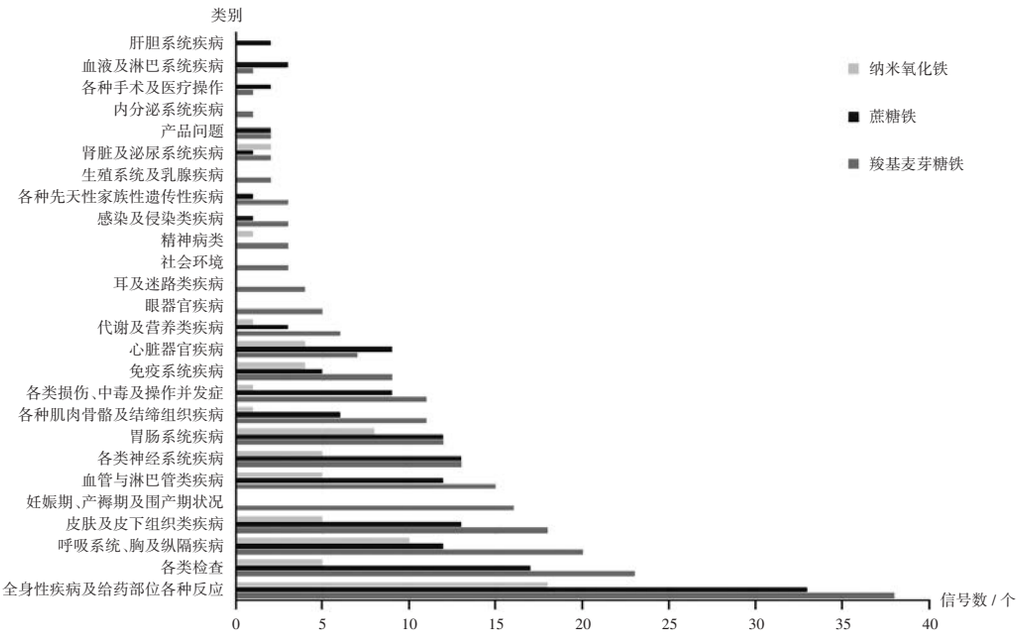


图 2　3 种静脉铁剂累及器官 / 系统 ADE 信号数比较

Fig. 2　Comparison of ADE signals involved in organs / systems among three intravenous iron agents

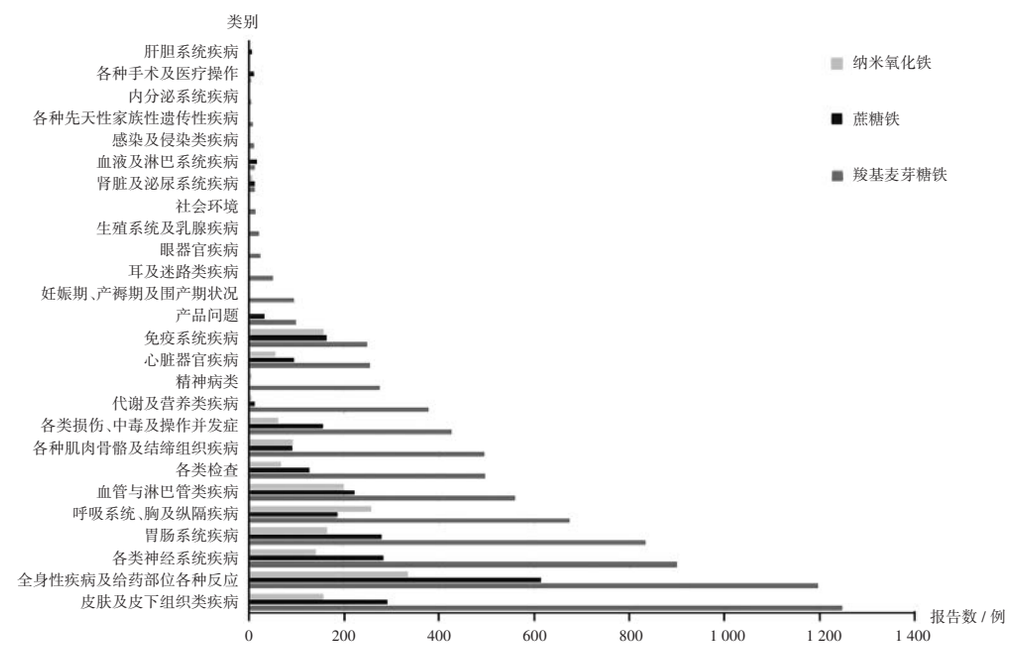


图 3　3 种静脉铁剂累及器官 / 系统 ADE 报告数比较

Fig. 3　Comparison of ADE reports involved in organs / systems among three intravenous iron agents

的 ADR 与药品说明书中存在一定差异。首先 3 种静脉铁剂原研药说明书中常见 ADR 均包含过敏反应，静脉铁剂使用指南中也主要提及过敏反应[2]。而本研究中发现过敏反应主要存在于纳米氧化铁 ADR 中，其与过敏反应的关联强度大于其余 2 种静脉铁剂。羧基麦芽糖铁 ADR 低磷血症在说明书及相关报道中均有提及，从结果中发现其低磷血症发生率明显高于其他静脉铁剂[12]，目前其机制尚未明确，但有学者提出可能为红细胞生成效应[13]、碳水化合物效应[14]、静脉铁剂的肾脏毒性[15]、成纤维细胞生长因子介导[16]等机制导致；蔗糖铁关联度高的 ADE 信号如血管穿刺部位炎症、输液部位静脉炎、浅表性血栓性静脉炎等在药品说明书中几乎未被提及。

本研究中检出具有一定信号数量的 ADR，覆盖药品说明书中 ADR 涉及的器官 / 系统，检出新累及器官 / 系统 ADR 可为药品说明书中 ADE 的完善提供参考。

3.3　静脉铁剂 ADR 与药物相互作用的关系

值得注意的是，本研究中并未研究静脉铁剂与其他药物的相互作用情况，无法确定 ADE 是否与药物联用有关。如本研究中 3 种静脉铁剂按发生频次计出现的 ADR 中均有低血压，而根据《静脉铁剂应用中国专家共

识(2019年版)》[2]可知,对于有哮喘、炎性风湿性疾病或多种药物过敏史的患者,一般在输注铁剂前只给予糖皮质激素,若在用药前预防性使用苯海拉明可引起低血压等ADR发生。因此,当患者需要联合用药时,应提前了解药物相互作用,并采取适当措施。

3.4 常见 ADR 与静脉铁剂的关联性对比

静脉铁剂常见的ADR如过敏反应、输注部位反应、荨麻疹、皮疹、瘙痒、头晕等均在本研究中被检测到。研究显示,*ROR* 值和 *PRR* 值越大,信号越强,即目标药物与目标ADE的关联性越强[17]。因此,分析ADR与药物的关联强度,可帮助临床药物选择以及方案制订。

输注部位反应方面,相较于纳米氧化铁与蔗糖铁,羧基麦芽糖铁的相关ADR明显较少,提示临床可选择羧基麦芽糖铁以减少输注部位出现的ADE。

血液系统方面,羧基麦芽糖铁与体内磷元素改变关联性较强,目前有研究表明,不同类型静脉铁剂低磷血症的发生率存在差异,羧基麦芽糖铁为2.5%~86.0%,异麦芽糖酐铁为0~19.5%,蔗糖铁约为0.8%~22.0%[12],但目前对其发生机制尚无明确定论。故对治疗前存在低磷血症的患者,应尽量避免使用羧基麦芽糖铁;而对存在维生素D缺乏的患者,建议先补充维生素D,再行静脉铁剂治疗,若患者出现低磷血症,应停用铁剂或在密切监测血磷的情况下更换发生低磷血症风险小的静脉铁剂。

纳米氧化铁与速发严重过敏反应、超敏反应和呼吸困难的关联强度远大于另两种药物,表现为潮红及恶心不适等症状,在其ADE中发生频次较高。在静脉铁剂相关指南中提及,静脉铁剂所致严重过敏反应极其罕见[2],AVNI等[18]的系统性评价结果亦显示静脉铁剂未导致严重ADE风险的增加,但在本研究中,纳米氧化铁与速发严重过敏反应、类速发严重过敏反应关联强度均排前20,且超敏反应与速发严重过敏反应的发生频次亦排前10,说明纳米氧化铁所致严重过敏反应仍需引起重视并进一步研究,在临床应用时应当密切监测。

整体而言,相较于其余2种静脉铁剂,纳米氧化铁ADE累及的器官组织更少、发生的信号强度和频次均更低,其安全性相对更高,但在临床制订给药方案时仍应根据患者自身情况慎重选用。

3.5 本研究的局限

FAERS数据库中ADR报告主要来源于美国,报告国家亦以美国居多,分析结果更适用于美国的静脉铁剂临床应用,且由于存在人种、地域等差异,其结果应用于我国时可能存在一定偏差。FAERS数据库是用于收集自发呈报ADR的数据库,实际收集到的ADR报告可能不全,有漏报、误报的可能性,且不能确保呈报的ADR和药品之间的因果关系。一般而言,药物ADR的检索时间范围至少需5年且数据须充足,否则部分药物可能由于报告数量过少无法印证其普遍性,如本次选择的异麦芽糖铁与低分子右旋糖酐铁均由于数据不足而无法进行ADR数据分析。尽管本研究对术语进行了标准化,也不能完全排除由于数据的模糊、不规范引起的分析偏差。

3.6 展望

本研究基于FAERS数据库2016年至2021年的ADE报告挖掘静脉铁剂的ADE信号。结果显示,蔗糖铁、羧基麦芽糖铁与纳米氧化铁发生ADR累及器官/系统具有差异性,数量也明显不同。对获得的数据进行全面分析比较,可为临床药物选择提供帮助。对于无基础疾病患者可首选引发ADE最少的纳米氧化铁进行治疗,但在治疗过程中仍需监测其过敏反应等ADR发生情况;对于怀疑易发生过敏的患者,应尽量避免采用纳米氧化铁;对于具有慢性基础疾病、代谢性碱中毒等易引发低磷血症因素的患者,应避免使用羧基麦芽糖铁;蔗糖铁则主要与输液部位炎症关联性强,整体ADR发生率较高,应谨慎使用;三者ADE均与输注部位关联性较强,故在临床用药过程中,需密切监测其输注部位是否异常,并根据其余ADE提供用药与监测参考,以期促进临床合理用药。

根据研究发现的ADE情况可进一步确定铁剂未来研发方向。如纳米氧化铁ADE累及器官/系统明显少于其余2种静脉铁剂,虽然纳米氧化铁与过敏反应关联性较强,但其总ADE数量更少,可能因为其上市较晚,使用较少,也可能由于其安全性更高,具体原因应进一步研究,同时应研究改善其引起严重超敏反应的因素,以拓宽其应用范围。羧基麦芽糖铁与低磷血症等疾病关联性强且其余两种药物未引发该ADE,应进一步研究其导致低磷血症的致病机制,并基于机制进行结构改造优化减少其发生率。

参考文献

[1] 王方海,赵 维,陈建芳,等. 补铁剂研究进展[J]. 药学进展,2016,40(9):680-688.
[2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)[J]. 中华血液学杂志,2019,40(5):358-362.
[3] 包 旭. 美国OpenFDA公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师,2015(10):18-22.
[4] 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.
[5] 任经天,王胜锋,侯永芳,等. 常用药品不良反应信号检测方法比较研究[J]. 中国药物警戒,2011,8(6):356-359.
[6] 代 菲,陈盛新,舒丽芯,等. 5种信号挖掘方法在药物不良