

## 基于FAERS数据库的低分子肝素类药物不良事件信号挖掘

李笠<sup>1</sup>, 李轶凡<sup>2</sup>, 王丽萍<sup>3\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 医院办公室, 2. 药事部, 北京 100026; 3. 内蒙古自治区肿瘤医院 肾内科, 呼和浩特 010020

**【摘要】目的** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库,挖掘低分子肝素类药物上市后安全警戒信号,探讨其潜在的不良事件,为临床安全用药提供参考。**方法** 检索FAERS数据库中低分子肝素类药物的不良事件报告,检索时间为从2014年1月1日至2021年9月30日。利用国际医学用语词典(MedDRA)术语集进行汉化及系统归类,采用比例失衡分析法中的报告比值比法(ROR)检测低分子肝素类药物不良事件信号。**结果** 达肝素共检测出566个信号,9532例不良事件;依诺肝素共检测出1308个信号,52 527例不良事件;那曲肝素共检测出157个信号,1144例不良事件;亭扎肝素共检测出371个信号,5233例不良事件。累及全身性疾病及给药部位各种反应例数在不良事件总例数中占比依次为,那曲肝素(10.23%)>达肝素(10.08%)>亭扎肝素(8.54%)>依诺肝素(7.82%);累及血管与淋巴管类疾病例数在不良事件总例数中占比依次为,依诺肝素(11.73%)>亭扎肝素(9.25%)>达肝素(8.69%)>那曲肝素(6.21%);累及血液及淋巴系统疾病例数在不良事件总例数中占比依次为,亭扎肝素(13.17%)>依诺肝素(9.95%)>达肝素(7.92%)>那曲肝素(5.94%)。不同低分子肝素类药物的不良事件累及系统存在差异。检测出药品说明书中未提及的胃肠系统疾病、妊娠期/产褥期及围产期状况、代谢及营养类疾病不良事件信号。**结论** 不同低分子肝素类药物间不良事件累及系统和信号强度均存在一定差异性,临床医师可根据患者情况选择不良事件发生率低的药物。低分子肝素类药物相关的妊娠期、产褥期及围产期状况如产后出血,胃肠系统疾病如腹腔血肿等药品说明书中未提及的不良事件有待进一步研究。

**【关键词】** 低分子肝素;不良事件;FAERS数据库;数据挖掘

**【中图分类号】** R973.2;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)05-0043-07

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.009

### Adverse event signal mining of low molecular weight heparin based on FAERS database

LI Li<sup>1</sup>, LI Yi-fan<sup>2</sup>, WANG Li-ping<sup>3\*</sup>

1. Department of Hospital Office, 2. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 3. Department of Nephrology, Inner Mongolia Cancer Hospital, Huhehaote 010020, China

**【Abstract】Objective** To analyze the post-marketing safety warning signals of low molecular weight heparin drugs (LMWHs), using the database of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). To explore its potential adverse reactions signals and provide reference for clinical safe drug use. **Methods** We retrieved the data from January 1, 2014 to September 30, 2021 in FAERS database for data mining analysis, and used Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) term set for sinicization and systematic classification. We performed disproportionality analysis to calculate reported odds ratio (ROR) for signal detection. **Results** Dalteparin reported 9532 adverse events and detected 566 signals; Enoxaparin reported 52 527 cases and detected 1308 signals; Nadroparin reported 1144 cases and detected 157 signals; Tinzaparin reported 5233 cases and detected 371 signals. System organs were mainly involved in general disorders and administration site condi-

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助(ZYLX202119)

\*通信作者:王丽萍,大学本科,主任医师,研究方向:血液透析。E-mail:969314109@qq.com

tions, Nadroparin (10.23%)>Dalteparin (10.08%)>Tinzaparin (8.54%)>Enoxaparin (7.82%); Vascular disorders, Enoxaparin (11.73%)>Tinzaparin (9.25%)>Dalteparin (8.69%)>Nadroparin (6.21%); Blood and lymphatic system disorders, Tinzaparin (13.17%)>Enoxaparin (9.95%)>Dalteparin (7.92%)>Nadroparin (5.94%). There are differences in the adverse drug events and systems involved of LMWHs. The risk signals of gastrointestinal disorders, pregnancy, puerperium and perinatal conditions, and metabolism and nutrition were not mentioned in the drug label. **Conclusion** There are differences in adverse events, organs involved and signal intensity of LMWHs. Clinicians can choose drugs with relatively low incidence of organ involved adverse events according to the patient's condition. Pregnancy, puerperium and perinatal conditions related to LMWHs, such as postpartum hemorrhage, gastroenteric disorders, such as abdominal hematoma, and other adverse events not mentioned in the manual need to be further studied.

**【Key words】** low molecular weight heparin; adverse drug event; FDA adverse event reporting system; data mining

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是通过用不同的化学或酶促方法裂解肝素获得<sup>[1]</sup>。LMWH主要用于预防血栓、治疗深静脉血栓、肺栓塞及心肌梗塞<sup>[2-3]</sup>。与肝素相比,LMWH对凝血酶活性的抑制作用较小,具有与血浆蛋白结合率低、生物利用度高、半衰期长、皮下注射吸收好、长期使用骨质疏松症的发生风险较小、临床使用无需抗凝监测等优点<sup>[4]</sup>,临床应用广泛,且用量呈逐年上升趋势。与此同时有研究表明,LMWH用药不合理率高达80.04%<sup>[5]</sup>,美国安全用药规范研究院(Institute for Safe Medication Practices, ISMP)将LMWH定为高警示药物,使用不当将给患者带来严重危害,故通过数据挖掘了解LMWH上市后安全警戒信号,减少药物导致的不良事件(adverse drug event, ADE),是目前临床安全用药急需解决的问题。本文旨在挖掘FAERS数据库中LMWH上市后安全警戒信号,探讨其潜在的ADE,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索方法

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的LMWH包括贝米肝素、舍托肝素、达肝素、依诺肝素、那曲肝素、帕肝素、瑞维肝素、亭扎肝素8种,确定检索词为“Bemiparin、Certoparin、Dalteparin、Enoxaparin、Nadroparin、Parnaparin、Reviparin、Tinzaparin”。应用OpenVigil 2.1查询FAERS数据库,搜索上述药物的ADE报告信息<sup>[6]</sup>,检索时间为2014年1月1日至2021年9月30日。

ADE根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中的首选

术语(preferred term, PT)编码<sup>[7]</sup>。应用MedDRA 24.0将需要汉化的PT英文名导入,输出系统器官分类(system organ class, SOC)中英文映射表,本文中SOC和PT的中英文表达均按照该映射表。

### 1.2 数据处理与分析

比例失衡分析法(disproportionality analyses, DPA)是目前FAERS数据库广泛应用的ADE信号检测方法<sup>[8-9]</sup>。当目标ADE出现频率高于整个数据库的背景频率的判断标准,则出现信号,信号值越强可以认为目标药物与目标ADE的相关性越大<sup>[10]</sup>。

ADE信号检测采用DPA中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)<sup>[11]</sup>,计算公式为:
$$\frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}; 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$
(a表示目标药物目标ADE报告数,b表示目标药物其他ADE报告数,c表示其他药物目标ADE报告数,d表示其他药物其他ADE报告数)。信号判断标准为 $a \geq 3$ ;ROR法双侧检验95%CI下线>1。统计分析采用Microsoft Excel 2016软件完成。

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告基本信息

2014年1月1日至2021年9月30日共收录ADE报告10 608 503份,删除重复报告后,共获得首要怀疑药物为LMWH的报告共40 720份。首要怀疑药物为达肝素的ADE共计4688份,其中男性、女性、性别未知分别为30.76%、33.60%、35.64%,患者年龄中位数为66岁;依诺肝素的ADE共计32 095份,其中男性、女性、性别未知分别为33.84%、37.36%、

28.80%,患者年龄中位数为64岁;那曲肝素的ADE共计489份,其中男性、女性、性别未知分别为30.27%、42.94%、26.79%,患者年龄中位数为63岁;亭扎肝素的ADE共计3021份,其中男性、女性、性别未知分别为29.63%、34.62%、35.75%,无患者年龄相关信息。由于贝米肝素ADE共计235份、舍托肝素共计182份、帕肝素共计8份和瑞维肝素共计2份数据较少,且分布系统广泛,各系统涉及病例数很少,不具有明显大数据特征,故下面分析中未纳入。

## 2.2 不良事件风险信号分析结果

对4种LMWH的ADE信号进行统计,使用Med-DRA对风险信号的SOC进行分类,排除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作和社会环境等与药物无关的信号,最终获得有效信号PT

和SOC。达肝素累及23个SOC分类,共566个信号,9532例ADE,ADE占比前3位SOC为各类检查如实验室检查指标异常、全身性疾病及给药部位各种反应和呼吸系统、胸及纵隔疾病。依诺肝素累及23个SOC分类,共1308个信号,52527例ADE,ADE占比前3位SOC为各类检查如实验室检查指标异常、血管与淋巴管疾病和血液及淋巴系统疾病。那曲肝素累及20个SOC分类,共157个信号,1144例ADE,ADE占比前3位SOC为神经系统疾病、感染及感染类疾病和全身性疾病及给药部位各种反应。亭扎肝素累及23个SOC分类,共371个信号,5233例ADE,ADE占比前3位SOC为血液及淋巴系统疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病和血管与淋巴管疾病。不同LMWH的ADE累及系统器官存在差异。见表1。

表1 不良事件在不同低分子肝素类药物中的信号数及分布情况

SOC分类	达肝素		依诺肝素		那曲肝素		亭扎肝素	
	信号数	不良事件例数 (%)	信号数	不良事件例数 (%)	信号数	不良事件例数 (%)	信号数	不良事件例数 (%)
各类检查指标异常	77	1358(14.25)	179	6254(11.91)	9	57(4.98)	38	480(9.17)
胃肠系统疾病	49	775(8.13)	108	4330(8.24)	13	79(6.91)	33	316(6.04)
全身性疾病及给药部位各种反应	46	961(10.08)	69	4109(7.82)	11	117(10.23)	17	447(8.54)
感染及感染类疾病	39	693(7.27)	104	2119(4.03)	18	132(11.54)	34	288(5.50)
神经系统疾病	38	487(5.11)	126	3676(7.00)	21	153(13.37)	26	230(4.40)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	36	912(9.57)	68	4484(8.54)	10	76(6.64)	24	507(9.69)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	35	312(3.27)	53	655(1.25)	2	13(1.14)	19	155(2.96)
心脏疾病	32	405(4.25)	70	3300(6.28)	7	30(2.62)	13	155(2.96)
血管与淋巴管疾病	32	828(8.69)	73	6164(11.73)	8	71(6.21)	28	484(9.25)
皮肤及皮下组织疾病	28	314(3.29)	48	1687(3.21)	8	37(3.23)	18	168(3.21)
代谢及营养类疾病	22	424(4.45)	40	1934(3.68)	13	90(7.87)	16	284(5.43)
血液及淋巴系统疾病	22	755(7.92)	63	5228(9.95)	6	68(5.94)	24	689(13.17)
肌肉骨骼及结缔组织疾病	20	155(1.63)	41	807(1.54)	6	44(3.85)	9	91(1.74)
妊娠期、产褥期及围产期状况	20	232(2.43)	51	2038(3.88)	11	73(6.38)	22	242(4.62)
先天性家族性遗传性疾病	19	208(2.18)	63	827(1.57)	-	-	4	30(0.57)
肾脏及泌尿系统疾病	14	293(3.07)	40	2331(4.44)	3	31(2.71)	10	254(4.85)
肝胆系统疾病	11	117(1.23)	29	1136(2.16)	2	6(0.52)	15	229(4.38)
免疫系统疾病	6	29(0.30)	11	103(0.20)	1	3(0.26)	3	9(0.17)
精神系统疾病	5	158(1.66)	21	766(1.46)	6	53(4.63)	8	110(2.10)
内分泌系统疾病	5	36(0.38)	9	116(0.22)	1	7(0.61)	3	20(0.38)
生殖系统及乳腺疾病	4	20(0.21)	19	187(0.36)	-	-	3	10(0.19)
耳及迷路类疾病	3	42(0.44)	2	15(0.03)	-	-	1	7(0.13)
眼部疾病	3	18(0.19)	21	261(0.50)	1	4(0.35)	3	28(0.54)
合计	566	9532(100.0)	1308	52527(100.0)	157	1144(100.0)	371	5233(100.0)

注:SOS表示累及系统器官分类;-表示无数据

2.3 不同低分子肝素类药物风险信号强度前20位的不良事件

达肝素发生率最高的10个PT为:肺栓塞、药物相互作用、发热、贫血、感染性肺炎、血小板减少症、血红蛋白降低、腹痛、脱水、低血压。依诺肝素发生频率最高的10个PT为:肺栓塞、贫血、出血、血小板减少症、低血压、药物相互作用、妊娠过程中暴露、血红蛋白降低、血肿、胃肠出血。那曲肝素发生频率最高的10个PT为:妊娠过程中药物暴露、脓毒症、跌倒、药物相互作用、低钠血症、嗜睡、早产儿、全血细胞减少症、肾衰、血肿。亭扎肝素发生频率最高的10个PT为:肺栓塞、妊娠期药物暴露、贫血、血小板减少症、急性肾损伤、中性粒细胞减少症、发热、肝细胞损伤、肝素诱导性血小板减少症、药物相互作用。并以PT的ROR值

进行排序,选取强度排序前20位的ADE。见表2。

3 讨论

3.1 低分子肝素类药物不良事件累及系统器官和关联性特点

LMWH对Xa因子的抑制活性比凝血酶强,与细胞和蛋白质的结合比肝素低。因此,LMWH具有更可预测的药物代谢动力学和药效学特性,比肝素具有更长的半衰期<sup>[12]</sup>。不同LMWH的ADE累及系统存在差异,在使用过程中如患者合并有该系统疾病应考虑更换ADE较少发生的药物。例如对于合并胃肠系统疾病,可考虑选择ADE累及胃肠系统报告更少的那曲肝素进行治疗。

表2 低分子肝素类药物风险信号强度前20位的不良事件

不良事件	达肝素		不良事件	依诺肝素	
	不良事件 报告数	ROR(95%CI)		不良事件 报告数	ROR(95%CI)
转移性直肠乙状结肠癌	3	970.01(250.75 ~ 3752.35)	Xa因子活性增高	3	988.70(102.84 ~ 9505.5)
肥大性骨关节病	7	417.29(186.25 ~ 934.91)	带状疱疹脑膜神经根炎	4	659.15(120.72 ~ 3598.95)
颈静脉压降低	3	357.37(105.72 ~ 1208.07)	颈部水囊瘤	9	593.33(198.83 ~ 1770.54)
本周蛋白尿	5	314.49(123.36 ~ 801.77)	寇伦氏征象	11	453.27(182.3 ~ 1126.96)
淋巴结钙化	9	287.27(143.5 ~ 575.09)	无晶状体	13	329.67(152.82 ~ 711.19)
葡萄球菌性烫伤样皮肤	11	239.80(128.73 ~ 446.7)	肺低灌注	4	329.58(82.42 ~ 1317.88)
综合征			硬脊膜外出血	26	295.68(174.13 ~ 502.08)
末梢神经局部麻痹	3	226.34(69.05 ~ 741.89)	体感诱发电位异常	11	213.30(99.9 ~ 455.42)
股动脉栓塞	3	212.19(64.95 ~ 693.18)	肝素诱导血小板减少试	17	175.16(97.26 ~ 315.46)
心动过速诱发的心肌病	4	153.48(55.73 ~ 422.69)	验阳性		
化疗药水平升高	3	147.61(45.89 ~ 474.78)	肢体不等长	13	171.43(87.7 ~ 335.11)
子宫过度刺激	3	135.80(42.34 ~ 435.55)	抗凝血因子X抗体阳性	5	164.79(56.32 ~ 482.16)
腹腔血肿	7	127.88(59.69 ~ 273.98)	脊柱血肿	38	162.82(110.38 ~ 240.17)
叶酸缺乏性贫血	3	125.74(39.3 ~ 402.3)	大疱性出血性皮肤病	6	152.12(57.82 ~ 400.25)
急性心肌病	4	101.75(37.35 ~ 277.18)	糖尿病性大疱病	8	131.85(58.07 ~ 299.36)
手术出血	15	99.52(59.3 ~ 167.04)	认知语言缺陷	4	131.83(41.34 ~ 420.36)
胸膜出血	4	95.32(35.04 ~ 259.32)	腹腔血肿	37	129.86(88.76 ~ 189.99)
食管肿块	4	91.47(33.65 ~ 248.64)	晚期流产	11	113.32(57.11 ~ 224.82)
小脑血肿	6	85.46(37.81 ~ 193.2)	抗X因子活性增加	6	109.87(43.61 ~ 276.79)
注射部位斑块	3	83.83(26.47 ~ 265.47)	腹壁血肿	230	105.44(90.86 ~ 122.35)
原发性血小板增多症	5	83.25(34.08 ~ 203.32)	纤维蛋白溶解升高	6	98.88(39.71 ~ 246.24)



续表2 低分子肝素类药物风险信号强度前20位的不良事件

不良事件	那曲肝素		不良事件	亭扎肝素	
	不良事件 报告数	ROR(95%CI)		不良事件 报告数	ROR(95%CI)
摩根菌感染	4	1066.93(389.55 ~ 2922.21)	卒中后癫痫发作	3	2108.45(503.65 ~ 8826.66)
肾栓塞	3	611.97(193.62 ~ 1934.27)	围产期出血	4	878.81(293.63 ~ 2630.22)
腹膜粘连	3	569.40(180.34 ~ 1797.76)	脑脊液白细胞计数减少	3	753.02(216.29 ~ 2621.67)
低氯血症	10	523.53(277.87 ~ 986.38)	大肠埃希菌性前列腺炎	3	753.02(216.29 ~ 2621.67)
病觉缺失	9	478.11(245.54 ~ 930.97)	外耳蜂窝织炎	3	206.71(64.48 ~ 662.67)
白质病变	8	454.71(224.51 ~ 920.95)	关节强直	11	181.96(99.16 ~ 333.9)
慢性疾病性贫血	10	413.15(219.62 ~ 777.25)	新生儿呼吸抑制	10	179.70(95.1 ~ 339.59)
视网膜脉络膜炎	4	395.87(146.68 ~ 1068.39)	惧畸障碍	11	177.78(96.91 ~ 326.13)
假单胞菌性肺炎	5	359.29(147.82 ~ 873.32)	先兆临产	9	128.82(66.17 ~ 250.77)
溶血、肝酶升高及血小板减少综合征	3	228.15(72.9 ~ 714.08)	高脂肪酶血症	6	126.38(55.93 ~ 285.57)
肢体动脉血栓形成	4	199.74(74.33 ~ 536.73)	软骨肉瘤	3	124.03(39.19 ~ 392.46)
肝性昏迷	4	181.13(67.43 ~ 486.52)	肺结节病	16	115.24(69.95 ~ 189.84)
精神运动性阻滞	10	164.27(87.62 ~ 307.97)	肌肉血肿	9	114.82(59.05 ~ 223.23)
操作后血肿	6	154.29(68.78 ~ 346.11)	快速性心律失常	3	112.15(35.51 ~ 354.22)
血小板增多症	11	143.83(78.97 ~ 261.97)	软组织肉瘤	5	111.28(45.65 ~ 271.25)
药物水平高于治疗量	9	138.68(71.58 ~ 268.72)	胎儿运动减少	11	110.73(60.7 ~ 202.02)
肛裂	10	127.04(67.79 ~ 238.05)	异常蛋白血症	5	110.58(45.37 ~ 269.52)
羊水过少	11	123.33(67.73 ~ 224.58)	产后出血	18	109.03(68.12 ~ 174.52)
产后出血	3	109.50(35.09 ~ 341.65)	胎盘或胎膜滞留	4	95.65(35.4 ~ 258.42)
类库欣综合征	7	105.36(49.87 ~ 222.59)	偏肺病毒感染	6	92.57(41.12 ~ 208.37)

注:ROR表示报告比值法

临床可根据ADE信号强度,评估药品使用的有效性和风险性,促进合理用药。研究结果显示,LMWH的风险信号涉及23个SOC分类,说明书中提及的ADE包括内分泌代谢系统、泌尿生殖系统、免疫系统、肝脏、血液、皮肤黏膜系统等在本次研究中均有信号检出,印证了本研究的可靠性。全身性疾病及给药部位各种反应在LMWH的ADE总例数中占比依次为:那曲肝素(10.23%)>达肝素(10.08%)>亭扎肝素(8.54%)>依诺肝素(7.82%)。与现有研究结论相同,全身性疾病及给药部位各种反应是目前研究众多且临床用药中最为关注的ADE。由于皮下注射LMWH后,LMWH从注射点向周围扩散,皮下注射点的局部

药物浓度较高,LMWH扩散过程中可能会导致部分毛细血管壁的完整性损坏,导致毛细血管破裂,使部分缺血性脑血管病患者发生皮下出血等<sup>[13]</sup>。皮肤病变发生率取决于给药途径,因此皮下注射给予LMWH具有较高的局部皮肤反应风险。1项前瞻性研究纳入了87例连续使用LMWH导致皮肤病变的患者,结果显示所有病变都由迟发型超敏反应所致,而不是微血管血栓形成所致<sup>[14]</sup>。现有文献中胃肠系统疾病ADE的案例报道较少,LMWH风险点主要为胃肠道出血,其中腹腔血肿的ROR值较高,虽然本研究未获得使用人群的数据无法计算ADE发生率,数据挖掘结果仍能提示LMWH在胃肠系统疾病中的ADE,应当引起

临床关注。除此之外,妊娠期、产褥期及围产期状况和代谢及营养类疾病等新信号的检出,可能提示新的ADE存在,有待进一步研究,并为进一步完善药品说明书提供参考。

### 3.2 低分子肝素类药物妊娠期信号特点

值得关注的是4种LMWH在妊娠期、产褥期及围产期状况中均有信号检出,这提示妊娠和哺乳期妇女使用LMWH可能存在风险,应当加强监测。妊娠期药物代谢动力学发生改变,药时曲线下面积与未妊娠时不同,且随不同孕周发生变化,故ADE发生率可能高于其他人群。随着LMWH在妊娠期普遍使用,其安全性日益受到关注,但其引起的药物ADE种类有多少及是否增加出血尚存争议<sup>[15]</sup>。达肝素涉及的妊娠期ADE为子宫过度刺激(ROR=135.80);依诺肝素涉及的妊娠期ADE为晚期流产(ROR=113.32);那曲肝素涉及的妊娠期ADE为溶血、肝酶升高及血小板减少综合征(ROR=228.15)、羊水过少(ROR=123.33)、产后出血(ROR=109.50);亭扎肝素涉及的妊娠期ADE为围产期出血(ROR=878.81)、先兆临产(ROR=128.82)、胎儿运动减少(ROR=110.73)、产后出血(ROR=109.03);胎盘或胎膜滞留(ROR=95.65),以上妊娠期ADE的实际发生率仍需进一步研究证实与非妊娠女性抗凝的不同,妊娠期抗凝剂的选择需考虑到胎儿安全及母体的围产期问题(例如,不可预知的产程发动和应用椎管内麻醉处理分娩疼痛)。

LMWH是大多数妊娠期患者首选抗凝剂<sup>[16]</sup>,且有指南提示由于妊娠期代谢、血浆容量和肾清除率等多种因素的变化导致孕妇所需肝素剂量高于非妊娠女性<sup>[17]</sup>,这同时也带来了用药风险的增加。亦有研究证据支持妊娠期使用LMWH安全,1篇系统评价纳入了64例在妊娠期使用LMWH预防或治疗静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的研究,结果表明ADE发生率较低,分别为严重出血2%、皮肤反应1.8%以及骨质疏松性骨折0.04%<sup>[18]</sup>。因此对于妊娠期人群应评估效益风险后使用,应用LMWH前应获得基线的肌酐水平和血小板计数,并在给药期间密切监测出血或过度抗凝的证据,警示出血风险。

### 3.3 研究的局限性

FAERS数据库是一个用于收集自发呈报ADE信息的数据库,因其数据量大、数据信息多样且对公众免费开放,常被用于药品ADE信号挖掘研究<sup>[19]</sup>。因其自发呈报特点,ADE或用药错误事件能否上报受多种因素影响,例如产品的上市时间以及公众对ADE及用药错误的知晓程度。FAERS数据库的数据可能存在漏报、信息不完整、报告数据质量不一等问题,报告者大部分来源于美国和欧美国家,亚洲人种相关ADE的数据较少,ADE在不同人群中的发生率可能存在一定偏差,故本研究结果是否适用于国内尚待验证。除此之外,FDA不要求证明ADE和药品之间的因果关系,并且报告中通常不包括评估ADE的细节信息。虽然根据DPA计算获得的信号值代表目标药物与目标ADE在统计学上存在一定的相关性,但并不能明确目标药物与目标ADE在生物学上具有因果关系<sup>[20]</sup>。其关联性还需进一步评估。

综上所述,本研究采用FAERS数据库进行分析,可以有效弥补临床试验样本量少、观察时间短等缺陷,可获得真实世界的结果,SOC和关联性的分析可以为临床用药提供参考。4种LMWH的ADE和主要累及系统具有一定的差异性。研究结果显示,主要集中于全身性疾病及给药部位各种反应,依诺肝素发生率最低。LMWH可能导致胃肠道系统疾病和妊娠期、产褥期及围产期状况,但并未在所有说明书中被提及,临床应用时应引起注意。

### 【参考文献】

- [1] Hao C, Sun M, Wang H, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 21-39.
- [2] 陈林华,周凌云,李典珂,等.不同低分子肝素预防房颤患者血栓性疾病有效性和安全性的网状Meta分析[J].中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1154-1161.
- [3] Guan X, Chen M, Li Y, et al. Comparison of safety between different kinds of heparins in patients receiving intra-aortic balloon counterpulsation [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 69(6): 511-517.
- [4] Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin [J]. Engl J Med, 1995, 332(20): 1330-1335.
- [5] 李芳婷,万永占,曾嘉欣,等.低分子肝素类药物临床应用合理性评价[J].中南药学, 2021, 19(2): 326-330.
- [6] Bhm R, Hcker J, Cascorbi I, et al. OpenVigil—free eyeballs on AERS pharmacovigilance data [J]. Nat Biotechnol, 2012, 30

- (2):137-138.
- [7] Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12):1375-1385.
- [8] Seabroke S, Candore G, Juhlin K, et al. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(4):355-364.
- [9] Sakaeda T, Kadoyama K, Minami K, et al. Commonality of drug-associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(5):461-465.
- [10] 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.
- [11] 兰茜, 王胜锋, 翟所迪, 等. 采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(3):143-146.
- [12] 王福清, 张春颖. 低分子肝素药理学和临床应用研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2001, 22(5):262-265.
- [13] 荆文慧, 荆洁. 低分子量肝素钙所致不良反应文献概述[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2020, 26(2):123-124.
- [14] Schindewolf M, Kroll H, Ackermann H, et al. Heparin-induced non-necrotizing skin lesions: rarely associated with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(7):1486-1491.
- [15] 张川, 张力, 李泳琴, 等. 低分子肝素用于妊娠期安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(11):1259-1267.
- [16] Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Venous Thromboembolism in the Context of Pregnancy[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22):3317-3359.
- [17] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1):e1-e17.
- [18] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy [J]. *Blood*, 2005, 106(2):401-407.
- [19] 杨洋, 祝伟伟, 李康琪, 等. 基于FAERS数据库雷珠单抗注射液不良反应信号挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(12):1244-1248, 1254.
- [20] 罗博文, 李善瑞, 宋钰珺, 等. 基于美国FAERS数据库的尼拉帕利不良事件数据挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(3):313-319.

收稿日期:2022-03-02 本文编辑:任洁