

## 基于FAERS的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件信号挖掘研究

伏安<sup>1,2,3</sup>, 郭代红<sup>1,3\*</sup>, 李超<sup>1,2,3</sup>, 卢京川<sup>1,3,4</sup>, 张博<sup>1,2,3</sup>, 郭海丽<sup>1,2,3</sup>, 李伯妍<sup>1,2,3</sup>, 王嘉熙<sup>1,3,4</sup>

1. 解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; 2. 解放军医学院, 北京 100853; 3. 解放军药品不良反应监测中心, 北京 100853; 4. 重庆医科大学 药学院, 重庆 400016

**【摘要】目的** 挖掘并分析含氮双膦酸盐(N-BPs)类药物相关药品不良事件(ADE)信号。**方法** 采用报告比值比(ROR)法和英国药品和健康产品管理局(MHRA)综合法, 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)2004年第1季度至2021年第2季度品主要怀疑药品为N-BPs的ADE报告进行分析并挖掘风险信号。**结果** 研究共获得N-BPs相关报告55 604份, ADE 773 235例, 生成有效信号2534个, 主要涉及各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、感染及侵袭类疾病等; 患病人群以女性(76.28%)、45岁以上中老年(75.82%)为主; 研究发现大量说明书中未提及的ADE, 其中例数较多或结局较严重的ADE包括椎间盘病变、牙齿及口腔软组织损伤、恶性肿瘤、间质性肺疾病等。**结论** N-BPs相关ADE多, 结局严重, 累及器官系统较广, 新的ADE的发现可为临床安全用药及相关真实世界研究提供一定参考。

**【关键词】** 含氮双膦酸盐; 药品不良事件; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 信号挖掘

**【中图分类号】** R977; R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)10-0066-08

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.012

## Research on signal mining of nitrogen-containing bisphosphonates related adverse events based on FAERS

FU An<sup>1,2,3</sup>, GUO Dai-hong<sup>1,3\*</sup>, LI Chao<sup>1,2,3</sup>, LU Jing-chuan<sup>1,3,4</sup>, ZHANG Bo<sup>1,2,3</sup>, GUO Hai-li<sup>1,2,3</sup>, LI Bo-yan<sup>1,2,3</sup>, WANG Jia-xi<sup>1,3,4</sup>

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 3. Adverse Drug Reaction Monitoring Center of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 4. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**【Abstract】Objective** To explore and analyse adverse drug events (ADE) of nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs), to provide a reference for safe drug use in clinics. **Methods** Analysis and signal mining were performed on N-BPs related adverse drug event (ADE) reports in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2004 Quarter 1 to 2021 Quarter 2, by using reporting odds ratio (ROR) and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method. **Results** There were totally 55 604 case reports, 773 235 ADE combinations and 2534 signals of N-BPs. System organ classes (SOC) of ADEs mainly contained musculoskeletal and connective tissue disorders, gastrointestinal disorders, and infections and infestations. The majority of patients were female (76.28%) and above 45 years old (75.82%). We found a multitude of adverse events unlisted in drug instructions, and among them some involved more cases or led to more serious outcomes, such as intervertebral disc disorders, dental and oral soft tissue injury, neoplasms malignant, and interstitial lung disorders. **Conclusion** The ADE of N-BPs abounded, which resulted in serious outcome usually and involved a wide range of organ or systems. Our finding of new ADEs may provide a reference for safe drug use in clinics and real world study.

**【Key words】** nitrogen-containing bisphosphonates; adverse drug events; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; signal mining

基金项目: 2017年军事医学创新工程重点项目(17CXZ010); 中国研究型医院学会“临床重点药品的使用监测和评价研究”专项课题(Y2021FH-YWPI01)

\*通信作者: 郭代红, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药学与药物警戒。E-mail: guodh301@163.com

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)类药物是治疗骨质疏松症、恶性肿瘤骨骼相关事件(skeletal related events, SRE)等疾病的基础用药,被国内外多个指南<sup>[1-3]</sup>推荐;目前临床应用以第2代和第3代BPs为主,因其化学结构中含有氮原子,称为含氮双膦酸盐(nitrogen-containing bisphosphonates, N-BPs)<sup>[4]</sup>,如阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、唑来膦酸等。长期以来, N-BPs因其潜在的肾毒性、胃肠毒性、心血管毒性、骨骼毒性等用药风险备受关注。近年来随着研究的深入, N-BPs的应用范围愈发广泛<sup>[5]</sup>,与之相对的是,相关药品不良事件(adverse drug event, ADE)可能越来越多,因此其安全性现状值得进一步探索和更新。本研究对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)中N-BPs相关ADE进行分析并挖掘风险信号,旨在了解其ADE的发生及分布特点,探究新的ADE信号,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集FAERS数据库2004年第1季度至2021年第2季度共70个季度的N-BPs相关ADE数据,选择个人信息、ADE、使用药物、适应证和治疗结果等记录数据表,导入至MySQL 8.0.26进行处理。

### 1.2 方法

**1.2.1 数据处理** 根据个人信息记录表去重,排除报告日期不在研究时间范围内的案例;为减少公众和媒体的影响,剔除非医疗专业人员报告的案例。以美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的N-BPs(包括阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、帕米膦酸盐、利塞膦酸盐及唑来膦酸)的通用名和商品名为关键词,筛选目标药品为首要怀疑药品的案例。采用国际医学用语词典(MedDRA 24.0)对ADE记录表中的首选术语(preferred term, PT)进行系统映射与汉化处理,排除无法判读、与药物无关以及与适应证本身有关的ADE,得到最终的ADE案例。

**1.2.2 数据分析** 信号检测采用FDA推荐的报告

比值比(reporting odds ratio, ROR)法和英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)综合法。ROR法检测标准<sup>[6]</sup>:目标药物的目标ADE报告数 $\geq 3$ 、ROR值的95%置信区间(CI)下限 $>1$ 提示生成ADE信号;MHRA综合法检测标准:目标药物的目标ADE报告数 $\geq 3$ 、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)值 $\geq 2$ 及卡方值 $\geq 4$ 提示生成ADE信号。由于这2种方法灵敏性高,较易出现假阳性信号<sup>[6]</sup>,故将ROR法和MHRA综合法同时生成信号的ADE作为研究对象进行二次筛选,筛选阈值为:目标药物的目标ADE报告数 $>5$ ,所有药物的目标ADE报告数 $\geq 100$ <sup>[7]</sup>。为排除用药适应证可能造成的结果偏倚,在进行风险信号挖掘时,将所有病例分为骨质疏松症组与SRE组两个亚组分别分析<sup>[8]</sup>。采用Microsoft Excel 2019进行数据统计分析。

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告的基本情况

经过数据挖掘,得到以N-BPs为首要怀疑药品的报告55 604份, ADE 773 235例,报告数以阿仑膦酸盐(43.52%)和唑来膦酸(40.28%)占比较大。患病人群以女性(76.28%)、45岁以上中老年(75.82%)为主,5种N-BPs相关报告的年龄、性别构成情况相似。给药途径方面,除信息不详的报告外,阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐基本为口服给药,帕米膦酸盐、唑来膦酸为静脉给药,伊班膦酸盐兼有口服和静脉2种给药方式。适应证方面,阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐主要为骨质疏松症,帕米膦酸盐多用于SRE的治疗,唑来膦酸则对两类疾病均适用,其他适应证包括:变形性骨炎、成骨不全以及类风湿关节炎、骨关节炎、复杂性局部疼痛综合征等超说明书用药情形,因例数相对较少,表中未列出。ADE结局绝大多数为严重,前3位依次为其他严重的医学事件、住院或住院时间延长、残疾,见表1。

### 2.2 信号累及器官系统

经过信号挖掘与筛选,获得有效信号2534个,涉及ADE 384 138例,累及系统器官分类(system organ classes, SOC)23个,见表2。从生成信号的ADE

表1 含氮双膦酸盐类药物相关不良事件报告的基本情况[n(%)]

类别	阿仑膦酸盐	伊班膦酸盐	帕米膦酸盐	利塞膦酸盐	唑来膦酸	合计
报告数	24 201	4485	2558	1961	22 399	55 604
性别						
男	1769(7.31)	249(5.55)	761(29.75)	211(10.76)	7819(34.91)	10 809(19.44)
女	21 365(88.28)	3982(88.78)	1698(66.38)	1708(87.10)	13 659(60.98)	42 412(76.28)
不详	1067(4.41)	254(5.66)	99(3.87)	42(2.14)	921(4.11)	2383(4.29)
年龄(岁,中位数)						
<18	47(0.19)	6(0.13)	38(1.49)	13(0.66)	163(0.73)	267(0.48)
18~44	742(3.07)	66(1.47)	140(5.47)	47(2.40)	729(3.25)	1724(3.10)
45~64	9545(39.44)	1163(25.93)	910(35.57)	591(30.14)	6684(29.84)	18 893(33.98)
≥65	10 009(41.36)	2023(45.11)	917(35.85)	1109(56.55)	9210(41.12)	23 268(41.85)
不详	3858(15.94)	1227(27.36)	553(21.62)	201(10.25)	5613(25.06)	11 452(20.60)
给药途径						
口服	20 697(85.52)	1777(39.62)	0(0.00)	1398(71.29)	28(0.13)	23 900(42.98)
静脉	0(0.00)	836(18.64)	1231(54.52)	0(0.00)	11 190(49.96)	13 257(23.84)
其他	36(0.15)	23(0.51)	4(0.18)	4(0.20)	25(0.11)	92(0.17)
不详	3468(14.33)	1849(41.23)	1323(58.59)	559(28.51)	11 156(49.81)	18 355(33.01)
适应证						
骨质疏松症	22 467(92.84)	3019(67.31)	211(8.25)	1750(89.24)	5301(23.67)	32 748(58.90)
恶性肿瘤SRE	90(0.37)	159(3.55)	2016(78.81)	12(0.61)	15 228(67.99)	17 505(31.48)
其他	1214(5.02)	92(2.05)	322(12.59)	135(6.88)	1290(5.76)	3053(5.49)
不详	430(1.78)	1215(27.09)	9(0.35)	64(3.26)	580(2.59)	2298(4.13)
不良事件结局						
死亡	746(3.08)	237(5.28)	305(11.92)	67(3.42)	2781(12.42)	4136(7.44)
危及生命	610(2.52)	143(3.19)	25(0.98)	72(3.67)	567(2.53)	1417(2.55)
残疾	9355(38.66)	328(7.31)	179(7.00)	155(7.90)	2044(9.13)	12 061(21.69)
胎儿畸形	8(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	3(0.01)	12(0.02)
住院或住院时间 延长	9394(38.82)	1093(24.37)	639(24.98)	927(47.27)	4909(21.92)	16 962(30.50)
需要干预以防止 永久性损害	67(0.28)	26(0.58)	44(1.72)	24(1.22)	99(0.44)	260(0.47)
其他严重的医学 事件	4021(16.62)	2658(59.26)	1366(53.40)	715(36.46)	11 996(53.56)	20 756(37.33)

注:SRE表示骨骼相关事件

例数或信号个数来看,信号累及SOC前3位均为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、感染及侵袭类疾病且总体排序一致,5种N-BPs相关信号的SOC略有差异,但前5位SOC都包含上述3类器官系统。

### 2.3 新的不良事件信号

经与药品说明书对比,发现大量新的ADE信号,

将其按照ADE例数进行排序,统计排名前30位的新信号,见表3,新信号累及器官系统仍然以各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、感染及侵袭类疾病为主。所有恶性肿瘤相关信号药品说明书中均未提及,主要涉及阿仑膦酸盐,伊班膦酸盐无类似信号,见表4。

表2 含氮双膦酸盐类药物相关不良事件信号累及系统及器官

系统器官分类	阿仑膦酸盐		伊班膦酸盐		帕米膦酸盐		利塞膦酸盐		唑来膦酸		合计	
	信号数 (个)	ADE数 (例)	信号数 (个)	ADE数 (例)	信号数 (个)	ADE数 (例)	信号数 (个)	ADE数 (例)	信号数 (个)	ADE数 (例)	信号数 (个)	ADE数 (例)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	128	69 433	33	2352	80	8813	46	2219	80	27 066	367	109 883
胃肠系统疾病	116	35 622	36	803	75	4232	44	859	71	9497	342	51 013
感染及侵染类疾病	106	27 866	8	205	69	3959	21	488	59	7310	263	39 828
良性、恶性及性质不明的肿瘤	75	6295	-	-	9	102	2	15	18	322	104	6734
各类神经系统疾病	62	8451	4	63	38	1141	7	82	36	831	147	10 568
生殖系统及乳腺疾病	54	6504	1	6	30	428	-	-	22	421	107	7359
各类损伤、中毒及操作并发症	51	29 715	23	541	16	737	23	921	19	1802	132	33 716
各类检查	49	5925	2	22	37	628	17	350	87	5401	192	12 326
呼吸系统、胸及纵隔疾病	43	9478	3	45	31	1385	1	6	24	1360	102	12 274
皮肤及皮下组织类疾病	36	3389	3	53	5	555	1	10	19	548	64	4555
血管与淋巴管类疾病	36	9534	5	67	21	571	-	-	15	638	77	10 810
肾脏及泌尿系统疾病	34	5895	-	-	26	774	2	15	22	527	84	7211
全身性疾病及给药部位各种反应	31	7305	26	1122	25	2880	15	519	39	10 246	136	22 072
眼器官疾病	27	4487	1	9	16	465	6	71	23	726	73	5758
心脏器官疾病	27	4635	1	6	24	912	-	-	16	1135	68	6688
代谢及营养类疾病	27	10 600	4	51	12	699	4	64	13	1502	60	12 916
精神病类	26	12 189	-	-	10	1553	2	21	9	2922	47	16 685
血液及淋巴系统疾病	19	2983	1	9	13	386	2	20	13	594	48	3992
耳及迷路类疾病	18	2926	1	6	7	257	1	12	7	138	34	3339
内分泌系统疾病	14	3148	-	-	8	172	-	-	7	201	29	3521
免疫系统疾病	13	812	2	38	4	70	-	-	-	-	19	920
各种先天性家族性遗传性疾病	8	247	-	-	4	44	1	20	7	102	20	413
肝胆系统疾病	5	1053	-	-	7	299	2	14	5	191	19	1557
合计	1005	268 492	154	5398	567	31 062	197	5706	611	73 480	2534	384 138

注:ADE表示药品不良事件;-表示无相关信号

 表3 排名前30的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件新信号(*n*, ROR值)

系统器官分类	阿仑膦酸盐	伊班膦酸盐	帕米膦酸盐	利塞膦酸盐	唑来膦酸
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨关节炎(5618, 16.25)、 关节炎(2228, 4.39)、 脊柱骨关节炎(2224, 19.61)、椎间盘退行性变(2084, 21.65)、滑囊炎(2003, 20.70)、 外生性骨疣(1695, 25.34)、骨折不愈合(1435, 135.77)、肩袖综合征(1394, 12.95)、 椎间盘突出(1369, 7.44)	外生性骨疣(21, 7.74)、 骨折愈合延迟(9, 14.59)、风湿性多肌痛(9, 11.02)	骨关节炎(421, 7.17)、 脊柱骨关节炎(297, 14.93)、椎间盘退行性变(208, 11.83)、 骨炎(182, 31.72)、 椎间盘突出(182, 6.82)、关节炎(164, 2.34)	骨折不愈合(65, 61.36)、 骨折愈合延迟(53, 91.31)、滑囊炎(33, 9.19)、肢体不对称(25, 75.28)、骨硬化(23, 34.18)、 外生性骨疣(21, 7.89)	椎间盘退行性变(384, 8.01)、椎间盘突出(315, 4.26)、咀嚼疾病(314, 29.18)、 外生性骨疣(237, 6.67)、骨硬化(229, 29.51)

续表3 排名前30的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件新信号(*n*, ROR值)

系统器官分类	阿仑膦酸盐	伊班膦酸盐	帕米膦酸盐	利塞膦酸盐	唑来膦酸
胃肠系统疾病	牙病(3892, 21.46)、龋齿(3169, 35.20)、痔疮(1541, 7.12)、憩室(1490, 11.40)	胃食管反流病(55, 3.12)、食管炎(35, 8.39)、食管溃疡(21, 14.77)、胃溃疡(14, 2.27)、食管痛(11, 22.48)、胃出血(10, 2.74)、食管疾病(9, 12.26)、舌炎(9, 10.60)、食管狭窄(9, 10.16)、牙周病(9, 4.25)、舌痛(8, 1.71)	牙病(253, 7.57)、龋齿(243, 12.27)、胃食管反流病(223, 2.60)、牙疼(219, 11.75)、牙齿脱落(188, 15.63)、口腔疼痛(185, 8.18)、口腔溃疡(180, 6.59)	龋齿(52, 12.74)、牙疼(49, 12.77)、牙病(43, 6.30)、牙龈肿胀(38, 30.07)、牙齿松动(33, 25.78)、口腔疼痛(33, 7.14)、牙龈疼痛(27, 16.78)、口腔感觉减退(26, 9.17)、牙龈疾病(21, 13.81)、牙齿脱落(20, 7.97)、口腔溃疡(20, 3.59)	牙齿脱落(569, 18.53)、牙龈肿胀(516, 37.30)、龋齿(438, 8.10)、牙齿松动(431, 29.30)、牙龈疼痛(390, 19.89)、裂孔疝(254, 3.77)、牙周病(244, 18.41)、痔疮(236, 2.70)、牙龈疾病(235, 12.01)
感染及侵袭类疾病	口腔感染(2088, 67.30)、支气管炎(1910, 2.73)、鼻窦炎(1615, 2.31)、蜂窝织炎(1512, 2.48)、牙脓肿(1399, 13.31)	蜂窝织炎(52, 3.14)、龈炎(21, 7.88)、牙脓肿(21, 5.96)、牙周炎(19, 12.21)、注射部位蜂窝织炎(9, 17.81)	感染(361, 2.15)、龈炎(257, 20.77)、脓性分泌物(219, 29.83)、牙脓肿(210, 12.57)、鼻窦炎(189, 2.04)、放线菌病(163, 61.44)、蜂窝织炎(162, 2.00)	牙脓肿(46, 13.35)、龈炎(38, 14.57)、牙周炎(24, 15.74)	龈炎(779, 25.52)、牙脓肿(474, 10.58)、牙周炎(467, 26.27)、牙齿感染(258, 6.72)、放线菌病(248, 36.67)
全身性疾病及给药部位各种反应	愈合不良(3772, 13.54)	外周水肿(87, 2.31)、肿胀(46, 2.26)、愈合不良(42, 4.48)	愈合不良(439, 9.79)	步态障碍(108, 3.27)、愈合不良(86, 9.36)、面痛(21, 12.31)	愈合不良(1226, 10.26)
精神病类	抑郁(5232, 3.15)、焦虑(4981, 2.81)	—	焦虑(654, 2.77)、情绪困扰(309, 7.46)、快感缺乏(274, 17.21)、兴趣减少(166, 27.07)	—	—
代谢及营养类疾病	高脂血症(3082, 16.82)、维生素D缺乏症(1858, 29.45)、高胆固醇血症(1648, 14.84)	高钙血症(13, 2.67)	—	—	—
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症(1571, 5.18)	—	—	—	—
各类神经系统疾病	—	运动失调(21, 4.56)	周围神经病(304, 2.74)	—	—
各类检查	血胆固醇升高(2480, 8.12)	—	—	C反应蛋白升高(36, 2.65)、白细胞计数升高(36, 2.56)、碱性磷酸酶升高(35, 2.88)、血乳酸脱氢酶升高(33, 4.18)、红细胞压积降低(33, 3.80)、红细胞计数下降(27, 3.46)、血尿素升高(21, 2.56)	血碱性磷酸酶升高(346, 2.06)、血尿素升高(333, 2.97)、前列腺特异性抗原升高(297, 9.73)、淋巴细胞计数降低(251, 2.53)



续表3 排名前30的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件新信号(*n*, ROR值)

系统器官分类	阿仑膦酸盐	伊班膦酸盐	帕米膦酸盐	利塞膦酸盐	唑来膦酸
呼吸系统、慢性阻塞性肺疾病 胸及纵隔疾病	(1737, 3.48)、哮喘 (1465, 2.08)、	-	胸腔积液(256, 2.16)、 肺不张(226, 9.65)	-	肺不张(408, 6.34)
血管与淋巴管类疾病	高血压(4847, 2.62)	静脉炎(23, 11.45)、淋巴结病(164, 3.38) 血栓性静脉炎(18, 12.07)、静脉疾病(11, 13.38)、骨髓水肿(9, 26.43)、浅表性血栓性静脉炎(8, 3.11)	-	-	淋巴结病(303, 2.24)
眼器官疾病	白内障(2248, 6.41)	黄斑变性(9, 2.47)	-	-	-
良性、恶性及性质不明的肿瘤	-	-	恶性肿瘤(166, 3.03)	-	恶性肿瘤(688, 4.59)、肺肿瘤(208, 5.86)
心脏器官疾病	-	-	-	-	心脏扩大(280, 3.74)、二尖瓣关闭不全(215, 2.88)

注:-表示无相关不良事件新信号

表4 含氮双膦酸盐类药物恶性肿瘤相关信号

药品	例数	ROR值	药品	例数	ROR值
阿仑膦酸盐			阿仑膦酸盐		
基底细胞癌	550	2.60	肠腺癌	11	1.88
皮肤癌	347	2.56	口咽癌	11	1.67
鳞状细胞癌	263	1.93	细支气管肺泡癌	10	2.35
皮肤鳞状细胞癌	177	2.08	鼻腔癌	10	2.10
乳腺原位癌	88	4.36	帕米膦酸盐		
唇和(或)口腔癌	70	4.92	甲状腺癌	21	12.70
子宫内膜癌	50	1.56	鳞状细胞癌	8	1.58
分期未特指的唇恶性肿瘤	37	15.00	利塞膦酸盐		
乳腺癌Ⅰ期	28	2.05	胃癌	9	2.42
基底鳞状细胞癌	26	9.43	女性乳腺癌	6	1.75
食管腺癌	25	2.48	唑来膦酸		
乳腺癌Ⅱ期	24	2.04	恶性肿瘤	116	2.75
头颈癌	22	2.36	骨癌	15	4.90
骨肉瘤	22	3.40	浆细胞瘤	14	2.98
肛门癌	22	1.48	腺癌	9	1.65
外阴癌	18	1.93	基底鳞状细胞癌	8	20.92
子宫内膜癌Ⅰ期	11	2.76			

### 3 讨论

本研究患病人群的性别、年龄差异与张秋珍等<sup>[9]</sup>的报道一致,考虑原因为:中老年人群中骨质疏松

症<sup>[1]</sup>及恶性肿瘤<sup>[10]</sup>更多见,中老年人骨质疏松症女性患病率高于男性<sup>[1]</sup>,SRE也多发于乳腺癌、肺癌等女性常见的恶性肿瘤<sup>[11-12]</sup>;患病率更高,药物应用更普遍,相关ADE也相对更多。5种N-BPs的ADE信号共累

及23个器官系统,与既往报道<sup>[9]</sup>略有出入,本研究采用的纳入、排除标准和信号挖掘方法与之不同,但从信号主要累及器官系统来看,2个研究结果基本一致;本研究排名前3位SOC依次为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病。ADE信号,大部分为已知或在说明书中有所提示。下面对报告例数较多或结局相对严重的新信号进行讨论。

### 3.1 椎间盘病变

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病中,椎间盘病变相关信号例数较多,有关PT包括椎间盘退行性变、椎间盘突出、腰椎管狭窄等,涉及阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、唑来膦酸3个品种。所有N-BPs药品说明书中均未提及该类ADE,相关真实世界研究也少见。考虑到骨质疏松症本身可能增加椎间盘退变的风险<sup>[13]</sup>,本研究排除了原患骨质疏松症的病例,发现SRE组仍然检测到相关信号,涉及帕米膦酸盐和唑来膦酸。有研究发现BPs可导致椎间盘软骨终板钙化,阻碍髓核的氧气与营养供应而引起椎间盘退变<sup>[14]</sup>;而N-BPs刺激机体释放的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1等炎性因子也可能参与这一病变过程<sup>[15]</sup>。虽然有文献报道BPs等抗骨质疏松药物可改善椎间盘退变<sup>[16]</sup>,但大多数未考虑年龄、性别、药物剂量等因素的影响,相关证据有限。因此,目前尚不能忽视N-BPs的这一风险。

### 3.2 牙齿及口腔软组织损伤

在胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病中,发现大量牙齿及口腔软组织相关ADE信号,涉及5种N-BPs。仅伊班膦酸盐说明书中提及齿科疾病和牙齿疼痛,唑来膦酸的说明书中提及牙痛和口腔炎。一项研究显示,BPs具有导致龋齿的风险,排除同时患有颌骨骨坏死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)病例后,这种关联性仍然存在,该研究认为BPs诱导龋齿的可能机制包括影响唾液量及成分(最常见)、改变骨代谢、引起免疫抑制等<sup>[17]</sup>。虽然有观点认为骨质疏松症本身可增加龋齿的发病风险<sup>[18]</sup>,但本研究在SRE组仍然检测到相关信号,进一步证实N-BPs与龋齿的相关性。Kharazmi等<sup>[19]</sup>在一项病例系列研究中报道了口服BPs致口腔溃疡、牙周炎、舌溃疡等口腔软组织ADE,实际上静脉给药的BPs同样能导致这类ADE。BPs进入人体后约一半被骨骼吸收并长期保留,而牙槽骨比其他部位骨骼会积累更多BPs,当邻近部位受损,

BPs释放并对口腔上皮细胞产生毒性作用。也正是因为BPs的毒性作用干扰了口腔软组织愈合,导致底层骨骼长时间暴露,出现继发性感染,最终可发展成严重ONJ<sup>[20]</sup>。药品说明书中提示,牙科疾病是BPs相关ONJ的危险因素,但对于BPs本身会导致牙齿或口腔软组织损伤的风险提示不足,因此,建议临床用药期间应重点关注此类ADE,谨防其进一步恶化成ONJ。

### 3.3 恶性肿瘤

N-BPs的致癌风险一直是国内外争论的焦点,目前研究涉及的肿瘤类型包括全因癌症、肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、食管癌等<sup>[21-23]</sup>,但由于缺乏高质量的证据支持,业界未能就此达成共识,药品说明书中也并未提及相关风险。尽管如此,人们对于长期使用N-BPs的安全性仍然存疑。本研究在骨质疏松症组检测到阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸的致癌风险信号,其中,既往研究鲜有报道的包括阿仑膦酸盐致基底细胞癌、鳞状细胞癌、唇/口腔癌、子宫内膜癌、头颈癌等,帕米膦酸盐致甲状腺癌、鳞状细胞癌等,唑来膦酸致基底鳞状细胞癌、骨癌、浆细胞瘤等。鉴于自发报告的数据质量有限,本研究未进行具体深入的分析,期待有更多的高质量研究进一步探索N-BPs与恶性肿瘤之间的确切关系。

### 3.4 间质性肺疾病

呼吸系统相关ADE中,除上呼吸道感染、支气管炎、鼻炎等目前已知且常见ADE外,研究发现了肺不张、肺水肿、肺浸润、肺纤维化等多种肺疾病与N-BPs存在统计学关联,认为这些ADE可能与间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)有关<sup>[24]</sup>。药品说明书中提示唑来膦酸可能诱发ILD,国外也曾报道1例利塞膦酸盐致ILD的病例<sup>[25]</sup>。从发生机制上看,不管是N-BPs的细胞毒性、免疫抑制作用还是促炎机制<sup>[26]</sup>,均有可能导致ILD的发生。药品说明书或已有文献,都很可能低估了N-BPs的这一潜在风险,有必要对此进一步探索研究。

### 3.5 其他新的不良事件

除上述器官系统的ADE外,研究还在神经精神系统、血管与淋巴管、内分泌与代谢系统等方面挖掘出多个新的ADE。但需要注意的是,部分新的ADE在其他品种的说明书中能找到相关描述,如阿仑膦酸盐致白内障的新信号属于伊班膦酸盐、利塞膦酸盐的已

知ADE,帕米膦酸盐与阿仑膦酸盐相关焦虑、抑郁等精神类ADE信号在伊班膦酸盐及唑来膦酸盐说明书中有明确提示等。这些ADE的发生可能主要取决于N-BPs的作用机理,与产品剂型、适应证等关系不大,提示医药企业应及时更新产品说明书,临床用药前应注意对比不同N-BPs品种的ADE,谨慎选择药物。

综上所述,本研究基于FAERS的大数据优势,对5种N-BPs的ADE报告进行较为全面的分析和信号挖掘,发现N-BPs相关ADE多,结局严重,且累及器官系统广,常见为肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠道疾病、感染及侵染类疾病。研究重点探讨了几类新的ADE信号,包括椎间盘病变、牙齿及口腔软组织损伤、恶性肿瘤、ILD,不同ADE涉及N-BPs种类略有差异。但由于自发报告存在少报、漏报、信息不准或不全,结果可能存在偏差;再者基于FAERS报告的研究结果,因其来源存在人种、地域差异,不完全适用于亚洲人群,有待开展基于国人的大样本临床观察性研究。

## 【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,北京协和医院,上海交通大学附属第六人民医院,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华内分泌代谢杂志,2017,10(33):890-913.
- [2] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone Health in Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1650-1663.
- [3] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update [J]. Endocr Pract, 2020, 26(Suppl): S1-S46.
- [4] 高欢,尹东峰.双膦酸盐类药物的生物学应用研究进展[J].中国现代医药杂志,2020,22(11):104-108.
- [5] Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates[J]. Metabolism, 2020, 110: 154264.
- [6] 李苑雅,张艳,沈爱宗.基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J].安徽医药,2015,19(7):1233-1236.
- [7] 龙霞,干小红,曾晓欢.瑞戈非尼的不良事件信号挖掘与评价[J].中南药学,2019,17(10):1798-1802.
- [8] Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, et al. Association of hyponatraemia and antidepressant drugs: a pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. CNS Drugs, 2019, 33(6): 581-592.
- [9] 张秋珍,陈爽,陈婉瑛,等.双膦酸盐类不良反应监测之真实世界研究的挖掘与分析[J].今日药学,2022,32(1):72-80.
- [10] American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2019-2021 [EB/OL]. (2020-01-20) [2022-03-01]. [https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf](https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf).
- [11] Baek YH, Jeon HL, Oh IS, et al. Incidence of skeletal-related events in patients with breast or prostate cancer-induced bone metastasis or multiple myeloma: a 12-year longitudinal nationwide healthcare database study [J]. Cancer Epidemiol, 2019, 61: 104-110.
- [12] Katakami N, Kunikane H, Takeda K, et al. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage III B and IV lung cancer-CSP-HOR 13[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 231-238.
- [13] 赵继荣,张天龙,朱焕平,等.腰椎间盘突出与骨质疏松的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(3):302-307.
- [14] Sun Z, Luo ZJ. Osteoporosis therapies might lead to intervertebral disc degeneration via affecting cartilage endplate [J]. Med Hypotheses, 2019, 125: 5-7.
- [15] 刘宗玮,温剑涛,张德宏,等.腰椎间盘突出症椎间盘退变相关性因子研究进展[J].中医药临床杂志,2019,31(2):388-391.
- [16] Luo Y, Zhang L, Wang WY, et al. Alendronate retards the progression of lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats [J]. Bone, 2013, 55(2): 439-448.
- [17] de Campaigno EP, Kebir I, Montastruc JL, et al. Drug-induced dental caries: a disproportionality analysis using data from vigibase [J]. Drug Saf, 2017, 40(12): 1249-1258.
- [18] Park YS, Mo HS, Choi WH, et al. Correlation between osteoporosis and dental caries in Korean population [EB/OL]. (2014-05-17) [2022-03-01]. <http://www.bone-abstracts.org/ba/0003/ba0003PP216.htm>.
- [19] Kharazmi M, Persson U, Warfvinge G. Pharmacovigilance of oral bisphosphonates: adverse effects manifesting in the soft tissue of the oral cavity [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2012, 70(12): 2793-2797.
- [20] Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? [J]. Bone, 2007, 41(3): 318-320.
- [21] Bae YS, Chang J, Park SM. Oral bisphosphonate use and the risk of female breast, ovarian, and cervical cancer: a nationwide population-based cohort study [J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 41.
- [22] Cardwell CR, Abnet CC, Veal P, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 131(5): E717-E725.
- [23] Lu L, Lu L, Zhang J, et al. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: an overview of systematic reviews [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(1): 45-51.
- [24] Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease [J]. Clin Chest Med, 2004, 25(3): 479-519, vi.
- [25] Arai T, Inoue Y, Hayashi S, et al. Risedronate induced BOOP complicated with sarcoidosis [J]. Thorax, 2005, 60(7): 613-614.
- [26] Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches [J]. Respir Res, 2012, 13(1): 39.

收稿日期:2022-03-20 本文编辑:任洁