

# 基于FAERS数据库的内皮素受体拮抗剂肺炎不良事件的信号挖掘



张从金, 钱 青, 钱火连, 许汝福, 王 强

陆军军医大学第二附属医院药剂科 (重庆 400037)

**【摘要】目的** 挖掘和分析内皮素受体拮抗剂发生肺炎相关不良事件 (ADE) 的信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 提取 2015 第 1 季度至 2023 第 1 季度数据, 采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络和多项泊松收缩器进行挖掘。**结果** 提取到以内皮素受体拮抗剂为主要怀疑对象的肺炎相关 ADE 报告 7 279 份, 其中安立生坦 3 705 份, 波生坦 1 028 份, 马昔腾坦 2 546 份。挖掘到与内皮素受体拮抗剂相关的肺炎 ADE 有 68 个, 其中安立生坦 21 个, 波生坦 25 个, 马昔腾坦 22 个。采用 ADE 信号判定标准, 形成信号的 ADE 共有 14 种, 系统器官分类与累及系统均为感染及侵染类疾病。ADE 中以感染性肺炎占比最高 (93.61%), 造成的死亡结局也最多。**结论** 真实世界中内皮素受体拮抗剂会发生肺炎相关 ADE。女性、高龄和高剂量是发生肺炎 ADE 的重要因素。这提示医疗人员在使用内皮素受体拮抗剂时, 需要根据患者生理状态和药物特点个体化用药, 保障用药安全。

**【关键词】** 内皮素受体拮抗剂; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 报告比值比法; 综合标准法; 信号挖掘; 药品不良事件

## Signal mining of pneumonia-related adverse events caused by endothelin receptor antagonists based on FAERS database

ZHANG Congjin, QIAN Qing, QIAN Huolian, XU Rufu, WANG Qiang

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: WANG Qiang, Email: wang60921717@tmmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore and analyze the signals of pneumonia-related adverse events (ADEs) caused by endothelin receptor antagonists (ERAs) and provide reference for clinical safe medication. **Methods** Based on the the U.S. Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) database, the data from the first quarter of 2015 to the first quarter of 2023 was extracted, and reporting odds ratio, pro-portion reporting ratio, Bayesian confidence propagation neural network and multi-item gamma poisson shrinker were used for mining. **Results** 7 279 reports of pneumonia-related ADEs with ERAs as the main

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202312132

基金项目: 全国中药特色技术传承人才培养项目 (国中医药人教函 [2023] 96 号); 重庆市自然科学基金重点项目 (CSTB2023NSCQ-ZDX0012)

通信作者: 王强, 博士, 副主任药师, Email: wang60921717@tmmu.edu.cn

<https://zgys.whuzhmedj.com>

suspects were extracted, including 3 705 reports of ambrisentan, 1 028 reports of bosentan and 2 546 reports of macitentan. There were 68 pneumonia ADEs related to ERAs, including 21 ambrisentan, 25 bosentan and 22 macitentan. According to the criteria for judging the signal of ADEs, there were 14 kinds of ADEs that formed signals, and all the systems involved in system organ classification were infections and infectious diseases. Infectious pneumonia accounted for the highest proportion of adverse reactions (93.61%) and caused the most deaths. **Conclusion** In the real world, ERAs can lead to pneumonia related ADEs. Female, elderly, and high-dose are important factors in the occurrence of pneumonia-related ADEs, which suggests that medical personnel need to individualized use drugs based on the patient's physiological status and drug characteristics when using ERAs to ensure medication safety.

**【Keywords】** Endothelin receptor antagonists; FDA adverse event reporting system; Reporting odds ratio; Comprehensive standard method; Signal mining; Adverse drug events

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是以肺血管病变为特征的一种严重的进行性肺疾病<sup>[1]</sup>, 是现今较难治愈的慢性心血管系统疾病之一, 全球约有 1% 的人口受 PAH 影响, 65 岁以上人群发病率可达 5%~10%<sup>[2]</sup>。近年来, 随着 PAH 发病机制和病理生理学的发展, 多种靶向药物被批准用于 PAH 的治疗。这些靶向药物已被证明能够缓解 PAH 症状, 进一步提高运动能力和改善血流动力学状态<sup>[3]</sup>。其中, 内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonists, ERAs) 波生坦 (bosentan, 非选择性受体拮抗剂)、安立生坦 (ambrisentan, 选择性受体拮抗剂) 和马昔腾坦 (macitentan, 非选择性受体拮抗剂) 分别于 2001 年、2007 年和 2013 年在美国上市<sup>[4]</sup>, 现已成为 PAH 靶向治疗的一线药物<sup>[5-6]</sup>, 但其价格昂贵。随着医改政策深入, 安立生坦已被纳入国家药品集采品种, 波生坦和马昔腾坦也已进入《国家医保药品谈判目录》<sup>[7]</sup>, 这类药品的价格降低, 可获得性提高, 药品使用量增加, 可能导致说明书写明的药品不良事件 (adverse drug events, ADE) 增多以及出现新的 ADE, 有必要对其 ADE 信号进行挖掘。

ERAs 的药品说明书和文献报道列举的 ADE 有外周水肿、肝功能异常、贫血、头痛等<sup>[7-8]</sup>, 而呼吸系统 ADE 集中在上呼吸道, 如鼻充血、鼻窦炎、鼻咽炎<sup>[9]</sup>等, 均为低风险 ADE。肺炎相关 ADE 尚未见报道, 药品说明书也未写明, 这将会给临床使用带来不可预知的风险, 造成严重后果。本文基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库,

挖掘 ERAs 的 ADE 信号, 探索真实世界 ERAs 肺炎相关 ADE, 正确认识 ERAs 的安全性, 为临床治疗中预防相关药物 ADE 提供依据, 以保障用药安全。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选用 FAERS 数据库 2015 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度共 33 个季度数据, 运用 MySQL 和 Navicat 数据库管理软件, 采用药品通用名 “ambrisentan” “bosentan” “macitentan” 和商品名 “volibris” “tracleer” “opsumit” 为关键词进行筛选, 得到首要怀疑药物的 ADE 报告。

### 1.2 数据清洗及标准化

按照 FAERS 数据库说明书文件, 删除每个季度的错误报告及 ADE 信息更新引起的重复报告, 最大限度保证报告的准确性。采用《国际医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26.0 版, 对挖掘出的 ADE 按照首选术语 (preferred term, PT) 及其对应的系统器官分类 (system organ class, SOC) 进行标准化分类和描述<sup>[10]</sup>。

### 1.3 研究方法

采用 4 种信号检测方法以保证结果的准确性和灵敏性, 分别是报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)<sup>[11]</sup>、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR)<sup>[12]</sup>、贝叶斯置信传播神经网络 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)<sup>[13]</sup> 和多项泊松收缩器 (multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)<sup>[14]</sup>。基于比例失衡法四格

表 (表 1) 以及 4 种方法的计算公式 (表 2), 按照阈值筛选潜在 ADE 信号。4 种算法中至少 1 种

符合标准, 认为形成信号。符合多种算法标准, 提示 ADE 关联性更强。

表1 比例失衡法四格表

Table 1. Fourfold table of the disproportionality method

药品种类	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 计算公式及信号检测标准

Table 2. Calculation formulae and signal detection standard

方法	公式	参数及阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$ , ROR的95%CI下限 > 1 则提示生成1个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$ , $PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$ , 则提示生成1个信号
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_j \frac{(N+a)(N+\beta)}{(a+b+a_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_j)(N+a)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+a_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left(\frac{N-a+\gamma-\gamma_j}{(a+\gamma_j)(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+a-a_i}{(a+b+a_i)(1+N+a)} + \frac{N-a-c+\beta+\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)}\right)$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{0.25} = E(IC) - 2SD$	$\gamma, \gamma_j$ 为Dicichlet分布的参数 $\alpha, \alpha_i, \beta, \beta_j$ 为Beta分布的参数; IC <sub>0.25</sub> 为IC的95%CI下限; 设 $\alpha = \beta = 2, \gamma_i = \beta_j = \alpha_i$ , $a \geq 3, IC_{0.25} > 0$ 则提示生成1个信号,
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d) / [(a+c)(a+b)]$ $EBGM_{0.05} = e^{\ln 2(EBGM) - 1.64 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right) \wedge 0.5}$	$a \geq 3$ , $EBGM_{0.05} > 2$ 则提示生成1个信号

## 2 结果

### 2.1 肺炎相关ADE的基本信息

FAERS 数据库中 2015 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度 (共 33 个季度) 的 ADE 报告共 38 323 774 份, 其中以 ERAs 为主要怀疑对象的肺炎相关报告共 7 279 份, 其中安立生坦 3 705 份, 波生坦 1 028 份, 马昔腾坦 2 546 份; 年龄分布以 18~65 岁人群居多, 年龄中位数为 64 岁, 其中

安立生坦、波生坦和马昔腾坦年龄中位数分别为 63、64、66 岁。上报人群职业安立生坦多为消费者, 波生坦和马昔腾坦则以医生和其他卫生人员为主; 上报案例按年份统计, 2015 年至 2019 年变化幅度不大, 较为平稳; 2020 年以后有较大跌幅。上报国家主要是美国; 发生 ADE 的患者以女性居多; ADE 结局以住院时间延长和其他伤害为主。具体见表 3。

表3 发生肺炎相关ADE的基本信息表[n (%) ]  
Table 3. Basic information of pneumonia-related ADE[n (%) ]

项目	安立生坦	波生坦	马昔腾坦
年龄 (岁)			
未成年人 (<18)	101 (2.73)	117 (11.38)	34 (1.34)
成年人 (18~65)	1 771 (47.80)	323 (31.42)	1 038 (40.77)
老年人 (>65)	1 500 (40.49)	392 (38.13)	1 132 (44.46)
缺失	333 (8.98)	196 (19.07)	342 (13.43)
上报年份 (年)			
2015	742 (20.03)	236 (22.96)	287 (11.27)
2016	551 (14.87)	135 (13.13)	315 (12.37)
2017	596 (16.09)	157 (15.27)	344 (13.51)
2018	644 (17.38)	140 (13.62)	447 (17.56)
2019	518 (13.98)	117 (11.38)	443 (17.40)
2020	228 (6.15)	106 (10.31)	384 (15.08)
2021	168 (4.53)	73 (7.10)	125 (4.91)
2022	200 (5.40)	42 (4.09)	157 (6.17)
2023	58 (1.57)	22 (2.14)	44 (1.73)
职业			
医生	233 (8.72)	344 (33.46)	970 (38.10)
药师	372 (10.04)	174 (16.93)	649 (25.49)
其他卫生人员	190 (5.13)	399 (38.81)	820 (32.21)
消费者	2 861 (77.22)	111 (10.80)	107 (4.20)
国家			
美国	3 461 (93.41)	869 (84.53)	2 059 (80.87)
日本	43 (1.16)	39 (3.79)	145 (7.09)
澳大利亚	-	7 (0.68)	33 (1.30)
哥伦比亚	8 (0.22)	-	28 (1.10)
加拿大	39 (1.05)	18 (1.75)	27 (1.06)
匈牙利	-	8 (0.78)	-
阿根廷	8 (0.22)	-	-
性别			
男	848 (22.89)	237 (23.05)	625 (24.55)
女	2 848 (76.87)	672 (65.37)	1 912 (75.10)
缺失	9 (0.24)	119 (11.58)	9 (0.35)
结局			
死亡	111 (3.00)	139 (13.53)	257 (10.09)
生命威胁	7 (0.19)	10 (0.97)	22 (0.86)
住院时间延长	1 591 (42.94)	714 (69.46)	1 916 (75.26)
残疾	5 (0.13)	2 (0.19)	17 (0.67)
先天性异常	0 (0)	3 (0.29)	2 (0.08)
其他伤害	1 818 (49.07)	113 (10.99)	236 (9.27)
缺失	173 (4.67)	47 (4.57)	96 (3.77)

注：表中仅列出排名前5的国家，“-”表示该药物在该国家排名未进入前5。

## 2.2 形成信号的肺炎相关ADE及其累及系统

本次挖掘到与ERAs相关的肺炎 ADE 有 68 个，安立生坦、波生坦和马昔腾坦分别报告了 21、25、22 个。采用研究方法中的 ADE 信号判定标

准，筛选出形成信号的 14 种 ADE 作为研究对象，SOC 累及系统均为感染及侵染类疾病。安立生坦形成 2 个单信号和 7 个复合信号；波生坦和马昔腾坦各形成 12 个复合信号。其中感染性肺炎的报告例数最多，信号强度最强。具体见表 4。

表4 ERAs肺炎相关ADE信号

Table 4. Signals of pneumonia-related ADE to ERAs

药品名称	PT	报告数 [n (%) ]	PRR ( ≥2 )	ROR ( 95%CI下限>1 )	卡方 ( ≥4 )	IC <sub>025</sub> ( >0 )	EBGM <sub>05</sub> ( >2 )
<b>安立生坦</b>							
	感染性肺炎	3 511 ( 95.51 )	9.42	9.91 ( 9.58 )	26 180.00	1.52	8.85
	感染性吸入性肺炎 <sup>a</sup>	38 ( 1.03 )	1.42	1.42 ( 1.03 )	4.69	-1.18	1.09
	细菌性肺炎 <sup>c</sup>	30 ( 0.82 )	2.93	2.93 ( 2.05 )	37.98	-0.21	2.15
	病毒性肺炎	28 ( 0.76 )	6.98	6.98 ( 4.81 )	141.67	0.83	4.97
	COVID-19 肺炎 <sup>a</sup>	26 ( 0.71 )	1.54	1.54 ( 1.05 )	4.96	-1.07	1.12
	非典型肺炎	24 ( 0.65 )	6.28	6.28 ( 4.2 )	105.47	0.68	4.38
	葡萄球菌性肺炎 <sup>c</sup>	7 ( 0.19 )	4.51	4.51 ( 2.14 )	18.98	-0.03	2.38
	呼吸道合胞病毒性肺炎	7 ( 0.19 )	8.56	8.57 ( 4.06 )	46.11	0.44	4.42
	支原体性肺炎	5 ( 0.14 )	6.07	6.07 ( 2.51 )	20.95	0.02	2.83
<b>波生坦</b>							
	感染性肺炎	903 ( 88.79 )	9.12	9.58 ( 8.95 )	6 539.00	1.49	8.53
	感染性吸入性肺炎	40 ( 3.93 )	5.69	5.70 ( 4.18 )	154.22	0.68	4.36
	病毒性肺炎	18 ( 1.77 )	17.00	17.02 ( 10.70 )	269.13	2.09	30.58
	细菌性肺炎	17 ( 1.67 )	6.31	6.32 ( 3.92 )	75.78	0.61	4.20
	COVID-19 肺炎 <sup>b</sup>	12 ( 1.18 )	2.71	2.71 ( 1.54 )	12.92	-0.41	1.68
	非典型肺炎 <sup>c</sup>	5 ( 0.49 )	4.94	4.94 ( 2.06 )	15.69	-0.10	2.35
	葡萄球菌性肺炎	5 ( 0.49 )	12.24	12.24 ( 5.08 )	51.33	0.41	5.75
	流感性肺炎	4 ( 0.39 )	10.54	10.55 ( 3.95 )	34.40	0.18	4.56
	呼吸道合胞病毒性肺炎	4 ( 0.39 )	18.52	18.53 ( 6.92 )	65.77	0.35	7.87
	假单胞菌性肺炎 <sup>c</sup>	3 ( 0.30 )	5.91	5.91 ( 1.9 )	12.20	-0.27	2.27
	克雷伯菌性肺炎 <sup>c</sup>	3 ( 0.30 )	6.17	6.17 ( 1.99 )	12.96	-0.25	2.37
	埃希菌性肺炎	3 ( 0.30 )	32.98	32.98 ( 10.55 )	91.69	0.17	12.00
<b>马昔腾坦</b>							
	感染性肺炎	2 342 ( 92.79 )	12.90	13.86 ( 13.29 )	25 584.00	1.96	11.99
	感染性吸入性肺炎	58 ( 2.30 )	4.46	4.47 ( 3.45 )	155.44	0.39	3.55
	细菌性肺炎	46 ( 1.82 )	9.28	9.29 ( 6.95 )	337.25	1.28	7.07
	COVID-19 肺炎 <sup>b</sup>	21 ( 0.83 )	2.57	2.57 ( 1.67 )	20.02	-0.41	1.78
	病毒性肺炎	15 ( 0.59 )	7.65	7.66 ( 4.61 )	86.22	0.74	4.87
	非典型肺炎	13 ( 0.52 )	6.97	6.98 ( 4.04 )	66.14	0.59	4.31
	葡萄球菌性肺炎	7 ( 0.28 )	9.29	9.29 ( 4.42 )	51.37	0.49	4.82
	假单胞菌性肺炎	6 ( 0.23 )	6.41	6.41 ( 2.87 )	27.23	0.17	3.21
	克雷伯菌性肺炎 <sup>c</sup>	5 ( 0.20 )	5.57	5.57 ( 2.31 )	18.67	-0.03	2.62
	呼吸道合胞病毒性肺炎	4 ( 0.16 )	10.02	10.02 ( 3.74 )	32.20	0.14	4.24
	肺炎球菌性肺炎 <sup>c</sup>	4 ( 0.16 )	5.41	5.41 ( 2.02 )	14.30	-0.17	2.23
	流感性肺炎 <sup>b</sup>	3 ( 0.12 )	4.27	4.27 ( 1.37 )	7.49	-0.45	1.63

注：<sup>a</sup>只有ROR法形成信号的PT（单信号PT）；<sup>b</sup>ROR和PRR均形成信号的PT（双信号PT）；<sup>c</sup>ROR、PRR和MGPS均形成信号（三信号PT）；未标记为四信号PT。

### 2.3 14种ADE使用剂量

在本研究获得的数据中，使用了不同剂量的安立生坦和波生坦，分为低剂量组（安立生坦 5 mg/d，波生坦 62.5 mg/d）和高剂量组（安立生坦 10 mg/d，波生坦 125 mg/d）。高剂量组 ADE 报告数量占比较大，分别为 63.88% 和 79.71%。马昔腾坦使用的是相同的剂量，不作比较。具体见图 1。

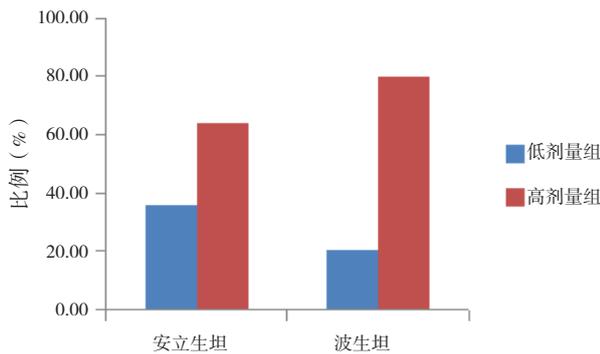


图1 ADE与剂量对比

Figure 1. Comparison of ADE and doses

### 2.4 14种ADE对应结局

在样本量足够 ( $n \geq 10$ ) 的情况下，住院时间延长，其他伤害和死亡是本次研究发现最常见的结局。其中，其他伤害包括肝功能障碍、皮疹、心力衰竭耳聋、体液潴留、疲劳、腹痛、便秘、贫血等<sup>[7]</sup>。按药物细分，安立生坦 ADE 的主要结局为住院时间延长 (42.94%) 和其他伤害 (49.07%)；波生坦 ADE 的主要结局为住院时间延长 (69.46%)；马昔腾坦 ADE 的主要结局为住院时间延长 (75.26%)。死亡事件报告在安立生坦、波生坦和马昔腾坦 ADE 中的占比分别为 3.00%、13.53% 和 10.09%。具体见图 2。

### 2.5 感染性肺炎ADE性别与年龄分布

14 种肺炎相关 ADE 中，感染性肺炎占比达到 90% 以上。相同年龄组 ADE 在男女分布比例上是相似的。具体见图 3。

### 2.6 感染性肺炎ADE剂量与年龄分布

安立生坦低剂量组发生 ADE 的年龄在 66~75 岁，高剂量组在 56~70 岁。波生坦低剂量组发生 ADE 年龄集中在 0~5 岁，高剂量组在 66~75 岁。具体见图 4。

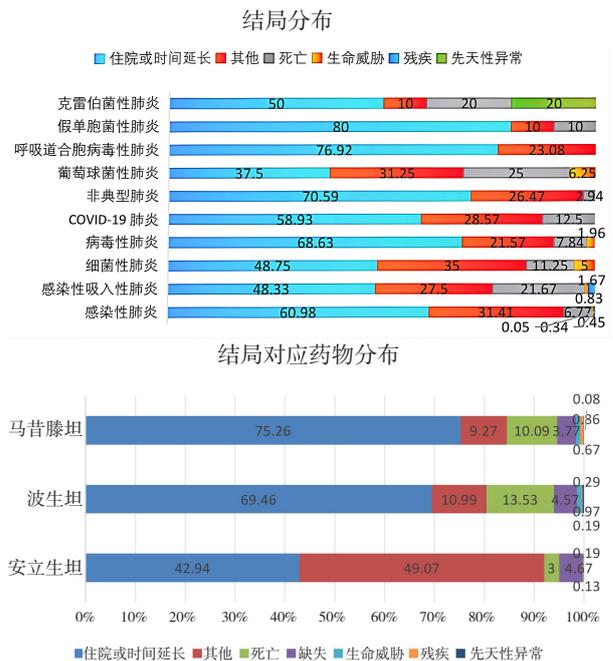


图2 ERAs ADE结局分布

Figure 2. ADE outcomes distribution of ERAs

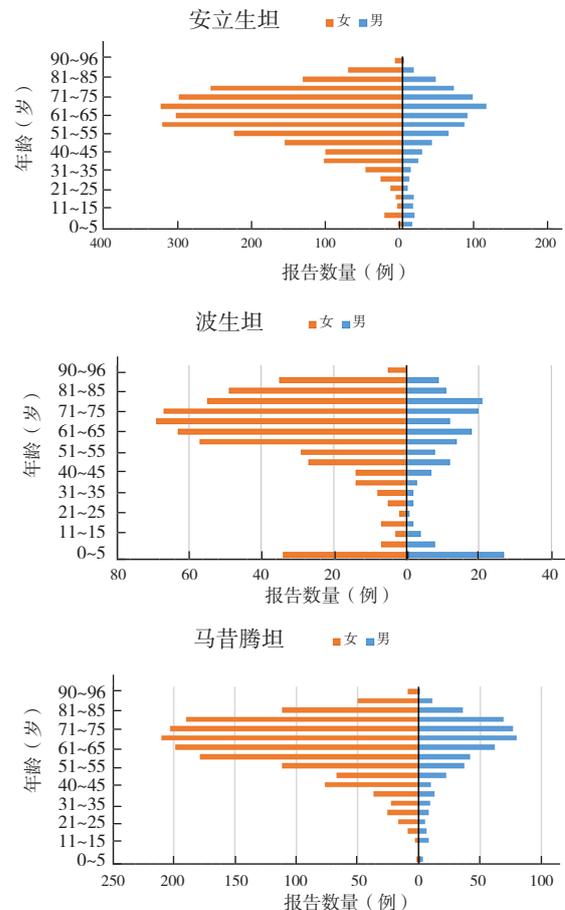


图3 感染性肺炎性别年龄分布  
Figure 3. Sex and age distribution of infectious pneumonia

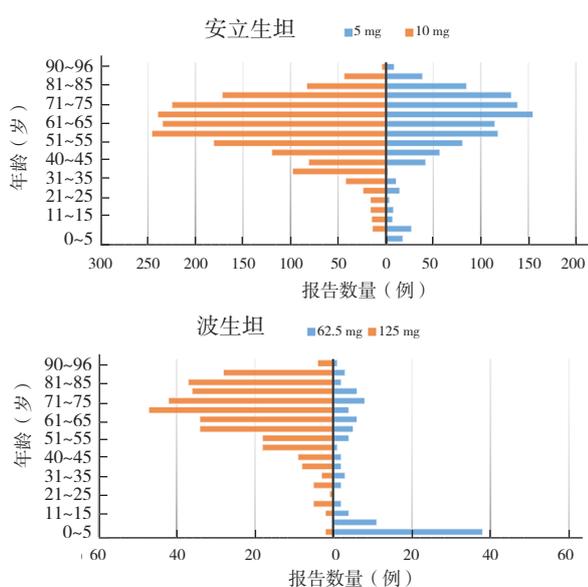


图4 感染性肺炎剂量与年龄关系

Figure 4. Relationship between dose and age of pneumonia

### 3 讨论

根据 2022 欧洲心脏协会和呼吸协会 PAH 诊治指南，伴或不伴心肺合并症的 PAH 患者均推荐单用 ERAs 或联用磷酸二酯酶 5 抑制剂 (phosphodiesterase type 5i, PDE5i)，后期经过风险评估可将 PDE5i 更换为可溶性鸟苷酸环化酶激动剂 (soluble guanylate cyclase stimulators, sGCs) [6]。ERAs 通过与内皮素受体结合，在肺血管平滑肌细胞中发挥抗增殖作用和血管扩张作用，能显著改善患者血流动力学、运动症状、能力，并减缓临床恶化，已成为 PAH 主要治疗药物之一 [15]。而肺炎相关的 ADE 并不在说明书列举的不良反应内，国内外也没有相关研究报道，这一类的 ADE 被严重低估，这更应该引起相关从业者的重视。

#### 3.1 上报数量

研究显示，最近年份的真实世界数据能够更好地预警现阶段及未来研究药物与 ADE 的关联性 [16]，同时避免药品上市初期销售不稳定对上报数据的影响，本次研究提取数据的时间选定在药物上市 2 年后，以避免背景数据的干扰和假阳性的发生。FAERS 数据库是一个自发上报呈递系统，数据填报的随意性可能造成不准确的结果。从提取的报告数量来看，马昔腾坦和安立生坦报告数量远高于波生坦，这个结果不能肯定地说明波生坦的安全性高于安立生坦和马昔腾坦，这可

能与药物的可及性，销售量以及价格等因素有关。2020 年后，上报数量明显减少，可能与疫情爆发，医疗资源紧张有关。

#### 3.2 年龄

本次挖掘出的有信号的肺炎相关 ADE 年龄中位数为 64 岁。原因之一是 PAH 的患者年龄中位数是 50.1 岁 [17]，造成用药人群在这个范围内比例很高，用药人群基数大造成 ADE 报告数量多。另一原因可能是这一年龄范围的人群在使用内皮素抗体拮抗剂时更容易发生肺炎相关 ADE，这需要更多长期、规范化、高质量、大样本的药物安全性临床试验进一步验证。

#### 3.3 性别

本次挖掘出的有信号的肺炎相关 ADE 中，男女比例为 1 : 3.2。有研究表明，PAH 的患病男女比例为 1 : 1.7 [18]。挖掘出的报告男女比例明显高于患者比例。FAERS 报告填报的随意性，造成部分报告性别项缺失，尤其波生坦性别缺失比例达到 10%，造成数据准确性降低。另一方面也说明女性在使用 ERAs 的过程中发生肺炎相关 ADE 的概率更高，这需要进一步的研究进行验证。

#### 3.4 ADE 结局

本次研究挖掘出 ERAs 有信号的肺炎相关 ADE 的结局更应该引起从业者的重视。导致住院时间延长是最常见的结局，但死亡病例报告仍然较高，比例高达 7.24%。值得注意的是，从死亡病例的药物分布来看，马昔腾坦和波生坦导致死亡的比例高于安立生坦，安立生坦为 3.17%，波生坦和马昔腾坦中占比分别为 14.21% 和 10.36%。有研究表明，马昔腾坦 2 年生存率为 80% [19]，这提示从业者选用马昔腾坦或波生坦进行治疗时，需要充分考虑其导致死亡的可能性。

#### 3.5 重点关注事件

本次研究挖掘出 ERAs 有信号的肺炎相关 ADE 以感染性肺炎居多，占比达到 90% 以上，造成的后果也异常严重，是药物治疗中最应关注的 ADE，因此，本研究对这一 ADE 进行单独分析。感染性肺炎的男女比例，安立生、坦波生坦和马昔腾坦分别为 1 : 3.4、1 : 3.2 和 1 : 3.1。年龄与性别并无明显相关性，年龄未改变 ADE 的性别分布。另外，本课题组对使用了不同剂量的安立生坦和波生坦进行对比研究，发现安立生坦在各个年龄段高剂量组 ADE 占比均高于低剂量组，

原因之一与高剂量组用药人群基数大有关。另一原因可能是高剂量的安立生坦更容易导致 ADE，这需要进行更多的随机对照试验进行验证。波生坦低剂量的 ADE 集中在 0~5 岁，而在高年龄段，高剂量组 ADE 远高于低剂量组。这可能与波生坦的特性有关。波生坦是这 3 个 ERAs 里面唯一得到指南推荐可以用于儿童 PAH 的药品<sup>[5]</sup>，安立生坦和马昔腾坦在儿童患者中的应用也有研究。波生坦在儿童患者中用药基数大于安立生坦和马昔腾坦，并且用药剂量为低剂量，造成波生坦低剂量 ADE 的约 1/3 发生在 0~5 岁年龄段。因此，5 岁以内的儿童使用波生坦时，需要慎重考虑剂量，密切关注药物反应。

### 3.6 ADE 应对策略

PAH 当前疗法靶向 3 种途径：一氧化氮-环磷酸鸟苷生物途径、前列环素途径和内皮素途径。目前有几类药物可用于靶向这些途径，包括 PDE5i、sGCs 刺激剂、前列环素类药物和 ERAs<sup>[19]</sup>。正在使用 ERAs 治疗 PAH 的患者，发生肺炎相关 ADE 后，应立即报告给医生或药师。医生在治疗不良反应引发疾病的同时，应慎重考虑处置方式，比如调整剂量、更换药物、联用其他药物或其他方式，以减少或避免 ADE 的再次发生。Pestaña-Fernández 等<sup>[20]</sup>的研究结果表明，联合治疗在生存率方面优于单药治疗。值得注意的是，一些指南已将前期和序贯联合治疗作为一线治疗，临床治疗结果显示，序贯联合治疗是一个长期保护过程，能显著降低死亡率。Correale 等<sup>[9]</sup>的研究也表明，安立生坦+他达拉非、ERAs+PDE5i 是最佳的组合。因此，联用另一类靶向制剂，是 ERAs 避免或减少肺炎相关 ADE 的一个良好的思考方向。实践指南建议，处于低至中等风险且刚开始接受 PAH 治疗的患者应开始两种药物联合治疗，对高风险或中高风险患者考虑使用三联疗法<sup>[21]</sup>，可采用以下组合：①安立生坦+他达拉非；②马昔腾坦顺序加入 PDE5i；③司来帕格顺序加入 PDE5i 和 / 或 ERAs；④曲前列尼尔顺序加入 PDE5i、sGC 刺激剂和（或）ERAs。老年患者和伴有明显合并症的患者，推荐采用单药方案，并个体化加入其他辅助疗法，如钙通道阻滞剂、利尿剂、吸氧等<sup>[22]</sup>。

### 3.7 小结

ERAs 在发挥治疗作用的同时，其产生的肺

炎相关不良反应不能忽视，尤其是感染性肺炎。老年女性患者需要特别关注，低龄儿童患者使用波生坦在剂量选择上需要仔细考量。受限于 FAERS 系统数据的不完整性，结论的准确性有待提高，药物与结局的因果关系需要更多真实世界的临床研究进行验证。

### 参考文献

- 1 Pitre T, Su J, Cui S, et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(165): 220036. DOI: [10.1183/16000617.0036-2022](https://doi.org/10.1183/16000617.0036-2022).
- 2 梁宇, 杜冠华. 抗肺动脉高压药物研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(7): 902-926. [Liang Y, Du GH. Progress in research of drugs for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(7): 902-926.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.004).
- 3 Fu WH, He WJ, Li YX, et al. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a bayesian network Meta-analysis[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1007-1019. DOI: [10.1080/10717544.2021.1927243](https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1927243).
- 4 Bedan M, Grimm D, Wehland M, et al. A focus on macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 103-113. DOI: [10.1111/bcpt.13033](https://doi.org/10.1111/bcpt.13033).
- 5 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 177. DOI: [10.1016/j.rec.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.002).
- 6 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38): 3618-3731. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237).
- 7 方灵芝, 邱学佳, 段宝京, 等. 波生坦、安立生坦及马昔腾坦的药品遴选实践 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(11): 691-696. [Fang LZ, Qiu XJ, Duan BJ, et al. Practice of drug selection of bosentan, ambrisentan and macitentan[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2022, 41(11): 691-696.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2022.11.11](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2022.11.11).
- 8 Beckmann T, Shelley P, Patel D, et al. Strategizing

- drug therapies in pulmonary hypertension for improved outcomes[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1242. DOI: [10.3390/ph15101242](https://doi.org/10.3390/ph15101242).
- 9 Correale M, Ferraretti A, Monaco I, et al. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand?[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 253–264. DOI: [10.2147/VHRM.S133921](https://doi.org/10.2147/VHRM.S133921).
- 10 胡敏, 张喆, 陈力, 等. 阿来替尼不良反应信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(1): 111–117. [Hu M, Zhang Z, Chen L, et al. Signal mining and analysis of adverse reactions associated with alectinib[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(1): 111–117.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.18](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.18).
- 11 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(5): 294–298. [Ren JT, Wang SF, Hou YF, et al. Common signal detection methods of adverse drug reaction[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2011, 8(5): 294–298.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8629.2011.05.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8629.2011.05.013).
- 12 伍湘平, 张露, 黄行行, 等. 基于 FAERS 数据库的羟考酮中枢神经系统不良事件信号挖掘及分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(3): 422–434. [Wu XP, Zhang L, Huang HX, et al. Signal mining and analysis for central nervous system adverse events due to taking oxycodone based on FAERS database[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2023, 48(3): 422–434.] DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220304](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220304).
- 13 经纬俊, 彭苗苗, 葛卫红. 基于 FAERS 数据库的替莫唑胺不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国药师*, 2024, 27(2): 255–263. [Jing WJ, Peng MM, Ge WH. Signal mining and analysis of temozolomide adverse events based on FAERS database[J]. *China Pharmacist*, 2024, 27(2): 255–263.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202311238](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202311238).
- 14 赵晓红, 颜慈霖, 潘晨, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统的免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤事件数据挖掘研究[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(23): 2434–2440. [Zhao XH, Yan CL, Pan C, et al. Data mining of immune checkpoint inhibitors related adverse events of acute kidney injury based on FAERS[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(23): 2434–2440.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2023.23.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2023.23.015).
- 15 郭思彤, 顾智淳, 陈晓宇, 等. 内皮素受体拮抗剂治疗肺动脉高压的有效性和安全性的系统评价[J]. *医药导报*, 2022, 41(2): 206–212. [Guo ST, Gu ZC, Chen XY, et al. Effectiveness and safety of endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic evaluation[J]. *Herald of Medicine*, 2022, 41(2): 206–212.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.02.012](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.02.012).
- 16 刘培尧, 鄢荣, 游蓝, 等. 基于 FAERS 数据库的 CDK4/6 抑制剂发生血栓栓塞不良事件的信号挖掘研究[J]. *医药导报*, 2023, 42(8): 1233–1238. [Liu PY, Yan R, You L, et al. Detecting thromboembolic ADR signals of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors based on FAERS database[J]. *Herald of Medicine*, 2023, 42(8): 1233–1238.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.08.024](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.08.024).
- 17 Wu S, Hoang HB, Yang JZ, et al. Drug-drug interactions in the management of patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2022, 162(6): 1360–1372. DOI: [10.1016/j.chest.2022.06.042](https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.042).
- 18 van Thor MCJ, Klooster LT, Snijder RJ, et al. Bosentan or macitentan therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension?[J]. *Lung*, 2019, 197(6): 753–760. DOI: [10.1007/s00408-019-00274-9](https://doi.org/10.1007/s00408-019-00274-9).
- 19 Mandras S, Kovacs G, Olschewski H, et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension—targeting the nitric oxide and prostacyclin pathways[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(5): 453–462. DOI: [10.1177/10742484211006531](https://doi.org/10.1177/10742484211006531).
- 20 Pestaña-Fernández M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al. Longterm efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective RESCLE registry study[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(1): 89–98. DOI: [10.3899/jrheum.180595](https://doi.org/10.3899/jrheum.180595).
- 21 Weatherald J, Varughese RA, Liu J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2023, 44(6): 746–761. DOI: [10.1055/s-0043-1770118](https://doi.org/10.1055/s-0043-1770118).
- 22 Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(14): 1379–1391. DOI: [10.1001/jama.2022.4402](https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402).

收稿日期: 2023 年 12 月 18 日 修回日期: 2024 年 07 月 08 日  
本文编辑: 钟巧妮 李阳