

基于 FAERS 数据库的奥马环素不良反应信号挖掘与分析

张灿华^{1,2,3}, 苏健芬², 付喜花⁴, 唐郁宽⁵, 彭新生^{1*}

1. 广东医科大学 药学院, 广东 东莞 523808

2. 广州市番禺区中心医院 药学部, 广东 广州 511400

3. 广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院 药学部, 广东 清远 511518

4. 广州市番禺区中心医院 感染科, 广东 广州 511400

5. 广州市番禺区中心医院 微创介入科, 广东 广州 511400

摘要: **目的** 利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 对奥马环素进行药物不良反应 (ADR) 高危信号挖掘, 为临床合理安全使用奥马环素提供参考。 **方法** 下载 2018 年第 4 季度至 2023 年第 2 季度共 19 个季度的数据的 FAERS 数据, 采用报告比值比法 (ROR) 和综合标准法 (MHRA) 对奥马环素的相关 ADR 报告数据进行信号挖掘。 **结果** 共获取以奥马环素为首要怀疑药物的 ADR 报告 1 180 例, ROR 法和 MHRA 法获得的奥马环素 ADR 风险信号基本一致, 共获得奥马环素 ADR 信号 35 个, 以植入物部位外渗和牙齿变色的 ADR 信号最强, 且以胃肠道系统疾病 (如恶心呕吐) 最为多见, 有 12 个 ADR 未在奥马环素药品说明书中出现。 **结论** 利用 FAERS 数据库可对奥马环素的 ADR 信号进行挖掘与分析, 可为临床合理安全用药提供依据。

关键词: 奥马环素; 药物不良反应; FAERS 数据库; 信号挖掘与分析; 报告比值比法; 综合标准法; 植入物部位外渗; 牙齿变色; 胃肠道系统疾病

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-3119-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.037

Mining and analysis of omadacycline related adverse drug reaction signals based on FAERS

ZHANG Can-hua^{1,2,3}, SU Jian-fen², FU Xi-hua⁴, TANG Yu-kuan⁵, PENG Xin-sheng¹

1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. Department of Pharmacy, Guangzhou Panyu Central Hospital, Guangzhou 511400, China

3. Department of Pharmacy, The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511518, China

4. Infectious Disease Department, Guangzhou Panyu Central Hospital, Guangzhou 511400, China

5. Department of Minimally Invasive Intervention, Guangzhou Panyu Central Hospital, Guangzhou 511400, China

Abstract: Objective To provide guidance for the rational and safe use of omadacycline through mining and analyzing the adverse drug reaction (ADR) signals of omadacycline in FAERS. **Methods** A total of 19 quarters of FAERS data were downloaded from 2018 Q4 to 2023 Q2 and omadacycline related adverse events were extracted. The reporting odd ratio (ROR) and medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) method were used to detect the ADR signals. **Results** In the set period, FAERS received a total of 1 180 ADR reports with omadacycline as the primary suspected drug. The risk signals obtained by ROR method and MHRA method were basically the same, and a total of 35 omadacycline ADR signals were obtained. The ADR signals of implant site extravasation and tooth discolouration were the strongest, and the gastrointestinal system diseases (such as nausea and vomiting) were the most common. Totally 12 adverse event signals did not appear in the omadacycline drug instructions. **Conclusion** The data of FAERS can be used to analyze the ADR signals of omadacycline and provide evidence for clinical safety and rational drug use.

Key words: omadacycline; adverse drug reaction; FAERS; mining and analysis; reporting odd ratio; medicines and healthcare products regulatory agency; implant site extravasation; teeth discoloration; diseases of gastrointestinal system

收稿日期: 2023-07-20

基金项目: 广东省教育厅研究生教育创新计划项目 (2023ANLK_046); 广州市科技计划项目 (202103000002, 201904010065)

作者简介: 张灿华, 男, 在读硕士研究生, 初级药师, 研究方向为临床药学。E-mail: hua610243218@qq.com

*通信作者: 彭新生, 男, 博士研究生, 研究方向为药物制剂研究与开发。E-mail: xspeng@gdmu.edu.cn

奥马环素是氨甲基四环素成功在临床应用的首个品种,是在米诺环素的化学结构基础上对 C₉ 位氨甲基进行修饰合成的,从而帮助其扩大细菌抗菌谱,降低细菌耐药性并改善药动学/药效学特性^[1]。奥马环素于 2018 年 10 月率先在美国获得美国食品药品监督管理局批准上市,并在 2021 年 12 月获得我国国家药品监督管理局批准上市^[2]。奥马环素不仅对急性细菌性皮肤和皮肤结构感染和社区获得性细菌性肺炎的常见致病菌具有较好的疗效,并且对产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和耐青霉素肺炎链球菌等均具有良好的抗菌作用,并且在治疗社区获得性细菌性肺炎和急性细菌性皮肤和皮肤结构感染方面疗效不劣于莫西沙星和利奈唑胺^[3-4]。另外,研究表明年龄、性别并不会影响奥马环素药物暴露量,而且在轻度、中度或重度肝功能不全或肾功能不全的患者接受奥马环素后,药动学参数和健康受试者无统计学差异,且耐受性良好。因此,奥马环素在老年患者或肝、肾功能不全的患者中的使用并不需要进行剂量的调整^[5-7]。

奥马环素在我国已获批用于急性细菌性皮肤和皮肤结构感染和社区获得性细菌性肺炎,并且已进入我国医保目录^[2],但由于奥马环素在国内外上市时间短、临床应用日益广泛、上市后安全性研究资料相对较少。因此,对奥马环素的不良反应(ADR)风险信号进行挖掘和分析,进而了解奥马环素上市后的安全性,对临床合理用药具有重要意义。本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库对奥马环素的 ADR 监测数据进行充分的挖掘与分析,可以及时发现新的或罕见的 ADR,避免大规模药害事件的发生,有效提高奥马环素的用药水平,对促进奥马环素上市后再评价、临床合理和安全用药具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库 2018 年第 4 季度至 2023 年第 2 季度共 19 个季度的数据,选择其中的人口学信息(DEMO)、药品信息(DRUG)、不良事件信息(REAC)、诊断/适应证(INDI)4 个子数据库导入 MySQL 8.0 软件进行后续的研究分析。

1.2 数据筛选

选取奥马环素的药品名和通用名作为药品名称检索关键词(Omadacycline、Nuzrya、

Amadacycline、BAY-73-7388、D01AA),筛选出奥马环素相关的 ADR,并根据 FAERS 说明文件去除 DEMO 表重复报告,选取以奥马环素为首要怀疑药品的数据作为初始研究数据。

1.3 数据标准化

利用 ICH《国际医学用语词典》(MedDRA)中药物不良反应术语集的首选术语(PT)和系统器官分类首选语(SOC)对 ADR 进行分类和描述,并进行中英文映射。

1.4 信号检测方法

采用频数法中的报告比值比法(ROR)联合综合标准法(MHRA)进行信号挖掘^[8-9]。频数法基于四格表(表 1),具体公式如表 2 所示,信号值越大表明所分析的 ADR 与对应药品的统计学关联越强。统计分析采用 SPSS 26.0 版软件和 Microsoft Excel 16.65 版软件。

表 1 频数法四格表

Table 1 Four-fold table of frequency method

药品	目标 ADR	其他 ADR	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

1.5 数据处理

对以奥马环素为首要怀疑药物的 ADR 高危信号进行提取,对数据进行挖掘处理后,筛选出同时满足 ROR 法和 MHRA 法信号检测阈值的 ADR 高危信号数据,并且为了得到频次较高且参考价值高的 ADR 高危信号,本研究予以排除明显无参考价值(如产品储存错误、剂量遗漏、产品问题等非不良反应相关信号)和无法判断(试验检查异常、心脏疾病、血压不正常等)的 PT^[10]。

2 结果

2.1 不良反应的基本情况

经过数据清洗后,共获取 2018 年第 4 季度—2023 年第 2 季度首要怀疑药物的 ADR 记录了 27 099 292 份报告,334 例患者 1 180 份 ADR 报告与奥马环素有关,其中女性 197 例(占 58.38%),男性 111 例(占 33.23%),仅有 28 例(占 8.38%)性别相关信息缺失;在已报告年龄的患者中,平均年龄为 57.81 岁,中位年龄为 61 岁;仅收集到来自中国和美国的报告数据,并以美国报告的病例为主,其占比可达 96.11%。自 2018 年奥马环素上市后,

其相关 ADR 病例整体呈增多趋势, 2020 年后趋于相对稳定状态, 而 2023 年上半年仅有 12 病例数(38 例报告例数)。在适应证上, 主要用于分枝杆菌感染(79 例, 23.65%), 报告基本信息参见图 1、表 3。

2.2 ADR 信号分析结果

对奥马环素为首要怀疑药品的 ADR 信号进行提取, 经 ROR 法和 MHRA 法筛选后并排除假阳性信号后, 共获得 35 个奥马环素相关且具有统计学

表 2 ROR 法和 MHRA 法的计算公式

Table 2 Formulas of ROR and MHRA

检测方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ 且 95%CI (下限) > 1
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$; $a \geq 3$

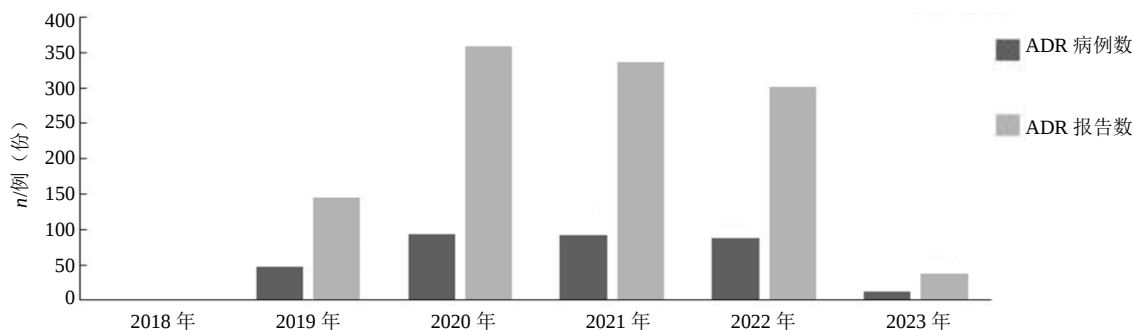


图 1 2018 年第 4 季度—2023 年第 2 季度 FAERS 数据库中奥马环素相关 ADR 逐年报告数量

Fig. 1 Yearly reports of omadacycline related events from 2018 Q4 to 2023 Q2 in FAERS

表 3 2018 年第 4 季度—2023 年第 2 季度 FAERS 数据库中奥马环素相关 ADR 报告基本信息

Table 3 Primary information of omadacycline related events reported from 2018 Q4 to 2023 Q2 in FAERS

项目	分层	n/例	构成比/%
年龄/岁	<18	9	2.69
	18~65	132	39.52
	>65	75	22.46
	不明	118	35.33
	性别/例		
性别/例	男	111	33.24
	女	195	58.38
	不明	28	8.38
适应证 (前 5 位)	分枝杆菌感染	79	23.65
	皮肤感染	25	7.49
	脓肿分枝杆菌感染	22	6.59
	肺炎	21	6.29
	蜂窝组织炎	20	5.99
	报告国家		
报告国家	美国	315	96.11
	中国	9	3.59
	不明	1	0.30

意义的 ADR 信号, 信号强度排名前 5 位的 ADR 分别为植入物部位外渗 (ROR=352.39)、牙齿变色 (ROR=241.35)、伤口葡萄球菌感染 (ROR=157.69)、喷射样呕吐 (ROR=73.16)、急性肺损伤 (ROR=59.23), 其中有 12 个 ADR 尚未在说明书上收录, 分别为急性肺损伤、粪便松软、嗜酸粒细胞增多症、唇部肿胀、黑便、精神状态改变、盗汗、眼肿、胃食管反流病、皮肤变色、视物模糊、体质量下降。按信号强度进行排序后奥马环素相关 ADR 报告信息见表 4。

2.3 各 SOC ADR 报告及高危信号分类情况

利用 MedDRA 25.0 对奥马环素产生高危信号的 PT 进行 SOC 映射分类, 共累及器官系统 13 个, 在生成信号的总计 299 例报告中, 报告例数位居前 5 的器官系统包括感胃肠系统疾病 (11 个信号, 178 例, 占比 59.53%)、各类检查 (7 个信号, 48 例,

表 4 奥马环素挖掘信号排序 (信号强度)
Table 4 Omadacycline mining signal sorting (signal strength)

序号	PT	SOC	ADR 报告 例数	报告占 比/%	ROR (95%CI 下限)	PRR (χ^2)	说明书未收 录的 ADR
1	植入物部位外渗	全身性疾病及给药部位 各种反应	3	0.25	352.39 (112.51)	347.09 (1032.70)	否
2	牙齿变色	胃肠系统疾病	7	0.59	241.35 (114.37)	238.87 (1648.34)	否
3	伤口葡萄球菌感染	感染及侵染类疾病	3	0.25	157.69 (50.59)	156.62 (462.73)	否
4	喷射样呕吐	胃肠系统疾病	3	0.25	73.16 (23.52)	72.94 (212.32)	否
5	急性肺损伤	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	0.25	59.23 (19.05)	59.08 (170.87)	是
6	粪便松软	胃肠系统疾病	3	0.25	18.79 (6.05)	18.77 (50.35)	是
7	窦性心动过速	心脏器官疾病	4	0.34	13.42 (5.03)	13.41 (45.78)	否
8	天门冬氨酸氨基转移酶升高	各类检查	10	0.85	12.03 (6.45)	12.02 (100.21)	否
9	嗜酸粒细胞增多症	血液及淋巴系统疾病	4	0.34	10.91 (4.09)	10.91 (35.87)	是
10	唇部肿胀	胃肠系统疾病	5	0.42	10.14 (4.21)	10.13 (40.98)	是
11	干呕	胃肠系统疾病	3	0.25	9.85 (3.17)	9.85 (23.79)	否
12	丙氨酸氨基转移酶升高	各类检查	9	0.76	9.05 (4.70)	9.05 (63.94)	否
13	血胆红素升高	各类检查	3	0.25	7.06 (2.27)	7.06 (15.56)	否
14	念珠菌感染	感染及侵染类疾病	3	0.25	7.03 (2.26)	7.02 (15.46)	否
15	肝功能异常	肝胆系统疾病	5	0.42	6.83 (2.84)	6.83 (24.77)	否
16	恶心	胃肠系统疾病	80	6.78	6.76 (5.39)	6.76 (366.02)	否
17	葡萄球菌感染	感染及侵染类疾病	4	0.34	6.74 (2.52)	6.73 (19.47)	否
18	黑便	胃肠系统疾病	3	0.25	6.30 (2.03)	6.30 (13.35)	是
19	精神状态改变	精神病类	3	0.25	6.27 (2.02)	6.27 (13.26)	是
20	瘙痒性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	5	0.42	6.09 (2.53)	6.09 (21.19)	否
21	肝脏功能检查值升高	各类检查	3	0.25	5.67 (1.83)	5.67 (11.51)	否
22	盗汗	皮肤及皮下组织类疾病	3	0.25	5.58 (1.80)	5.58 (11.24)	是
23	眼肿	眼器官疾病	3	0.25	5.55 (1.79)	5.55 (11.16)	是
24	呕吐	胃肠系统疾病	40	3.39	5.26 (3.84)	5.26 (133.39)	否
25	皮肤变色	皮肤及皮下组织类疾病	4	0.34	4.99 (1.87)	4.99 (12.71)	是
26	上腹痛	胃肠系统疾病	16	1.36	4.79 (2.92)	4.47 (47.29)	否
27	胃食管反流病	胃肠系统疾病	6	0.51	4.47 (2.01)	4.47 (16.10)	是
28	肝酶升高	各类检查	6	0.51	4.43 (1.98)	4.43 (15.83)	否
29	腹部不适	胃肠系统疾病	12	1.02	3.80 (2.15)	3.79 (24.45)	否
30	超敏反应	免疫系统疾病	11	0.93	3.24 (1.79)	3.24 (16.90)	否
31	味觉倒错	各类神经系统疾病	3	0.25	3.18 (1.02)	3.18 (4.48)	否
32	视物模糊	眼器官疾病	6	0.51	3.07 (1.38)	3.07 (8.35)	是
33	心率升高	各类检查	5	0.42	2.91 (1.21)	2.91 (6.26)	否
34	荨麻疹	皮肤及皮下组织类疾病	6	0.51	2.33 (1.05)	2.33 (4.55)	否
35	体质量降低	各类检查	12	1.02	2.30 (1.30)	2.30 (8.77)	是

16.05%)、皮肤及皮下组织类疾病(4 个信号, 18 例, 6.02%)、免疫系统疾病 (1 个信号, 11 例, 3.68%)

和感染及侵染类疾病 (3 个信号, 10 例, 3.34%)。SOC 下奥马环素的 ADR 信号具体分布情况见图 2。

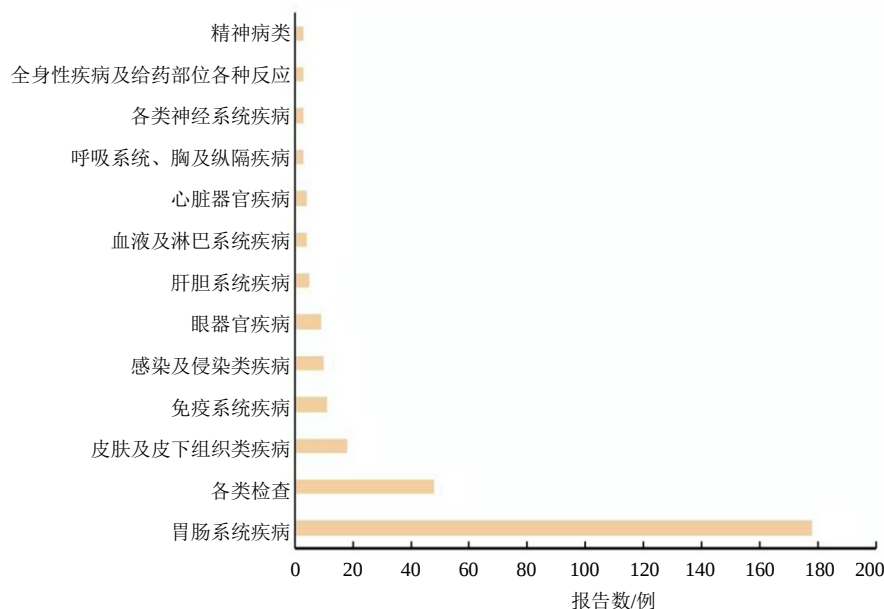


图 2 各 SOC 分类中奥马环素 ADR 报告例数

Fig. 2 Number of omadacycline ADR reported in each SOC classification

3 讨论

本研究为基于 FAERS 数据库使用 ROR 联合 MHRA 法对奥马环素的 ADR 数据进行挖掘与分析, 对表 4、图 2 的数据分析可知奥马环素占比最大的 SOC 是胃肠系统疾病、各类检查, 以及皮肤及皮下组织类疾病, 并且报告例数最多的 ADR 为恶心、呕吐, 其次为上腹痛、腹部不适、超敏反应、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高, 并且适应证主要为分枝杆菌感染、脓肿分枝杆菌感染、皮肤感染、蜂窝组织炎、肺炎。3 项大型临床试验研究^[11-13]和药品说明书指出奥马环素最常见的药物相关 ADR 为胃肠道反应(以恶心、呕吐为主, 且在用药后的第 1、2 天, 恶心和呕吐的发生率可达 25.5%、12.5%)、各类检查异常(天门冬氨酸氨基转移酶升高和丙氨酸氨基转移酶升高), 绝大多数为轻度 ADR, 其中仅有 1.9% 的受试者因不良事件而提前中止治疗。另外, 奥马环素用于治疗脓肿分枝杆菌的体外活性试验和回顾性分析^[3, 14]显示奥马环素比替加环素有更好的耐受性, 并且用于口服给药, 可成为脓肿分枝杆菌感染的新治疗选择。以上研究与本研究的结果基本一致, 进一步证实了此次研究的可信度, 并且提示临床上使用奥马环素应重点关注其胃肠系统的 ADR, 特别是起始用药后的第 1、2 天。

本研究中奥马环素关联性最强的 ADR 为植入

物部位外渗(ROR=352.39), 与 2 项全球性临床试验^[12-13]的结果相似: 输注部位反应(如输注部位外渗、红斑等)为奥马环素最常见 ADR 之一且发生率 $\geq 2\%$, 且药物出现外渗时会导致机体出现不同程度的损伤^[15], 因此, 在静脉使用奥马环素期间需特别注意对注射部位的监护, 预防输注部位外渗。另外, 奥马环素与牙齿变色(ROR=241.35)关联性强, 与其他四环素一样, 在牙齿发育期间(妊娠后期、婴儿期和 8 岁以下的儿童期)使用, 可能会导致牙齿永久性变色, 在长期使用更常见, 且在短期疗程重复给药亦有出现^[16], 因此不建议在该类人群中使

用奥马环素。在感染及侵染类疾病中, 本研究观察到葡萄球菌感染和伤口葡萄球菌感染等感染相关 ADR, 临床试验研究发现奥马环素与感染相关的事件可达 2.1%, 大多数是社区获得性细菌性肺炎进展或并发症的结果^[11], 因此, 葡萄球菌感染等感染相关 ADR 可认为是使用奥马环素的适应证, 这之前研究^[17]提出的“所检测出的不良反应信号与相应药物所治疗的潜在疾病相关, 而不是其真正不良反应”的观点相一致。临床上需要使用奥马环素治疗的患者大多都是复杂性感染, 自身免疫功能低下, 易合并其他细菌或者真菌的感染, 因此临床用药时需注意继发性感染的发生, 如念珠菌感染。

值得注意的是, 本研究挖掘出了 12 个奥马环

素药品说明书中尚未收录的相关 ADR, 分别为急性肺损伤、胃食管反流病、粪便松软、嗜酸粒细胞增多症、唇部肿胀、黑便、精神状态改变、盗汗、眼肿、皮肤变色、视物模糊、体质量降低。1 项研究指出由于促炎性细胞因子反应的过度激活会导致患有细菌性肺炎和其他肺部疾病者出现急性肺损伤, 具有免疫调节活性的抗菌药物可以减少细胞因子介导的组织损伤并改善预后, 而奥马环素具有独特而广泛的免疫调节特性, 这种活性支持其在免疫反应过度激活导致组织损伤和不良结果的环境中使用^[18]。因此, 急性肺损伤尚不能排除为患者肺部感染的合并证, 临床需注意鉴别。胃食管反流病临床表现为上腹痛等^[19], 本研究中奥马环素常见上腹痛、腹部不适等的 ADR, 提示奥马环素与胃食管反流病可能相关。而皮肤变色可能与注射液部位的外渗相关。奥马环素以原型在粪便中排泄的比例高达 81.8%^[20], 因此不排除奥马环素与粪便中的成分发生反应导致“粪便松软”和“黑便”。另外, 以奥马环素与嗜酸粒细胞增多症、唇部肿胀、精神状态改变、盗汗、眼肿、视物模糊和体质量降低为搜索关键词在中国知网和 PubMed 等数据库, 未见奥马环素引发此类 ADR 相关报道, 有可能是假阳性的数据, 也可能是临床上罕有的或者未能识别的 ADR 信号^[21], 因此, 这些未在说明书收录的 ADR 需要临床在使用奥马环素过程中引起重视和验证。

本研究具有一定的局限性, 如虽然 ROR 法和 MHRA 法可以检测出 ADR 与目标药品是否存在统计学关联性, 但尚不能区分是否存在其他合并用药等的影响因素^[22], 因此, 其统计学关联性仅能体现目标药物与 ADR 之间的关联强度, 尚不能判断二者的因果关系, 仍需进行相应的临床试验研究和评估探讨其因果关系。

基于 FAERS 数据库使用 ROR 法和 MHRA 法对 ADR 信号进行挖掘与分析, 可以为奥马环素上市后的再评价提供一个新路径, 进一步补充完善说明书的相关 ADR, 促进临床安全合理地使用奥马环素, 从而保障患者的利益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Durães F, Sousa E. Omadacycline: A newly approved antibacterial from the class of tetracyclines [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(2): 63.

[2] 董璐瑶, 李国庆, 游雪甫, 等. 奥玛环素研究进展 [J]. *中国医药生物技术*, 2020, 15(1): 48-56.

[3] Rizzo A R, Moniri N H. Omadacycline for management of mycobacterium abscessus infections: A review of its effectiveness, place in therapy, and considerations for use [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 874.

[4] Barber K E, Bell A M, Wingler M J B, et al. Omadacycline enters the ring: A new antimicrobial contender [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(12): 1194-1204.

[5] Rodvold K A, Pai M P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous omadacycline [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 1): S16-S22.

[6] Berg J K, Tzanis E, Garrity-Ryan L, et al. Pharmacokinetics and safety of omadacycline in subjects with impaired renal function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e02057-e02117.

[7] Kovacs S J, Ting L, Praestgaard J, et al. An open-label study of the impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety of single oral and intravenous doses of omadacycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11): e01650-01720.

[8] 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.

[9] 张凤, 俞佳, 吕良忠. 数据挖掘技术在药品不良反应监测领域中的应用 [J]. *中国药房*, 2014, 25(46): 4381-4384.

[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] Stets R, Popescu M, Gonong J R, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 517-527.

[12] O'riordan W, Green S, Overcash J S, et al. Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 528-538.

[13] O'riordan W, Cardenas C, Shin E, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): A phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(10): 1080-1090.

[14] Kaushik A, Ammerman N C, Martins O, et al. In Vitro activity of new tetracycline analogs omadacycline and eravacycline against drug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(6): e00470-e00519.

[15] 徐洪莲. 药物外渗伤口的护理 [J]. *上海护理*, 2021, 21(3): 72-75.

- [16] Opal S, File T M, van der Poll T, *et al.* An integrated safety summary of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 1): S40-S47.
- [17] Alvarez Y, Hidalgo A, Maignen F, *et al.* Validation of statistical signal detection procedures in eudravigilance post-authorization data: A retrospective evaluation of the potential for earlier signaling [J]. *Drug Saf*, 2010, 33(6): 475-487.
- [18] Bryant A E, Stevens D L. Investigating the immunomodulatory activities of omadacycline [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 78(1): 78-83.
- [19] Liang S W, Wong M W, Yi C H, *et al.* Current advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Tzu Chi Med J*, 2022, 34(4): 402-408.
- [20] Rodvold K A, Burgos R M, Tan X, *et al.* Omadacycline: A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(4): 409-425.
- [21] 潘玲云. 基于触发器及数据挖掘技术的抗肿瘤药物安全性研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [22] 刘少华, 蒋王艳, 郭洁茹, 等. 基于美国 FAERS 数据库的卡格列净不良反应信号挖掘 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(13): 1365-1370.

[责任编辑 高源]