

基于国外不良反应自发呈报系统的熊去氧胆酸对 0~17 岁儿童不良事件的数据挖掘与分析

彭 静, 李巧玲, 刘林慧, 李新林, 彭 惠

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 药学部, 湖北 武汉 430016

摘要: 目的 分析熊去氧胆酸在 0~17 岁儿童真实世界临床应用药物不良事件 (adverse event, AE) 的发生情况。方法 收集 WHO 全球个例安全性病理报告 (VigiBase) 数据库、美国食品和药物管理局药品不良事件自发呈报系统 (FAERS) 数据库及欧洲药物管理局药物警戒 (Eudra Vigilance) 数据库中 0~17 岁儿童有关熊去氧胆酸的 AE 报告数据。运用描述分析和比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 数据挖掘算法检测药物安全信号。结果 熊去氧胆酸在 3~11 岁儿童的 AE 报告占比较高 (1.8%~6.3%), 女性稍高于男性, VigiBase 数据库中熊去氧胆酸致胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病和血液及淋巴系统疾病的 AE 报告较多。FAERS 数据挖掘显示, 熊去氧胆酸对 0~2 岁儿童 AE 风险信号“并指”的 PRR 值高达 1 111.15, 需引起关注; 3~17 岁儿童需关注再生障碍性贫血。结论 儿科临床应用熊去氧胆酸时需关注胃肠系统、皮肤及皮下组织类、血液及淋巴系统、肝胆系统方面的 AE, 熊去氧胆酸可能会增加新生儿 AE 的发生风险, 妊娠、哺乳期女性使用需谨慎。

关键词: 熊去氧胆酸; 儿童; 药物不良事件; 安全性; 数据挖掘

中图分类号: R285.63 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3631-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.024

Data mining and analysis of adverse events of ursodeoxycholic acid among children aged 0—17 based on abroad spontaneous reporting system of adverse reactions

PENG Jing, LI Qiao-ling, LIU Lin-hui, LI Xin-lin, PENG Hui

Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China

Abstract: Objective To analyze the incidence of adverse events (AEs) of clinical drug use of ursodeoxycholic acid in children aged 0 to 17 years in the real world. **Methods** The AE report data of ursodeoxycholic acid among 0 to 17 years old children in WHO VigiBase database, FDA FAERS database and Eudra Vigilance database were collected. Descriptive analysis and proportional reporting ratio (PRR) data mining algorithms were used to detect drug safety signals. **Results** Ursodeoxycholic acid had a higher AE report proportion (1.8%—6.3%) in children aged 3 to 11 years, and women were slightly higher than men. In VigiBase databases, gastrointestinal diseases, skin and subcutaneous tissue diseases, and blood and lymphatic system diseases induced by ursodeoxycholic acid had more AE reports. FAERS data mining showed that the PRR value of syndactyly in 0 to 2 year old children was as high as 1 111.15, which needed attention. The aplastic anemia in children aged 3 to 17 should pay more attention. **Conclusions** The clinical application of ursodeoxycholic acid in pediatrics should pay attention to the AE of gastrointestinal diseases, skin and subcutaneous tissue diseases, blood and lymphatic system diseases and hepatobiliary system diseases. Ursodeoxycholic acid may increase the risk of AE in newborn, and the use of ursodeoxycholic acid in pregnant and lactating women should be cautious.

Key words: ursodeoxycholic acid; children; adverse drug events; safety; data mining

中医药首次使用熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 治疗肝脏疾病的历史可以追溯到 100

多年前。2004 年 7 月 26 日, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准

收稿日期: 2023-01-19

基金项目: 湖北省药品 (医疗器械) 不良反应监测中心研究项目 (20210817); 湖北省武汉市卫生健康科研基金资助面上项目 (WZ21A07)

作者简介: 彭 静 (1982—), 女, 硕士, 副主任药师, 主要研究方向为儿科临床药理学。E-mail: pengjing@zgwhfe.com

Axcan 制药公司生产熊去氧胆酸片剂 (500 mg) 治疗原发性胆汁淤积性肝硬化。该药是目前 FDA 批准的唯一用于治疗胆汁淤积的药品, 新生儿特别是早产儿的应用疗效及安全性是肯定的^[1]。几十年来的临床研究表明, UDCA 除具有利胆、抗凋亡、抗氧化, 还具有调血脂和免疫调节等药理作用, UDCA 作为儿科肝胆疾病的辅助治疗已经使用了 20 多年^[2-3]。2022 年 12 月 5 日, 剑桥大学研究人员在 *Nature* 发布法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 可通过降低血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 活性预防和治疗新型冠状病毒感染, 指出 UDCA 可在病毒蛋白识别水平上从根源阻止病毒进入人体宿主细胞, 从而达到对新型冠状病毒的预防和重症治疗, 上述研究成果瞬间受到公众广泛关注^[4]。UDCA 目前批准的适应证是胆囊胆固醇结石 (必须是 X 射线能穿透的结石, 同时胆囊收缩功能须正常)、胆汁淤积性肝病 (如原发性胆汁性肝硬化)、胆汁反流性胃炎。本研究从当前国际上具有代表性的对公众开放一定权限的药物警戒安全性自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS) 数据库, 包括 WHO 全球个例安全性病理报告 (VigiBase) 数据库、欧洲药品管理局药物警戒 (Eudra Vigilance) 数据库及美国 FDA 药品不良事件自发呈报系统 (FAERS) 数据库中挖掘 UDCA 在 0~17 岁儿童中的安全信号, 进一步评估其在儿童临床应用中存在的潜在风险, 为临床安全合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据检索

检索 Eudra Vigilance 数据库 (<http://www.adrreports.eu/en/index.html>)、FAERS 数据库 (<https://open.fda.gov>)、VigiBase 数据库 (<http://www.vigiaccess.org/>) 中 UDCA 不良反应/不良事件 (adverse events, AE) 报告信息, 检索词为 “ursodeoxycholic acid”; 报告获取时间 VigiBase 数据库截至 2022 年 12 月 11 日、FAERS 数据库截至 2022 年 11 月 4 日、Eudra Vigilance 数据库报告获取时间截至 2022 年 10 月 12 日。提取数据信息包括患者年龄 (0~17 岁)、AE 累及系统及器官分布情况等。

1.2 AE 描述方法

本研究中 FAERS 数据库涉及的高频 AE 报告结果术语均采用 MedDRA 首选语 (preferred term, PT) 进行统计, 而 AE 累及系统及器官采用 MedDRA

系统器官分类 (system organ class, SOC) 进行整理^[5-6]。为了对结果进行可视化展示, 使用 OriginPro 2019 软件将 AE 数据绘制成热图。

1.3 AE 信号监测及统计方法

采用比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 法计算 UDCA 的 AE 信号值^[7]。PRR 及其 χ^2 值基于比例失衡测量法四格表 (表 1) 计算。 $PRR = a/(a+b)/[c/(c+d)]$, $\chi^2 = \sum[(O-E)^2/E]$, $O = a$, $E = (a+b)(a+c)/(a+b+c+d)$ 。本研究中目标药物相关风险信号的检测阈值设定为 AE 报告数 (a) ≥ 3 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, 符合上述标准时视为形成 1 个 AE 风险信号^[8]。使用 PRR 值判定目标药物与目标 AE 之间的相关性, PRR 值越大, 信号强度就越强, 表明目标药物和目标 AE 之间的统计学关联越强。数据统计分析及图表绘制采用 Microsoft Office Excel 2010 及 OriginPro 2019 工具进行处理。

表 1 比例失衡测量法四格表

Table 1 Four grid table of proportion imbalance measurement method

药物	目标 AE 报告数量	非目标 AE 报告数量	合计
UDCA	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

2 结果

2.1 0~17 岁儿童 AE 分布情况

2.1.1 各年龄段分布 共检索到 UDCA AE 报告 13 093 例, 其中 Eudra Vigilance 数据库 2105 例、FAERS 数据库 6191 例、VigiBase 数据库 4797 例。0~17 岁儿童 AE 报告占比在 5.1%~11.5%。由于 3 个数据库年龄分段方法不一样, 可将 0~17 儿童分成 0~2 岁、3~11 岁、12~17 岁 3 个年龄段进行亚组分析, 对不同数据库中相应年龄段的数据进行合并分析, 结果显示 Eudra Vigilance 数据库 0~2 岁儿童 AE 报告占比较高 (4.1%), 而 FAERS 数据库和 VigiBase 数据库则 3~11 岁儿童 AE 报告占比较高, 分别为 6.3% 和 1.8%, 见表 2。

2.1.2 不同性别分布 由于数据库搜集资料来自不同地区、不同人员的上报, 存在性别未知的情况, 根据数据显示 0~17 岁女童 AE 报告占比在 41.1%~56.5%, 男童 AE 报告占比在 38.9%~43.6%, Eudra Vigilance 和 VigiBase 数据库均显示女童稍高于男童, 见表 3。

表 2 0~17 岁儿童 UDCA 的 AE 年龄分布情况

Table 2 AE age distribution of UDCA in children aged 0—17 years

年龄	Eudra Vigilance		FAERS		VigiBase	
	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%
0~2 岁	87	4.1	80	1.3	78	1.6
3~11 岁	67	3.2	388	6.3	88	1.8
12~17 岁	48	2.3	240	3.9	81	1.7
18 岁以上	1495	71.0	4109	66.4	3516	73.3
未指定	408	19.4	1374	22.2	1034	21.6

表 3 0~17 岁儿童 UDCA 的 AE 性别分布情况

Table 3 AE sex distribution of UDCA in children aged 0—17 years

性别	Eudra Vigilance		FAERS		VigiBase	
	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%
女性	1190	56.5	2545	41.1	2586	53.9
男性	818	38.9	2701	43.6	1883	39.3
未指定	97	4.6	945	15.3	328	6.8

2.1.3 累及系统和器官分布 FAERS 数据库累及系统及器官的分布无法与 VigiBase 和 Eudra Vigilance 数据库同时描述, 而 VigiBase 和 Eudra Vigilance 数据库采用了相同的 AE 累及系统和器官的描述方式, 数据见表 4。结果显示, VigiBase 数据库 AE 报告数排在前 10 的累及系统和器官为胃肠系统疾病, 皮肤及皮下组织类疾病, 全身性疾病和给药部位各种反应, 神经系统疾病, 各类损伤、中毒及手术并发症, 各类检查, 肝胆系统疾病, 呼吸系统/胸及纵隔疾病, 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病, 精神病类。其中胃肠系统 AE 中腹泻 (443, 26.5%) 报告最多, 其次为恶心 (350, 21.0%)、呕吐 (210, 12.6%)、腹痛 (181, 10.8%)、消化不良 (168, 10.1%)、便秘 (166, 9.9%)。皮肤及皮下组织类 AE 中瘙痒 (494, 39.6%)、皮疹 (302, 24.2%)、荨麻疹 (182, 14.6%) 报告数居前。由于 VigiBase 数据库无法实现按照年龄搜索 AE 累及系统和器官, 本研究仅对 Eudra Vigilance 数据库数据进行了热图的可视化, 见图 1。结果显示, 0~17 岁儿童 AE 报告数排在前 10 的累及系统和器官为血液及淋巴系统疾病, 心脏器官病症, 耳及迷路类疾病, 各种先天性、家族性和遗传性疾病, 内分泌系统疾病, 胃肠系统疾病, 眼器官疾病, 肝胆系统疾病, 全身性疾病和给药部位各种反应, 免疫系统疾病。

2.2 AE 信号监测分析

采用 PRR 法计算 FAERS 数据库 UDCA 对 0~17 岁儿童各年龄段前 30 的 AE 信号值, 结果显示 0~2 岁儿童 PRR 值排在前 7 位的 AE 是并指、皮肤移植物抗宿主病、婴儿期或幼儿期喂养障碍、新生儿张力减退、温度调节障碍、巨细胞病毒血症、腺病毒感染, 其中并指 PRR 值高达 1 111.15, 需引起关注。3~11 岁儿童 PRR 值靠前的 AE 主要集中在巨细胞病毒血症、母乳喂养期间的母体暴露、再生障碍性贫血、腺病毒感染、出血性膀胱炎、静脉闭塞性疾病、胃肠道感染、巨细胞病毒感染等, 需关注再生障碍性贫血、巨细胞病毒感染。12~17 岁儿童 PRR 值靠前的 AE 主要集中在再生障碍性贫血、出血性膀胱炎、巨细胞病毒感染、静脉闭塞性疾病、食管炎、肝功能异常、糖尿病酮症酸中毒等, 需关注再生障碍性贫血。见表 5~7。

3 讨论

UDCA 通过多种复杂和互补的机制作用于肝脏, 包括改变胆汁酸成分、细胞保护作用、诱导胆汁酸分泌、免疫调节作用、调脂降糖和抗炎作用等^[2]。

UDCA 是一种耐受性很强的药物, 在治疗胆汁淤积性肝病中偶见一些不良反应, 如腹泻、消化不良、瘙痒症和头痛^[9]。在大多数临床试验中, 腹泻是 UDCA 治疗胆结石病患者中最常见的不良反应, 发病率为 2%~9%。不良反应的机制尚不清楚。但是,

表 4 Eudra Vigilance 和 VigiBase 数据库 UDCA 的 AE 累及系统和器官分布情况

Table 4 Distribution of AE involved systems and organs of UDCA in Eudra Vigilance and VigiBase databases

累及系统和器官	Eudra Vigilance			VigiBase 所有年龄段
	0~2 岁	3~11 岁	12~17 岁	
胃肠系统疾病 (gastrointestinal disorders)	34	49	20	1667
皮肤及皮下组织类疾病 (skin and subcutaneous tissue disorders)	3	2	0	1246
全身性疾病和给药部位各种反应 (general disorders and administration site conditions)	18	48	26	794
神经系统疾病 (nervous system disorders)	9	11	7	530
各类损伤、中毒及手术并发症 (injury, poisoning and procedural complications)	11	33	5	477
各类检查 (investigations)	11	30	18	409
肝胆系统疾病 (hepatobiliary disorders)	22	47	27	307
呼吸系统、胸及纵隔疾病 (respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0	4	2	231
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (musculoskeletal and connective tissue disorders)	6	17	14	190
精神病类 (psychiatric disorders)	1	9	3	184
血液及淋巴系统疾病 (blood and lymphatic system disorders)	130	351	182	178
代谢及营养类疾病 (metabolism and nutrition disorders)	10	17	7	170
感染及侵染 (infections and infestations)	26	36	11	166
肾脏及泌尿系统疾病 (renal and urinary disorders)	3	9	3	142
妊娠期、产褥期及围产期状况 (pregnancy, puerperium and perinatal conditions)	58	10	4	137
心脏器官病症 (cardiac disorders)	103	229	134	120
免疫系统疾病 (immune system disorders)	25	38	26	92
血管及淋巴管类疾病 (vascular disorders)	0	0	2	84
眼器官疾病 (eye disorders)	17	55	29	76
药品问题 (product issues)	3	9	8	69
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (囊肿及息肉) [neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)]	0	13	5	56
生殖系统及乳腺疾病 (reproductive system and breast disorders)	0	8	8	40
外科及内科的各种操作与治疗 (surgical and medical procedures)	20	0	1	40
各种先天性、家族性和遗传性疾病 (congenital, familial and genetic disorders)	31	105	54	32
耳及迷路类疾病 (ear and labyrinth disorders)	70	96	60	22
内分泌系统疾病 (endocrine disorders)	32	56	47	15
社会环境 (social circumstances)	3	2	3	8

研究人员提出, 细菌将 UDCA 转化为鹅去氧胆酸, 可能是造成其不良反应的重要原因。在原发性胆汁性肝硬化患者中, 最常见的不良反应是右上腹痛。也有关于原发性胆汁性肝硬化患者皮肤反应的不良发应报道, 最常见的皮肤病学表现是瘙痒加剧, 尽管在一些试验中 UDCA 的抗胆汁淤积作用被认为是改善胆汁淤积患者瘙痒的原因, 但 UDCA 在初始

治疗阶段导致个别胆汁淤积患者瘙痒加重的病理生理机制迄今仍不清楚^[10]。本研究中 VigiBase 数据库数据显示, 在 0~17 岁儿童中, UDCA 的 AE 在胃肠系统疾病和皮肤及皮下组织类疾病较多见, 胃肠系统疾病中腹泻报告最多, 其次为恶心、呕吐、腹痛、消化不良和便秘; 皮肤及皮下组织类疾病中瘙痒、皮疹、荨麻疹报告数居前, 结果和文献报道基

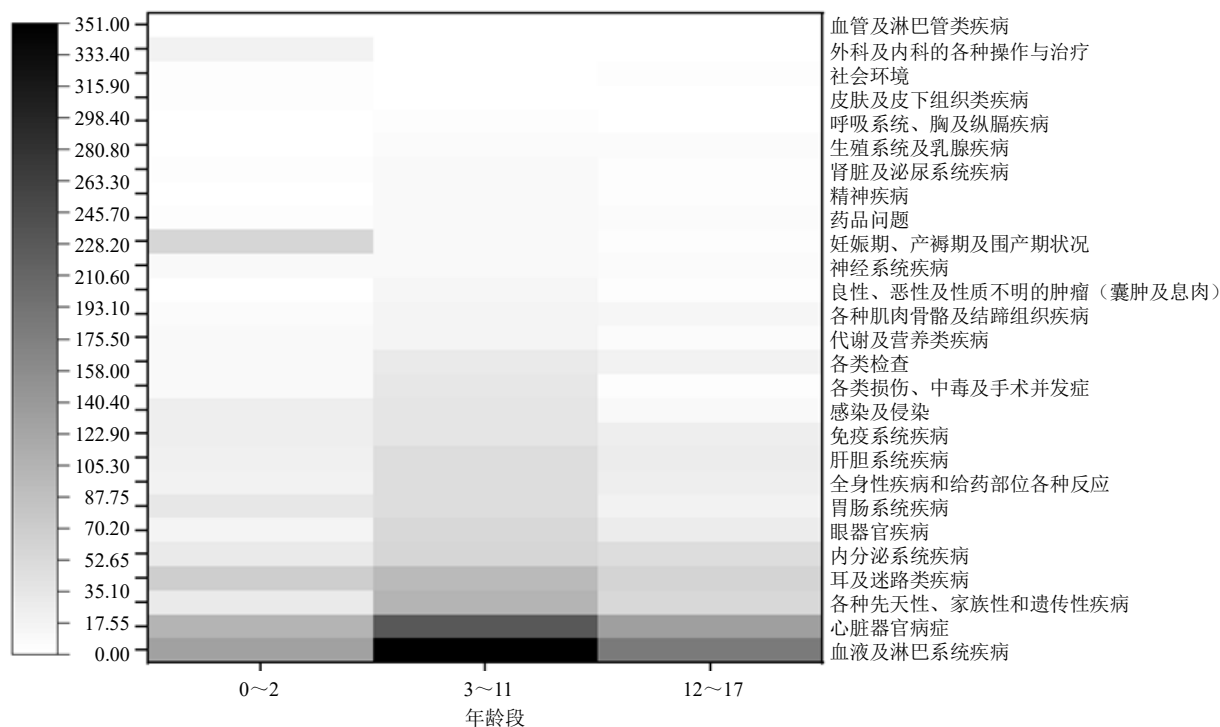


图 1 Eudra Vigilance 数据库 UDCA 的 AE 累及系统和器官热图

Fig. 1 Heat map of AE involved system and organ of UDCA in Eudra Vigilance database

表 5 基于 FAERS 数据库挖掘发现的 0~2 岁儿童 UDCA 的 AE 风险信号

Table 5 AE risk signals of UDCA in children aged 0 to 2 years discovered by data mining based on FAERS database

AE 风险信号英文名	AE 风险信号中文名称	<i>a</i>	PRR	χ^2
syndactyly	并指	4	1 111.15	4 411.43
graft versus host disease in skin	皮肤移植植物抗宿主病	6	753.93	4 494.20
feeding disorder of infancy or early childhood	婴儿期或幼儿期喂养障碍	4	748.60	2 974.97
hypotonia neonatal	新生儿张力减退	4	601.89	2 392.19
temperature regulation disorder	温度调节障碍	4	576.54	2 291.38
cytomegalovirus viraemia	巨细胞病毒血症	6	429.43	2 558.93
adenovirus infection	腺病毒感染	4	406.29	1 613.82
gastrointestinal infection	胃肠道感染	12	362.66	4 319.84
epstein-barr virus infection	EB 病毒感染	4	169.91	671.07
aplastic anaemia	再生障碍性贫血	3	145.38	429.83
cytomegalovirus infection	巨细胞病毒感染	9	140.69	1 247.37
maternal drugs affecting foetus	影响胎儿的母亲药物暴露	4	105.57	414.08
disseminated intravascular coagulation	弥散性血管内凝血	4	67.04	260.11
hepatic function abnormal	肝功能异常	8	58.40	451.16
epilepsy	癫痫	5	44.42	212.15
gamma-glutamyltransferase increased	γ -谷氨酰转移酶增加	4	41.88	159.60
mucosal inflammation	黏膜炎症	4	39.61	150.51
foetal exposure during pregnancy	孕期胎儿暴露	7	22.77	145.69
febrile neutropenia	发热性中性粒细胞减少症	5	20.73	93.90
aspartate aminotransferase increased	天冬氨酸转氨酶升高	3	13.73	35.42
alanine aminotransferase increased	丙氨酸氨基转移酶升高	3	11.91	29.98
atrial septal defect	房间隔缺损	4	10.42	34.06
seizure	发作	4	9.97	32.26
product use in unapproved indication	在未经批准的适应证中使用产品	6	8.08	37.25
pyrexia	发热	10	7.46	55.91

表 6 基于 FAERS 数据库挖掘发现的 3~11 岁儿童 UDCA 的 AE 风险信号

Table 6 AE risk signals of UDCA in children aged 3 to 11 years discovered by data mining based on FAERS database

AE 风险信号英文名称	AE 风险信号中文名称	<i>a</i>	PRR	χ^2
cytomegalovirus viraemia	巨细胞病毒血症	19	281.72	5 277.65
maternal exposure during breast feeding	母乳喂养期间的母体暴露	12	278.59	3 296.16
aplastic anaemia	再生障碍性贫血	26	261.27	6 697.40
adenovirus infection	腺病毒感染	11	231.21	2 506.90
cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	14	186.79	2 575.07
venoocclusive disease	静脉闭塞性疾病	11	124.89	1 347.64
gastrointestinal infection	胃肠道感染	14	87.26	1 191.21
cytomegalovirus infection	巨细胞病毒感染	26	83.91	2 125.60
graft versus host disease	移植物抗宿主病	10	69.49	673.85
petechiae	瘀斑	11	54.44	576.24
mucosal inflammation	黏膜炎症	23	47.01	1 034.40
stevens-johnson syndrome	史蒂文斯-约翰逊综合征	13	28.50	344.68
pulmonary hypertension	肺动脉高压	12	28.46	317.66
febrile neutropenia	发热性中性粒细胞减少症	24	20.53	445.62
hepatic function abnormal	肝功能异常	13	19.57	228.94
foetal exposure during pregnancy	孕期胎儿暴露	14	9.39	104.94
epistaxis	鼻出血	11	7.54	62.37
respiratory failure	呼吸衰竭	10	6.97	51.17
thrombocytopenia	血小板减少症	11	5.32	38.62
pyrexia	发热	30	4.61	84.88
abdominal pain	腹部疼痛	18	4.13	42.74
somnolence	嗜睡	15	3.90	32.40
product use in unapproved indication	在未经批准的适应证中使用产品	13	3.61	24.55
off label use	超说明书用药	44	3.55	80.77
erythema	红斑	11	2.82	12.95
pneumonia	肺炎	16	2.74	17.67
diarrhoea	腹泻	30	2.65	30.77

本一致。Eudra Vigilance 数据库数据显示,在 0~17 岁儿童中,UDCA 的血液及淋巴系统疾病 AE 报告数排在第 1,而 FAERS 数据库显示再生障碍性贫血、发热性中性粒细胞减少症、血小板减少症的 AE 信号值较大,这些 AE 事件在 UDCA 药品说明书中尚未提及,既往的文献报道也较少见^[1]。提示在临床使用中应关注患儿血液及淋巴系统的不良反应。

已经证明 UDCA 具有潜在的毒性分子特性。UDCA 会分解为有毒的石胆酸。石胆酸对肝细胞有毒,甚至与硫酸盐反应会引起肝功能衰竭。它还会导致节段性胆管损伤、肝细胞衰竭和死亡^[12]。在 VigiBase 和 Eudra Vigilance 数据库中肝胆系统疾病 AE 数量均靠前,在 FAERS 数据中 0~17 岁儿童的

肝功能异常是 1 个 AE 风险信号,提示 UDCA 对肝功能的损害也是值得关注的不良反应。

UDCA 尚未获准早孕时应用,因为使用 UDCA 对怀孕前 3 个月胎儿影响的研究数据不足。UDCA 也尚未获准用于哺乳期妇女,尚不清楚 UDCA 是否会在哺乳期分泌到乳汁中。在 UDCA 治疗期间,未在原发性胆汁性肝硬化患者的母乳中检测到 UDCA^[13]。研究显示,0~2 岁儿童 AE 风险信号中的并指、婴儿期或幼儿期喂养障碍、新生儿张力减退、影响胎儿的母亲药物暴露,虽然无法获得原始证据,但是都存在妊娠期或哺乳期药物暴露导致的可能性,尤其是并指、婴儿期或幼儿期喂养障碍、新生儿张力减退 AE 风险信号 PRR 值较高,提示药

表 7 基于 FAERS 数据库挖掘发现的 12~17 岁儿童 UDCA 的 AE 风险信号

Table 7 AE risk signals of UDCA in children aged 12 to 17 years discovered by data mining based on FAERS database

AE 风险信号英文名称	AE 风险信号中文名称	<i>a</i>	PRR	χ^2
aplastic anaemia	再生障碍性贫血	15	243.02	3 601.80
cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	8	172.21	1 358.15
cytomegalovirus infection	巨细胞病毒感染	7	167.06	1 152.48
venoocclusive disease	静脉闭塞性疾病	7	128.34	882.68
oesophagitis	食管炎	7	53.06	357.29
hepatic function abnormal	肝功能异常	16	38.94	591.11
diabetic ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒	8	27.60	205.03
febrile neutropenia	发热性中性粒细胞减少症	13	17.97	208.31
stomatitis	口腔炎	10	14.68	127.43
pancytopenia	全血细胞减少症	8	12.54	84.93
respiratory failure	呼吸衰竭	7	7.89	42.13
renal impairment	肾损害	7	7.38	38.63
pyrexia	发热	28	6.96	142.90
platelet count decreased	血小板计数减少	7	5.72	27.27
product use in unapproved indication	在未经批准的适应证中使用产品	10	4.49	27.14
abdominal pain	腹部疼痛	12	4.45	32.14
hypertension	高血压	10	4.09	23.30
renal failure	肾衰竭	7	4.02	15.91
confusional state	混乱状态	7	3.59	13.06
condition aggravated	病情加重	11	3.59	20.51
off label use	超说明书用药	20	2.61	19.90
vomiting	呕吐	12	2.25	8.34
diarrhoea	腹泻	14	2.00	6.98

物与该类 AE 之间的相关性越强。妊娠期和哺乳期女性使用 UDCA 时,须权衡治疗的必要性与综合益处,将对胎儿和新生儿造成的影响降至最低。

目前可用于治疗胆汁淤积的药物种类有限,且部分药物因毒副作用大而无法应用于婴儿。在治疗婴儿和儿童肝胆功能障碍方面,UDCA 已经被证明是有用的药物^[14]。随着 UDCA 对新型冠状病毒的预防和重症治疗研究的展开,UDCA 在临床的应用将得到新的发展,但是由于 UDCA 用于儿童尚未获得 FDA 批准,并且在 0~17 岁儿童使用的过程中国外数据库也有不少相关的 AE 数据。因此,在临床使用过程中应该特别注意相关 AE 的监测,最大限度减少 AE 的发生。

本研究仍存在一定的局限性:首先,由于上述 3 个数据库的报告主要来源于欧美国家,因存在种族、地域等差异,故本研究分析结果不能准确反映

中国患者用药后的 AE 发生情况。但是在我国,普通公众只能通过《药物不良反应杂志》《中国药物警戒》等杂志以及药物警戒年报来了解我国药物警戒概况以及新的、严重的不良反应;科研机构无法直接访问数据库以进行研究^[15];急需建立对公众开放的基于中国人群的不良反应数据库,提供药物安全警戒和合理用药信息。其次,由于上述 3 个数据库都是 AE 自发上报系统,不可避免会出现随意性、漏报、少报、重复上报和报告不准确等现象,并且无法获得原始的报告信息,可能使研究结果产生一定的偏差。最后,PRR 法虽然灵敏度高,但所得到的 AE 信号表示目标药物与目标 AE 在统计学上有关联,而非生物学关联并不能证明目标药物与目标 AE 有必然的因果关系^[16],其关联性还需临床研究进一步的评估加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《新生儿黄疸规范化用药指导专家建议》专家编写组. 新生儿黄疸规范化用药指导专家建议 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(27): 105-110.
- [2] 尤梅桂. 熊去氧胆酸的研究概况 [J]. 药学研究, 2021, 40(3): 199-202.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿科学分会青春期医学专业委员会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7): 487-492.
- [4] Brevini T, Maes M, Webb G J, et al. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2 [J]. *Nature*, 2023, 615(7950): 134-142.
- [5] FDA Approves Onfi. FDA approves onfi for seizures associated with lennox-gastaut syndrome [EB/OL]. (2022-01-02) [2022-11-18]. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-ap-proves-onfi-seizuresassociated-lennox-gastaut-syndrome-2921.html>.
- [6] Brown E G. Using MedDRA: Implications for risk management [J]. *Drug Saf*, 2004, 27(8): 591-602.
- [7] 侯永芳. 乌普萨拉监测中心在 Vigibase 数据库中应用 MedDRA 术语集 [J]. 中国药物警戒, 2008, 5(4): 242-243.
- [8] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [9] Ozkol H U, Calka O, Dulger A C, et al. Ursodeoxycholic acid induced generalized fixed drug eruption [J]. *Cutan Ocular Toxicol*, 2014, 33(3): 256-258.
- [10] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(10): 963-972.
- [11] Zhang Y Y, Cui X, Xu J. The therapeutic efficiency of ursodeoxycholic acid on Gilbert syndrome complicated by aplastic anemia: A series of case reports [J]. *TMR Modern Herb Med*, 2021(1): 1-6.
- [12] Kotb M A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: Ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 8882-8914.
- [13] Rudi J, Schonig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy [J]. *Z Gastroenterol*, 1996, 34: 188-191.
- [14] 秦臻, 吴成, 陈苗苗. 熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积性肝病的临床观察 [J]. 广西医学, 2016, 38(4): 499-501.
- [15] 李宗阳, 敬赟鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 265-273.
- [16] 舒亚民, 丁玉峰, 张琪琳, 等. 基于 FAERS 数据库的奥曲肽不良反应信号挖掘与分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2705-2710.

[责任编辑 潘明佳]