

## · 数据挖掘 ·

## 3 种胆碱酯酶抑制药上市后不良反应信号的数据挖掘与分析

邹会林<sup>1</sup> 陈欣悦<sup>1</sup> 刘立<sup>2</sup> 关鑫磊<sup>2</sup> 宋红萍<sup>1,2</sup>

(1. 湖北中医药大学药学院 武汉 430065; 2. 武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院药学部)

**摘要 目的:**挖掘和分析 3 种胆碱酯酶抑制药上市后用于阿尔兹海默病(AD)的安全信号与不良反应(ADR),为临床安全用药提供参考依据。**方法:**提取美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库中 2016 年 1 月 1 日~2019 年 9 月 30 日多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀的 ADR 报告数据,采用报告比值比法(ROR)进行安全信号检测。**结果:**最终得到多奈哌齐 6 688 份,加兰他敏 530 份,卡巴拉汀 2 143 份 ADR 报告。除加兰他敏外,ADR 报告中男性多于女性;主要集中于老年患者;欧洲地区的上报数最多;严重 ADR 中,以其他 ADR 和延长住院时间的上报数最多。在上报数前 20 位的 ADR 中,恶心、腹泻相关 ADR 在 3 种药物的说明书中均提及,各类神经系统疾病及精神病类相关 ADR 在说明书较为常见。经 ROR 法检测发现,常见有精神病类相关 ADR,加兰他敏信号强度最为显著,高危信号包括异常行为、攻击,卡巴拉汀高危信号最弱。**结论:**通过对多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀等胆碱酯酶抑制药的严重和其他重要 ADR 信号的挖掘与分析,可更深入地了解此类药物的 ADR 特征和潜在风险,有助于降低临床用药风险。

**关键词** 胆碱酯酶抑制药;多奈哌齐;加兰他敏;卡巴拉汀;不良反应信号;报告比值比**中图分类号:**R181.3<sup>+</sup>5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)03-0192-06**Data Mining and Analysis of Adverse Reaction Signals of Three Cholinesterase Inhibitors**Zou Huilin<sup>1</sup>, Chen Xinyue<sup>1</sup>, Liu Li<sup>2</sup>, Guan Xinlei<sup>2</sup>, Song Hongping<sup>1,2</sup>

1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Department of Pharmacy, Wuhan Fourth Hospital; Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

**ABSTRACT Objective:** To evaluate and analyze the safety signals and adverse reactions of three cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease (AD), and provide a reference for rational drug use in the clinic. **Methods:** Reporting odds ratio (ROR) data mining algorithm was used to investigate safety signal and adverse reaction of donepezil, galantamine and rivastigmine from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) during January 1, 2016 to September 30, 2019. **Results:** A total of 17 million reports were collected in the system, and the report number of adverse drug reaction (ADR) induced by donepezil, galantamine and rivastigmine were 6 688, 530 and 2 143, respectively. In the ADR reports of donepezil and rivastigmine, male cases were more than female ones. There were more ADR cases in elderly patients; and European countries reported more cases than others. The two most occurred serious ADR were other serious and prolonged hospitalizations. Among the top 20 ADR, nausea and diarrhoea appeared in the instructions of the three drugs, and various types of neurological diseases and psychiatric ADR were more common in the instructions. After detection by ROR, the high-risk ADR signals of psychiatric disorders were mainly concentrated in galantamine, including abnormal behavior and aggression, and rivastigmine had the lowest signal strength. **Conclusion:** By data mining and analyzing the severe and other important ADR signals of cholinesterase inhibitors, we can better understand the effective treatment aspects and potential risks of these drugs, and help reduce the risk of clinical medication.

**KEY WORDS** Cholinesterase inhibitors; Donepezil; Galantamine; Rivastigmine; Adverse drug reaction signal; Reporting odds ratio

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性的神经退行性疾病,主要表现为记忆和认知判

断的损伤,是老年性痴呆症的主要原因,并且造成了巨大的社会负担和老年人的发病率和死亡率增加<sup>[1]</sup>。

**基金项目:**国家自然科学基金项目(编号:81803503);湖北省自然科学基金项目(编号:2019CFB244);武汉市卫计委科研基金项目(编号:WX18Z25)

**通信作者:**宋红萍 Tel:(027)68835014 E-mail:songhongping@126.com

关鑫磊 Tel:(027)68835024 E-mail:xinleiguan@163.com

据《2018 年世界阿尔兹海默病报告》统计,全球约有 5 000 万患者,中国约有 1 000 万患者,社会痴呆相关成本达 1 万亿美元,到 2050 年预计全球 AD 患者将增至 1.52 亿人<sup>[2]</sup>。目前治疗 AD 的药物非常有限,美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用的药物仅 5 种,为胆碱酯酶抑制药(cholinesterase inhibitor, ChEI)、兴奋性氨基酸受体拮抗药及两者联合用药。多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀为最常用的 ChEI。根据胆碱能假说,AD 患者的脑皮质、基底节等部位病变,导致胆碱能传导通路受到损害,伴随着胆碱能神经元发生变性,甚至死亡,最终减少乙酰胆碱的合成。而这 3 种药物主要增加了胆碱能突触中乙酰胆碱的利用率,增强了胆碱能的传递<sup>[3, 4]</sup>。文献报道 ChEI 会出现剂量依赖性胆碱能效应、胃肠道不适、肌磷酸激酶升高等药品不良反应(ADR)<sup>[5]</sup>。本研究利用美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库收集的各个国家的 ADR/不良事件(ADE)报告数据,对 ChEI 治疗 AD 的相关 ADR 信号进行数据挖掘和分析,为临床安全用药提供参考依据<sup>[6]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库,从 FAERS 数据库网站(<http://www.nber.org/data/fda-adverse-event-reporting-system-faers-data.html>)下载 2016 年 1 月 1 日~2019 年 9 月 30 日的 ADR ASCII 格式数据文件。美国 FAERS 数据库的报告信息结构依据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的国际安全报告指南(ICH E2B),报告中的 ADR/ADE 和用药错误术语依据《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA 22.0)进行编码。ADR 结局出现以下情形之一者界定为严重 ADR:死亡、危及生命、致残、致畸、死亡风险、延长住院、必须干预以免永久损害、其他严重<sup>[7]</sup>。

### 1.2 数据处理

将下载的相关文本文件导入 Microsoft Office Access 2010 软件中,创建查询设计提取以目标药物通用名(drug name)即“Donepezil”“Galantamine”“Rivastigmine”,“role-code”为首要怀疑对象(primary suspect drug, PS)的所有相关 ADR 数据报告。创建 SQL 语句提取患者相关信息表,如性别、年龄、严重 ADR 程度等信息,之后把提取的相关数据表导出,并进行处理与分析。用 SPSS 17.0 软件进行 $\chi^2$ 检验, $P \leq 0.05$ 为该 ADR 信号有统计学意义。

### 1.3 安全信号检测方法

本研究采用相对较灵敏的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)进行 ADR 信号挖掘,该法由荷兰药物警戒基金会 Lareb 实验室研究提出,其计算方法基于四表格<sup>[8, 9]</sup>,见表 1。

表 1 比值失衡测量法四表格

类别	目标 ADR 报告数量	其他 ADR 报告数量	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

根据以上数据可求得  $ROR = (a/c)/(b/d)$ , 95%置信区间(CI) =  $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ ; 查阅相关文献<sup>[10~12]</sup>,为了减少 ADR 的假阳性信号确立了高危信号基本判定标准:ROR 值>2,病例报告数(a)≥3,95%CI 下限值>1,提示产生一个高危信号,否则不能产生信号。ROR 值越大,相关药物发生 ADR 风险就越高;高危信号越强提示药物与 ADR 之间的关联性越强。

## 2 结果

### 2.1 基本信息描述

在数据库录入的 17 197 357 份 ADR/ADE 报告中,提取得到分别以多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀为首要怀疑药物的相关报告数量为 6 688, 530, 2 143 份。提取得到的严重 ADR 数据报告删除重复项后,在性别构成上(性别未知者除外),男性(1 260 例, 50.20%)多于女性(812 例, 32.35%);年龄分布(年龄未知者除外),主要集中于老年患者(1 633 例, 65.06%);报告地所属大洲分布(未知者除外),欧洲占比高于其他各大洲,为 1 798 例(71.63%)。严重 ADR 报告分布显示延长住院(972 例, 38.73%)和其他严重报告(1 205 例, 48.01%)数量占比最高。根据 3 种药物每季度 ADR 上报人数统计发现,多奈哌齐和加兰他敏 ADR 和严重 ADR 上报人数接近,提示这两种药物较卡巴拉汀易发生严重 ADR,临床使用过程中易引起重视,注意防范风险。具体患者人口学特征和严重 ADR 报告情况见表 2。

### 2.2 3 种药物的 ADR 比较

3 种药物 ADR 上报数前 20 位的临床表现差异较小。3 种药物均发生各类损伤、中毒及手术并发症、精神类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病和代谢及营养类疾病等累及器官系统分类相关 ADR,其中胃肠道系统疾病(呕吐、腹泻、恶心、吞咽困

难)最为常见<sup>[13]</sup>,均在说明书中有提及,其次是精神病类与各类神经系统疾病,大部分在说明书中载明。大部分 ADR 未在说明书中提及,提示胆碱酯酶抑制药用于抗 AD 相关药物说明书有待进一步完善。见表 3。

2.3 安全信号检测结果分析

采用 ROR 法按筛选标准对 3 种胆碱酯酶抑制药 ADR 报告进行信号检测。筛选出多奈哌齐高危信号 321 个,加兰他敏高危信号 63 个,卡巴拉汀高危信号 161 个。根据累及器官分类结果显示:精神病类相关 ADR,加兰他敏信号强度最大,卡巴拉汀高危信号较弱或未见高危信号,多奈哌齐上报数较高,以自动症信号最强;皮肤及皮下组织类疾病相关

ADR,以加兰他敏信号强度最强,其红斑发疹风险高,卡巴拉汀风险较低;各类神经系统相关 ADR,以加兰他敏信号强度最大,其次是多奈哌齐,卡巴拉汀信号最弱,但是胆碱能综合征信号强度大;各类损伤、中毒及手术并发症相关 ADR,加兰他敏信号强度最强,多奈哌齐上报数较多,尤其是跌倒;胃肠道系统疾病相关 ADR,加兰他敏信号强度最大,尤以呕吐风险高,卡巴拉汀信号最弱;肾脏及泌尿系统疾病相关 ADR,加兰他敏信号强度最强,卡巴拉汀未见高危信号;各种肌肉骨骼及结缔组织疾病相关 ADR,加兰他敏信号强度最大,其病例数最少,多奈哌齐信号最弱。本研究重点关注的累及器官 ADR 高危信号分布见表 4。

表 2 患者人口学特征及严重 ADR 构成情况

类别	多奈哌齐 (n=2016)	加兰他敏 (n=147)	卡巴拉汀 (n=347)	合计(%)	类别	多奈哌齐 (n=2016)	加兰他敏 (n=147)	卡巴拉汀 (n=347)	合计(%)
性别					亚洲	218	5	38	261(10.40)
男	1041	48	171	1260(50.20)	南美洲	11	0	3	14(0.56)
女	616	68	128	812(32.35)	大洋洲	10	0	0	10(0.40)
未知	359	31	48	438(17.45)	非洲	4	0	0	4(0.16)
年龄(岁)					未知	5	0	8	13(0.52)
0~6	2	0	2	4(0.16)	严重 ADR				
7~12	0	0	1	1(0.04)	死亡	66	5	11	82(3.27)
13~17	7	0	0	7(0.28)	致残	124	13	11	148(5.90)
18~45	16	9	1	26(1.04)	延长住院	836	48	88	972(38.73)
≥65	1552	99	253	1904(75.86)	死亡风险	79	4	18	101(4.02)
未知	439	39	90	568(22.63)	其他严重	910	77	218	1205(48.01)
所属大洲					必须干预以免永久损害	1	0	1	2(0.08)
欧洲	1466	100	232	1798(71.63)					
北美洲	302	42	66	410(16.33)					

表 3 多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀相关 ADR 上报数前 20 位

多奈哌齐(n=6688)			加兰他敏(n=530)			卡巴拉汀(n=2143)		
ADR(首选语)	上报例数	是否记载于说明书	ADR(首选语)	上报例数	是否记载于说明书	ADR(首选语)	上报例数	是否记载于说明书
心动过缓	192	是	病情恶化	25	否	产品附着力问题	114	否
跌倒	158	否	意识模糊状态	20	否	外用药物部位红斑	47	否
意识模糊状态	142	否	药物相互作用	14	否	恶心	47	是
晕厥	140	是	幻觉,视觉	12	否	药物无效	41	否
头晕	133	是	意识丧失	11	否	病情恶化	38	否
药物相互作用	130	否	超说明书使用	10	否	呕吐	35	是
呕吐	123	是	各种制剂毒性	9	否	腹泻	32	是
腹泻	115	是	骨筋膜室综合征	9	否	头晕	32	是
恶心	106	是	腹泻	9	是	帕金森病	30	否
心电图 QT 间期延长	102	否	吞咽困难	9	是	幻觉,视觉	30	是
攻击	91	是	肾衰	9	否	跌倒	29	是
激越	75	否	惊厥发作	8	否	产品使用过程中的技术性错误	28	否
食欲下降	73	否	刺激反应消失	8	否	痴呆	24	否
窦性心动过缓	69	否	跌倒	8	否	瘙痒症	24	否
意识丧失	68	否	用药过量	8	否	外用药物部位瘙痒	22	否
多汗	65	否	恶心	8	是	焦虑	22	是
嗜睡	61	否	多汗	8	否	意识模糊状态	22	是
认知障碍	61	否	窦性心动过速	8	否	幻觉	22	否
幻觉	61	是	不适	7	否	外用药物部位皮疹	21	是
病情恶化	60	否	头晕	7	是	头痛	21	是

表4 多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀重点系统信号检测结果

ADR	多奈哌齐			加兰他敏			卡巴拉汀		
	上报例数	ROR(95%CI)	P	上报例数	ROR(95%CI)	P	上报例数	ROR(95%CI)	P
<b>精神病类</b>									
异常行为	42	13.26 (9.78, 17.97)	<0.001	4	18197.7 (6678.25, 54482.10)	<0.001	10	14.30 (7.68, 26.63)	<0.001
攻击	91	19.03 (15.46, 23.42)	<0.001	3	547.17 (202.94, 1475.29)	<0.001	8	19.98 (9.97, 40.03)	<0.001
精神状态改变	11	10.95 (6.05, 19.80)	<0.001	3	75.01 (24.08, 233.63)	<0.001	-	-	-
失眠	-	-	-	3	47.75 (15.34, 148.65)	<0.001	11	2.81 (1.55, 5.08)	0.005
意识模糊状态	142	8.26 (7.00, 9.76)	<0.001	20	29.01 (19.41, 43.35)	<0.001	22	5.09 (3.34, 7.75)	<0.001
自动症	11	14160.35 (3138.02, 63898.82)	<0.001	8	26.33 (13.09, 52.94)	<0.001	-	-	-
幻觉, 视觉	20	17.42 (11.22, 27.06)	<0.001	12	22.79 (13.40, 38.75)	<0.001	30	82.66 (57.54, 118.74)	<0.001
躁狂	43	36.68 (27.12, 49.61)	<0.001	4	4.96 (1.85, 13.27)	0.006	-	-	-
行为障碍	3	39.77 (12.71, 124.41)	<0.001	4	4.88 (1.82, 13.04)	0.007	-	-	-
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>									
红斑性发疹	-	-	-	3	164.52 (52.74, 513.23)	<0.001	3	18.01 (5.80, 55.97)	<0.001
瘙痒症	8	3.84 (1.92, 7.69)	0.001	3	121.60 (39.01, 379.06)	<0.001	24	3.61 (2.42, 5.40)	<0.001
类天疱疮	10	94.29 (50.14, 177.31)	<0.001	3	94.03 (30.18, 292.98)	<0.001	-	-	-
水疱	4	6.39 (2.40, 17.06)	<0.001	3	9.39 (3.02, 29.23)	<0.001	-	-	-
多汗	65	5.74 (4.49, 7.32)	<0.001	8	3.96 (1.97, 7.96)	0.001	16	4.46 (2.73, 7.29)	<0.001
<b>各类神经系统疾病</b>									
失语	5	6.33 (2.63, 15.22)	<0.001	5	476.77 (211.99, 1072.26)	<0.001	3	14.29 (4.60, 44.38)	<0.001
头晕	133	2.55 (2.15, 3.03)	<0.001	7	449.73 (222.68, 908.31)	<0.001	32	2.07 (1.46, 2.93)	0.001
刺激反应消失	22	21.59 (14.18, 32.87)	<0.001	8	225.24 (111.79, 453.86)	<0.001	-	-	-
意识丧失	68	7.35 (5.78, 9.33)	<0.001	11	197.88 (111.46, 351.30)	<0.001	11	5.51 (3.05, 9.97)	<0.001
嗜睡	61	3.12 (2.43, 4.02)	<0.001	4	91.06 (34.00, 243.86)	<0.001	9	4.61 (2.40, 8.88)	<0.001
胆碱能综合征	12	506.55 (272.66, 941.11)	<0.001	5	5.15 (2.13, 12.42)	0.001	3	777.59 (237.54, 2545.44)	<0.001
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b>									
跌倒	158	4.64 (3.96, 5.43)	<0.001	8	1614.47 (822.34, 3169.64)	<0.001	29	3.02 (2.09, 4.35)	<0.001
骨折	15	15.56 (9.36, 25.87)	<0.001	3	36.54 (11.74, 113.72)	<0.001	-	-	-
给予了禁忌产品	7	9.72 (4.63, 20.42)	<0.001	3	22.37 (7.19, 69.61)	<0.001	-	-	-
用药过量	9	2.41 (1.25, 4.64)	0.060	8	18.22 (9.06, 36.63)	<0.001	5	12.06 (5.01, 29.02)	<0.001
<b>胃肠道系统疾病</b>									
呕吐	123	2.50 (2.09, 2.99)	<0.001	4	359.26 (133.62, 965.96)	<0.001	35	3.31 (2.37, 4.62)	<0.001
吞咽困难	16	3.63 (2.22, 7.27)	0.002	9	20.91 (10.81, 40.41)	<0.001	6	5.13 (2.30, 11.44)	<0.001
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>									
戒断综合征	7	6.69 (3.19, 14.06)	<0.001	6	204.46 (91.21, 458.34)	<0.001	-	-	-
药物相互作用	130	8.41 (7.06, 10.00)	<0.001	14	25.88 (16.55, 40.47)	<0.001	10	3.69 (1.98, 6.87)	<0.001

续表 4

ADR	多奈哌齐			加兰他敏			卡巴拉汀		
	上报例数	ROR(95%CI)	P	上报例数	ROR(95%CI)	P	上报例数	ROR(95%CI)	P
步态障碍	-	-	-	5	16.02 (6.64, 38.65)	<0.001	7	2.97 (1.41, 6.24)	0.028
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病									
横纹肌溶解	15	9.32 (5.61, 15.48)	<0.001	3	184.70 (59.19, 576.37)	<0.001	8	18.74 (9.35, 37.55)	<0.001
肾脏及泌尿系统疾病									
肾衰	15	2.53 (1.52, 4.19)	0.003	9	26.24 (13.57, 50.72)	<0.001	-	-	-
排尿困难	4	4.12 (1.54, 5.36)	0.007	5	12.21 (5.06, 29.47)	<0.001	-	-	-
代谢及营养类疾病									
食欲下降	75	10.25 (8.16, 12.88)	<0.001	6	9.58 (4.54, 20.19)	<0.001	16	20.24 (12.37, 33.13)	<0.001

注：“-”：无效数据。

### 3 讨论

加兰他敏、多奈哌齐和卡巴拉汀等 ChEI 为 AD 治疗的一线药物,这些药物对轻中度患者有一定疗效<sup>[14,15]</sup>。本研究针对多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀等 ChEI 上市后的 ADR 报告数据进行比较分析,重点探讨了抗 AD 的 ChEI 的严重和其他重要的 ADR、重点系统信号检测在临床使用过程中可能会出现的安全警戒信号预警,但是具体高危信号的确立还需要结合患者临床信息,如原患疾病、合并用药和用药人群等进行进一步分析。

按照说明书涉及的 ADR 修订内容,本研究发现大部分 ADR 信号在说明书中未记载,表明信号是否为 ADR 还需要进一步进行分析确立。有研究表明卡巴拉汀 ADR 发生率明显高于多奈哌齐,后者剂量效应显著,ADR 与使用剂量有关,因此合理应用剂量可降低 ADR 风险<sup>[16,17]</sup>。武琪<sup>[18]</sup>、焦文文等<sup>[19]</sup>研究表明较大剂量卡巴拉汀可引起除胃肠道症状外其他 ADR 的发生,且 ADR 多于多奈哌齐。

ChEI 的 ADR 与其胆碱能活性有关,最常见为消化系统和中枢神经系统 ADR,包括胃肠道系统疾病、各类神经系统疾病、精神病类和全身性疾病及给药部位各种反应;拟胆碱能 ADR 还包括呼吸系统、循环系统、泌尿系统、肌肉系统和其他,如 ChEI 增加乙酰胆碱产生使膀胱逼尿肌收缩,促进排尿,尿路梗阻者应禁用;乙酰胆碱收缩横纹肌,引起肌肉痉挛疼痛<sup>[20,21]</sup>。各类损伤、中毒及手术并发症累及器官下药物过量信号统计发现,表明此信号无统计学意义 ( $P>0.05$ ),其余信号均有统计学意义。根据各累及器官分类结果发现加兰他敏 ROR 值较大,ADR 信号最强,卡巴拉汀信号较弱。根据累及器官分类,发

现加兰他敏 ADR 信号最为显著,卡巴拉汀信号较弱。这可能与卡巴拉汀代谢不依赖肝微粒体酶,减少相关毒性有关<sup>[22]</sup>。据报道加兰他敏因为胃肠道相关 ADR 的出现而中断治疗,而加兰他敏前体药物 memogain 通过鼻黏膜给药有效避免了胃肠道症状,有更好的疗效<sup>[23]</sup>。

利用美国 FAERS 数据库收集的超过千万份 ADR 报告,数据信息量极大,可有效用于支持药品上市后安全性风险监测及评价<sup>[24]</sup>。本研究通过美国 FAERS 数据库对 ChEI 的相关 ADR 信号进行挖掘,分析比较了检测到的 ADR 信号,为临床合理使用该类药物提供了初步参考。关于检测到 ADR 信号是否具有风险,还需要进行进一步的综合分析比较才能得出结论,并且该数据库自发上报数据可能会存在漏报、低报和缺乏患者部分等临床用药信息会对分析结果造成误差,因此部分 ADR 信号需要进一步进行收集数据,并分析评估。

### 参 考 文 献

- 1 Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: A literature review[J]. Curr Sports Med Rep, 2017,16(1): 19-22
- 2 Patterson C. World Alzheimer report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers [R]. London: Alzheimer's Disease International, 2018:3-46
- 3 Galimberti D, Scarpini E. Old and new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016,25(10): 1181-1187
- 4 应侠, 吴振, 雷严, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014,25(33): 3152-3155
- 5 彭昭, 王红雁, 杨玉敏, 等. 阿尔茨海默病的药物治疗与临床药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1277-1280

(下转第 216 页)



院期间其余血液指标均正常。Karahasanovic 等<sup>[8]</sup>报道了 1 例囊胞性纤维症、肺移植和低骨量的患者使用唑来膦酸注射液后发展为长期的白细胞减少症,同时伴严重的 N 减少,有时接近于 0,该文提示需特别注意服用免疫抑制药的患者使用唑来膦酸注射液后可能引起的白细胞减少。本文报道病例同时伴 WBC、N、L 减少,不同的是,患者未合并使用免疫抑制药,但有慢性荨麻疹病史,提示与慢性荨麻疹有关的自身免疫发病机制可能为诱发唑来膦酸注射液引起白细胞减少的重要因素<sup>[9]</sup>,唑来膦酸注射液引起白细胞减少的具体机制尚不明确,针对该患者,目前尚不能明确药物反应病因是剂量相关、过敏或特异性的。

综上,唑来膦酸注射液使用前应仔细询问患者既往史、唑来膦酸用药史、药物不良反应史,特别是药物过敏史,当静脉用药达 3 年后应评估患者病情以确定是否继续用药,此外,当伴有血液系统或与自身免疫机制相关疾病时,应明确血常规指标基线,警惕使用唑来膦酸注射液可能引起的血液系统不良反应,严密监测血常规指标变化,如出现严重白细胞减少症,应及时停药并对症处理,从而减少并发症的发生。

参 考 文 献

- 1 Lam L, Mumford J, Keber B, et al. Hematologic conditions: leukopenia[J]. *FP Essent*, 2019, 485:11-16
- 2 犹月. 诺氏评估量表法在对乙酰氨基酚致横纹肌溶解解
- 6 Raschi E, Mazzarella A, Antonazzo IC, et al. Toxicities with immune checkpoint inhibitors: emerging priorities from disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(2): 205-221
- 7 潘玲云, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于数据挖掘技术对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂相关 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(10): 828-833
- 8 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安:第四军医大学博士学位论文, 2008
- 9 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10
- 10 Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427-436
- 11 Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 453-458
- 12 Evans SJW, Waller PC, 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
- 13 汪惠琳, 徐清清, 郑国庆. 精神疾病治疗进展(四): 阿尔茨海默病[J]. *医药导报*, 2017, 36(10): 1148-1152
- 14 彭英, 李萍萍, 李琳, 等. 抗阿尔茨海默病药物临床研究进展[J]. *药学报*, 2016, 51(8): 1185-1195
- 15 杨溢, 刘伟, 陆秀红, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆

- 合征中的应用价值[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(2): 240-242
- 3 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组, 贺良, 杨乃龙, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018) [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 38-61
- 4 Rubin KH, Möller S, Choudhury A, et al. Cardiovascular and skeletal safety of zoledronic acid in osteoporosis observational, matched cohort study using Danish and Swedish health registries[J]. *Bone*, 2020, 134:115296
- 5 纪立伟, 邢丽秋, 王明飞, 等. 老年患者使用唑来膦酸注射液的安全性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(2): 136-141
- 6 王芳芳, 陈维红, 何志强, 等. 注射用唑来膦酸药品不良反应文献及临床病例分析[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(4): 223-227
- 7 沈卫菊, 曹斌, 曹国文. 唑来膦酸注射液致全血细胞减少 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(19): 1700-1701
- 8 Karahasanovic A, Thorsteinsson AL, Bjarnason NH, et al. Long-term leukopenia in a lung transplanted patient with cystic fibrosis treated with zoledronic acid: a case report [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(8): 2621-2625
- 9 王世宁, 安国芝. 慢性荨麻疹自身免疫机制研究进展[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2019, 18(6): 655-658 (2020-05-09 收稿 2020-12-13 修回)
- 患者临床特征和影像学比较[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(9): 933-935
- 16 王荣业. 卡巴拉汀和多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果比较[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(7): 793-794
- 17 龙瑶, 肖林. 不同剂量多奈哌齐联用奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的认知功能与精神症状的临床效果[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(12): 1615-1617
- 18 武琪. 卡巴拉汀治疗轻中度阿尔茨海默病(AD)患者的有效性及安全性[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(30): 133-134
- 19 焦文文, 刘晓斌. 加兰他敏与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病型痴呆的疗效比较[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(4): 97-98
- 20 蔡旭明. 加兰他敏与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病型痴呆对照研究[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(24): 2995-2996
- 21 喻东山. 胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病[J]. *医药导报*, 2010, 29(2): 186-189
- 22 Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(2): 161-175
- 23 Bhattacharya S, Montag D. Acetylcholinesterase inhibitor modifications: a promising strategy to delay the progression of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(1): 43-45
- 24 田晓江, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于 FDA 不良事件数据库对 5 种他汀类药物肌肉不良事件性别差异的数据挖掘和分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(14): 1480-1484 (2020-10-30 收稿 2020-12-16 修回)

(上接第 196 页)

(2020-10-30 收稿 2020-12-16 修回)