

基于美国 FAERS 数据库的多黏菌素 E 相关药品不良事件信号挖掘研究[△]

杨欣彤^{1,2*}, 章新晶³, 江文静^{1,2}, 彭洪薇¹, 刘建明^{1#}(1. 南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330006; 2. 南昌大学药学院, 南昌 330006; 3. 南昌大学第二附属医院药学部, 南昌 330006)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1257-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.021



摘要 目的:挖掘多黏菌素 E 的药品不良事件(ADE)信号,识别出潜在的不良反应,为临床合理用药提供依据。方法:采用比例失衡法(ROR),对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中 2013 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 1 日的所有多黏菌素 E 相关 ADE 报告进行信号挖掘。分析报告病例的基本情况;映射得到对应的系统器官分类(SOC),并与药品说明书记录的不良反应进行对比;对不同适应证患者的首选术语(PT)进行分析。结果:共检索得到的 1 432 例次报告事项,挖掘到 140 个以多黏菌素 E 为怀疑药物的 ADE 信号。其中涉及 21 种 SOC,主要为全身性疾病及给药部位各种反应(381 例次,占 26.61%),其次为肾脏及泌尿系统疾病(168 例次,占 11.73%)和呼吸系统、胸及纵隔疾病(125 例次,占 8.73%)。报告例次排序靠前的 ADE 信号涉及耐药、急性肾损伤、病原体耐药等 PT,多器官功能不全综合征、囊性纤维化等 PT 未被药品说明书收录;信号强度排序靠前的 ADE 信号涉及胆石性肠梗阻、巴特综合征、非血小板减少性紫癜等 PT,且上述 3 种 PT 均未被药品说明书收录。结论:对基于美国 FAERS 数据库的多黏菌素 E 相关 ADE 信号进行挖掘和评价,可为临床安全用药提供依据。

关键词 多黏菌素 E; 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; 比例失衡法

Signal Mining of Polymyxin E-Related Adverse Drug Events Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database[△]

YANG Xintong^{1,2*}, ZHANG Xinjing³, JIANG Wenjing^{1,2}, PENG Hongwei¹, LIU Jianming¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the signal of adverse drug event (ADE) of polymyxin E and identify potential adverse drug reactions, so as to provide evidence for clinical rational drug use. **METHODS:** The signal mining of all ADE reports of polymyxin E from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from Oct. 1st, 2013 to Oct. 1st, 2023 was performed by using the ratio imbalance method (ROR). The basic situation of reported cases was analyzed. Systematic organ classification (SOC) was mapped and compared with the adverse drug reactions recorded in the drug instructions. The preferred language (PT) of patients with different indications was analyzed. **RESULTS:** A total of 1 432 reported items were retrieved, and 140 ADE signals suspected of using polymyxin E as a drug were identified. There were 21 kinds of SOC involved, mainly systemic diseases and various reactions at the administration site (381 cases, 26.61%), followed by kidney and urinary system diseases (168 cases, 11.73%), respiratory system, chest and mediastinum diseases (125 cases, 8.73%). The ADE signals with the highest ranking of reported cases included drug resistance, acute kidney injury, pathogen resistance and other PT, while multiple organ dysfunction syndrome, cystic fibrosis and other PT were not included in the drug instructions. The ADE signals with the highest signal intensity included gallstone intestinal obstruction, Bartell syndrome, non-thrombocytopenic purpura and other PT, and the above three PT were not included in the drug instructions. **CONCLUSIONS:** The mining and evaluation of polymyxin E-related ADE signals based on the FAERS

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82360735);江西省自然科学基金资助项目(No. 20232BAB206137)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:94192757@qq.com

通信作者:副主任药师,副教授,医学博士,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:liujianming390@163.com

database can provide basis for clinical safety of drug use.

KEYWORDS Polymyxin E; Adverse drug events; The U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database; Signal mining; Ratio imbalance method

多黏菌素 E 是一种注射用抗菌药物,一般用于治疗革兰阴性菌引起的感染,尤其是铜绿假单胞菌所致感染^[1-2]。临床上 2 种类型的多黏菌素 E,即硫酸多黏菌素 E 和多黏菌素 E 甲磺酸钠。多黏菌素 E 具有较为显著的肾毒性和神经毒性,在 20 世纪 70 年代曾被氨基糖苷类等其他抗生素所取代^[3-4]。但是近年来,由于耐药菌的增多以及新型抗耐药抗菌药物的缺乏,临床可供选择的药物越来越少,多黏菌素 E 又重新被应用于临床,用于治疗危重患者的感染^[5-6]。全身使用多黏菌素的常见不良反应是肾毒性^[7]。有文献记载了多黏菌素肾毒性的许多危险因素,如治疗持续时间、日剂量和累积剂量、同时使用其他肾毒性药物、是否存在其他肾功能不全或疾病、肥胖、高血压等^[8]。因此,必须重视多黏菌素 E 重新进入临床后的不良反应。本研究的目的是利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库,通过对多黏菌素 E 相关药品不良事件(adverse drug event, ADE)报告的搜索和挖掘,除关注药品说明书中已记载的 ADE 信号外,还发现潜在的 ADE 信号,进而识别出多黏菌素 E 在现阶段临床使用后可能存在的尚未发现的安全性问题,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究采用美国 FAERS 数据库作为原始数据来源,使用 OpenVigil 2.1 网站(<http://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据提取和查询,该数据以 ASCII 和 XML 形式储存,提供查询并下载。研究数据的提取时间范围设定为 2013 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 1 日。目标药物的检索名称限定为多黏菌素 E 的通用名“colistimethate”和“colistin”。在从 OpenVigil 2.1 网站下载得到的原始数据中,以个案安全报告(ICSR)为计数,即每个 ICSR 代表 1 例 ADE 报告。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化处理:将原始数据中 ADE 描述用于进行首选术语(PT)的标准化和汉化,过程参考《监管活动医学辞典》(MedDRA)^[9];并将属于同一个 PT 下的 ADE 报告进行合并,按照系统器官分类(SOC)对 PT 进行分类整理。

1.2.2 数据筛选、统计分析:采用报告比值比法(ROR)结合贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)进行数据挖掘。ROR 法由荷兰药物警戒中心的 Lareb 实验室首先提出,该方法以比例失衡测量法的四格表(见表 1)为基础出发,表现出较高的敏感性,能有效减少大量偏差^[10];然而,其不足是特异性较低,结果容易出现假阳性,导致得出错误结论^[11]。BCPNN 法是由 Uppsala 国际药物监测合作中心的 Andrew Bate 等建立的一套新的 ADE 信号探测方法,其核心是计算出信息成分(IC)值^[12-13]。ROR 方法结合贝叶斯逻辑和神经网络结

构,结果更稳定,特异性更高^[14-15]。本研究将 ROR 法与 BCPNN 法相结合,以减少因单独使用任一种算法产生的结果偏差。生成 ADE 信号,必须同时满足 ROR 和 BCPNN 的算法标准,ROR 法计算公式见公式 1^[16],BCPNN 法计算公式见公式 2^[17-18]。其中, $p(x)$ 指药物(x)出现在报告中的概率, $p(y)$ 指 ADE(y)出现在报告中的概率, $p(x,y)$ 指药物(x)和 ADE(y)同时出现在报告中的概率^[12]。只需剔除原始数据中与美国 FDA 批准的适应证相关的 PT,即能降低“适应证偏离”出现的可能性,确定最终纳入分析的 ADE 信号。统计分析采用 Microsoft Excel 2019 软件。ADE 信号的生成提示与药物之间存在统计学关联,信号越强,表示两者相关性越强^[13]。2 种检测方法的信号强弱分级标准见表 2^[19]。

表 1 基于比例失衡测量法的四格表

药物种类	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

$$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$ROR \text{ 95\% 置信区间}(CI) = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}} \quad (1)$$

$$IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)} \quad (2)$$

表 2 2 种检测方法的信号强弱分级标准

方法	范围	信号强度
ROR 法	$1 < ROR - 1.96SE < 50$	弱信号
	$50 \leq ROR - 1.96SE < 1\ 000$	中等强度
	$ROR - 1.96SE \geq 1\ 000$	高强度
BCPNN 法	$IC \text{ 的 } 95\% \text{ CI 下限} > 0, IC - 2SD \leq 0$	无信号
	$0 < IC - 2SD \leq 1.5$	弱信号
	$1.5 < IC - 2SD \leq 3.0$	中等强度
	$3.0 < IC - 2SD$	高强度

注:SE 为标准误,SD 为标准差。

2 结果

2.1 多黏菌素 E 相关 ADE 信号的基本信息

本研究共检索到多黏菌素 E 相关 ADE 报告 918 份,共 1 432 例次,患者的性别、年龄等基本信息见表 3。

2.2 多黏菌素 E 相关 ADE 报告累及的 SOC 分布

本研究共挖掘到 140 个以多黏菌素 E 为怀疑药物的 ADE 信号,涉及 21 种 SOC,以各类检查所包含的信号最多(18 个),其次为呼吸系统、胸及纵隔疾病(15 个)。报告最多的 SOC 是全身性疾病及给药部位各种反应(381 例次,占 26.61%),其次为肾脏及泌尿系统疾病(168 例次,占 11.73%)和呼吸系统、胸及纵隔疾病(125 例次,占 8.73%),见表 4。

表3 多黏菌素 E 相关 ADE 信号的基本信息

基本信息	特征	例次数	占总例次数的比例/%
性别	男性	232	16.20
	女性	215	15.01
年龄/岁	不明或缺失	985	68.78
	≤18	29	2.03
	>18~<50	178	12.43
	50~<70	100	6.98
	≥70	43	3.00
国家或地区	不明或缺失	1082	75.56
	美国	285	19.90
	欧洲	224	15.64
	南美洲	16	1.12
	日本	2	0.14
	中国	2	0.14
严重的 ADE	其他	903	63.06
	死亡	386	26.96
	致残	9	0.63
	危及生命	263	18.37
	住院或住院时间延长	689	48.11

表4 多黏菌素 E 相关 ADE 信号的 SOC 分布

SOC	信号数/个	例次数	占总例次数的比例/%
全身性疾病及给药部位各种反应	13	381	26.61
肾脏及泌尿系统疾病	7	168	11.73
呼吸系统、胸及纵隔疾病	15	125	8.73
各类检查	18	117	8.17
血液及淋巴系统疾病	13	94	6.56
各种手术及医疗操作	3	94	6.56
心脏器官疾病	10	88	6.15
肝胆系统疾病	13	70	4.89
代谢及营养类疾病	8	65	4.54
血管与淋巴管类疾病	5	38	2.65
免疫系统疾病	6	35	2.44
各类神经系统疾病	5	31	2.16
各类损伤、中毒及操作并发症	6	30	2.09
胃肠系统疾病	6	25	1.75
皮肤及皮下组织类疾病	4	24	1.68
精神病类	4	17	1.19
眼器官疾病	1	14	0.98
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	9	0.63
各种先天性家族性遗传性疾病	1	4	0.28
内分泌系统疾病	1	3	0.21

2.3 ADE 报告例次数、信号强度排序居前 20 位的多黏菌素 E 相关 ADE 信号

ADE 报告例次数排序居前 20 位的多黏菌素 E 相关 ADE 信号中,排序靠前的有耐药、急性肾损伤、住院治疗、病情恶化等 PT,其中多器官功能不全综合征、囊性纤维化、血小板减少症等 PT 未被药品说明书收录,见表 5。信号强度排序居前 20 位的多黏菌素 E 相关 ADE 信号中,以胆石性肠梗阻、巴特综合征、非血小板减少性紫癜等 PT 为主,其中胆石性肠梗阻、巴特综合征、非血小板减少性紫癜等 PT 未被药品说明书收录,见表 6。

2.4 新发现的可疑不良反应

参照“1.2.2”项下的分级规则,对表 6 中所列内容的 ADE 信号进行信号强度分级,筛选出信号强度在中等及以上的 ADE,共 19 项。在分级过程中,首先排除与药物本身不良反应无关的信号,包括产品问题、社会环境、各种手术及医疗操作等,如“止血”“腹部伤口裂开”和“胃造瘘管部位并发症”;随后记录信号强度在中等强度及以上的 ADE,并与多黏菌素 E 的药品说明书进行详尽对比,提示临床应加以关注新发

表5 ADE 报告例次数排序居前的 20 位的多黏菌素 E 相关

ADE 信号		
PT	例次数	95%CI 下限
耐药	153	49.304 24
急性肾损伤	79	4.881 68
住院治疗	76	4.848 97
病情恶化	67	2.839 92
多器官功能不全综合征	56	19.335 70
囊性纤维化	39	58.145 70
肾衰竭	35	2.768 43
治疗失败	32	3.089 92
呼吸衰竭	29	5.319 07
中毒性肾病	26	26.514 42
血小板减少症	25	2.823 16
胸部不适	24	2.980 85
肾功能损害	18	2.002 54
多重耐药性	17	42.232 11
肺部疾病	17	3.693 65
治疗无反应者	16	2.456 76
白细胞减少症	15	3.420 83
心脏停搏	15	2.148 32
肺移植	15	29.747 52
眼内压增高	14	9.519 52

表6 信号强度排序居前 20 位的多黏菌素 E 相关 ADE 信号

PT	ROR	例次数
胆石性肠梗阻	4 839.360 76	6
巴特综合征	2 225.250 46	11
非血小板减少性紫癜	1 326.729 66	4
假性巴特综合征	881.600 88	5
不动杆菌检测阳性	600.237 86	5
肺囊性纤维化	512.267 37	3
止血	307.359 65	3
腹部伤口裂开	268.329 60	3
胃造瘘管部位并发症	241.496 45	3
病原体耐药	102.029 18	73
呼吸道刺激	101.419 92	6
嗜嗜酸细胞增多症	87.136 65	3
囊性纤维化	80.076 11	39
闭塞性细支气管炎	72.894 26	5
粒细胞计数降低	69.142 18	5
低纤维蛋白原血症	68.997 60	3
多重耐药性	68.307 16	17
微生态失衡	63.550 27	3
肝坏死	51.691 05	7
肺移植	49.574 66	15

表7 多黏菌素 E 的新发现的可疑 ADE

SOC	PT(例次)
血液及淋巴系统疾病	非血小板减少性紫癜(4)、低纤维蛋白原血症(3)
全身性疾病及给药部位各种反应	多重耐药性(17)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	囊性纤维化(39)、闭塞性细支气管炎(5)、肺囊性纤维化(3)、嗜嗜酸细胞增多症(3)
各类检查	不动杆菌检测阳性(5)、粒细胞计数降低(5)
肝胆系统疾病	肝坏死(7)、胆石性肠梗阻(6)
代谢及营养类疾病	巴特综合征(11)、假性巴特综合征(5)

现的可疑药品不良反应。经过上述挖掘过程,共得出 16 个 ADE 信号,其中有 4 个已在药品说明书中明确提及或相关,如“呼吸道刺激”“微生态失衡”及用药过程中常见的“多重耐药性”和“病原体耐药”,其余 12 个属于新发现的可疑不良反应,见表 7。

3 讨论

3.1 多黏菌素 E 的 ADE 基本情况分析

本研究从美国 FAERS 数据库中共提取到多黏菌素 E 相

关 ADE 报告 918 份(共 1 432 例次),患者已知的年龄多集中于>18~<50 岁(占 12.43%),男女性别占比均衡,大部分已知患者来自美国。但是,性别、年龄的不明项占比较大,提示该药相关 ADE 上报过程中的信息缺失现象较多,不利于为后续适应证人群的分析描述提供参考。ADE 数据可能来自多个源头,包括医疗记录、药物报告系统、药品监管机构等。有时候医疗记录可能缺少患者的性别和年龄信息,或者这些信息没有被正确记录,导致数据不完整。甚至有些地区和国家有严格的隐私保护法规,医疗数据中的敏感信息(如性别、年龄)可能被脱敏处理,或者医疗专业人员可能更加谨慎地处理该信息,以确保患者隐私不受侵犯。美国 FAERS 数据库中,多黏菌素 E 的相关 ADE 报告国家或地区以美国(19.90%)和欧洲(15.64%)为主,而亚洲国家报告例次数相对较少,主要原因可能是 FAERS 数据库由美国 FDA 设立,且该药在美国(1970 年)和欧洲(1986 年)上市早,而在主要亚洲国家上市较晚(在日本的上市时间为 2015 年,在我国的上市时间为 2021 年)。

3.2 多黏菌素 E 相关 ADE 信号累及的 SOC 分析

在涉及的 21 种 SOC 中,信号数和报告数较多的包括全身性疾病及给药部位各种反应,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病等,与药品说明书中的描述一致。其中,全身性疾病及给药部位各种反应的信号数和报告例次数明显高于其他 SOC,排序居第 1 位,提示该 SOC 中的 ADE 在临床实际中最为常见。有研究发现,在 13 份史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症的 ADE 报告中,多黏菌素 E 被列为次要可疑药物(1.3%)^[20]。史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症都是危及生命的皮肤反应,在临床用药期间,应特别关注该 SOC 中的不良反应,并与患者充分沟通。另外值得注意的是,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,各类检查,血液及淋巴系统疾病包含的信号数和报告例次数均排序居前 5 位。研究结果表明,30%~60%接受全身性多黏菌素治疗的患者会出现相关肾毒性^[21]。关于呼吸系统、胸及纵隔疾病,血液及淋巴系统疾病等的 ADE 报道十分少见,分析可能是由于多黏菌素 E 使用范围小、情况少,出现的罕见不良反应并未引起关注,也提示临床工作者需多加关注用药安全。报告数较多的 ADE 信号包括耐药、住院治疗、病原体耐药等,广泛耐药革兰阴性菌的患病率在我国和其他国家呈升高趋势,造成重大的公共卫生威胁,因此,多黏菌素 E 在临床使用过程中,使用界定因素需要更加明确,对药品滥用的问题不容忽视^[22]。

3.3 新发现的可疑不良反应

肾毒性和神经毒性是多黏菌素类药物最常见的不良反应,且常呈剂量依赖性,停药后可逆转^[23]。本研究结果显示,除考虑美国 FAERS 数据库自发上报的原因,本次挖掘出的不良反应有部分未收录在药品说明书中,可能是由于在多黏菌素 E 我国上市时间较短。其中有关呼吸系统、胸及纵隔的疾病,药品说明书中已有呼吸困难或呼吸刺激的收录,但该类 SOC 中仍存在信号强度在中等强度及以上的 ADE 且未被收录。多黏菌素 E 目前最为常用的给药方式为吸入性给药,现已有研究结果表明因其呼吸系统不良反应,雾化吸入是呼吸

机相关肺炎的潜在疗法,尽管表现出更高的微生物根除率,但未有显著预后变化,该给药方式需要进一步考虑^[24-25]。对于新发现的信号较强的血液系统不良反应,血小板减少症信号强度排序居第 12 位,仅 Kupeli 等^[26]提及 1 例 5 岁女性患儿在治疗过程中出现血小板减少症。迄今为止,少见与多黏菌素类药物相关的造血系统不良反应报道。建议临床医师及药师尤其要警惕多黏菌素 E 与血液系统不良反应的关联。

另外,本研究观察到“耐药”的报告数显著高于其他项目,该现象可能指向了当前临床治疗中面临的多重挑战,凸显了耐药性在临床治疗中的普遍性和紧迫性,尤其是在使用多黏菌素 E 这类针对耐药革兰阴性菌感染的关键抗菌药物时,耐药性的增加将严重限制临床治疗的选择。高报告数可能反映了临床医师等报告来源对于耐药性的高度关注,可能导致在 ADE 报告系统中对该类事件的过度记录。然而,这种关注也表明了临床实践中对于耐药性问题的认识和重视,这对于制定有效的感染控制策略至关重要。耐药性的增加不仅是一个临床问题,还反映了一个更广泛的公共卫生问题。提示需要加强全球性的监测和预防措施,包括合理使用抗菌药物、改善感染控制实践、促进新型抗菌药物的研发,以及提高公众对耐药性问题的认识。

3.4 本研究的局限性

本研究对真实世界数据进行分析,获得的样本量大,但实际上仍存在一些限制性因素。(1)美国 FAERS 数据库是一个自愿报告系统,因此可能存在漏报、错误报告和信息不完整等问题。并且,数据来源广泛,可能存在报告偏见。(2)目前,临床使用的多黏菌素 E 包括多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 E。多黏菌素 E 甲磺酸钠是被全球广泛使用的制剂,而硫酸多黏菌素 E 只在我国上市,使用范围有限,并且本次采集未能检索到硫酸多黏菌素 E 的相关数据,即本研究数据均来自多黏菌素 E 甲磺酸钠。(3)尽管本研究采用了 ROR 法和 BCPNN 法相结合,具有较好的一致性,可以提高 ADE 信号的筛选阈值,但无法完全排除 ADE 信号误报的可能性。ADE 信号检测指示的结果并不是绝对的,只能表明药物与 ADE 之间存在统计学相关性,两者之间是否存在客观的因果关联,还需对大规模的有效临床研究加以评估。(4)本研究的数据主要来自欧美国家,对我国患者群体的适用性尚需进一步验证,但仍可以为现阶段药物安全性探索提供方向。(5)20 世纪 70 年代,多黏菌素 E 曾被氨基糖苷类等其他抗菌药物所取代^[5]。而美国 FAERS 数据库建立于 1993 年,1993—2013 年仅有 1 例不完整的多黏菌素 E 相关不良反应报道。因此,本研究数据收录起点选择了 2013 年,虽然这种选择遗漏了 1 例不完整的报道,但是对整体结果几乎无影响。

综上所述,多黏菌素 E 相关 ADE 报告中最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应,肾脏及泌尿系统疾病和呼吸系统、胸及纵隔疾病。本研究还发现多个多黏菌素 E 的药品说明书未载明的 ADE 风险信号,如非血小板减少性紫癜、低纤维蛋白原血症、微生态失衡等,在一定程度上补充了该药上市后的安全性数据。在使用多黏菌素 E 治疗期间,应密切关

注患者的疾病进展情况,关注情况较危险的 ADE,对于其罕见的 ADE 应进一步加强临床验证,进而有效降低临床用药风险。另外,未来的研究应更加关注我国人群的特征,以确保研究结果的准确性和临床应用的安全性。

参考文献

- [1] 尹佳锋,郭智,耿燕,等.西安某院近8年铜绿假单胞菌的临床分布特征及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2022,47(9):957-961.
- [2] ARDEBILI A, IZANLOO A, RASTEGAR M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(4): 387-429.
- [3] VELKOV T, THOMPSON P E, NATION R L, et al. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(5): 1898-1916.
- [4] 梁蓓蓓,王睿,王瑾.基于Web of Science的多粘菌素肾毒性文献计量分析[J].中国药物警戒,2015,12(12):756-759.
- [5] 黄晨,肖永红.多粘菌素临床应用与困局[J].医药导报,2020,39(1):10-16.
- [6] NANG S C, AZAD M A K, VELKOV T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(2): 679-728.
- [7] ZAVASCKI A P, NATION R L. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3): e02319-16.
- [8] JUSTO J A, BOSSO J A. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(1): 28-33.
- [9] ZHAO-WONG A C, 朱丽琳.监管活动医学词典术语集简介与应用[J].中国药物警戒,2022,19(1):74-78.
- [10] VAN PUJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(5): 293-301.
- [11] 叶小飞.上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J].第二军医大学学报,2022,43(2):117-122.
- [12] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A data mining

approach for signal detection and analysis[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 393-397.

- [13] 尚鹏辉,詹思延.数据挖掘在药品不良反应信号检出和分析中的应用(下)——药物流行病学研究新方法系列讲座(三)[J].中国药物应用与监测,2009,6(3):187-190.
- [14] 高嵩,高月娟,朱仁英,等.数据挖掘技术在药品不良反应监测中的应用进展[J].中国当代医药,2021,28(26):31-35.
- [15] 陈友生,缪健,梁义敏,等.常用药品不良反应信号检测方法研究进展[J].中国药物依赖性杂志,2014,23(2):89-92.
- [16] VAN PUJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, 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.
- [17] 周珩洁,刘玲.基于BCPNN法的依那西普药物警戒信号的挖掘[J].中国医院药学杂志,2022,42(18):1923-1926.
- [18] ORRE R, LANSNER A, BATE A, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining[J]. *Comput Stat Data Anal*, 2000, 34(4): 473-493.
- [19] GUAN Y Y, JI L, ZHENG L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892503.
- [20] TANG R, LOPES V L, CAFFREY A R. Colistin-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis reactions: a retrospective case-non-case pharmacovigilance study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(8): 1121-1126.
- [21] POGUE J M, TAM V H. Toxicity in patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145: 289-304.
- [22] GUAN X, HE L, HU B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 Suppl 1: S15-S25.
- [23] SIMON V, VISWAM A, ALEXANDER P S, et al. Colistin versus polymyxin B: a pragmatic assessment of renal and neurological adverse effects and effectiveness in multidrug-resistant gram-negative bacterial infections [J]. *Indian J Pharmacol*, 2023, 55(4): 229-236.

(下转第1266页)

(上接第1256页)

- [13] 赵君.松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压(1级)随机、对照、双盲试验的初步临床观察[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [14] 陶吉.松龄血脉康与氯沙坦钾片治疗肝阳上亢型高血压I级的疗效对比观察[D].沈阳:辽宁中医药大学,2017.
- [15] 刘克峰.双石汤与松龄血脉康治疗原发性高血压患者的临床疗效[J].中国药物经济学,2016,11(10):42-44.
- [16] 中华人民共和国人力资源和社会保障部.全国各省、自治区、直辖市最低工资标准情况(截至2024年1月1日)[EB/OL].(2024-01-19)[2024-02-08].https://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/laodongguanxi_/fwyd/202401/t20240119_512450.html.

html.

- [17] 高学敏,张德芹,陈可冀,等.松龄血脉康胶囊“血脉同治”组方理论探析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(6):708-710.
- [18] 翟宇,龙彦,黄佳琦,等.江西葛根资源的开发利用与产业化策略初探[J].光明中医,2022,37(5):906-909.
- [19] 许可,肖云川,唐俏欣,等.马尾松鲜松叶的化学成分研究[J].中药材,2020,43(2):333-338.
- [20] 高学敏,张德芹,钟赣生,等.中国药典-中药材及饮片彩色图鉴(第四卷)[M].太原:山西科学技术出版社,2015:630.

(收稿日期:2024-03-05 修回日期:2024-05-06)