

引用本文:孙璇,张科,李正翔.5种阿片受体激动剂不良反应信号的数据挖掘与分析[J].安徽医药,2023,27(2):420-424.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.048.

◇ 药物警戒 ◇



5种阿片受体激动剂不良反应信号的数据挖掘与分析

孙璇,张科,李正翔

作者单位:天津医科大学总医院药剂科,天津 300052

通信作者:李正翔,男,主任药师,硕士生导师,研究方向为医院药学,Email: 13820893896@163.com

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)对5种阿片受体激动剂(吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼、美沙酮)相关不良反应进行挖掘分析,为阿片受体激动剂的临床安全用药提供参考依据。**方法** 利用美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(OpenFDA)平台,收集2004年第1季度至2021年第4季度FAERS数据库中5种阿片受体激动剂的不良反应报告数据,采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法对5种阿片受体激动剂的药品不良反应(ADR)进行信号挖掘,分析ADR报告中的安全警告信号。**结果** 最终得到吗啡165 572份,可待因79 574份,哌替啶9 838份,芬太尼145 819份,美沙酮43 433份ADR报告。这些ADR报告中女性207 657份多于男性156 810份,主要集中于18~60岁年龄段病人,且美国地区的上报数最多为282 820份,严重ADR报告中以住院或住院时间延长的上报数最多为129 454份。在上报数前20位的ADR中,药物依赖、过量、新生儿戒断综合征、怀孕期间胎儿暴露相关ADR在5种药物的说明书中均有提及,各类神经系统疾病及精神类相关ADR在说明书较为常见。经ROR法检测发现,常见有精神障碍相关ADR,吗啡和可待因信号强度最为显著,药物依赖性吗啡信号最强,除芬太尼外其余学习障碍和发育迟缓高危信号均较强,自杀身亡美沙酮信号最强。**结论** 通过对吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼和美沙酮等阿片受体激动剂的严重和其他重要ADR信号的挖掘与分析,可更深入了解此类药物的ADR特征和潜在风险,促进临床安全用药。

关键词: 阿片受体激动剂; 吗啡; 可待因; 哌替啶; 芬太尼; 美沙酮; 数据挖掘; FAERS数据库; 不良反应; 报告比值比

Data mining and analysis of adverse reaction signals of five opioid receptor agonists

SUN Xuan,ZHANG Ke,LI Zhengxiang

Author Affiliation:Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: **Objective** To mine and analyze the adverse reactions related to five opioid receptor agonists (morphine, codeine, pethidine, fentanyl and methadone) based on the FDA adverse event reporting system(FAERS), so as to provide reference basis for the clinical safety of opioid receptor agonists.**Methods** Using FDA open platform, the adverse reaction report data of five opioid receptor agonists in FAERS database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2021 were collected. The ADR signals of five opioid receptor agonists were mined by reporting odds ratio (ROR) method, and the safety warning signals in ADR reports were analyzed.**Results** A total of 165 572 morphine, 79 574 codeine, 9 838 pethidine, 145 819 fentanyl and 43 433 methadone ADR reports were obtained. Among these ADR reports, 207 657 were female more than 156 810 were male, mainly concentrated in patients aged from 18 to 60 years old, and the maximum number of ADR reports in the United States was 282 820, and the maximum number of serious ADR reports involving hospitalization or prolonged hospitalization was 129 454.Among the top 20 ADRs reported, ADRs related to drug dependence, overdose, neonatal withdrawal syndrome and fetal exposure during pregnancy were mentioned in the instructions of five drugs, and ADRs related to various nervous system diseases and psychosis were common in the instructions. The ROR method showed that there were common ADRs related to mental disorders, the signal intensity of morphine and codeine was the most significant, the signal intensity of drug-dependent morphine was the strongest, except fentanyl, the high-risk signals of learning disabilities and growth retardation were strong, and the signal intensity of methadone for suicide was the strongest.**Conclusion** By mining and analyzing the severe and other important ADR signals of opioid receptor agonists such as morphine, codeine, pethidine, fentanyl and methadone, we can further understand the ADR characteristics and potential risks of these drugs and promote clinical safe drug use.

Key words: Opioid receptor agonist; Morphine; Codeine; Pethidine; Fentanyl; Methadone; Data mining; FAERS database; Adverse event; Reporting odds ratio

疼痛是由组织损伤或潜在组织损伤引起的不愉快感觉及情感体验,也是机体对有害刺激的一种

保护性防御反应^[1]。疼痛是一种令人不快的感觉和情绪上的感受,伴有实质上的或潜在的组织损伤,

它是一种主观感受^[2-3]。不同个体对疼痛感受程度是不同的,同一个体在不同时期,对疼痛的反应也不尽相同。疼痛是许多疾病常见的,主要的症状,可引起机体发生,一系列病理生理变化和严重后果。痛觉是人类最原始、最普遍、最早体验到的主观感受,同时也是相当复杂的感觉,可发生于全身各部位、各系统器官和组织,长期的疼痛会导致抑郁症等更为严重的精神疾病^[4]。

阿片类受体激动剂指的是具有吗啡效应的一类药物。阿片类药物主要是罂粟中提取的生物碱及体内外的衍生物,可与中枢特异性受体相互作用,从而缓解疼痛。阿片类药物通过与阿片受体结合发挥药理活性,阿片受体体内至少存在8种亚型。在中枢神经系统内至少存在4种亚型: μ 、 κ 、 δ 、 σ ,每一种受体都有不同亚型。镇痛药能作用于阿片受体,然后作用于内源性镇痛物质。有研究将 μ -阿片受体与3种 μ -阿片受体激动剂进行对接研究^[5-6]。阿片类作用于受体后,引起膜电位超极化,使神经递质释放减少,从而阻断神经冲动的传递而产生镇痛等各种效应。在临床上比较常见的如阿片、吗啡、可待因等等,当然也有一些人工合成的物质,例如说哌替啶、芬太尼、美沙酮等阿片类物质,是临床常用的镇痛药物,主要用来治疗严重急性疼痛和癌痛^[7]。但其非镇痛效应,特别是影响中枢神经系统、心血管系统、消化系统便秘、易产生耐受性、成瘾性等不良反应是困扰临床用药安全的重要因素^[8],而长期应用可能出现的便秘降低了慢性疼痛病人的生活质量^[9],在临床应用中需要加强对阿片受体激动剂的不良反应监护。

美国FDA不良反应报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是一个免费公开的用于收集药品上市后药物不良事件信息的自发呈报数据库,常用于开展药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)信号挖掘研究^[10]。2022年1月本研究采用常用的信号挖掘方法报告比值比法(ROR)对阿片受体激动剂治疗疼痛的相关ADR信号进行数据挖掘和分析,为临床安全用药提供参考借鉴^[11]。

1 资料与方法

1.1 数据来源 根据国内外文献指南搜索阿片受体激动剂的类型,并锁定5种阿片受体激动剂^[11]:“morphine”(吗啡)、“codeine”(可待因)、“pethidine”(哌替啶)、“fentanyl”(芬太尼)、“methadone”(美沙酮)。本研究数据来源于美国FAERS数据库,该平台允许研究人员对数据库内的文本进行检索、查询和调用,可即时向公众提供大量源于FDA数据库的

健康信息^[12-13]。然后通过该平台检索2004年第1季度至2021年第4季度FAERS数据库接收的吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼和美沙酮的ADR报告。

1.2 数据处理 本研究以“吗啡”“可待因”“哌替啶”“芬太尼”“美沙酮”为目标药物,检索药物名称包括“morphine”“codeine”“pethidine”“fentanyl”“methadone”,依次限定目标药物的通用名为“Methicillin”“Codeine phosphate tablet”“Pethidine hydrochloride injection”“Duragesic”“Methadone hydrochloride tablets”并进行复合检索,得到目标药物为怀疑及伴随药物的ADR报告。收集纳入ADR报告中对应病人的基本信息和安全警告信号等。用SPSS 17.0软件进行 χ^2 检验,计算出 $P \leq 0.01$ 为该ADR信号有统计学意义。

1.3 信号检测方法 目前常用的ADR信号检测方法主要为比例失衡法,包括ROR法、比例报告比法(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信度递进神经网络法(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)、和多项伽玛泊松分布缩减法(multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)等。现国际范围内并未建立信号检测的“金标准”。已有研究报道,PRR法和ROR法发现的信号相对较多,BCPNN和MGPS法发现的信号较少。Rothman等通过假设数据对PRR与ROR进行比较,发现ROR的检测结果能够进一步减少偏倚,且能够估计相对危险度,而PRR的检测结果会出现较大偏倚,且不能估计相对危险度。ROR是率比或危险比的一致性估计,而PRR不是,因而ROR是一种更有效、更合适的方法。因此本研究采取ROR法对吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼、美沙酮等5种阿片受体激动剂的ADR信号进行挖掘,其计算方法基于四表格^[14-15],ROR值越大,说明该药物造成该不良事件的风险越高,见表1。

2 结果

2.1 ADR报告的基本情况 2016年第1季度至2021年第3季度阿片受体激动剂为伴随和怀疑药物的ADR报告有444 236份,其中吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼、美沙酮的ADR报告分别有165 572、79 574、9 838、145 819、43 433份。排除79 769份报告未注明病人性别外,其余报告病人为女性的有207 657份(占46.74%)多于男性156 810份(占35.30%)。ADR报告病人的年龄分布(年龄未知者除外),主要集中于18~60岁人群有142 955份(占32.18%)。阿片受体激动剂吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼、美沙酮ADR报告地所属国家分布(未知者除外),美国占比高于其他国家为282 820份(占

表1 比例失衡四格表和计算公式				
药物	目标 ADR 数量	其他 ADR 数量	合计	ROR(95%CI)计算公式
目标药物	a	b	a+b	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$
其他药物	c	d	c+d	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$
合计	a+c	b+d	a+b+c+d	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$

63.66%)。444 236 份 ADR 报告中,严重的 ADR 报告有 298 134 份(占 67.11%),以“死亡和住院或住院时间延长为主”,见表 2。

2.2 5 种阿片受体激动剂的 ADR 比较 5 种药物均发生免疫系统疾病药物过敏、各类神经系统疾病药物依赖等以及胃肠、呼吸、心血管系统疾病、戒断综合征等全身性疾病等累及器官系统分类相关 ADR,其中药物过敏、药物依赖、戒断综合征最为常见,均在说明书中有提及,其次是各类神经系统疾病和胃肠道系统疾病大部分在说明书中载明。由于芬太尼剂型的不同其有一些特殊的 ADR 见表 3。

2.3 安全信号检测结果分析 根据累及器官分类结果显示:神经系统相关 ADR 中,5 种药品均有高信

号强度,吗啡和美沙酮最强,其中吗啡、哌替啶和美沙酮在学习障碍、发育迟缓中信号突出,可待因与芬太尼相对信号强度较低,5 种药物中吗啡的药物依赖性信号强度最为显 [$ROR=47.57$, $95\%CI$: (46.73,48.42)];心血管系统相关 ADR 中,美沙酮的信号强度最为显著,哌替啶的信号最弱;胃肠道系统相关 ADR 中,吗啡在便秘、呕吐、方面显示阳性信号,而美沙酮未出现任何类似信号,其他药物未出现便秘阳性信号;呼吸系统相关 ADR 中,吗啡的信号最强,其中吗啡、芬太尼、美沙酮在呼吸抑制显示高阳性信号,吗啡、哌替啶在急性胸部综合征显示高阳性信号,哌替啶未出现肺水肿阳性信号,吗啡和美沙酮未出现上呼吸道感染阳性信号;眼部系统

表2 阿片受体激动剂 ADR 报告的基本情况												
类别	吗啡(165 572)		可待因(79 574)		哌替啶(9 838)		芬太尼(145 819)		美沙酮(43 433)		合计	
	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%
性别												
女性	71 495	43.18	47 076	59.16	6 244	63.47	62 530	42.88	20 312	46.77	207 657	46.74
男性	61 730	37.28	26 001	32.68	2 636	26.79	49 579	34.00	16 864	38.83	156 810	35.30
未知	32 347	19.54	6 497	8.16	958	9.74	33 710	23.12	6 257	14.41	79 769	17.96
年龄												
<18岁	3 693	2.23	1 415	1.78	172	1.5	3 616	2.48	2 005	4.62	10 901	2.45
18~<60岁	46 762	28.24	29 854	37.52	3 596	36.55	40 371	27.69	22 372	51.51	142 955	32.18
60~<75岁	25 313	15.29	16 374	20.58	1 892	19.23	20 279	13.91	3 534	8.14	67 392	15.17
≥75岁	9 720	5.87	9 161	11.51	687	6.98	9 494	6.51	610	1.40	29 672	6.68
未知	80 084	48.37	22 770	28.61	3491	35.48	72 059	49.42	14 912	34.33	193 316	43.52
上报国家												
美国	14 205	68.98	29 938	37.62	7 050	71.66	103 674	71.10	27 953	64.36	282 820	63.66
加拿大	8 924	5.39	8 970	11.27	1 081	10.99	4 794	3.29	1 641	3.78	25 410	5.72
英国	10 111	6.11	3 628	4.56	195	1.98	4 599	3.15	2 325	5.35	20 858	4.70
法国	6 941	4.19	4 506	5.66	20	0.20	507	0.35	2 183	5.03	14 157	3.19
德国	1 925	1.16	531	0.67	32	0.33	3 654	2.51	677	1.56	6 819	1.53
日本	2 281	1.38	1 387	1.74	55	0.56	1 351	0.93	658	1.51	5 732	1.29
其他	21 185	12.80	30 614	38.47	1 405	14.28	27 240	18.68	7 996	18.41	88 440	19.91
严重 ADR												
死亡	52 313	31.60	12 282	15.43	1 042	10.59	48 360	33.16	15 594	35.90	129 591	29.17
危及生命	7 877	4.76	4 768	5.99	471	4.79	8 058	5.53	1 970	4.54	23 144	5.21
残疾	6 255	3.78	4 687	5.89	377	3.83	3 053	2.09	1 573	3.62	15 945	3.59
住院或住院时间延长	48 052	29.02	28 584	35.92	2 562	26.04	39 254	26.92	11 002	25.33	129 454	29.14

表3 阿片类药物相关 ADR 上报数前 20 位

药物名称	ADR(例数,是否说明书收录)
吗啡 (n=35 515)	药物依赖(22 352,是)、过量(13 695,是)、药物过敏(11 045,是)、死亡(10 074,否)、疼痛(8 675,是)、戒断综合征(5 556,是)、精神折磨(4 975,是)、对各种药剂的毒性(4 944,是)、吸毒(4 467,否)、新生儿药物戒断综合征(3 231,是)、怀孕期间胎儿暴露(2 598,是)、嗜睡(2 210,是)、便秘(1 835,是)、学习障碍(1 790,否)、发育迟缓(1 758,否)、混乱状态(1 614,是)、自杀身亡(1 416,否)、残疾(1 312,否)、戒断综合征(1 272,是)、心脏病(1 209,是)
可待因 (n=178 146)	药物过敏(6 731,是)、对各种药剂的毒性(2 551,是)、药物依赖(2 006,是)、呕吐(1 942,是)、过量(1 499,是)、吸毒(1 270,否)、药物相互作用(1 087,是)、嗜睡(1 074,是)、腹痛(955,是)、怀孕期间胎儿暴露(920,是)、混乱状态(912,是)、自杀身亡(819,否)、上腹部疼痛(782,是)、新生儿药物戒断综合征(777,是)、多汗症(768,是)、急性肾损伤(757,否)、发育迟缓(675,否)、类风湿性关节炎(650,否)、学习障碍(628,否)、意识丧失(614,否)
哌替啶 (n=28 515)	药物过敏(3 194,是)、恶心(508,是)、药物依赖(488,是)、呕吐(454,是)、药物不耐受(306,是)、怀孕期间胎儿暴露(263,是)、新生儿药物戒断综合征(228,是)、发育迟缓(211,否)、学习障碍(197,否)、传染(189,否)、荨麻疹(180,否)、过量(165,是)、国际标准化比率波动(150,否)、过敏症(125,是)、多汗症(116,是)、肾结石(102,否)、意识丧失(101,是)、戒断综合征(96,是)、上呼吸道感染(96,否)、镇静(95,是)
芬太尼 (n=283 905)	死亡(8 704,否)、过量(6 756,是)、药物依赖(6 074,是)、疼痛(5 524,是)、对各种药剂的毒性(4 978,否)、药物使用过程中的错误技巧(4638,否)、吸毒(4 235,否)、产品质量问题(4 059,否)、产品附着力问题(3 828,否)、戒断综合征(2 096,是)、嗜睡(2 082,是)、戒断综合征(1 988,是)、新生儿药物戒断综合征(1 902,是)、多汗症(1870,是)、不适当的药物管理时间表(1 853,否)、药物处方错误(1 689,否)、产品使用过程中的错误技术(1 640,否)、药物相互作用(1 581,是)、怀孕期间胎儿暴露(1 268,是)、药物效应降低(1 226,否)
美沙酮 (n=110 515)	药物依赖(4 069,是)、对各种药剂的毒性(3 615,是)、怀孕期间胎儿暴露(2 519,是)、吸毒(2 458,否)、过量(2 436,是)、新生儿药物戒断综合征(2 436,是)、疼痛(1 636,是)、自杀身亡(1 341,否)、心脏骤停(1 187,是)、发育迟缓(1 161,否)、药物相互作用(1 086,是)、戒断综合征(1 061,是)、呼吸停止(1 045,否)、学习障碍(1 006,否)、心肺骤停(875,否)、精神折磨(849,是)、嗜睡(804,是)、残疾(615,否)、心电图 Q-T 间期延长(569,是)、呼吸抑制(531,是)

中,美沙酮的信号强度最显著,其中哌替啶未出现瞳孔缩小阳性信号,其余药物在瞳孔缩小方面的信号强度相当,哌替啶和美沙酮在新生儿视力异常方面的信号强度特别高分别为[$ROR=105.69$,95% CI : (69.92, 159.76); $ROR=239.53$, 95% CI : (196.63, 291.80)];免疫系统中,哌替啶在药物过敏和造影剂过敏中阳性信号最显著,芬太尼和美沙酮未显示此类信号,可待因未显示感觉过敏信号;肾脏系统中,美沙酮信号最强,其中吗啡和可待因在尿潴留显示阳性信号,其他药物均未显示该信号,可待因与哌替啶在继发性肾上腺皮质功能不全信号中未出现;全身及用药部位症状中,5种药品均有高信号强度,总体美沙酮的信号最强,其中吗啡和美沙酮在新生儿药物戒断综合征和残疾中信号突出,在毒品转移中信号略低,芬太尼在毒品转移信号最显著,美沙

酮在多药过量中信号最强[$ROR=37.50$, 95% CI : (33.39, 42.12)],具体各器官系统高危信号分布见表4。

3 讨论

此项研究采用比例失衡法中的 ROR 法进行信号挖掘分析,基于 FAERS 数据库中 5 种阿片类药物的 ADR,获得的常见 ADR 信号及 ADR 累及系统与药品说明书大部分具有一致性,证实本研究结果真实可信。5 种药物出现 ADR 的主要累及系统有一定的差异性,吗啡几乎所有系统疾病都涉及其主要集中于神经系统、呼吸系统、胃肠道系统、眼部系统和全身及用药部位症状;可待因类似吗啡主要集中于神经系统、胃肠道系统、免疫系统和全身及用药部位症状;哌替啶主要集中于神经系统、免疫系统和全身及用药部位症状;芬太尼主要集中于神经系统

表4 阿片类药物 ADR 信号累及器官分布

累及器官	吗啡		可待因		哌替啶		芬太尼		美沙酮	
	份数	占比%	份数	占比%	份数	占比%	份数	占比%	份数	占比%
神经系统疾病	161.46	27.33	75.84	12.83	106.40	18.01	49.19	8.33	197.98	33.51
心血管系统疾病	11.53	18.20	7.97	12.59	5.35	8.44	8.34	13.18	30.14	47.59
胃肠道系统疾病	7.47	37.05	4.65	23.05	3.19	15.83	4.86	24.07	0	0
呼吸系统疾病	108.95	40.91	27.04	10.15	50.94	19.13	40.33	15.14	39.08	14.67
眼部疾病	59.34	11.26	78.83	14.95	105.69	20.05	25.03	4.75	258.22	48.99
免疫系统疾病	35.99	7.55	61.71	12.95	362.88	76.15	6.27	1.31	9.68	2.03
肾脏系统疾病	7.49	27.54	2.54	9.33	0	0	4.68	17.21	12.50	45.92
全身及用药部位症状	149.31	23.49	62.73	9.87	72.37	11.39	113.22	17.81	237.96	37.44

和全身及用药部位症状;美沙酮主要集中于神经系统、心血管系统、眼部系统和全身及用药部位症状,其中吗啡和美沙酮在多个累及系统中显示高信号强度,因此在临床使用该两种药物时要特别注意其相关累及系统的不良反应。吗啡在Q-T间期延长和胃肠动力障碍、可待因在胃肠动力障碍、哌替啶在精神障碍和Q-T间期延长、芬太尼在Q-T间期延长和上呼吸道感染、美沙酮在急性胸部综合征等累及器官下信号统计发现,表明此信号无统计学意义($P>0.01$),其余信号均差异有统计学意义。ADR报告前20位且至少3药共同的ADR信号中,吗啡与药物过敏、过量、药物依赖关联性强;可待因与药物过敏、对各种药剂的毒性、药物依赖关联性强;哌替啶与药物过敏、药物依赖、怀孕期间胎儿暴露关联性强;芬太尼与过量、药物依赖、疼痛关联性强;美沙酮与药物依赖、对各种药剂的毒性、怀孕期间胎儿暴露关联性强。本研究还检测到了5种阿片类药物报告前20位中学习障碍、发育迟缓、吸毒和死亡等ADR均为说明书尚未记载的,特别是学习障碍和发育迟缓提示临床青少年使用此类药物应警惕此类不良反应的发生,在临床使用阿片类药物时一定要小心、谨慎,其不仅是麻醉止痛药同时也是毒品如若使用不当造成中毒严重会出现死亡。以上发现均提示在临床使用阿片类药物时应注意个体化给药,监测病人用药安全性为临床的安全用药提供一定的参考。

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^[16-17]。此外本研究还具有一定的局限性,由于FAERS数据库源于自发呈报,来源比较复杂,数据库信息量大,数据信息可能缺失较多^[18-19];ROR法虽然能减少由于对照组选择所带来的偏倚,所得结果一致性较好,但使用ROR法本身会带来一些不可避免的假阳性信号,部分信号还可能被遗漏,所以明确的因果关系还需进一步临床研究证实。

参考文献

[1] 江苏省肿瘤科医疗质量控制中心. 江苏省成人癌症疼痛诊疗规范(2020年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(6): 28-47. DOI: 10.12037/YXQY.2020.06-06.

[2] 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.

[3] KORWISI B, HAY G, ATTAL N, et al. Classification algorithm for the ICD-11 chronic pain classification (CAL-CP): development and results from a preliminary pilot evaluation [J]. Pain, 2021, 162(7): 2087-2096.

[4] 黄术兵, 曲秀霞. 慢性瘙痒、慢性疼痛和抑郁症关系的思考[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(4): 518-521, 526.

[5] HOTHERSALL JD, TORELLA R, HUMPHREYS S, et al. Residues W320 and Y328 within the binding site of the μ -opioid receptor influence opiate ligand bias [J]. Neuropharmacology, 2017, 118: 46-58.

[6] CORDER G, CASTRO DC, BRUCHAS MR, et al. Endogenous and exogenous opioids in pain [J]. Annual Review of Neuroscience, 2018, 41(1): 453-473.

[7] 吴鸽, 林沈嫻, 朱奇, 等. 阿片类药物是否穷途末路?[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3): 212-215.

[8] CRESWELL SJ, XIAODONG B, ALOK A. Pain management in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols [J]. Clinics in Colon and Rectal Surgery, 2019, 32(2): 121-128.

[9] FARMER AD, HOLT CB, DOWNES TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation [J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018, 3(3): 203-212.

[10] 孔金霞, 白雪霏, 谢昊, 等. 基于FAERS的非索非那定药品不良反应信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1137-1142.

[11] EMANUEL R, COSIMO AI, MICHELANGELO LP, et al. Serious cutaneous toxicities with immune checkpoint inhibitors in the U.S. food and drug administration adverse event reporting system [J]. The oncologist, 2019, 24(11): 1228-1231.

[12] ANDREAGGI CHRISTIAN A, NOVAK EMILY A, MIRABILE MITCHELL E, et al. Safety concerns reported by consumers, manufacturers and healthcare professionals: a detailed evaluation of opioid-related adverse drug reactions in the FDA database over 15 years [J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2020, 29(12): 1627-1635.

[13] 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]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 828-833.

[14] TIAN XJ, YAO Y, HE GL, et al. Systematic analysis of safety profile for darunavir and its boosted agents using data mining in the FDA adverse event reporting system database [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 12438.

[15] 张震, 赵博, 刘焯鉴, 等. 基于openFDA对2种一线抗抑郁药物的不良反应分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(24): 2570-2573.

[16] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in us food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. Current Drug Safety, 2019, 14(1): 21-26.

[17] 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.

[18] 陈乾, 陈力, 程艺. 基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报, 2020, 39(10): 1366-1374.

[19] 王育苗, 李睿. 伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价[J]. 安徽医药, 2021, 25(8): 1693-1696.

(收稿日期: 2022-05-08, 修回日期: 2022-06-11)