

# 基于数据挖掘法对 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关急性肾衰竭信号的分析<sup>Δ</sup>

王红力<sup>1\*</sup>, 张妮<sup>1</sup>, 钟贵遵<sup>1</sup>, 陈思琪<sup>1</sup>, 季欢欢<sup>2</sup>, 龚莉<sup>3</sup>, 潘玲云<sup>4</sup>, 贾运涛<sup>2#</sup>(1.重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2.重庆医科大学附属儿童医院药学部/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆 400014; 3.重庆大学附属肿瘤医院肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室/I期病房, 重庆 400030; 4.重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030)

中图分类号 R969.3;R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1380-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.17



**摘要** 目的 挖掘并评价 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关急性肾衰竭(ARF)信号。方法 采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法,并从标准国际医学用语词典(MedDRA)分析查询(SMQ)术语集、首选术语(PT)级术语2个维度对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中4种 $\beta$ 受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔)药物相关ARF进行信号检测与分析,当2种方法同时检出阳性信号时,提示检出可疑信号。结果 以SMQ术语集“acute renal failure”狭义范围检索到4种 $\beta$ 受体阻滞剂致ARF报告共14 328份,其中男性(6 964份)多于女性(6 206份),患者年龄主要集中在中老年( $\geq 45$ 岁),严重不良事件占77.23%。基于SMQ术语集的信号检索结果显示,美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔使用ROR法检出的ROR值及95%置信区间分别为:2.58(2.51, 2.65)、5.30(5.14, 5.47)、2.80(2.69, 2.91)、3.28(3.04, 3.53);BCPNN法检出的信号成分(IC)及IC下限分别为:1.29(1.25)、2.26(2.22)、1.42(1.36)、1.64(1.53),提示这4种 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关ARF均检出可疑信号。基于PT级术语的信号检测结果显示,ROR法检出37个阳性信号,BCPNN法检出38个阳性信号,2种方法同时检出36个可疑信号。具体到各药物,美托洛尔均检出12个可疑信号,比索洛尔和阿替洛尔均检出9个可疑信号,奈必洛尔均检出6个可疑信号,且4种药物检出的信号数量和类型都存在一定差异。结论 4种 $\beta$ 受体阻滞剂均可能存在ARF发生风险。与美托洛尔、阿替洛尔相比,比索洛尔、奈必洛尔与ARF的统计学相关性较强,提示医务人员在临床使用过程中应注意观察该类药物可能的肾脏相关药物不良反应。

**关键词**  $\beta$ 受体阻滞剂;急性肾衰竭;数据挖掘;信号检测

## Analysis of $\beta$ -blockers associated with acute renal failure signal based on data mining method

WANG Hongli<sup>1</sup>, ZHANG Ni<sup>1</sup>, ZHONG Guizun<sup>1</sup>, CHEN Siqi<sup>1</sup>, JI Huanhuan<sup>2</sup>, GONG Li<sup>3</sup>, PAN Lingyun<sup>4</sup>, JIA Yuntao<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing 400014, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Translation Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment/Phase I Ward, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 4. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To excavate and evaluate  $\beta$ -blockers associated with acute renal failure (ARF) signal. **METHODS** Using the report odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method, signal detection and analysis were performed for 4 kinds of  $\beta$ -blockers (metoprolol, bisoprolol, atenolol, nebivolol) associated with ARF

<sup>Δ</sup> 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2020]68号);重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划项目(No.W0081)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:药物警戒。电话:023-68485161。E-mail:2020121624@stu.cqmu.edu.cn

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学、药物警戒。电话:023-63625666。E-mail:jiayuntao@mail@hospital.cqmu.edu.cn

in FDA adverse event reporting system (FAERS) from the two dimensions of Standard International Dictionary of Medical Terms (MedDRA) analysis query (SMQ) term set and preferred term (PT) level terms. When the two methods detected positive signals at the same time, it indicated that suspicious signals were detected. **RESULTS** Totally 14 328 ARF reports of 4 kinds of  $\beta$ -blockers were retrieved within the

narrow sense of "acute renal failure" in SMQ term set, of which men (6 964) were more than women (6 206). The age of patients was mainly concentrated in the middle-aged and elderly ( $\geq 45$  years old), and serious adverse events accounted for 77.23%. The results of signal retrieval based on SMQ term set showed that ROR values and 95% confidence intervals of metoprolol, bisoprolol, atenolol and nebivolol detected by ROR method were 2.58 (2.51, 2.65), 5.30 (5.14, 5.47), 2.80 (2.69, 2.91) and 3.28 (3.04, 3.53) respectively. The signal components (IC) detected by BCPNN method and the lower limit of IC were 1.29 (1.25), 2.26 (2.22), 1.42 (1.36) and 1.64 (1.53) respectively, suggesting suspicious signals were detected in these four kinds of  $\beta$ -blockers associated ARF. The results of signal detection based on PT level terms showed that 37 positive signals were detected by ROR method, 38 positive signals were detected by BCPNN method, and 36 suspicious signals were detected by the two methods at the same time. For each drug, 12 suspicious signals of metoprolol were detected at the same time, 9 suspicious signals of bisoprolol and atenolol were detected at the same time, and 6 suspicious signals of nebivolol were detected at the same time; the number and type of signals were different among the 4 kinds of drug. **CONCLUSIONS** Four kinds of  $\beta$ -blockers may cause ARF. Compared with metoprolol and atenolol, bisoprolol and nebivolol have strong statistical correlation with ARF, suggesting that medical personnel should pay attention to the possible renal related adverse reactions of these drugs in the process of clinical use.

**KEYWORDS**  $\beta$ -blockers; acute renal failure; data mining; signal detection

据世界卫生组织统计,全球心血管疾病死亡总数不断增长,2019年死亡总数达1 790万人<sup>[1]</sup>。心血管疾病病情迁延且治疗复杂,预防和积极治疗对患者的预后益处极大。 $\beta$ 受体阻滞剂具有心血管保护效应,在临床上已广泛用于冠心病、高血压、心力衰竭、心律失常等疾病的预防和治疗<sup>[2-4]</sup>。奈必洛尔作为第3代 $\beta$ 受体阻滞剂,现已在国外多个国家获批上市<sup>[5]</sup>。随着奈必洛尔在临床上的广泛使用,该药出现了急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)不良事件报告,并录入了该药的药品说明书<sup>[6]</sup>。目前, $\beta$ 受体阻滞剂在临床中常用于心血管肾病患者的常规管理<sup>[7-9]</sup>;且有研究表明,在心力衰竭和肾损伤患者中,使用 $\beta$ 受体阻滞剂具有更好的预后<sup>[9]</sup>。但Iavecchia等<sup>[10]</sup>对住院患者进行回顾性分析发现,在所有的住院患者中,有105例患者发生了药物相关ARF,涉及药物305种,其中 $\beta$ 受体阻滞剂占7.2%。

ARF是指肾小球滤过率突然或持续下降,引起氮质废物在体内滞留,水、电解质和酸碱平衡紊乱,导致各系统并发症发生的临床综合征<sup>[11]</sup>。ARF与心血管疾病的进展密切相关,Odutayo等<sup>[12]</sup>荟萃分析结果表明,ARF与心血管疾病死亡和重大心血管事件的发生风险升高有关。另有研究表明,ARF可增加发生慢性肾病和潜在慢性肾病恶化的可能<sup>[13]</sup>。因此,ARF的早期诊断和治疗对患者疾病的控制及肾脏的保护具有重要意义<sup>[14]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂作为治疗心血管疾病的基石药物,已广泛应用于临床,但其对肾脏是否存在不利影响仍存在争议。笔者对德国学者建立的药物副作用(side effect resource, SIDER)数据库<sup>[15]</sup>进行检索发现,比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔的不良反应列表中均检索到1个肾脏相关的药物不良事件(adverse drug event, ADE),分别为肾绞痛、肾衰竭、ARF,这提示 $\beta$ 受体阻滞剂可能存在肾损伤风险。基于以上背景,本研究通过提取分析来源于真实世界数

据的自发呈报数据库——美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)中的相关信息,采用药物警戒领域中的信号挖掘技术对临床常用 $\beta$ 受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔)药物相关ARF进行信号检测,评估其安全性,以期 $\beta$ 受体阻滞剂在临床合理安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库,该数据库于2004年对公众开放,其ADE原始报告规范程度高,数据均经结构化处理,可用信息量大<sup>[16]</sup>。FAERS数据库采用国际人用药品注册技术协调会国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的首选术语(preferred term, PT)对ADE进行编码。本研究使用的是MedDRA 22.0版。MedDRA将ADE术语分为多个层级结构,如PT、高位语、高位组语等。此外,MedDRA还有另外一种有效的信号检索工具,即标准MedDRA分析查询(standardized MedDRA queries, SMQ),其是与某特定疾病有关的MedDRA术语集,术语通常在PT层级<sup>[17-18]</sup>。

### 1.2 ARF的定义

ARF是一种常见的临床综合征,该概念被提出后,其定义和诊断标准经历了多次更新。为了更好地识别和判断肾损伤的全过程,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)于2012年提出了急性肾损伤的诊断标准,该标准主要根据血清肌酐升高水平和尿量减少量来诊断急性肾损伤,并根据肾损伤程度进行病情严重程度分级(1~3期)<sup>[19-20]</sup>。目前,通常将3期急性肾损伤诊断为传统的ARF<sup>[21]</sup>。

MedDRA 22.0版中的SMQ术语集“acute renal

failure”包括狭义和广义术语。狭义术语是与目标SMQ事件高度相关的ADE,可以直接体现药物-目标SMQ事件的关系;而广义术语不仅包含狭义术语,还纳入其他与目标SMQ事件可能相关的ADE<sup>[22]</sup>。为提高信号检测的特异度,本研究根据 MedDRA 22.0 版本中 SMQ 术语集“acute renal failure”的狭义术语来界定 ARF 的 PT,详见表 1。考虑到选用不同 MedDRA 术语对信号检测结果的影响,本研究除了以 MedDRA SMQ 进行分析外,还将对 PT 进行信号检测<sup>[23]</sup>。

表 1 ARF 狭义术语中的 MedDRA 编码及其对应的 PT 和报告数

| MedDRA 编码 | PT 级术语中文(英文)全称                           | ARF 报告数/份 |
|-----------|------------------------------------------|-----------|
| 10069339  | 急性肾损伤(acute kidney injury)               | 79 607    |
| 10038435  | 肾衰竭(renal failure)                       | 65 526    |
| 10062237  | 肾损伤(renal impairment)                    | 32 133    |
| 10061105  | 透析(dialysis)                             | 7 521     |
| 10018875  | 血液透析(haemodialysis)                      | 4 894     |
| 10029155  | 中毒性肾病(nephropathy toxic)                 | 4 005     |
| 10002847  | 无尿(anuria)                               | 3 757     |
| 10030302  | 少尿(oliguria)                             | 2 485     |
| 10003885  | 氮质血症(azotaemia)                          | 1 468     |
| 10066338  | 连续性血液透析滤过(continuous haemodiafiltration) | 574       |
| 10034660  | 腹膜透析(peritoneal dialysis)                | 460       |
| 10072370  | 肾前性肾衰竭(prerenal failure)                 | 457       |
| 10038447  | 新生儿肾衰竭(renal failure neonatal)           | 143       |
| 10053090  | 血液过滤(haemofiltration)                    | 57        |
| 10049778  | 新生儿无尿(neonatal anuria)                   | 52        |
| 10049776  | 新生儿肾损伤(renal impairment neonatal)        | 43        |
| 10078987  | 胎儿肾功能损害(foetal renal impairment)         | 33        |
| 10069688  | 急性磷酸盐肾病(acute phosphate nephropathy)     | 17        |
| 10081980  | 亚急性肾损伤(subacute kidney injury)           | 6         |

### 1.3 数据提取及检测方法

本研究采用 OpenVigil 工具(<http://openvigil.sourceforge.net/>)直接提取 FAERS 数据库中结构化的 ADE 报告信息,提取的 ADE 报告信息包括报告日期、适应证、用药信息等,提取效率高且准确<sup>[24]</sup>。本研究通过限定目标药物通用名为“metoprolol”“bisoprolol”“atenolol”“nebivolol”和 SMQ 术语集“acute renal failure”,提取 FAERS 数据库 2004 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日发布的目标药物 ADE 报告,数据提取流程图见图 1。为尽可能减少使用单一算法带来的结果偏倚,本研究采用频数法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和贝叶斯法中的贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法对β受体阻滞剂药物相关 ARF 进行信号挖掘。ROR 法算法简单,灵敏度高但特异度低;而 BCPNN 法灵敏度一般但特异度较高,能减少 ROR 法检出的假阳性信号<sup>[25]</sup>。ROR 法的阳性信号生成条件为报告数≥3 且 95% 置信区间(confidence interval, CI)下限>1;BCPNN 法的信号检测指标为信息成分(information component, IC)值,其阳性

信号生成条件为 IC 下限(即 IC-2SD)>0。本研究将 2 种方法同时检出的阳性信号判定为可疑信号,提示该药物-目标 ADE 报告具有统计学意义。各方法计算公式参考文献[26]。

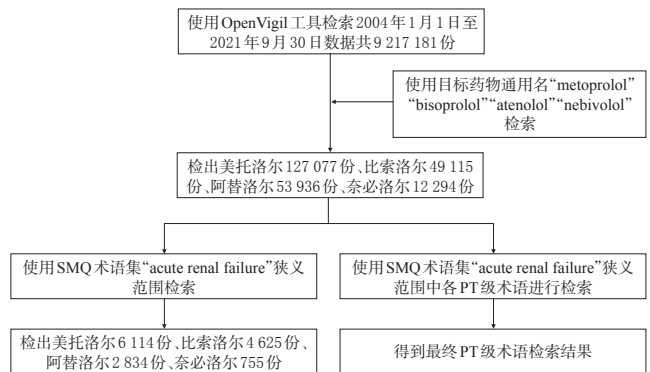


图 1 数据提取流程图及检索结果

## 2 结果

### 2.1 ADE 上报基本情况

由图 1 可知,通过 OpenVigil 工具提取到 2004 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日发布的 ADE 报告共 9 217 181 份。本研究以 SMQ 术语集“acute renal failure”狭义范围检索,提取 4 种β受体阻滞剂药物相关 ARF 报告共 14 328 份,其中美托洛尔 6 114 份、比索洛尔 4 625 份、阿替洛尔 2 834 份、奈必洛尔 755 份。4 种β受体阻滞剂的男性 ARF 报告(6 964 份)多于女性(6 206 份),年龄主要集中在中老年(≥45 岁);在 4 种β受体阻滞剂药物相关 ARF 报告中,有 77.23% 发生了严重不良事件,以住院或住院时间延长为主(47.25%)。具体患者人口学特征及结局构成情况见表 2。

表 2 患者人口学特征及结局构成情况

| 项目        | 美托洛尔<br>(n=6 114) |       | 比索洛尔<br>(n=4 625) |       | 阿替洛尔<br>(n=2 834) |       | 奈必洛尔<br>(n=755) |       | 合计<br>(n=14 328) |       |
|-----------|-------------------|-------|-------------------|-------|-------------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|
|           | 例数                | 构成比/% | 例数                | 构成比/% | 例数                | 构成比/% | 例数              | 构成比/% | 例数               | 构成比/% |
| 性别        |                   |       |                   |       |                   |       |                 |       |                  |       |
| 女         | 2 724             | 44.55 | 1 901             | 41.10 | 1 303             | 45.98 | 278             | 36.82 | 6 206            | 43.31 |
| 男         | 2 931             | 47.94 | 2 295             | 49.62 | 1 335             | 47.11 | 403             | 53.38 | 6 964            | 48.60 |
| 不详        | 459               | 7.51  | 429               | 9.28  | 196               | 6.92  | 74              | 9.80  | 1 158            | 8.08  |
| 年龄        |                   |       |                   |       |                   |       |                 |       |                  |       |
| ≤17 岁     | 41                | 0.67  | 11                | 0.24  | 26                | 0.92  | 131             | 17.35 | 209              | 1.46  |
| 18~44 岁   | 378               | 6.18  | 104               | 2.25  | 190               | 6.70  | 31              | 4.11  | 703              | 4.91  |
| 45~64 岁   | 1 796             | 29.38 | 813               | 17.58 | 880               | 31.05 | 156             | 20.66 | 3 645            | 25.44 |
| 65~74 岁   | 1 297             | 21.21 | 1 166             | 25.21 | 642               | 22.65 | 203             | 26.89 | 3 308            | 23.09 |
| ≥75 岁     | 1 249             | 20.43 | 1 931             | 41.75 | 598               | 21.10 | 234             | 30.99 | 4 012            | 28.00 |
| 不详        | 1 353             | 22.13 | 600               | 12.97 | 498               | 17.57 | 0               | 0     | 2 451            | 17.11 |
| 结局        |                   |       |                   |       |                   |       |                 |       |                  |       |
| 住院或住院时间延长 | 2 488             | 40.69 | 2 624             | 56.74 | 1 278             | 45.10 | 380             | 50.33 | 6 770            | 47.25 |
| 残疾        | 40                | 0.65  | 14                | 0.30  | 14                | 0.49  | 3               | 0.40  | 71               | 0.50  |
| 危及生命      | 497               | 8.13  | 783               | 16.93 | 375               | 13.23 | 96              | 12.72 | 1 751            | 12.22 |
| 死亡        | 1 259             | 20.59 | 645               | 13.95 | 453               | 15.98 | 116             | 15.36 | 2 473            | 17.26 |
| 其他        | 1 830             | 29.93 | 559               | 12.09 | 714               | 25.19 | 160             | 21.19 | 3 263            | 22.77 |

## 2.2 基于SMQ术语集的信号检测结果

MedDRA SMQ术语集“acute renal failure”狭义范围检索结果显示,ROR法、BCPNN法检出的阳性信号完全重叠,且4种β受体阻滞剂均检出可疑信号。从4种β受体阻滞剂检出的信号值来看,与美托洛尔、阿替洛尔相比,比索洛尔、奈必洛尔的信号强度相对突出。结果见表3。

表3 基于SMQ术语集的信号检测结果

| 药品名称 | ARF报告数/份 | ROR(95%CI)      | IC(IC-2SD) | 说明书是否标注 |
|------|----------|-----------------|------------|---------|
| 美托洛尔 | 6 114    | 2.58(2.51,2.65) | 1.29(1.25) | 否       |
| 比索洛尔 | 4 625    | 5.30(5.14,5.47) | 2.26(2.22) | 否       |
| 阿替洛尔 | 2 834    | 2.80(2.69,2.91) | 1.42(1.36) | 否       |
| 奈必洛尔 | 755      | 3.28(3.04,3.53) | 1.64(1.53) | 是       |

## 2.3 基于PT级术语的信号检测结果

在FAERS数据库中,与ARF相关的PT级术语报告数见表1。对4种β受体阻滞剂分别在上述PT级术语上进行信号检测,结果见表4。由表4可知,ROR法检出37个阳性信号,BCPNN法检出38个阳性信号,2种方法同时检出36个可疑信号。具体到各药物,美托洛尔同时检出12个可疑信号,检出可疑信号最多;比索洛尔和阿替洛尔均同时检出9个可疑信号;奈必洛尔可疑信号检出最少,仅同时检出6个可疑信号。具体到各PT级术语,对于急性肾损伤、肾损伤、肾衰竭、无尿,采用ROR法和BCPNN法,4种β受体阻滞剂均同时检出阳性信号;对于少尿、氮质血症,美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔均同时检出阳性信号;对于新生儿无尿,美托洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔均同时检出阳性信号;对于新生儿肾损伤,美

托洛尔和奈必洛尔均同时检出阳性信号;对于肾前性肾衰竭,美托洛尔和比索洛尔均同时检出阳性信号;对于血液透析,美托洛尔和阿替洛尔均同时检出阳性信号;对于连续性血液透析滤过,比索洛尔和阿替洛尔均同时检出阳性信号;对于胎儿肾功能损害、透析,仅美托洛尔检出阳性信号;对于新生儿肾衰竭,仅比索洛尔检出阳性信号;对于中毒性肾病、亚急性肾损伤、急性磷酸盐肾病、腹膜透析、血液过滤,4种β受体阻滞剂均未检出阳性信号。

## 3 讨论

本研究利用ROR法和BCPNN法,从MedDRA SMQ术语集和PT级术语2个维度对FAERS数据库中4种β受体阻滞剂药物相关ARF进行信号检测与分析。研究表明,高层级的MedDRA术语或术语集可以增加信号被检出的概率,提高信号检出灵敏度,尽早检出可疑ADE;但与高层级术语及SMQ术语集相比,低层级术语对ADE的描述更详细,涉及具体的临床表现、发生部位及疾病亚型等<sup>[27]</sup>。有研究指出,可以在高层级术语或SMQ术语集进行信号检测后,使用低层级术语进行信号检测,以平衡信号检测的灵敏度和特异度<sup>[23,28]</sup>。因此,本研究不仅使用SMQ术语集对4种β受体阻滞剂药物相关ARF进行检索,还使用PT级术语对相关ARF进行检索。基于SMQ术语集的信号检测结果显示,4种β受体阻滞剂均检出ARF可疑信号,说明4种药物对肾脏均有一定影响。基于PT级术语的信号检索结果显示,美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔4种β受体阻滞剂最

表4 基于PT级术语的信号检测结果

| PT级术语     | 美托洛尔  |                           |                         | 比索洛尔  |                          |                         | 阿替洛尔             |                          |                         | 奈必洛尔  |                           |                         |
|-----------|-------|---------------------------|-------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|------------------|--------------------------|-------------------------|-------|---------------------------|-------------------------|
|           | 报告数/份 | ROR(95%CI下限)              | IC(IC-2SD)              | 报告数/份 | ROR(95%CI下限)             | IC(IC-2SD)              | 报告数/份            | ROR(95%CI下限)             | IC(IC-2SD)              | 报告数/份 | ROR(95%CI下限)              | IC(IC-2SD)              |
| 急性肾损伤     | 3 267 | 3.12(3.01) <sup>a</sup>   | 1.57(1.52) <sup>a</sup> | 3 168 | 8.20(7.91) <sup>a</sup>  | 2.90(2.84) <sup>a</sup> | 1 596            | 3.55(3.38) <sup>a</sup>  | 1.77(1.70) <sup>a</sup> | 485   | 4.74(4.33) <sup>a</sup>   | 2.18(2.05) <sup>a</sup> |
| 肾衰竭       | 2 563 | 2.95(2.84) <sup>a</sup>   | 1.50(1.45) <sup>a</sup> | 775   | 2.25(2.10) <sup>a</sup>  | 1.15(1.04) <sup>a</sup> | 991 <sup>b</sup> | 2.64(2.48) <sup>a</sup>  | 1.37(1.27) <sup>a</sup> | 191   | 2.21(1.91) <sup>a</sup>   | 1.12(0.91) <sup>a</sup> |
| 肾损伤       | 978   | 2.62(2.12) <sup>a</sup>   | 1.14(1.05) <sup>a</sup> | 619   | 3.70(3.42) <sup>a</sup>  | 1.85(1.73) <sup>a</sup> | 415              | 2.23(2.03) <sup>a</sup>  | 1.14(1.00) <sup>a</sup> | 102   | 2.40(1.97) <sup>a</sup>   | 1.23(0.95) <sup>a</sup> |
| 透析        | 146   | 1.42(1.20) <sup>a</sup>   | 0.49(0.25) <sup>a</sup> | 43    | 1.07(0.80)               | 0.10(-0.33)             | 56               | 1.28(0.98)               | 0.34(-0.04)             | 9     | 0.90(0.47)                | -0.14(-1.01)            |
| 血液透析      | 121   | 1.82(1.52) <sup>a</sup>   | 0.83(0.57) <sup>a</sup> | 35    | 1.35(0.96)               | 0.41(-0.06)             | 81               | 2.86(2.30) <sup>a</sup>  | 1.47(1.15) <sup>a</sup> | 10    | 1.53(0.82)                | 0.55(-0.26)             |
| 无尿        | 120   | 2.36(1.97) <sup>a</sup>   | 1.20(0.93) <sup>a</sup> | 157   | 8.16(6.96) <sup>a</sup>  | 2.91(2.68) <sup>a</sup> | 79               | 3.65(2.92) <sup>a</sup>  | 1.80(1.48) <sup>a</sup> | 17    | 3.41(2.12) <sup>a</sup>   | 1.58(0.96) <sup>a</sup> |
| 少尿        | 75    | 2.23(1.77) <sup>a</sup>   | 1.11(0.78) <sup>a</sup> | 96    | 7.51(6.13) <sup>a</sup>  | 2.77(2.48) <sup>a</sup> | 39               | 2.71(1.98) <sup>a</sup>  | 1.36(0.92) <sup>a</sup> | 2     | -                         | -0.52(-1.99)            |
| 氮质血症      | 63    | 3.21(2.49) <sup>a</sup>   | 1.59(1.23) <sup>a</sup> | 26    | 3.37(2.28) <sup>a</sup>  | 1.61(1.08) <sup>a</sup> | 29               | 3.43(2.37) <sup>a</sup>  | 1.64(1.14) <sup>a</sup> | 4     | 2.05(0.77)                | 0.76(-0.03)             |
| 中毒性肾病     | 37    | 0.67(0.48)                | -0.56(-1.03)            | 23    | 1.08(0.72)               | 0.10(-0.47)             | 31               | 1.33(0.93)               | 0.39(-0.11)             | 2     | -                         | -1.08(-2.61)            |
| 肾前性肾衰竭    | 14    | 2.26(1.33) <sup>a</sup>   | 1.04(0.33) <sup>a</sup> | 27    | 11.73(7.95) <sup>a</sup> | 3.02(2.55) <sup>a</sup> | 6                | 2.26(1.01) <sup>a</sup>  | 0.93(-0.01)             | 1     | -                         | 0.31(-0.95)             |
| 连续性血液透析滤过 | 11    | 1.40(0.77)                | 0.43(-0.37)             | 12    | 3.99(2.25) <sup>a</sup>  | 1.68(0.97) <sup>a</sup> | 31               | 9.70(6.76) <sup>a</sup>  | 2.87(2.41) <sup>a</sup> | 0     | -                         | -                       |
| 新生儿肾损伤    | 10    | 21.68(10.69) <sup>a</sup> | 2.78(2.09) <sup>a</sup> | 0     | -                        | -                       | 1                | -                        | 0.67(-0.35)             | 5     | 98.56(38.79) <sup>a</sup> | 2.50(1.99) <sup>a</sup> |
| 腹膜透析      | 9     | 1.43(0.74)                | 0.44(-0.42)             | 3     | 1.23(0.39)               | 0.21(-1.01)             | 3                | 1.12(0.36)               | 0.11(-1.13)             | 0     | -                         | -                       |
| 新生儿无尿     | 7     | 11.13(5.02) <sup>a</sup>  | 2.21(1.44) <sup>a</sup> | 2     | -                        | 1.23(0.35) <sup>a</sup> | 3                | 10.40(3.24) <sup>a</sup> | 1.61(0.80) <sup>a</sup> | 4     | 62.41(22.50) <sup>a</sup> | 2.22(2.09) <sup>a</sup> |
| 胎儿肾功能损害   | 6     | 15.90(6.57) <sup>a</sup>  | 2.25(1.46) <sup>a</sup> | 0     | -                        | -                       | 0                | -                        | -                       | 0     | -                         | -                       |
| 新生儿肾衰竭    | 2     | -                         | 0.01(-1.37)             | 6     | 8.18(3.61) <sup>a</sup>  | 1.99(1.23) <sup>a</sup> | 0                | -                        | -                       | 2     | -                         | 1.33(0.62) <sup>a</sup> |
| 血液过滤      | 1     | -                         | 0.15(-1.26)             | 1     | -                        | 0.61(-0.45)             | 0                | -                        | -                       | 0     | -                         | -                       |
| 急性磷酸盐肾病   | 0     | -                         | -                       | 0     | -                        | -                       | 1                | -                        | 0.86(-0.07)             | 0     | -                         | -                       |
| 亚急性肾损伤    | 0     | -                         | -                       | 0     | -                        | -                       | 0                | -                        | -                       | 0     | -                         | -                       |

a: 阳性信号; b: 纳入了FDA说明书; -: 未检出信号或未达检测信号标准

终检出36个可疑信号,分别为12、9、9、6个。其中,阿替洛尔不仅检出了与说明书内容一致的肾衰竭信号,还检出了说明书尚未提及的少尿、无尿、氮质血症、肾损伤、急性肾损伤、血液透析等ARF相关的临床表现和血液透析等肾脏治疗操作的可疑信号。此外,4种 $\beta$ 受体阻滞剂基于PT级术语检出的信号数量和类型存在一定差异:与美托洛尔检出的可疑信号相比,比索洛尔检出了新生儿肾衰竭和连续性血液透析滤过的可疑信号,而阿替洛尔检出了连续性血液透析滤过的可疑信号;相较于比索洛尔和阿替洛尔,美托洛尔检出了新生儿肾损伤、胎儿肾功能损害、透析的可疑信号;美托洛尔较奈必洛尔多检出了少尿、氮质血症、肾前性肾衰竭、血液透析、透析、胎儿肾功能损害的可疑信号。这提示4种 $\beta$ 受体阻滞剂与以上ADE的相关性存在一定的不同。

从上报的药物-目标ADE报告情况来看,4种 $\beta$ 受体阻滞剂年龄主要集中在45岁及以上患者,考虑与ARF发生的流行病学有关<sup>[29-30]</sup>。在药物-目标ADE报告中,美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔严重不良事件报告占比分别为70.07%、87.91%、74.81%、78.81%,死亡病例占比分别为20.59%、13.95%、15.98%、15.36%,这4种 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关ARF严重不良事件发生率占比均较高。研究表明,ARF是一种临床常见综合征,一旦发生会导致其他器官发生功能障碍<sup>[31]</sup>。因此,医务人员应提高对ARF的识别能力,熟悉其发生的危险因素,在用药前对患者进行全面评估。

$\beta$ 受体阻滞剂是心血管疾病常用药物之一,其相关的ARF风险目前受关注度较低。本研究使用ROR法与BCPNN法对4种 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关ARF进行信号检测,各药物均检出可疑信号,但以往的回顾性分析仅发现比索洛尔、阿替洛尔与ARF相关<sup>[10]</sup>,结果不一致的原因可能为本研究提取的是2004年1月1日至2021年9月30日近18年的FAERS数据,纳入了更多的ARF报告。已有研究表明,阿替洛尔可导致肾后性梗阻,使患者发生输尿管梗阻或继发于腹膜后纤维化梗阻,从而导致患者发生急性肾损伤或发展为慢性肾衰竭<sup>[32]</sup>。国内外目前尚未有奈必洛尔导致肾损伤的相关研究。关于美托洛尔,曾有1例药物急性过量而发生肾损伤的病例报告<sup>[33]</sup>。此外,Regassa等<sup>[34]</sup>基于新发2型糖尿病患者发生急性肾损伤研究发现的8个预测因素中,就包括 $\beta$ 受体阻滞剂的使用,主要涉及阿替洛尔和美托洛尔,与本研究结果一致。

数据挖掘法已经广泛应用于药物不良反应监测,利用数据挖掘法在数以百万计的医疗数据中检测ADE信号,有利于药物潜在ADE的发现<sup>[35]</sup>。需要强调的是,尽管自发呈报数据库系统报告来源较广,其自身也存在诸

多局限性:(1)报告质量参差不齐,可能存在低报、漏报或新药上市引起的短时间大量报道等报告偏向,患者并发症、药物剂量、既往病史等严重缺失,难以排除是否存在其他风险因素;(2)通过数据挖掘法检测出的信号只能表明药物-目标ADE报告间有统计学关联,而非必然的因果关系,有待开展更多研究进一步评估,所得结论需要更多的相关研究加以验证。尽管如此,本研究基于自发报告系统的医疗数据初步进行了 $\beta$ 受体阻滞剂药物相关ARF信号的数据挖掘与分析,为药物的安全评价提供了一种新的思路,有助于提高医务人员对该类药物安全性的认识,降低临床用药风险。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. World health statistics 2021 monitoring health for the sustainable development goals[R/OL]. (2021-05-10) [2022-02-23]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342703/9789240027-053-eng.pdf>.
- [2] JOSEPH P, SWEDBERG K, LEONG D P, et al. The evolution of  $\beta$ -blockers in coronary artery disease and heart failure (part 1/5) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (5): 672-682.
- [3] ILERIGELEN B. Beta-blockers in cardiovascular prevention[J]. *Updates Cardiol*, 2019, 2(1): 1-6.
- [4] 关开行, 王文景, 姜允奇, 等.  $\beta$ 肾上腺素受体在心血管系统的基础与临床研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 (5): 399-403.
- [5] 张青山, 李爱英, 郭炳南. 新型降血压药奈必洛尔研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(7): 517-520.
- [6] Food and Drug Administration. Prescribing information for BYSTOLIC® (nebivolol) tablets, initial U.S. and approval: 2007[EB/OL]. (2007-12-17) [2022-02-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021742s-022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021742s-022lbl.pdf).
- [7] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 基层心血管病综合管理实践指南 2020[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(8): 1-73 [2022-02-23]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyxqyzz202008001>. DOI: 10.12037/YXQY.2020.08-01.
- [8] 应用 $\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病中国专家共识组. 应用 $\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病的中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(2): 108-123.
- [9] MARTÍNEZ-MILLA J, GARCÍA M C, PALFY J A, et al. Beta-blocker therapy in elderly patients with renal dysfunction and heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18 (1): 20-29.

- [10] IAVECCHIA L, CEREZA GARCÍA G, SABATÉ GALLEGO M, et al. Drug-related acute renal failure in hospitalised patients[J]. *Nefrologia*, 2015, 35 (6) : 523-532.
- [11] BASILE D P, ANDERSON M D, SUTTON T A. Pathophysiology of acute kidney injury[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(2):1303-1353.
- [12] ODUTAYO A, WONG C X, FARKOUH M, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1) :377-387.
- [13] PICKKERS P, DARMON M, HOSTE E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(8) :835-850.
- [14] ABARCA ROZAS B, MESTAS RODRÍGUEZ M, WIDERSTRÖM ISEA J, et al. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure[J]. *Medwave*, 2020, 20(5) :e7928.
- [15] KUHN M, LETUNIC I, JENSEN L J, et al. The SIDER database of drugs and side effects[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1) :D1075-D1079.
- [16] WONG C K, HO S S, SAINI B, et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(7) :731-737.
- [17] 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.
- [18] Medical Dictionary for Regulatory Activities. Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 22.0[EB/OL]. (2019-03-14) [2022-02-23]. [https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_22\\_0\\_english.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_22_0_english.pdf).
- [19] LEVEY A S. Defining AKD: the spectrum of AKI, AKD, and CKD[J]. *Nephron*, 2022, 146(3) :302-305.
- [20] 蔡广研, 卜茹. 急性肾损伤概念和诊断标准的变迁[J/OL]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(3) :115-119[2022-02-26]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhsby-jdzzz201303002>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.03.002.
- [21] 朱钧, 邓建新. 老年急性肾衰竭的诊治进展[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(20) :4602-4603.
- [22] 龚莉. 预防性人乳头瘤病毒疫苗上市后安全性的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [23] PEARSON R K, HAUBEN M, GOLDSMITH D I, et al. Influence of the MedDRA hierarchy on pharmacovigilance data mining results[J]. *Int J Med Inform*, 2009, 78 (12) :e97-e103.
- [24] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA: inspection of US American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6) :e0157753.
- [25] KUBOTA K, KOIDE D, HIRAI T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(6) :387-394.
- [26] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6) :412-416.
- [27] WISNIEWSKI A F, BATE A, BOUSQUET C, et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT [J]. *Drug Saf*, 2016, 39(6) :469-490.
- [28] 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.
- [29] ANIORT J, HENG A É, DETEIX P, et al. Epidemiology of acute renal failure[J]. *Nephrol Ther*, 2019, 15(1) :63-69.
- [30] 刘将, 郑旭敏, 涂天琪, 等. 导致121例老年患者急性肾损伤的相关药物分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(5) :603-607.
- [31] KELLY K J. Acute renal failure: much more than a kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(2) :105-113.
- [32] CHOUDHURY D, AHMED Z. Drug-associated renal dysfunction and injury[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2 (2) :80-91.
- [33] ISBISTER G K, ANG K, GORMAN K, et al. Zero-order metoprolol pharmacokinetics after therapeutic doses: severe toxicity and cardiogenic shock[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54(9) :881-885.
- [34] REGASSA L D, GETE Y K, MEKONNEN F A. Time to acute kidney injury and its predictors among newly diagnosed type 2 diabetic patients at government hospitals in Harari Region, East Ethiopia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5) :e0215967.
- [35] 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.

(收稿日期:2022-03-07 修回日期:2022-04-24)

(编辑:舒安琴)