

FAERS 数据库中阿片类药物的长期用药不良反应信号挖掘

程亚卉

合肥市第一人民医院, 安徽 合肥 230000

摘要: 随着阿片类药物在镇痛治疗中的广泛使用, 其长期服用所引发的药物不良反应 (Adverse Drug Event, ADE) 日益受到临床关注。本文基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS 数据库), 系统提取 2009—2024 年阿片类药物相关数据, 采用报告比值比 (Reporting Odds Ratio, ROR) 模型开展 ADE 信号挖掘, 并结合性别分层分析其风险差异特征。研究发现, 女性更易报告抑郁、恶心等精神及胃肠系统反应, 男性则多出现药物依赖、呼吸抑制等严重 ADE。为提升信号识别的准确性与自动化水平, 进一步引入贝叶斯模型、时间序列建模及机器学习算法构建多层次分析框架。结果表明, 阿片类药物 ADE 信号存在明显的性别差异与动态变化趋势, 研究成果为个体化用药风险管理及药物安全预警提供了理论基础与数据支持。

关键词: FAERS 数据库; 阿片类药物; 药物不良反应; 性别差异; 信号挖掘; 报告比值比

0 引言

阿片类药物作为镇痛治疗的重要药理手段, 广泛应用于术后疼痛、癌痛以及慢性病引发的中重度疼痛管理中。然而, 随着其长期使用比例的不断上升, 相关药物不良反应 (Adverse Drug Events, ADE) 问题也日益受到临床医学界与药品监管部门的高度重视。尤其在长期用药背景下, 阿片类药物可能引发的依赖性、认知障碍、精神症状和多系统损害, 已成为公共健康领域不可忽视的风险因素。

为了更系统地识别这些潜在风险, 数据驱动的药物警戒技术正逐渐成为研究热点。美国 FDA 构建的 FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) 数据库作为全球最具代表性的不良事件报告系统, 涵盖了大量真实世界的药物使用与 ADE 报告信息, 为信号挖掘与风险建模提供了坚实基础。

本文基于 FAERS 数据库, 选取阿片类药物为研究对象, 构建以报告比值比 (Reporting Odds Ratio, ROR) 为核心的信号识别模型, 开展不良反应信号的性别分层分析, 并结合时间动态与建模技术对 ADE 风险进行量化探索。研究旨在识别长期用药中具有临床意义的高危信号, 推动个体化用药管理与多维度风险防控策略的构建。

1 FAERS 数据库与阿片类药物 ADE 概述

随着全球对药物安全性监管的加强, 基于真实世界数据的药物不良事件监测已成为药物警戒研究的重要方向。美国食品药品监督管理局 (FDA) 建立的 FAERS 数据库

(FDA Adverse Event Reporting System) 是目前世界上较为成熟的不良事件收集与分析系统之一。该数据库自 2004 年起对外开放, 按季度更新, 汇集了医务人员、患者、企业等多方报告的不良反应信息, 为识别上市药品潜在风险提供了重要数据来源。

表 1 FAERS 数据库的关键信息呈现

FAERS 数据库的关键信息项目	FAERS 数据库的关键信息项目内容
患者基本信息	患者年龄、性别、体重、身高等人口学基本数据
药物基本信息	患者用药药物名称、剂量、用药途径以及治疗适应症方法等
不良事件信息	对不良事件信息如患者不良反应进行具体描述, 分析患者患病的严重程度以及发生时间
报告来源	对医疗专业人员、患者、制药企业的不同来源报告进行分析。通过多维度数据分析, 可以帮助科研技术人员提供更全面完整的研究视角, 深挖药物安全性信号以及某些潜在的关联要素

表 2 FAERS 数据库的 7 个子数据集下载年份

年份	数据集	数据集
2024 年 10 月~12 月	ASCII	XML
2024 年 7 月~9 月	DEMO	DRUG
2024 年 1 月~3 月	INDI	REAC
2024 年 4 月~6 月	OUTC	—

FAERS 数据库的数据结构较为系统, 主要包括患者人口学信息 (如年龄、性别、体重等)、药品使用情况 (如名称、剂量、用药方式、适应症等)、不良反应描述、报告来源等核心维度内容。这些信息被分别存储在若干子数据集中, 如 DEMO (人口统计信息)、DRUG (药品信息)、

REAC (反应信息) 等, 可通过 openFDA 等工具进行提取与结构化处理。表 1 与表 2 展示了该数据库的典型字段组成及更新格式, 为后续信号挖掘与分层建模提供了良好的数据基础。

阿片类药物作为强效镇痛剂, 其临床使用虽广泛, 但在长期服用后可能引发一系列严重的不良反应, 包括精神依赖、消化系统不适、神经反应异常等。其中, 性别、年龄等个体差异因素对不良反应的发生具有显著影响。已有研究指出, 女性患者在长期使用阿片类药物后更易出现情绪低落、抑郁等精神系统症状, 而男性则更倾向出现药物依赖、幻觉、血氧下降等情况。这种性别差异性在临床中往往未被充分重视, 亟需基于大规模数据分析形成系统性风险评估框架。

此外, 部分研究还指出阿片类药物的使用可能增加胆结石等疾病风险, 但相关因果机制仍缺乏系统验证。本文在回顾阿片类药物常见 ADE 类型的基础上, 侧重从性别分层视角出发, 探索长期用药情况下的信号变化趋势, 并结合 FAERS 数据库构建数据挖掘模型, 以期为后续制定更为精细化的风险预警和个体化治疗策略提供数据支撑。

2 ADE 信号的挖掘与性别差异特征分析

本研究通过 openFDA 工具接口, 提取 FAERS 数据库中 2009 年至 2024 年间与阿片类药物相关的不良事件数据。为探究性别对 ADE 风险的影响, 设置患者性别为分层变量, 结合 MedDRA 标准对不良反应进行编码归类, 并以报告比值比 (Reporting Odds Ratio, ROR) 为主要信号指标进行计算与识别。

ADE 信号强度采用 ROR 指标衡量, 其计算基于药物-反应对在不同性别中的分布关系, 具体公式如下:

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

其中, a 和 b 分别代表男性患者中目标与非目标不良反应的报告数, c 和 d 为女性中对应数值。当 $a \geq 3$ 且 $ROR \geq 1$, 同时其 95% 置信区间下限大于 1, 即可判定为阳性信号。

分析结果显示, 阿片类药物长期使用所致 ADE 在性别上具有一定差异。女性患者中更常出现恶心、呕吐、抑郁、腹痛等症状, 而男性更易发生嗜睡、幻觉、药物依赖及呼吸抑制等反应。这些信号在统计上大多具有显著性, 反映出性别在药物代谢反应中的差异性, 不容忽视。

在精神系统反应方面, 女性长期使用阿片类药物后出现抑郁风险的报告频率明显高于男性, 提示临床上需加强

对女性用药后的情绪状态监测。在皮肤及皮下组织不良反应方面, 女性的报告频率也相对较高。对这类高危人群, 建议在用药方案制定过程中适当调整剂量与疗程, 强化用药过程管理。

3 信号挖掘方法的优化路径与建模探索

FAERS 数据库中的药物不良事件数据具有高维度、非结构化、异质性强等特点, 因此建立科学、稳定的信号识别方法至关重要。

3.1 比值法与贝叶斯模型的适配比较

传统的报告比值比 (Reporting Odds Ratio, ROR) 模型由于计算简便、适应性强, 广泛应用于自发性报告数据的初步信号检测中。然而, 该方法对低频事件识别能力有限, 在小样本场景下易出现误报。

为弥补其不足, 研究引入贝叶斯推断模型 (如 BEBAM), 以概率分布为基础动态更新信号强度, 适用于稀有 ADE 或罕见药物的风险识别。相较于频率学方法, 贝叶斯模型具备更强的稳健性与可扩展性, 尤其适合用于构建药物风险评估系统。但考虑其参数依赖性与先验设定的敏感性, 目前仍以辅助建模为主。

3.2 异质性控制与信号稳定性评估

FAERS 数据存在来源多样、上报延迟、重复记录等问题, 易造成信号噪声放大。为此, 本文对样本进行唯一 ID 标识及时间戳校验, 剔除冗余报告。随后, 引入 Bootstrap 重抽样法对信号稳定性进行评估, 并结合敏感性分析, 检验关键参数变化对 ROR 值波动的影响, 从而判断信号的稳健性与模型泛化能力。

此外, 针对 ADE 报告中存在的极端值问题 (如致死、永久伤残等), 设置独立筛查策略, 防止其对整体判断产生偏误。

3.3 时序建模与生命周期趋势分析

不良反应的发生常伴随时间因素变化, 尤其在药品上市初期易因关注度高出现“启动性高报”, 而成熟期可能因认知饱和使报告趋于稳定。基于此, 本文将 ADE 数据按季度划分, 构建时间序列信号模型, 采用滑动平均与分段回归方法评估信号变化趋势。

为进一步提高建模解释力, 研究引入广义估计方程 (GEE) 与多期 Logistic 回归, 对不同阶段信号强度的变动趋势与潜在因子进行因果建模, 揭示“短期爆发型”与“长期趋势型”信号的分布差异。

3.4 人工智能模型在信号识别中的辅助作用

面对 FAERS 数据库中的大规模非结构化自由文本数

据,传统手工筛选效率较低。为提升信号筛选的自动化程度,研究尝试引入自然语言处理(NLP)技术和机器学习模型。利用 Word2Vec 与 BERT 等词向量工具对 ADE 描述进行嵌入编码,并通过命名实体识别(NER)提取关键词与药物信息,实现 ADE 事件的结构化处理。随后,基于结构化数据与文本特征构建训练集,采用 XGBoost 与随机森林模型进行分类预测,实现高风险信号的快速识别与排序。为确保模型输出具备解释力,研究引入 SHAP (Shapley Additive Explanations) 方法,对各变量在预测中的贡献度进行量化,辅助临床与监管机构理解模型逻辑,从而增强其实用价值。

4 信号结果与用药风险的讨论分析

在前述信号挖掘分析的基础上,本文进一步探讨 FAERS 数据库中阿片类药物长期用药所产生的不良反应信号的临床意义与实际影响,重点关注性别差异在 ADE 分布中的表现,以及长期用药潜在的风险特征。

首先,从总体信号结果来看,男性与女性患者在阿片类药物长期使用过程中均存在多种不良反应报告,但其表现类型、严重程度和临床结局有所差异。男性更易发生药物依赖、精神模糊、尿潴留等中枢神经系统和泌尿系统反应,女性则以抑郁、恶心、皮肤反应等精神和胃肠系统信号为主。这一差异提示,性别作为重要的个体化用药参考指标,亟须在临床风险管理中予以更高权重。

其次,信号分布随用药周期存在动态变化趋势。数据显示,某些 ADE 在药品上市初期报告频繁,但随临床经验积累和监管干预加强,相关信号在后期呈下降趋势。这一变化一方面与医生用药习惯和风险认知有关,另一方面也可能反映出市场饱和与关注度下降等外部影响。因此,ADE 的信号强弱并非恒定不变,亟须借助时间序列建模进行动态监测,以实现风险早识别与趋势预警。

此外,尽管部分研究提出阿片类药物可能增加胆结石等疾病的发病风险,但 FAERS 数据库本身并不直接支持因果推断。考虑到 ADE 报告的被动性、选择性偏倚以及合并用药干扰等问题,仍需结合前瞻性临床研究及分子机制实验进行补充验证。信号挖掘可作为风险提示的第一步,但最终解释仍应谨慎。

值得一提的是,信号强度在不同个体群体间表现出明显异质性。这说明在制定用药决策时,不能依赖单一风险指标,而应将患者年龄、基础疾病、并用药物等因素纳入综合考量。建立分层风险模型,并基于 FAERS 数据库持续更新信号监测结果,有助于推动个体化、精细化的用药

安全管理。

5 结论

本文基于 FAERS 数据库,围绕阿片类药物长期使用所引发的不良反应信号展开系统性挖掘与分析。通过采用报告比值比(ROR)模型对不同性别患者的 ADE 数据进行分层建模,研究发现阿片类药物在长期使用过程中表现出显著的性别差异风险特征,女性更易出现精神和胃肠道相关反应,男性则倾向于发生药物依赖、呼吸抑制等严重不良事件。

在信号建模方面,结合时间序列分析、贝叶斯算法与机器学习技术,有效提升了信号识别的准确性与稳定性。研究还表明,ADE 信号具有明显的动态波动特征,需构建基于生命周期的多周期风险监测机制。

本研究不仅丰富了基于真实世界数据的药物安全性研究方法体系,也为优化个体化用药管理、提升阿片类药物的风险控制水平提供了数据支持与策略参考。未来可进一步结合多源数据库交叉验证,加强机制研究与因果推断,持续完善风险评估体系。

参考文献:

- [1]周磊,朱炜炜,李里,等.基于 FAERS 的阿片类药物便秘不良事件数据挖掘[J].中国药业,2024,33(20):115-119.
- [2]杨子铭,王胜锋,詹思廷.基于第 37 届国际药物流行病学与治疗风险管理会议摘要的文献计量学分析[J].医药导报,2023,42(1):31-38.
- [3]丁楚凤,王宇婷,伍绮敏,等.基于 FAERS 数据库对恩曲替尼不良事件信号挖掘与分析[J].中国新药杂志,2024,33(13):1396-1402.
- [4]杨小娟,张清文,杜潇洒,等.奥法妥木单抗 ADE 信号的初步挖掘与分析[J].中国药房,2024,35(17):2120-2125.
- [5]李莹,关若元,段冉冉,等.基于 FAERS 数据库对奥法妥木单抗及利妥昔单抗治疗多发性硬化的不良事件分析[J].中国药学杂志,2024,59(9):845-851.
- [6]刘敬如,王世恒,陈敏,等.基于 FAERS 数据库的维莫非尼不良事件信号挖掘与分析[J].中国新药杂志,2025,34(4):433-437.
- [7]臧美彤,孟帅,张洁,等.基于 FAERS 数据库的布格替尼不良反应信号挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(15):1790-1794.
- [8]卢佩雯,周瑞珊,陈君恒,等.基于 FAERS 数据库对阿培利西的皮肤和皮下组织不良事件的信号挖掘和分析[J].中国新药杂志,2024,33(5):508-513.