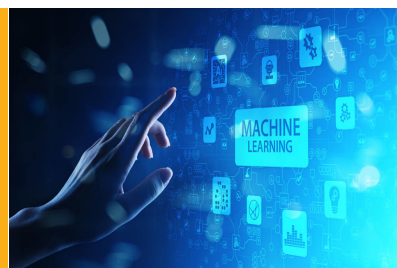


计算药理学

COMPUTATIONAL PHARMACY



基于 FAERS 数据库对唑来膦酸和地舒单抗药物不良反应的信号挖掘与分析

冯蕊, 陈新利, 陈丽元, 吴晖*

(昆明医科大学第一附属医院临床药学中心, 云南 昆明 650032)

【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 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库, 挖掘抗骨吸收药物唑来膦酸和地舒单抗的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 风险信号, 为临床安全用药提供参考依据。**方法** 提取 FAERS 系统中 2004 年 1 月至 2024 年 9 月唑来膦酸和地舒单抗的药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告, 采用报告比值比法和比例报告比值比法挖掘 ADE 信号。**结果** 共识别 212 622 份与上述 2 种常用抗骨吸收药物相关的 ADE 报告, 其中唑来膦酸 ADE 阳性信号 1 311 个, 地舒单抗 683 个。2 种药物 ADE 信号存在较大差异。颌骨外露、死骨等与唑来膦酸相关性最强; 而骨巨细胞瘤、恶性骨巨细胞瘤等与地舒单抗相关性较强。唑来膦酸主要累及各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、全身性疾病及给药部位各种反应; 地舒单抗则涉及各类损伤、中毒及操作并发症和各种肌肉骨骼与结缔组织疾病。研究还发现多个新 ADE, 如骨骼疾病、颌骨疾病等。**结论** 检索到唑来膦酸和地舒单抗 ADE 信号基本与说明书一致。在临床应用时, 除了要关注死亡、颌骨坏死等相关不良反应外, 对药物说明书中未提及的新的潜在不良反应信号, 如各种肌肉骨骼及结缔组织疾病等也需多加关注。

【关键词】 唑来膦酸; 地舒单抗; FAERS 数据库; 药物不良事件; 信号挖掘

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2026) 07-0626-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202503100097

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Reactions of Zoledronic Acid and Denosumab Based on FAERS Database

FENG Rui, CHEN Xinli, CHEN Liyuan, WU Hui

(Department of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

[Abstract] Objective Based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, this study aims to detect adverse drug reaction (ADR) risk signals of two antiresorptive drugs, zoledronic acid and denosumab, so as to provide reference for clinical safe medication. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports of zoledronic acid and denosumab in the FAERS database from January 2004 to September 2024 were extracted, and the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were adopted for ADE signal mining. **Results** A total of 212 622 ADE reports related to the two commonly used antiresorptive drugs were identified, including 1 311 positive ADE signals for zoledronic acid and 683 for denosumab. There were significant differences in ADE signal profiles between the two drugs. Exposed mandibular bone and bone sequestrum showed the strongest correlation with zoledronic acid, while giant cell tumor of bone and malignant giant cell tumor of bone were strongly associated with denosumab. The ADEs of zoledronic acid mainly involved musculoskeletal and connective tissue disorders, systemic disorders, and administration site reactions; while those of denosumab mainly involved injuries, poisoning and procedural complications, as well as musculoskeletal and connective tissue disorders. Several new ADE signals were also identified in this study, such as skeletal disorders and mandibular disorders. **Conclusion** The ADE signals of zoledronic acid and denosumab detected in this study are generally consistent with those recorded in the package inserts. In clinical practice, in addition to focusing on known adverse reactions such as death and osteonecrosis of the jaw, close attention should also be paid to new potential adverse reaction signals not mentioned in the package inserts, including various musculoskeletal and connective tissue disorders.

[Key words] zoledronic acid; denosumab; FAERS database; adverse drug event; signal mining

接受日期: 2025-11-13

基金项目: 云南省科技人才与平台计划 (No. 202305AC160016)

*通信作者: 吴晖, 主任药师

研究方向: 医院药学

E-mail: kyz_ggyx@163.com

骨转移是实体瘤和多发性骨髓瘤等晚期癌症的常见并发症之一^[1],常诱发骨相关事件(skeletal related events, SREs)。中国抗癌协会的数据显示,确诊骨转移后的2年内,41.9%的前列腺癌患者至少经历一次SREs^[2]。骨转移对患者健康的危害显著,甚至可超过原发肿瘤,是实体瘤和多发性骨髓瘤患者病情恶化或死亡的重要因素。病理性骨折、脊髓压迫等SREs不仅严重降低患者生活质量,还会显著增加其死亡风险^[3],因此治疗原发病灶的同时,降低SREs的发生率尤为重要。

目前临床上预防SREs的药物主要包括双膦酸盐类和地舒单抗。双膦酸盐类药物作为破骨细胞抑制剂,已被广泛应用于晚期肿瘤骨转移的治疗。双膦酸盐类药物主要通过抑制破骨细胞活化增殖进而抑制骨吸收,减轻肿瘤引起的溶骨性损害及降低SREs发生率^[4]。研究表明,在延迟首次SREs发生时间方面,唑来膦酸效果优于其他双膦酸盐^[5]。地舒单抗是一种全人源单克隆抗体,是目前可用于人体治疗的活性最强的核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)抑制剂。地舒单抗以高亲和力与成骨细胞产生的RANKL结合,抑制RANKL与破骨前体细胞表面的核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)相互作用,打破骨吸收与骨重建的动态平衡,减少骨吸收,从而达到治疗效果^[6]。

目前,唑来膦酸和地舒单抗的安全性相关研究数据仍较为有限,且缺乏真实世界研究的支持,因此开展其上市后安全监测与评价,对临床实践具有重要指导意义。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的不良事件报告系统(FDA Adverse event Reporting System, FAERS)是开展药物上市后安全性监测的常用数据库^[7]。本研究通过提取和分析FAERS数据库的相关数据,基于上市后的安全性数据,对2种常用抗骨吸收药物唑来膦酸和地舒单抗的药物不良事件(adverse drug event, ADE)信号进行梳理、分析与比较,为其临床安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究数据来源于2004年1月至2024年9月FAERS数据库中唑来膦酸和地舒单抗的ADE报告,限定药物名称为“zoledronic acid”“zoledronate”

“DENOSUMAB”或“reclast”“aclasta”“zometa”“PROLIA”“XGEVA”,得到首要怀疑药物的ADE报告数据,排除重复报告与药物适应证相关报告;去重方法是通过药物名称、患者基本信息(如性别、年龄)、不良事件名称、报告日期等关键字段进行匹配,识别并排除完全重复的报告。排除适应证相关报告是根据唑来膦酸和地舒单抗的药品说明书明确的适应证范围,对于报告中明确指出的因适应证使用药物而产生的不良事件,予以排除。然后收集患者性别和年龄、上报国家和日期、药物使用情况、不良事件名称、给药途径、适应证等信息。

1.2 数据提取和处理

基于FAERS数据开展本研究,选用FDA官方推荐的SAS V9.4完成数据清洗与统计挖掘。ADE数据统一映射至《国际医学用语词典·监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)27.0版,并依据系统器官分类(system organ class, SOC)及首选语(preferred term, PT)进行分层、归类与描述^[8]。

1.3 统计学处理及信号挖掘

描述性分析:分别描述唑来膦酸和地舒单抗的ADE报告的例数、患者基本人口学特征(性别、年龄),参考既往相关研究进行年龄分组^[9]、报告年份与国家分布情况等。

信号挖掘:采用比例报告比值比法(proportional reporting ratio, PRR)和报告比值比法(reporting odds ratio, ROR),基于比例失衡法四格表(见表1)进行信号挖掘与统计分析^[10]。ROR和PRR的计算方法如表2所示^[11]。有效风险信号应满足下列2个条件:①ROR法即ADE报告数 ≥ 3 且95%置信区间(confidence interval, CI)下限 > 1 ,则提示生成1个信号。②PRR法即ADE报告数 ≥ 3 且 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$,则提示生成1个信号。ROR和PRR数值越大说明信号强度(关联度)越强^[12]。合并同名并删除非ADE的PT(如超说明书使用、产品存储差错、各种手术及医疗操作、跌倒等)。

表1 比值失衡法的四格表

项目	目标ADE例次	其他ADE例次	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

ADE: 药物不良事件; a: 目标药物造成目标药物不良事件例次; b: 目标药物造成其他药物不良事件例次; c: 其他药物造成目标药物不良事件例次; d: 其他药物造成其他药物不良事件例次

表2 ROR 和 PRR 的计算方法

算法	计算公式
ROR	$ROR = (a/c)/(b/d)$ $ROR\ 的\ 95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$
PRR	$PRR = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$ $\chi^2 = (ad-bc)^2(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$

ROR: 报告比值比法; PRR: 比例报告比值比法; 95%CI: 95%置信区间

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

共检索到 2004 年 1 月至 2024 年 9 月以唑来膦酸为首要怀疑药物的 ADE 报告共 58 918 份、地舒单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告共 153 704 份, 其基本特征见表 3。研究结果显示, 2 种药物(唑来膦酸和地舒单抗)的 ADE 报告中, 女性占比

(70.06%; 76.51%) 均高于男性占比 (24.98%; 11.54%); 唑来膦酸的 ADE 报告以 45~64 岁患者占比最高 (19.51%), 地舒单抗则以 75 岁及以上老年患者报告占比最高 (26.31%); 2 种药物的 ADE 报告均以美国占比居多 (24.57%; 72.69%)。结局报告显示, 唑来膦酸与地舒单抗严重 ADE 上报比例超过 50%, 以“住院”与“死亡”最为常见。

表3 唑来膦酸和地舒单抗相关 ADE 报告的基本情况

药物	n	性别/例 (%)			年龄/例 (%)					
		女	男	未知	< 18 岁	18 ~ 44 岁	45 ~ 64 岁	65 ~ 74 岁	≥ 75 岁	未知
唑来膦酸	58 918	41 279 (70.06)	14 715 (24.98)	2 924 (4.96)	399 (0.68)	1 317 (2.24)	11 494 (19.51)	10 371 (17.60)	11 297 (19.17)	24 040 (40.80)
地舒单抗	153 704	117 598 (76.51)	17 730 (11.54)	18 376 (11.96)	246 (0.16)	1 545 (1.01)	19 982 (13.00)	28 549 (18.57)	40 444 (26.31)	62 938 (40.95)

药物	n	报告国家/例 (%)						患者结局/例 (%)						
		美国	加拿大	日本	意大利	英国	其他国家	危及生命	住院	残疾	死亡	先天性畸形	干预措施	其他严重的重 要医疗事件
唑来膦酸	58 918	14 478 (24.57)	4 858 (8.25)	3 554 (6.03)	2 492 (4.23)	2 424 (4.11)	31 117 (52.81)	1 562 (2.65)	13 358 (22.67)	3 374 (5.73)	11 897 (20.19)	18 (0.03)	338 (0.57)	28376 (48.16)
地舒单抗	153 704	111 727 (72.69)	9 066 (5.90)	5 186 (3.37)	729 (0.47)	2 608 (1.70)	24 393 (15.87)	880 (0.57)	16 840 (10.96)	2 275 (1.48)	20 366 (13.25)	31 (0.02)	201 (0.13)	113116 (73.59)

2.2 ADE 报告的系统器官分类情况

唑来膦酸 58 918 份报告共包括 271 787 例 ADE, 涉及 27 个 SOC, 其中排前 3 位的 SOC 依次为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (51 064 例), 全身性疾病及给药部位各种反应 (46 311 例), 胃肠道系统疾病 (22 858 例)。地舒单抗 153 704 份报告共包括 320 714 例 ADE, 涉及 27 个 SOC, 其中排前 3 位的 SOC 依次为各类损伤、中毒及操作并发症 (69 891 例), 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (55 005 例), 全身性疾病及给药部位各种反应 (51 990 例)。唑来膦酸和地舒单抗相关 ADE 报告的 SOC 情况如图 1 所示。

2.3 高频次 ADE 阳性信号

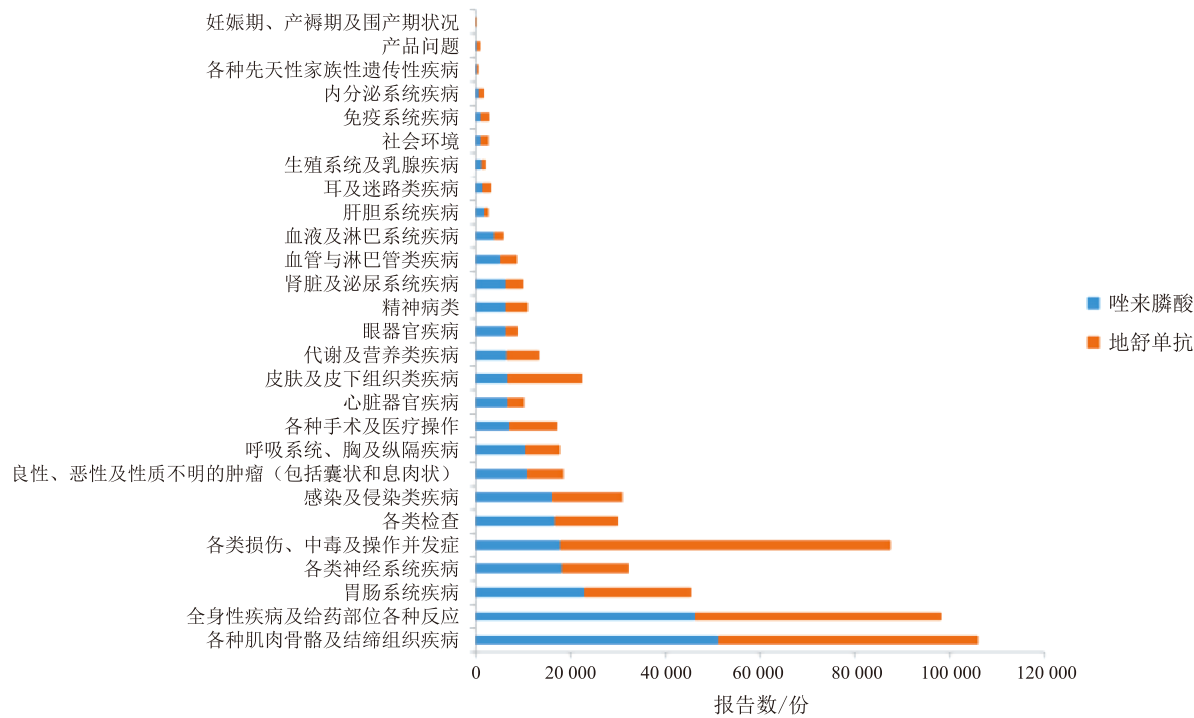
唑来膦酸 58 918 份 ADE 报告共对应 7 241 个 PT 信号, 其中 1 311 个提示 ADE 阳性; 按照 ADE 报告数排序, 排前 20 位的 ADE 阳性信号主要集中

于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (8 个)、全身性疾病 (6 个)。地舒单抗 153 704 份 ADE 报告共对应 6 698 个 PT 信号, 其中 683 个提示 ADE 阳性; 按照 ADE 报告数排序, 排前 20 位的 ADE 阳性信号主要集中于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (9 个)、各类损伤和中毒 (5 个)。2 种药物均出现死亡、颌骨骨坏死、关节痛、肌痛、颌骨疼痛等 ADE, 具体情况如表 4 所示。

2.4 高强度 ADE 阳性信号

唑来膦酸高强度 ADE 信号主要累及的 SOC 为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (5 个)、各类检查 (3 个)、胃肠道系统疾病 (3 个), 其中颌骨外露同时属于高频次 ADE 范围, 颌骨外露和死骨与唑来膦酸的相关性较强, 具体情况见表 5。地舒单抗高强度 ADE 信号主要累及的 SOC 为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (6 个)、各类检查 (5 个), 其中颌骨骨坏死同时

属于高频次 ADE 范围，骨巨细胞瘤和恶性骨巨细胞瘤与地舒单抗的相关性较强，具体情况如表 6 所示。



SOC：系统器官分类

图 1 唑来膦酸和地舒单抗相关 ADE 报告的 SOC 情况

表 4 唑来膦酸和地舒单抗发生频次排前 20 位的 ADE 阳性信号

序号	唑来膦酸		地舒单抗	
	PT	频次	PT	频次
1	死亡*	7 679	死亡	17 639
2	颌骨骨坏死	7 241	颌骨骨坏死	7 705
3	骨坏死	5 796	关节痛	6 296
4	发热	4 006	肢体疼痛	5 322
5	关节痛	3 820	背痛	5 119
6	骨痛	2 388	肌痛*	3 354
7	肌痛	2 295	骨痛*	3 212
8	颌骨疼痛*	2 261	牙病*	2 845
9	骨骼疾病*	2 243	低钙血症	2 712
10	流感样疾病	1 792	颌骨疼痛	2 335
11	骨髓炎*	1 608	脊柱骨折*	2 282
12	寒战	1 599	骨骼肌肉疼痛	1 464
13	颌骨外露*	1 285	骨折*	1 279
14	肿胀*	1 204	股骨骨折	1 216
15	全身状况恶化*	1 071	髌部骨折*	1 113
16	骨转移*	993	牙疼*	1 040
17	恶性肿瘤*	903	牙折*	969
18	牙疼*	830	骨密度降低*	913
19	股骨骨折	820	血钙降低*	887
20	血肌酐升高	786	颌骨疾病*	865

*表示未被唑来膦酸和地舒单抗药品说明书收录的首选语；PT：首选语

表5 唑来膦酸信号强度排名前 20 位的 ADE 阳性信号

序号	SOC	PT	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	频次
1	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨外露*	307.58 (281.89 ~ 335.61)	306.13 (153 933.69)	1 285
2	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	死骨*	303.50 (268.75 ~ 342.74)	302.77 (78 235.09)	656
3	肾脏及泌尿系统疾病	球蛋白尿*	298.39 (49.86 ~ 1 785.82)	298.39 (355.67)	3
4	各类检查	骨活检异常*	246.08 (160.46 ~ 377.38)	246.04 (5 127.77)	47
5	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨瘘*	211.74 (155.44 ~ 288.44)	211.68 (8 431.54)	83
6	各类检查	面部和口腔 X 线检查异常*	183.03 (103.89 ~ 322.45)	183.01 (2 168.42)	23
7	全身性疾病及给药部位各种反应	急性期反应	154.44 (124.03 ~ 192.29)	154.36 (12 182.57)	142
8	各种先天性家族性遗传性疾病	视神经盘小凹*	149.20 (33.39 ~ 666.63)	149.19 (252.34)	3
9	胃肠系统疾病	口腔皮肤瘘*	149.20 (33.39 ~ 666.63)	149.19 (252.34)	3
10	胃肠系统疾病	口腔瘘*	148.39 (123.67 ~ 178.05)	148.28 (16 929.96)	202
11	眼器官疾病	眼周炎	111.19 (83.98 ~ 147.23)	111.16 (5 322.70)	76
12	胃肠系统疾病	口腔上颌窦瘘*	105.52 (78.97 ~ 140.99)	105.49 (4 734.36)	70
13	呼吸系统、胸及纵隔疾病	副鼻窦坏死*	99.46 (24.87 ~ 397.71)	99.46 (194.94)	3
14	各种先天性家族性遗传性疾病	骨硬化症*	97.45 (68.99 ~ 137.64)	97.43 (3 075.09)	48
15	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨骨坏死	93.25 (90.67 ~ 95.90)	90.79 (441 698.02)	7 241
16	感染及侵袭类疾病	牙瘘*	92.24 (74.74 ~ 113.85)	92.20 (7 828.57)	127
17	眼器官疾病	双眼视觉功能障碍*	88.41 (27.23 ~ 287.10)	88.41 (239.32)	4
18	全身性疾病及给药部位各种反应	医疗设备施用部位关节炎症	88.41 (27.23 ~ 287.10)	88.41 (239.32)	4
19	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌部瘘管*	85.97 (57.83 ~ 127.80)	85.96 (2 052.12)	35
20	各类检查	非特定部位活检异常*	84.70 (59.28 ~ 121.03)	84.69 (2 494.29)	43

*表示未被唑来膦酸药品说明书收录的 PT

表6 地舒单抗信号强度排名前 20 位的 ADE 阳性信号

序号	SOC	PT	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	频次
1	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	骨巨细胞瘤	802.05 (589.40 ~ 1 091.41)	801.47 (32 367.3)	233
2	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	恶性骨巨细胞瘤	568.90 (258.46 ~ 1 252.24)	568.85 (3 498.30)	27
3	各类检查	骨吸收试验异常*	180.60 (87.17 ~ 374.14)	180.59 (1 293.27)	15
4	各类检查	钙离子异常*	147.48 (53.48 ~ 406.72)	147.48 (543.15)	7
5	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	外耳道骨坏死	104.63 (74.51 ~ 146.94)	104.62 (3 419.43)	54
6	各类检查	骨代谢生化标记物升高*	94.81 (41.90 ~ 214.55)	94.81 (534.64)	9
7	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨外生性骨疣*	92.45 (79.11 ~ 108.04)	92.38 (14 305.5)	245
8	各类损伤、中毒及操作并发症	非典型骨折	86.89 (72.17 ~ 104.61)	86.84 (9 464.27)	169
9	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨骨坏死	86.38 (84.03 ~ 88.79)	84.32 (423 028)	7 705
10	各类检查	抗酒石酸性磷酸酶升高*	84.28 (28.81 ~ 246.57)	84.27 (274.29)	5
11	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	动脉瘤样骨囊肿*	79.32 (34.23 ~ 183.80)	79.32 (420.67)	8
12	肾脏及泌尿系统疾病	高钙血症性肾病*	74.91 (23.07 ~ 243.26)	74.91 (201.94)	4

续表6

序号	SOC	PT	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	频次
13	各类损伤、中毒及操作并发症	非典型股骨骨折	69.85 (64.10 ~ 76.12)	69.69 (35 256.4)	736
14	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨再吸收减少*	63.21 (16.77 ~ 238.25)	63.21 (133.57)	3
15	内分泌系统疾病	雌激素缺乏*	60.90 (46.24 ~ 80.21)	60.89 (2 985.86)	69
16	代谢及营养类疾病	糖尿病性终末器官损伤*	56.18 (15.21 ~ 207.53)	56.18 (121.95)	3
17	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌部瘘管*	53.63 (35.05 ~ 82.06)	53.63 (1 097.07)	28
18	各类检查	甲状旁腺激素相关蛋白升高*	52.67 (19.30 ~ 143.78)	52.67 (193.11)	5
19	内分泌系统疾病	女性性腺机能减退征*	51.86 (16.91 ~ 159.06)	51.86 (152.58)	4
20	感染及侵染类疾病	植入物周围炎*	44.95 (25.89 ~ 78.02)	44.95 (542.76)	16

*表示未被地舒单抗药品说明书收录的PT

2.5 未被说明书收录的 ADE 阳性信号

共筛选出未被唑来膦酸说明书收录的 ADE 阳性信号 1 234 个，主要分布于 25 个 SOC 中，以各类检查（142 个），各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（140 个），良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊

状和息肉状）（135 个），胃肠系统疾病（100 个）以及各类损伤、中毒及操作并发症（86 个）等 ADE 阳性信号数较多。未被唑来膦酸说明书收录的 ADE 例数排前 20 位的 ADE 阳性信号如表 7 所示。

表 7 未被唑来膦酸说明书收录的发生频次排前 20 位的 ADE 阳性信号

序号	PT	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
1	死亡	7 679	2.08 (2.04 ~ 2.13)	2.05 (4 168.05)
2	颌骨疼痛	2 261	19.29 (18.47 ~ 20.15)	19.14 (35 478.0)
3	骨骼疾病	2 243	30.27 (28.95 ~ 31.65)	30.03 (54 707.3)
4	骨髓炎	1 608	21.49 (20.41 ~ 22.63)	21.37 (28 200.56)
5	颌骨外露	1 285	307.58 (281.89 ~ 335.61)	306.13 (153 933.69)
6	肿胀	1 204	2.51 (2.37 ~ 2.66)	2.50 (1 074.79)
7	全身状况恶化	1 071	2.27 (2.14 ~ 2.41)	2.26 (748.00)
8	骨转移	993	15.50 (14.53 ~ 16.53)	15.44 (12 450.12)
9	恶性肿瘤	903	3.15 (2.95 ~ 3.36)	3.14 (1 298.34)
10	牙疼	830	10.93 (10.19 ~ 11.72)	10.90 (7 078.32)
11	牙病	764	7.76 (7.21 ~ 8.34)	7.74 (4 315.94)
12	颌骨疾病	672	29.86 (27.53 ~ 32.38)	29.79 (16 261.33)
13	骨病损	662	51.42 (47.21 ~ 56.01)	51.30 (25 957.53)
14	死骨	656	303.50 (268.75 ~ 342.74)	302.77 (78 235.09)
15	龈炎	647	25.53 (23.53 ~ 27.71)	25.48 (13 488.45)
16	牙齿脱落	604	6.58 (6.06 ~ 7.13)	6.56 (2 758.53)
17	骨关节炎	595	3.26 (3.01 ~ 3.54)	3.26 (916.99)
18	炎症	588	2.75 (2.53 ~ 2.98)	2.74 (643.00)
19	步态无力	550	2.17 (2.00 ~ 2.36)	2.17 (343.58)
20	骨质疏松症	542	3.01 (2.76 ~ 3.27)	3.00 (714.46)

共筛选出未被地舒单抗说明书收录的 ADE 阳性信号 640 个，主要分布于 26 个 SOC 中，以各种肌

肉骨骼及结缔组织疾病（106 个），各类检查（74 个），各类损伤、中毒及操作并发症（70 个）以及

良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）（67 个）等 ADE 阳性信号数较多。未被地舒单抗说

明书收录的 ADE 例数排前 20 位的 ADE 阳性信号如表 8 所示。

表 8 未被地舒单抗说明书收录的发生频次排前 20 位的 ADE 阳性信号

序号	PT	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
1	肌痛	3 354	3.85 (3.72 ~ 3.99)	3.82 (6 856.66)
2	骨痛	3 212	11.13 (10.73 ~ 11.53)	11.02 (27 505.8)
3	牙病	2 845	27.54 (26.47 ~ 28.66)	27.31 (62 071.1)
4	脊柱骨折	2 282	26.03 (24.90 ~ 27.21)	25.85 (47 283.7)
5	骨折	1 279	13.94 (13.17 ~ 14.76)	13.89 (14 137.1)
6	髌部骨折	1 113	6.97 (6.56 ~ 7.40)	6.94 (5 442.06)
7	牙疼	1 040	11.77 (11.05 ~ 12.54)	11.74 (9 552.08)
8	牙折	969	18.30 (17.12 ~ 19.55)	18.24 (14 253.9)
9	骨密度降低	913	5.47 (5.12 ~ 5.84)	5.46 (3 221.95)
10	血钙降低	887	16.33 (15.24 ~ 17.50)	16.29 (11 608.1)
11	颌骨疾病	865	34.03 (31.63 ~ 36.62)	33.95 (23 023.82)
12	膀胱炎	807	4.83 (4.51 ~ 5.18)	4.82 (2 378.74)
13	椎体压缩骨折	757	17.27 (16.02 ~ 18.61)	17.23 (10 500.11)
14	颈痛	682	2.35 (2.18 ~ 2.54)	2.35 (522.43)
15	骨密度异常	644	38.17 (35.04 ~ 41.59)	38.10 (18 976.88)
16	骨骼疾病	639	6.55 (6.06 ~ 7.09)	6.54 (2 889.13)
17	关节病	637	2.28 (2.11 ~ 2.46)	2.28 (450.40)
18	牙齿脱落	618	5.70 (5.26 ~ 6.18)	5.60 (2 314.53)
19	骨转移	607	7.78 (7.17 ~ 8.44)	7.76 (3 420.41)
20	骨关节炎	574	2.66 (2.45 ~ 2.89)	2.66 (586.71)

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库，对 2 种常用抗骨吸收药物唑来膦酸和地舒单抗上市后真实世界 ADE 数据进行挖掘与分析，并对高频次和高强度 ADE 信号进行了分析。研究结果显示，在性别方面，唑来膦酸和地舒单抗均呈现出女性 ADE 多于男性的现象，与既往研究报道相一致^[13]。纳入报告中，年龄 < 18 岁者占比均 < 1%，这可能与唑来膦酸和地舒单抗说明书中提到不推荐儿童使用有关。

在发生频次排前 20 位的 ADE 中，上述 2 种药物均出现死亡、颌骨坏死、关节痛等 ADE，但累及的 SOC 分布比例各异。虽然“死亡”是一个高频次的 ADE，但其与药物的因果关系并不明确。药物的不良反应可能通过多种机制间接影响患者的生存率，但原发病和合并症的影响也不容忽视。因此，在评估药物的安全性时，需要综合考虑药物的潜在风险和患者的个体情况，权衡利弊，以实现最佳的治疗效果。

在信号强度排前 20 位的 ADE 中，上述 2 种药物均出现颌骨骨坏死和颌部瘘管，但其他高强度

ADE 具有一定区别，可能是由于 2 种药物作用机制不一致，临床使用过程中可根据不同条件进行选择。唑来膦酸属于双膦酸盐类，其抑制骨吸收的机制在于阻断破骨细胞的激活与增殖。虽然唑来膦酸主要作用是预防和治疗骨质疏松症以及降低骨转移患者的 SREs，但在某些情况下，其对骨代谢的深度干预可能引发一系列不良反应。地舒单抗是一种全人源单克隆抗体，通过高亲和力结合 RANKL 来抑制破骨细胞的形成和功能。地舒单抗对骨代谢的影响虽然在治疗骨质疏松症和预防骨转移患者的 SREs 方面具有显著疗效，但也可能带来一些潜在风险。

唑来膦酸的主要不良反应集中在颌骨外露、死骨和蛋白尿等，而地舒单抗的主要不良反应则包括骨巨细胞瘤、恶性骨巨细胞瘤和骨吸收异常等。研究表明，唑来膦酸对破骨细胞的抑制作用可能导致颌骨局部骨代谢失衡，进而引发颌骨外露或死骨^[14]。唑来膦酸通过影响钙代谢和肾脏微环境，导致肾功能异常，进而引起球蛋白尿^[15]。地舒单抗通过影响 RANKL 信号通路，导致骨巨细胞瘤的发生或恶化，特别是在长期使用的情况下。骨吸收试验异常是地舒单抗使用后的一个常见不良反应，反映了药物对

骨代谢的深度影响^[16]。

上述2种药物的高频次ADE与药品说明书收录的ADE一致性相对较高,其中排前5位ADE中均包含死亡、颌骨坏死、骨坏死,而唑来膦酸还会引起发热,这与Black等^[17]研究证明的静脉输注唑来膦酸3d内会出现急性期反应相一致,所以在临床应用时应重点关注此类反应。同时,地舒单抗排第4、5位的ADE(肢体疼痛、背痛),在唑来膦酸中发生频次较低,因此,在临床应用时对于有此类基础疾病的患者,可考虑优先选择唑来膦酸。

在研究中还捕捉到数条既往未被报道的显著ADE信号,提示临床应用时应加强监测。例如,颌骨疼痛、骨骼疾病、颌骨外露等ADE信号与唑来膦酸的治疗有关。此外,地舒单抗的肌痛、骨痛、牙病等同样值得重视。上述结果提示,应对接受唑来膦酸或地舒单抗治疗的患者加强监护,并对可能出现及尚未报道过的ADE予以充分关注。

【参考文献】

- [1] Fornetti J, Welm A L, Stewart S A. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099–2113.
- [2] 李宁,肖国有.前列腺癌骨转移治疗的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(8): 641–646.
- [3] Bernstein Z S, Kim E B, Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2308.
- [4] Huang X L, Huang L Y, Cheng Y T, et al. Zoledronic acid inhibits osteoclast differentiation and function through the regulation of NF- κ B and JNK signalling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 582–592.
- [5] Stopeck A T, Lipton A, Body J J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5132–5139.
- [6] Kendler D L, Cosman F, Stad R K, et al. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 58–74.
- [7] Kowalski M L, Makowska J S, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA[J]. *Allergy*, 2011, 66(7): 818–829.
- [8] 李云,张科,袁恒杰,等.基于FAERS分析比较英夫利昔单抗、乌司奴单抗和维得利珠单抗用于炎症性肠病治疗的安全性[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(19): 2694–2703.
- [9] Kim Y, Paik M, Khan C, et al. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20156.
- [10] Omar N E, Fahmy Soliman A I, Eshra M, et al. Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100315.
- [11] 宋再伟,李欣亚,门鹏,等.基于FAERS数据库的维泊妥单抗不良反应信号挖掘[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(7): 752–761.
- [12] 高鹏,程峰.基于FAERS数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337–340.
- [13] Vargas-Franco J W, Castaneda B, R dini F, et al. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: what do we know and what can we do?[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5696–5715.
- [14] Limones A, Sáez-Alcaide L, Díaz-Parre  o S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Oral*, 2020: e326–e336.
- [15] Boonen S, Sellmeyer D E, Lippuner K, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 641–648.
- [16] Cummings S R, Martin J S, McClung M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756–765.
- [17] Black D M, Reid I R, Napoli N, et al. The interaction of acute-phase reaction and efficacy for osteoporosis after zoledronic acid: horizon pivotal fracture trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(1): 21–28.
- [18] 戴梦飞,丁海樱,潘利斌,等.基于FAERS的益生菌制剂相关不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(21): 2966–2970.