

•整形美容•

•论著•

基于FAERS数据库的A型肉毒毒素药品不良事件信号挖掘与分析

吴文利¹, 王基云¹, 朱德军², 陆钊罡¹

(宁夏回族自治区人民医院 1.药学部; 2.眼科医院 宁夏 银川 750001)

[摘要]目的: 基于美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库挖掘A型肉毒毒素的药品不良事件(Adverse drug event, ADE)信号, 为临床安全用药提供参考。方法: 收集FAERS数据库2004年1月-2023年9月的A型肉毒毒素ADE数据, 采用比例失衡法和贝叶斯法对相关ADE进行信号挖掘。结果: 共获得目标药物A型肉毒毒素相关ADE报告162 809例次。共挖掘出ADE信号496个, 筛选同时符合4种算法, 并排除无关信号, 最终获得ADE信号209个。其中未在我国现有药品说明书中提及的新信号有7个, 包括斜视、流涎、咀嚼疾病、牙关紧闭、口腔感觉减退、唇病变、尿潴留。结论: A型肉毒毒素使用过程中, 应加强常见ADE监测, 更加关注药品说明书未列入的ADE。

[关键词] A型肉毒毒素; FAERS数据库; 药品不良事件; 信号挖掘

[中图分类号] R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2025) 02-0024-04

Adverse Drug Event Signal Mining and Analysis of Botulinum Toxin Type A Based on FAERS Database

WU Wenli¹, WANG Jiyun¹, ZHU Dejun², LU Zhaogang¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, Ningxia, China)

Abstract: **Objective** To excavate the adverse drug event(ADE)signals of botulinum toxin type A and provide reference for its clinical rational use. **Methods** The ADE reports of all botulinum toxin type A in the food and drug administration adverse event reporting system(FAERS)were collected from its inception to September, 2023. Data mining was conducted by the Disproportionality measures and Bayesian statistics method. **Results** A total of 162 809 ADE reports were obtained. A total of 496 ADE signals related to medication were mined. The screening conformed to 4 algorithms at the same time, and excluded irrelevant signals, and finally obtained 209 ADE signals. Among them, there are 7 signals that are not mentioned in the existing Chinese drug instructions, including strabismus, salivation, masticatory diseases, trismus, oral sensory loss, lip lesions, urinary retention. **Conclusion** As the use of botulinum toxin type A, the monitoring of common ADEs should be strengthened, and it is necessary to pay attention to the adverse reactions that are not included in the label.

Key words: botulinum toxin type a; FAERS database; adverse drug events; signal mining

肉毒毒素(Botulinum toxin, BTX)是一类由肉毒杆菌产生的外毒素, 根据抗原性不同, 分为A~H共8种血清型。其中A型肉毒毒素(BTX-A)在医疗美容领域使用较多, 截至2022年, 全球共约20款BTX-A产品获批上市。BTX-A注射是近年来最受欢迎的微创皮肤美容项目, 我国说明书批准主要用于眼睑痉挛、面肌痉挛、斜视、改善眉间纹及脑卒中后上肢(腕部和手部)痉挛。除此之外, 目前临床还超说明书用于止汗、减少油脂分泌、改善玫瑰痤疮等其他皮肤科疾病的治疗^[1-2], 在神经、康复、泌尿外科等领域也有较好的应用^[3]。研究显示^[4], BTX-A超说明书用药发生率高达88.82%, 包括超

用法用量、超适应证和超适应人群。随着BTX-A在临床大量使用, 其注射后相关不良事件更值得关注。本研究通过提取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中的数据, 对A型肉毒毒素进行药品不良事件(ADE)信号挖掘, 分析其安全性, 以期为其临床合理使用提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 数据来源: 原始数据源自FAERS数据库。检索药物名称限定通用名: “Botulinum toxin type A”和商品名“Botox®/Vistabel® (OnabotulinumtoxinA, 美国

Allergan公司)”;“Daxxify™(DaxibotulinumtoxinA-lanm,美国Revance公司)”;“Dysport®/Azzalure®(AbobotulinumtoxinA,英国Ipsen公司)”;“Xeomin®/Bocouture®(IncobotulinumtoxinA,德国Mertzt公司)”;“Jeuneau(PrabotulinumtoxinA-xvfs,美国Evolus公司)”。提取时间范围限定为自2004年1月FAERS建库起至2023年9月。以个案安全报告(Individual case safety reports, ICSR)进行计数,即1个ICSR为1例ADE报告。ADE分类和描述参照ICH国际医学用语词典(MedDRA第26.0版),采用系统器官类别(System organ class, SOC)、首选术语(Preferred terms, PT)为ADE进行分类。

1.2 信号挖掘方法:为避免单一算法导致数据偏倚,本文采用比例失衡法和贝叶斯法对BTX-A相关ADE进行信号挖掘^[5-6]。比例失衡法是ADE监测工作中应用广泛的方法,该法基于 2×2 列联表(四格表)计算药品。事件的观察值与期望值的比值,若超过预先规定阈值,则为失衡。比例失衡法包括报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值比(Proportional reporting ratio, PRR)法。贝叶斯法核心在于用概率解释因果关联。药物不良反应的出现属于概率领域,近代以来贝叶斯法成为ADE监测的有效方法,如WHO国际药物检测合作中心采用的贝叶斯可信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法,美国ADE报告中心采用的多项式伽马泊松分布缩减法(Multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)。将同时符合4种算法,即ROR法中报告例数 $a \geq 3$ 且95%可信区间(CI)下限 >1 、PRR法中报告例数 $a \geq 3$ 且95% CI下限 >1 、BCPNN法中信息成分(IC)下限(IC-2SD) >0 、MGPS法中报告例数 $a > 2$ 的事件定义为ADE信号。ROR值、PRR值、IC值、EBGM值均可以反映信号强度,值越大信号强度越强。

2 结果

2.1 BTX-A相关ADE基本情况:共提取到以BTX-A为首要怀疑药物的ADE报告162 809例次,涉及67 919例患者。其中,女性(72.36%)所占比例远高于男性(9.83%),年龄(48.29 ± 14.86)岁。严重ADE报告占比14.41%,包括住院或住院时间延长、死亡、危及生命、残疾。结果见表1。

2.2 ADE信号分析

2.2.1 相关ADE报告累及的SOC分布:从纳入的162 809次报告的BTX-A相关ADE报告中共挖掘到496个有效信号。将496个有效信号映射到24个SOC中,其分布情况见表2。按信号个数排序,映射到SOC排序前3位的为眼器官疾病(88个信号,占比17.74%),各类神经系统疾病(79个信号,占比15.93%),全身性疾病及给药部位各种反应(77个信号,占比15.52%)。按ADE报告例数排序,映射到SOC排序前3位的为全身性疾病及给药部位各种反应(57 291例,占比35.19%),各类损伤、中毒及操作并发症(29 942例,占比18.39%),各类神经系统疾病(16 879例,占比10.37%)。

表1 BTX-A相关ADE基本情况 (例, %)

指标	例数 (n=67 919)	占比	指标	例数 (n=67 919)	占比
性别			报告国家		
女	49 145	72.36	美国	58 401	85.99
男	6 677	9.83	日本	1 018	1.50
缺失	12 097	17.81	加拿大	656	0.97
年龄			英国	627	0.92
可查	41 349	60.88	严重报告		
缺失	26 570	39.12	非严重报告	58 132	85.59
报告年份			严重报告	9 787	14.41
2018	5 673	8.35	转归*		
2019	6 792	10.00	危及生命	374	0.55
2020	5 762	8.48	残疾	1 007	1.48
2021	5 981	8.81	死亡	1 148	1.69
2022	6 044	8.90	住院	3 123	4.60
2023	7 181	10.57	其他严重医疗事件	5 960	8.78

注: *转归结局是针对患者维度,并非具体的不良事件,同一个患者在数据库中可能拥有多个转归结局,因此转归之和可能并非100%。

表2 ADE信号数及累及系统器官构成比

器官系统分类 (SOC)	信号数 (n=496)	占比/%	报告例次 (n=162 809)	占比/%
眼器官疾病	88	17.74	12 276	7.54
各类神经系统疾病	79	15.93	16 879	10.37
全身性疾病及给药部位各种反应	77	15.52	57 291	35.19
各类损伤、中毒及操作并发症	37	7.46	29 942	18.39
呼吸系统、胸及纵隔疾病	33	6.65	5 076	3.12
胃肠系统疾病	32	6.45	7 432	4.56
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	28	5.65	8 202	5.04
皮肤及皮下组织类疾病	24	4.84	7 144	4.39
感染及侵袭类疾病	20	4.03	3 280	2.01
产品问题	16	3.23	1 243	0.76
肾脏及泌尿系统疾病	12	2.42	1 156	0.71
耳及迷路类疾病	9	1.81	1 137	0.70
各类检查	8	1.61	1 844	1.13
各种手术及医疗操作	7	1.41	623	0.38
血管与淋巴管类疾病	5	1.01	1 008	0.62
精神病类	4	0.81	3 222	1.98
社会环境	4	0.81	639	0.39
免疫系统疾病	3	0.60	1 188	0.73
血液及淋巴系统疾病	3	0.60	262	0.16
心脏器官疾病	2	0.40	1 051	0.65
代谢及营养类疾病	2	0.40	649	0.40
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0.20	413	0.25
生殖系统及乳腺疾病	1	0.20	228	0.14
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.20	91	0.06
良性、恶性及性质不明的肿瘤	0	0.00	350	0.21
肝胆系统疾病	0	0.00	99	0.06
内分泌系统疾病	0	0.00	84	0.05
合计	496	100.00	162 809	100.00

表3 ADE报告信号强度排序前20位

序号	首选语 (PT) 中文名	例次	ROR值	PRR值	IC值	EBGM值
1	眉毛下垂	538	10 402.32	10 367.95	8.23	300.41
2	肉毒杆菌中毒	301	1 430.50	1 427.85	7.99	254.40
3	神经肌肉毒性	128	475.89	475.51	7.55	187.66
4	上睑下垂	3 410	235.03	230.13	7.05	132.20
5	眼睑感觉障碍	71	221.23	221.13	7.01	129.20
6	颜面不对称	243	150.68	150.46	6.66	101.44
7	面轻瘫	957	134.24	133.46	6.55	93.45
8	CNS功能检查异常	9	126.15	126.14	6.49	89.81
9	暴露性角膜炎	4	123.34	123.34	6.47	88.38
10	眶周脂肪疝出	4	112.13	112.12	6.37	82.49
11	兔眼症 (眼睑闭合不全)	91	107.15	107.10	6.32	79.75
12	残余尿量增加	24	104.24	104.23	6.29	78.15
13	眼睑松垂	11	89.26	89.26	6.12	69.44
14	眼睑皮肤松垂	21	68.89	68.88	5.82	56.49
15	口腔黏膜下纤维化	3	66.07	66.07	5.77	54.59
16	面部不适	50	57.76	57.74	5.61	48.79
17	脸后退	9	51.39	51.39	5.47	44.19
18	皮肤皱纹	289	47.06	46.97	5.35	40.90
19	肛门括约肌肌张力增高	3	40.22	40.22	5.16	35.69
20	睑沟加深	38	37.09	37.08	5.05	33.21

2.2.2 PT分析: 为获取更常见、更相关的信号, 在挖掘到的496个有效信号中, 筛选出同时符合4种算法, 即ROR法、PRR法、BCPNN法、MGPS法, 最终获得ADE信号288个。排除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作、社会环境等与药物治疗无关的信号79个, 最终获得ADE信号209个, 涉及16个SOC。按不良事件信号强度降序排列, 排序前20位见表3所示。

2.2.3 需要特别关注的ADE信号: 为高效挖掘新的潜在ADE信

号, 将所得到209个信号中, 发生例次大于50, 按照ROR 95%CI下限排序, 并与药品说明书记录的不良反应进行对比, 最终发现斜视、流涎、咀嚼疾病、牙关紧闭、口腔感觉减退、唇病变、尿潴留7个ADE信号在中文药品说明书中未提及, 见表4。

3 讨论

肉毒毒素通过胆碱能运动神经末梢干扰乙酰胆碱的释放, 从而抑制肌肉收缩, 引起肌肉松弛麻痹和暂时性失去神经支配^[1-3], 常见不良反应为注射本身相关症状、过敏反应及中性和抗体的产生、肉毒毒素局部弥散、系统性不良反应、全身中毒、上睑下垂和不对称等^[7-9], 可导致出现胸闷、吞咽困难、眩晕、复视等不良反应, 给药剂量过大时还可出现呼吸困难、发音不清、肌无力等中毒症状^[10-11]。通常认为BTX-A所致不良事件是短暂、轻微及可逆的, 未能引起临床足够重视。一项对40例BTX-A注射美容后引起不良反应的回顾性分析显示^[12], 发生不良反应的病例均来自非正规美容整形机构或私人机构注射美容, 起病较隐匿, 无特征性表现, 容易漏诊或误诊, 错过早期给药时机。其中1例男性患者耗时2个月余, 就诊多家医院均未能明确诊断。而违法生产、销售及使用时BTX-A的存在, 使得相当一部分不良事件不能及时发现并上报, 出现药品群体不良事件的可能性大大增加。

3.1 常见ADE信号分析: 本研究ADE报告年龄分布、性别构成与患者分布大体一致; 最终所得ADE信号288个信号, 涉及16个SOC。为减少假阳性, 同时使用2类4种方法进行计算和信号挖掘, 以提高可信度。发生频次高且信号强的ADE主要是肉毒毒素局部弥散引起的不良事件包括眼睑下垂、眼睑感觉障碍、神经肌肉毒性、吞咽困难以及注射部位反应等。这些结果与药品说明书和以往文献报道中提及的常见ADE一致, 主要与其药理作用有关, 也证实了本研究的可信度。

3.2 需要特别关注的ADE信号: 本研究发现, BTX-A引起的斜

表4 需要特别关注的ADE信号

(例次)

器官系统分类 (SOC)	发生例次大于50的ADE信号
眼器官疾病	上睑下垂 (3 410)、视物模糊 (1 383)、眼肿 (724)、复视 (581)、眼睑水肿 (492)、干眼 (480)、眼痛 (374)、流泪增加 (263)、畏光 (204)、眶周肿 (194)、眼睑肿胀 (171)、视力疲劳 (163)、眼眶周围水肿 (154)、睑痉挛 (116)、眼睛不适 (114)、兔眼症 (91)、眼分泌物 (91)、眼睑疾病 (88)、眼肌麻痹 (79)、斜视 (73)*、眼感觉异常 (72)、眼动障碍 (71)、眼睑感觉障碍 (71)
各类神经系统疾病	头痛 (3526)、偏头痛 (1 041)、面轻瘫 (957)、感觉减退 (938)、面部瘫痪 (533)、烧灼感 (498)、言语障碍 (445)、头部不适 (283)、构音不良 (265)、瘫痪 (189)、肌肉痉挛状态 (149)、神经肌肉毒性 (128)、感觉障碍 (126)、紧张性头痛 (84)、流涎 (80)*、张力减低 (79)、面部痉挛 (66)、重症肌无力 (61)、肌肉不自主收缩 (56)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌无力 (1 885)、颈痛 (1 068)、肌肉抽搐 (280)、肌紧张 (265)、颜面不对称 (243)、肌肉萎缩 (142)、咀嚼疾病 (103)*、肌肉疾病 (75)、牙关紧闭 (63)*、姿势异常 (53)
全身性疾病及给药部位各种反应	面肿 (1094)、流感样疾病 (855)、面痛 (278)、肿块 (137)、触痛 (99)、异物感 (71)、面部不适 (50)
胃肠系统疾病	吞咽困难 (1893)、唇部肿胀 (207)、口腔感觉减退 (191)*、唇病变 (62)*
肾脏及泌尿系统疾病	尿潴留 (310)*

注: *表示该ADE信号在中文药品说明书中未提及。

视在中文药品说明书中未提及。有报道BTX-A通过麻痹外展神经,减弱内直肌张力,保留外直肌外展功能,调整主动肌和拮抗肌组成的眼位平衡系统,从而治疗斜视^[13-14],但斜视作为不良反应报道相对较少。可能的机制是,注射前无神经肌肉传导异常的患者,注射后加重局部去神经支配及肌肉麻痹,继而发生肌无力表现。

与斜视类似,BTX-A也用于流涎的治疗^[15-16],但同样存在作为不良事件的报告,相关症状包括咀嚼疾病、牙关紧闭、口腔感觉减退、唇病变等。流涎若不能及时处理,甚至可能造成吸入性肺炎。采用BTX-A治疗流涎症,其作用机理是阻断神经肌肉接头处乙酰胆碱释放,通过抑制胆碱能副交感神经及节后交感神经兴奋,减少唾液分泌。推测不良反应发生的机制可能是,BTX-A注射造成局部神经系统损伤,累及延髓或相关神经肌肉时,出现咽机制障碍,包括吞咽频率下降、口唇闭合不良,导致唾液外流,而非唾液分泌的绝对增多。更为重要的是,这些不良事件发生后,可能逐渐进展为发声困难、言语障碍等,与说明书中提及的吞咽困难或呼吸困难的或许存在因果关系,值得临床重点关注。

在国内一项膀胱壁注射BTX-A治疗膀胱过度活动症多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究,纳入了自2016年4月-2018年12月全国17家三甲医院病例,观察到BTX-A试验组与空白对照组相比,残余尿量增加例数差异有统计学意义^[17]。这与笔者团队挖掘到的ADE信号大体相近。然而我国目前尚未批准BTX-A用于治疗膀胱过度活动症。现有药品说明书中也未提及泌尿系统疾病相关ADE。FDA批准的BTX-A说明书中显示^[18],治疗膀胱过度活动症常见的不良反应包括尿路感染、排尿困难、尿潴留、菌尿症、残余尿量增加。BTX-A致尿潴留与治疗膀胱过度活动症的机制可能相似,包括但不限于BTX-A影响神经末梢的神经递质乙酰胆碱的释放,麻痹了逼尿肌收缩;通过调节尿路上皮内ATP释放,阻止传入神经P物质、降钙素基因相关肽和谷氨酸盐的释放,降低了传入神经的敏感性。由此可见,泌尿系统不良反应为剂量依赖性,剂量越大、尿潴留风险越高。

3.3 本研究局限性:①报告主要来自欧美国家,国内有关ADE监测数据还相对缺乏。②与所有药物警戒研究类似,本研究无法证明药物暴露与ADE之间的因果关系;并且由于FAERS可由非医疗专业人员上报,ADE数据常出现低报、漏报、患者临床信息缺失及偏倚等情况。有些时候,患者合并症可能会使不良事件的因果关系变得模糊不清^[19]。③已知的药物ADE报告频率往往更高,从而稀释了新信号,报告的不完整限制了药物与新信号之间关联强度的判断。

综上,本研究通过ADE信号挖掘补充了斜视、流涎、咀嚼疾病、牙关紧闭、口腔感觉减退、唇病变、尿潴留7个新的潜在不良反应,为临床安全合理用药提供参考。由于BTX-A国产药品说明书更新存在一定滞后,现阶段临床超说明书用药情况普遍,超说明书用药所致不良事件存在法律风险,建议国内BTX-A厂家及时补充更新说明书,临床使用

BTX-A时,应提高不良事件防范意识,加强监测。

[参考文献]

- [1]中国医师协会皮肤科分会注射美容学组,广东省医师协会皮肤科医师分会皮肤美容与外科学组,于波.肉毒毒素注射在皮肤美容中应用的专家共识(2023版)[J].中国美容医学,2023,32(11):1-9.
- [2]中国医师协会皮肤科医师分会注射美容亚专业委员会.肉毒毒素注射在皮肤美容中应用的专家共识[J].中国美容医学,2017,26(8):3-8.
- [3]肉毒毒素治疗应用专家组,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J].中华神经科杂志,2018,51(10):779-786.
- [4]郭姗姗,史卫忠,李卓,等. A型肉毒毒素超说明书用药分析与循证评价[J].中南药学,2020,18(8):1396-1401.
- [5]Lee S E, Lee S H, Shin J Y. Signal detection of botulinum toxin type A (BoNT/A) using the Korea adverse event reporting system database, 1999-2016[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021,59(5):386-397.
- [6]Ahsanuddin S, Roy S, Nasser W, et al. Adverse events associated with botox as reported in a food and drug administration database[J]. Aesthetic Plast Surg, 2021,45(3):1201-1209.
- [7]董莹,唐建兵,董云青,等. A型肉毒毒素注射中毒8例分析[J].中国美容医学,2023,32(3):59-61.
- [8]张晨.肉毒毒素注射引起的不良反应[J].中华整形外科杂志,2021,37(2):216-219.
- [9]Kassir M, Gupta M, Galadari H, et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review[J]. J Cosmet Dermatol, 2020,19(3):570-573.
- [10]栾莉,李明鑫.面部注射肉毒毒素少见不良反应的研究进展[J].中华医学美容美容杂志,2021,27(4):342-344.
- [11]赖琳英,李仕一,周桂文,等.不使用抗肉毒毒素血清治疗A型肉毒毒素中毒的策略探讨[J].中国美容医学,2022,31(7):67-69.
- [12]王艳丽,朱嘉理,樊洁玲,等. A型肉毒毒素注射美容不良反应的评估及诊治[J].中华医学美容美容杂志,2017,23(2):82-84.
- [13]张莹,邵新香,司明宇.肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视的临床效果[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2020,42(12):942-945.
- [14]蒋晶晶,李莉. A型肉毒毒素在儿童斜视治疗中的应用进展[J].中华眼科杂志,2022,58(11):994-999.
- [15]谭世威,王小云,马艳,等. A型肉毒毒素治疗意识障碍患者流涎症的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2023,45(7):643-645.
- [16]Heikel T, Patel S, Ziai K, et al. Botulinum toxin a in the management of pediatric sialorrhea: A systematic review[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2023,132(2):200-206.
- [17]廖利民,丛惠伶,徐智慧,等.国产A型肉毒毒素治疗膀胱过度活动症的有效性和安全性:多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究[J].中华泌尿外科杂志,2021,42(6):414-422.
- [18]FDA.BOTOX® Label(s) [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103000Orig1s5325Corrected1bl.pdf.
- [19]Wright E, Fetsko L. Botulinum toxin type A injections for pediatric spasticity: keeping our patients informed and practices safe[J]. J Pediatr Rehabil Med, 2021,14(2):199-211.

[收稿日期] 2024-03-20

本文引用格式: 吴文利,王基云,朱德军,等.基于FAERS数据库的A型肉毒毒素药品不良事件信号挖掘与分析[J].中国美容医学,2025,34(2):24-27.