

[中药监管科学]

基于 FAERS 数据库对三氧化二砷安全警戒信号挖掘与分析

陈抒鹏¹, 高 姚¹, 章美玲¹, 罗钧允¹, 刘 婕¹, 曾英坚^{2*}

(1. 江西中医药大学临床医学院, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院血液科, 江西 南昌 330006)

摘要: **目的** 利用 FAERS 数据库进行数据挖掘, 分析三氧化二砷相关不良事件的分布特征及相关风险因素。**方法** 提取 FAERS 数据库中 2004 年第 4 季度至 2024 年第 2 季度的三氧化二砷不良事件报告数据。采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信度传播神经网络、经验贝叶斯几何平均值分析方法, 识别与三氧化二砷相关的不良事件信号。进一步对年龄、性别、用药疗程等潜在风险因素进行单因素分析和 Logistic 回归分析。**结果** 共识别 880 份与三氧化二砷相关的不良事件报告, 发掘 54 种说明书未提及的新信号。相关不良事件主要集中在检查指标异常、呼吸系统、心血管系统、代谢系统等, 尤以心血管系统不良事件 (如 QT 间期延长、心包积液、室性期外收缩和射血分数降低) 发生率较高。服用疗程 90~179 d 是心血管系统不良事件的显著影响因素, 年龄 ≥ 65 岁患者的心血管不良事件发生率最高, 达 12.45%, 疗程 ≥ 90 d 的不良事件发生率亦增高 (14.78%)。**结论** 本研究揭示了三氧化二砷在多系统中的不良事件特征及其风险因素, 长期用药患者面临较高的心血管不良事件风险。建议对高风险人群进行更密集的监测和个体化的用药管理, 以提高三氧化二砷治疗的安全性, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 三氧化二砷; 不良事件; 心血管毒性; 安全性评估; 真实世界研究; FAERS 数据库

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)06-2131-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.06.057

三氧化二砷作为中药砒石的主要有效成分, 以其独特的药理作用在血液系统恶性肿瘤治疗领域占据了举足轻重的地位^[1]。砒石具有“以毒攻毒”的特性, 在《本草纲目》中描述为“砒乃大热大毒之药, 而砒霜之毒尤烈”。其性味辛酸、性热、剧毒, 归肺、肝经, 内服可用于平喘、止痢等, 外用则能去腐生肌、杀虫解毒, 应用历史可追溯至两千多年前。1970 年, 三氧化二砷溶液被发现对急性早幼粒细胞白血病具有显著疗效, 开启了三氧化二砷在血液肿瘤治疗领域的新篇章^[2]。1999 年, 三氧化二砷注射液获得美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 的批准, 正式用于治疗急性早幼粒细胞白血病, 标志着其在现代医学中的重要地位^[3]。2022 年, 《中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》明确了砒剂的治疗地位, 提出无论非高危或高危急性早幼粒细胞白血病均应将三氧化二砷用于一线治疗^[4]。然而, 砒剂的不良反应仍是临床实践中不可避免的挑战。

三氧化二砷的使用说明书中明确警示了其可能引发的严重不良反应, 包括急慢性中毒、肝损害、致癌风险等, 限制了临床对三氧化二砷治疗作用的选择。因此, 对三氧

化二砷的上市后不良事件数据进行深度挖掘显得尤为重要, 以识别潜在的风险因素, 为临床用药安全提供数据支撑。FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 是一个支持药物和生物制剂上市后监测的数据库, 记录了 FDA 收集的所有不良事件和用药错误信息^[5-6]。本研究基于 FAERS 数据, 运用多种信号量化技术从不同角度评估三氧化二砷的不良事件信号, 旨在探究其在真实世界应用中的安全性, 评估相关风险因素, 并为临床安全合理用药及上市后安全性评价提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从 FAERS 数据库中提取从 2004 年第 4 季度至 2024 年第 2 季度与三氧化二砷相关的不良事件数据, 导入 MySQL 15.0 软件并采用 Navicat Premium 15 软件进行处理^[7]。

1.2 数据提取和分析 采用 Medex_ UIMA 1.8.3 系统进行药品名称标准化, 使用统计分析系统和 MySQL15.0 软件进行预处理, 删除人口统计表中具有相同事件的重复报表。通过监管活动医学词典 (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 27.0 软件匹配与三氧化二砷相关的不良事件的首选术语以及相应的系统器官分类。收集经历三

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 国家自然科学基金 (82260914); 江西省自然科学基金面上项目 (20192BAB205100); 江西省中医药管理局中医优势病种培育项目 (赣财社指 [2023] 70 号); 江西中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (202410412256)

作者简介: 陈抒鹏 (1994—), 男, 博士生, 从事中医药防治血液疾病的临床与基础研究。Tel: 18173372425, E-mail: cspdoc2023@163.com

*通信作者: 曾英坚 (1975—), 男, 教授, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治血液疾病的临床与基础研究。Tel: 13431762390, E-mail: 13431762390@163.com

氧化二砷相关不良事件患者的临床特征，如年龄、性别、报告者、报告区域、报告时间、患者结局。数据的提取、处理、分析的流程图见图 1。

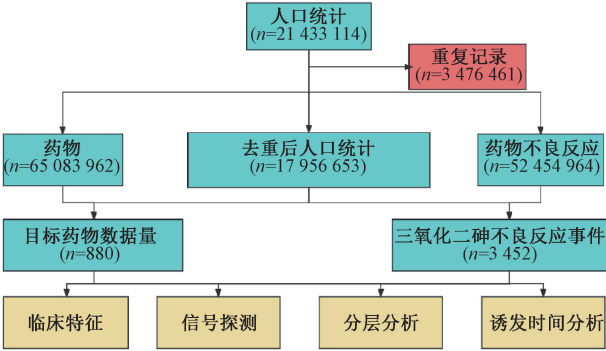


图 1 从 FAERS 数据库提取三氧化二砷不良事件及分析的流程图

1.3 数据挖掘算法 进行不成比例分析，通过 2×2 列联表比较暴露和非暴露人群中观察到的频率比率来评估药物和

不良事件之间的相关性，见表 1。同时采用 4 种不成比例方法检测药物不良事件信号，包括报告比值比（reporting odds ratio, ROR）^[8]、比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）^[9]、贝叶斯置信度传播神经网络（bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）^[10]、经验贝叶斯几何平均值（empirical bayes geometric mean, EBGm）技术^[11]。4 种算法的公式和临界阈值和算法，基于比例不平衡算法列表，具体公式见表 2。使用 R 软件进行统计分析，数值越高，表明目标药物与不良事件之间的关联越强。

表 1 比例失衡 2×2 列联表

药物	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

注：*a* 表示目标药物目标不良事件例数，*b* 表示目标药物其他不良事件例数，*c* 表示其他药物目标不良事件例数，*d* 表示其他药物其他不良事件例数。

表 2 ROR 法与 PRR 法公式及阈值

方法	计算公式	信号纳入标准
ROR	$ROR = ad/b/c$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	95% CI 下限>1, $N \geq 3$
PRR	$PRR = a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2]/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, N \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)(a+c)(a+b)$ $95\% \text{ CI} = E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	$IC025 > 0$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(EBGM) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$EBGM05 > 2$

注：*a* 表示目标药物目标不良事件例数，*b* 表示目标药物其他不良事件例数，*c* 表示其他药物目标不良事件例数，*d* 表示其他药物其他不良事件例数。

2 结果

2.1 三氧化二砷不良事件的基线信息 共收录 17 956 653 份不良事件报告。经过去重处理并排除无法评估的不良事件后，最终提取 880 份将三氧化二砷列为主要疑似药物的不良事件报告。其中，男性占比 46.8%，高于女性的 42.2%；年龄在 18 至 65 岁之间的患者占 42.7%。美国为报告最多的国家，占总报告的 16.3%。在 2004 年至 2010 年期间，不良事件报告数达到峰值，占总报告数的 57.8%，此后呈下降趋势。详见表 3。

2.2 基于系统器官类别水平的信号检测 与三氧化二砷相关的不良事件涉及 27 种系统器官分类，见图 2。其中，各类检查、呼吸、胸部和纵隔疾病、心脏疾病等 7 种系统器官分类是在 ROR 算法中具有显著差异，见表 4。各类检查、血液和淋巴系统疾病是在 4 种算法中均表现显著性。结果与药物标签中列出的常见不良反应对应的系统器官分类一致，表明数据具有高度可信度。

2.3 基于首选术语级别的信号检测 在 4 种算法中确定 112 个首选术语。出现频次前 50 位的首选术语见表 5。其中心电图 QT 间期延长、丙氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数降低等出现的频次较多。总共新增 54 个不良事件首选术

语信号，其中出现较多的是白细胞计数降低、胸腔积液、发热性中性粒细胞减少症等。

表 3 FAERS 数据库中与三氧化二砷相关的药物不良事件的基线信息

	特征	报告数量/份	占比/%
性别	事件数量	880	100.0
	男性	412	46.8
	女性	371	42.2
	缺失	97	11.0
年龄/岁	<18	30	3.4
	18~65	376	42.7
	65~85	256	29.1
	>85	13	1.5
	缺失	205	23.3
报告数的前 5 个国家	美国	143	16.3
	法国	48	5.5
	德国	11	1.3
	西班牙	5	0.6
	加拿大	3	0.3
报告年份	2004 年至 2010 年	509	57.8
	2011 年至 2017 年	238	27.0
	2018 年至 2024 年	133	15.1

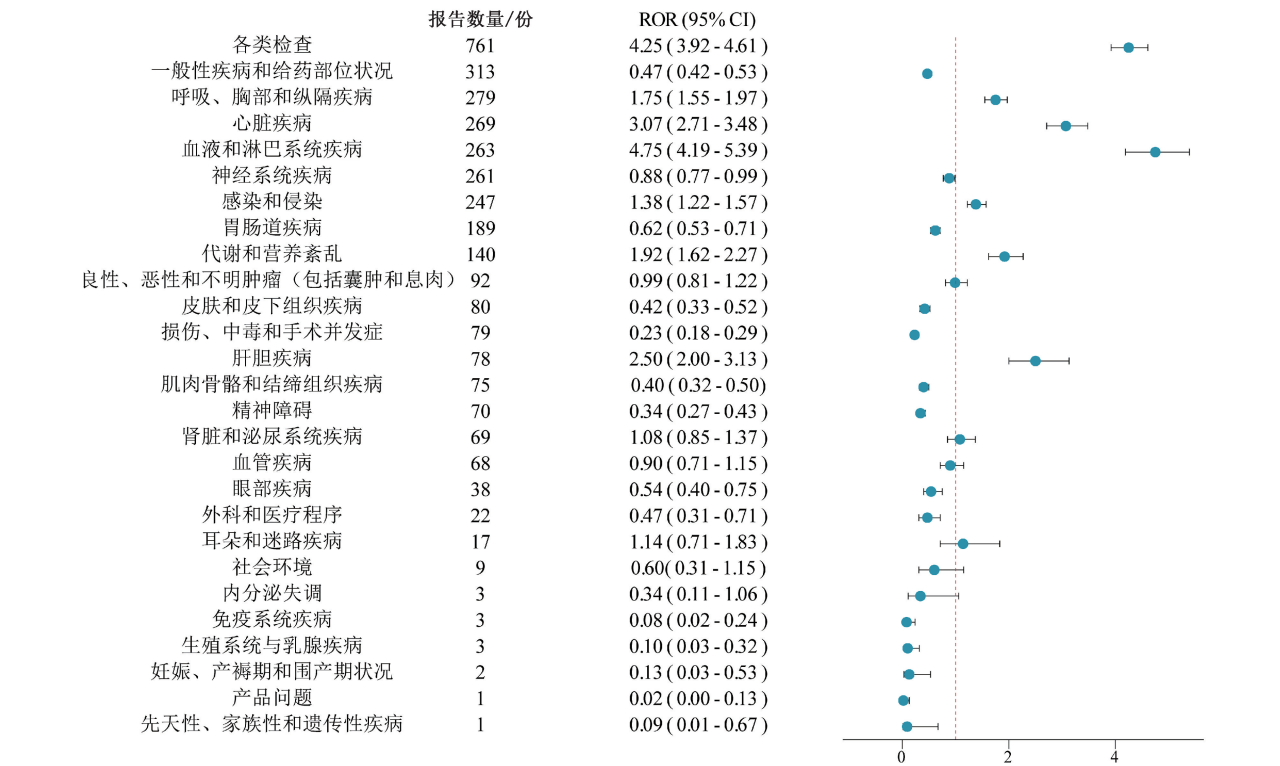


图 2 三氧化二砷系统器官分类水平不良事件森林图

表 4 FAERS 数据库中系统器官分类水平的三氧化二砷药物不良事件的信号强度

系统器官分类	报告数量/份	ROR (95% CI)	PRR(卡方值)	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)
各类检查	761	4. 25(3. 92–4. 61)	3. 54(1 476. 13)	3. 54(3. 31)	1. 82(0. 16)
呼吸、胸部和纵隔疾病	279	1. 75(1. 55–1. 97)	1. 69(81. 83)	1. 69(1. 52)	0. 75(–0. 91)
心脏疾病	269	3. 07(2. 71–3. 48)	2. 91(346. 11)	2. 91(2. 62)	1. 54(–0. 13)
血液和淋巴系统疾病	263	4. 75(4. 19–5. 39)	4. 47(720. 00)	4. 47(4. 02)	2. 16(0. 49)
感染和侵染	247	1. 38(1. 22–1. 57)	1. 36(24. 32)	1. 36(1. 22)	0. 44(–1. 23)
代谢和营养紊乱	140	1. 92(1. 62–2. 27)	1. 88(58. 87)	1. 88(1. 63)	0. 91(–0. 76)
肝胆疾病	78	2. 50(2. 00–3. 13)	2. 47(68. 60)	2. 47(2. 04)	1. 30(–0. 36)

注：ROR 为报告比值比，PRR 为比例报告比率，EBGM 为经验贝叶斯几何均值，EBGM05 为 EBGM 95% 置信区间的下限，IC 为信息组件，IC025 为 IC 95% 置信区间的下限，95% CI 为 95% 置信区间。

表 5 排名前 50 位的三氧化二砷药物不良事件首选术语信号

首选术语	报告数量/份	ROR(95% CI)	PRR(卡方值)	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)	是否新增
心电图 QT 间期延长	112	56. 98(47. 19–68. 81)	55. 16(5 938. 28)	54. 97(46. 94)	5. 78(4. 11)	否
丙氨酸氨基转移酶升高	65	18. 32(14. 33–23. 42)	17. 99(1 043. 05)	17. 97(14. 63)	4. 17(2. 50)	否
白细胞计数降低	55	8. 92(6. 84–11. 65)	8. 80(380. 58)	8. 79(7. 04)	3. 14(1. 47)	是
天门冬氨酸氨基转移酶升高	53	17. 18(13. 09–22. 53)	16. 93(794. 15)	16. 91(13. 47)	4. 08(2. 41)	否
胸腔积液	46	13. 08(9. 78–17. 50)	12. 92(505. 99)	12. 91(10. 12)	3. 69(2. 02)	是
发热性中性粒细胞减少症	44	12. 06(8. 96–16. 24)	11. 92(440. 27)	11. 91(9. 29)	3. 57(1. 91)	是
肝功能异常	40	19. 59(14. 34–26. 75)	19. 37(696. 38)	19. 35(14. 90)	4. 27(2. 61)	否
全血细胞减少症	40	12. 87(9. 42–17. 57)	12. 73(432. 31)	12. 72(9. 80)	3. 67(2. 00)	否
血红蛋白降低	35	5. 83(4. 18–8. 13)	5. 78(138. 52)	5. 78(4. 37)	2. 53(0. 86)	是
血小板计数降低	30	4. 91(3. 43–7. 03)	4. 88(92. 56)	4. 87(3. 61)	2. 29(0. 62)	是
中性粒细胞减少症	29	3. 81(2. 64–5. 48)	3. 78(59. 46)	3. 78(2. 78)	1. 92(0. 25)	是
γ-谷氨酰转移酶升高	28	21. 03(14. 49–30. 51)	20. 87(529. 05)	20. 84(15. 26)	4. 38(2. 71)	否
弥散性血管内凝血	26	31. 17(21. 18–45. 86)	30. 94(751. 97)	30. 88(22. 35)	4. 95(3. 28)	是
心包积液	26	20. 23(13. 75–29. 76)	20. 08(471. 04)	20. 06(14. 52)	4. 33(2. 66)	否
脓毒症	24	3. 74(2. 50–5. 59)	3. 72(47. 88)	3. 72(2. 66)	1. 90(0. 23)	是
疾病进展	24	3. 64(2. 43–5. 44)	3. 62(45. 58)	3. 62(2. 59)	1. 86(0. 19)	否
白细胞增多症	24	23. 44(15. 68–35. 03)	23. 28(511. 17)	23. 25(16. 61)	4. 54(2. 87)	否

续表

首选术语	报告数量/份	ROR(95%CI)	PRR(卡方值)	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)	是否新增
血碱性磷酸酶升高	22	14.70(9.67-22.36)	14.62(278.89)	14.60(10.28)	3.87(2.20)	否
血乳酸脱氢酶升高	20	20.6(13.27-31.98)	20.49(370.30)	20.46(14.16)	4.35(2.69)	是
低钾血症	20	7.69(4.95-11.93)	7.65(115.60)	7.64(5.29)	2.93(1.27)	否
周围神经病	19	3.69(2.35-5.79)	3.67(37.00)	3.67(2.52)	1.88(0.21)	否
室性心动过速	19	19.79(12.61-31.08)	19.69(336.73)	19.67(13.48)	4.30(2.63)	否
恶性肿瘤进展	19	3.39(2.16-5.33)	3.38(31.89)	3.38(2.32)	1.76(0.09)	否
高血糖症	18	8.55(5.38-13.58)	8.51(119.25)	8.50(5.77)	3.09(1.42)	否
呼吸衰竭	17	4.02(2.50-6.48)	4.01(38.44)	4.01(2.69)	2.00(0.34)	否
呼吸窘迫	16	10.04(6.14-16.40)	9.99(129.48)	9.99(6.62)	3.32(1.65)	否
缺氧	15	7.59(4.57-12.61)	7.57(85.48)	7.56(4.95)	2.92(1.25)	否
白细胞减少症	15	5.28(3.18-8.77)	5.26(51.80)	5.26(3.44)	2.4(0.73)	是
C反应蛋白升高	15	7.37(4.44-12.23)	7.34(82.13)	7.34(4.80)	2.87(1.21)	是
室性期外收缩	15	24.25(14.60-40.29)	24.15(332.39)	24.11(15.77)	4.59(2.92)	是
黏膜炎症	14	9.49(5.62-16.05)	9.46(105.89)	9.45(6.09)	3.24(1.57)	是
白细胞计数升高	13	5.71(3.31-9.85)	5.69(50.30)	5.69(3.61)	2.51(0.84)	否
肺水肿	13	4.99(2.89-8.60)	4.97(41.27)	4.97(3.15)	2.31(0.65)	否
带状疱疹	13	3.91(2.27-6.74)	3.90(28.07)	3.90(2.47)	1.96(0.30)	否
中性粒细胞计数降低	13	5.77(3.35-9.95)	5.75(51.04)	5.75(3.64)	2.52(0.86)	是
感染性休克	13	5.42(3.14-9.34)	5.40(46.65)	5.40(3.42)	2.43(0.77)	是
急性早幼粒细胞白血病	12	220.71(124.71-390.61)	219.94(2578.12)	216.82(134.48)	7.76(6.09)	否
分化综合征	12	390.13(219.75-692.59)	388.77(4525.55)	379.10(234.52)	8.57(6.89)	否
血钾降低	11	6.31(3.49-11.41)	6.29(48.98)	6.29(3.83)	2.65(0.99)	否
心脏呼吸骤停	10	4.01(2.15-7.46)	4.00(22.51)	4.00(2.38)	2.00(0.33)	否
高钙血症	10	14.13(7.59-26.29)	14.09(121.52)	14.08(8.37)	3.82(2.15)	否
大脑海出血	10	4.81(2.59-8.95)	4.80(30.08)	4.80(2.85)	2.26(0.60)	是
精神状态改变	10	6.19(3.33-11.52)	6.18(43.38)	6.17(3.67)	2.63(0.96)	否
射血分数降低	10	11.09(5.96-20.63)	11.06(91.45)	11.05(6.57)	3.47(1.80)	否
葡萄球菌感染	10	5.13(2.76-9.54)	5.11(33.11)	5.11(3.04)	2.35(0.69)	否
肺部疾病	10	3.67(1.97-6.82)	3.66(19.33)	3.66(2.18)	1.87(0.20)	否
肝脏毒性	9	7.29(3.79-14.03)	7.28(48.73)	7.27(4.21)	2.86(1.20)	否
红细胞压积降低	9	7.42(3.85-14.27)	7.40(49.80)	7.40(4.28)	2.89(1.22)	是
二尖瓣关闭不全	9	13.57(7.05-26.11)	13.54(104.42)	13.53(7.82)	3.76(2.09)	是
总蛋白降低	9	41.07(21.33-79.08)	40.97(350.01)	40.86(23.62)	5.35(3.69)	是

注：ROR 为报告比值比，PRR 为比例报告比率，EBGM 为经验贝叶斯几何均值，EBGM05 为 EBGM 95% 置信区间的下限，IC 为信息组件，IC025 为 IC 95% 置信区间的下限，95% CI 为 95% 置信区间。

2.4 安全信号的时间分析 三氧化二砷的不良事件出现的时间的中位数为 14 d，威布尔分布形状参数 $\beta<1$ ，95% CI<1，不良事件发生率随着时间的推移而下降（早期失败型曲线），见图 3。提示不良事件发生的风险随着时间的增加而减小，表明在治疗的早期更容易诱发不良事件。

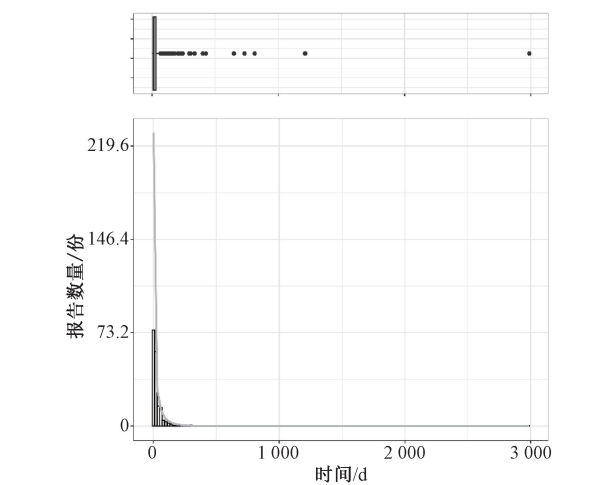


图 3 三氧化二砷不良事件诱发时间的密度图

2.5 心脏系统疾病的单因素及逻辑回归分析 单因素分析

显示，不同性别、年龄、疗程之间的心脏系统不良事件发生率无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 6。虽然疗程 90~179 d 组的不良事件发生率（3.89%）高于其他组，但无统计学意义（ $P>0.05$ ）。在 Logistic 回归分析中（表 7），体质量和年龄对心脏系统不良事件的发生未表现出显著影响（ $P>0.05$ ）。在服用疗程上，与疗程<7 d 组比较，疗程 90~179 d 组发生心脏系统不良事件的可能性显著增加（优势比 7.51，95% CI 1.24~45.28， $P=0.02$ ），提示疗程 90~179 d 可能是三氧化二砷的心脏疾病不良事件相关风险因素。

表 6 三氧化二砷对心脏系统疾病药物不良事件的单因素分析结果

项目		发生率/%	统计值	P 值
性别	男性	13.62	0.01	0.93
	女性	7.39		
年龄/岁	<18	0.78	1.67	0.45
	18~64	7.78		
	≥65	12.45		
疗程/d	≤7	1.56	8.04	0.09
	8~29	2.72		
	30~89	1.95		
	90~179	3.89		
	≥180	10.89		

表 7 三氧化二砷对心脏系统疾病药物不良事件的 Logistic 回归分析结果

变量	分组	<i>P</i> 值	优势比	95% CI
体质量/kg	<80(参考组)	0.57	—	—
	≥80	0.98	1.01	0.53–1.93
年龄/岁	<18(参考组)	0.48	—	—
	8~64	0.41	1.86	0.41–8.42
	≥65	0.24	2.44	0.53–11.04
疗程/d	≤7(参考组)	0.17	—	—
	8~29	0.08	4.81	0.81–28.59
	30~89	0.33	2.36	0.41–13.46
	90~179	0.02	7.51	1.24–45.28
	≥180	0.13	3.65	0.67–19.84

注：优势比表示某分组相对于参考组的风险比，95% CI 为 95% 置信区间。

3 讨论

本研究从 FAERS 数据库中提取药物不良事件数据，并采用 4 种不成比例的方法挖掘和分析与三氧化二砷相关药物不良事件相关的信号。ROR 的优点是可以纠正某些事件报告数量少所造成的偏差。PRR 的优势在于与 ROR 相比具有更高的特异性。BCPNN 擅长集成多源数据和执行交叉验证。MGPS 的优势在于能够检测来自罕见事件的信号。结果显示，男性不良事件发生率高于女性，42.7% 患者年龄在 18 至 65 岁，报告最多的国家是美国，2004 年至 2010 年期间的报告次数最多。药物不良事件信号主要集中在呼吸、胸部和纵隔疾病、心脏疾病等系统，与三氧化二砷使用说明中的概述基本一致，证实研究方法有效可靠。

3.1 三氧化二砷系统器官分类水平不良事件分析 三氧化二砷相关不良事件共涉及 7 个系统器官分类信号，主要集中在各类检查指标异常、呼吸系统疾病、胸部及纵隔疾病、心脏疾病、血液和淋巴系统疾病、感染、代谢和营养紊乱及肝胆疾病。这些不良事件的发生可能与三氧化二砷的多靶点药理作用和广泛毒理效应密切相关。

从药理角度看，三氧化二砷通过诱导凋亡、抑制增殖等作用发挥其抗肿瘤作用，尤其在急性早幼粒细胞白血病中取得显著疗效^[12]。然而，这些非选择性作用机制同样可能对正常细胞产生损伤，尤其在造血系统、肝脏、心脏和代谢活跃组织中更易发生不良反应^[1]。三氧化二砷在抑制骨髓造血干细胞及祖细胞的增殖的同时会引起白细胞、红细胞、血小板减少，导致免疫功能下降及感染风险增加^[13]；且这个过程诱导的氧化应激和促炎反应可能会加剧三氧化二砷对心脏、呼吸系统及肝胆系统的毒性，进而引发心律失常、肺损伤和肝损伤等不良事件^[14]。

在临床应用中，这些多系统不良事件需引起高度重视。为减少其发生风险，建议在治疗期间进行全面密集的监测，包括血常规、电解质、心电图、肝功能检查等。此外，针对血液学不良事件，可联合造血支持药物如粒细胞集落刺激因子以缓解白细胞减少，或采用低剂量、分次给药策略减轻骨髓抑制。对于心脏毒性，建议合理补充钙、钾等电解质，并可联合使用抗氧化剂或心脏保护药物以降低心脏

不良事件的风险^[15]。针对肝功能异常者，肝保护药物如水飞蓟素或姜黄提取物联合应用可能有助于降低肝损伤风险。

总之，三氧化二砷在抗急性早幼粒细胞白血病治疗中发挥重要作用，但其广泛的系统性不良事件也为临床带来严峻挑战。通过精准监测和合理的支持性治疗，可在提高疗效的同时减轻不良反应，为患者提供更安全的治疗方案。

3.2 三氧化二砷的新不良事件 三氧化二砷可能导致白细胞计数、血红蛋白、血小板计数降低和低钙血症等不良事件。这些不良事件的发生机制可能与三氧化二砷对造血系统和电解质代谢的多重影响有关。一方面，三氧化二砷通过激活 p53 信号通路和升高 Bax 等凋亡相关因子水平，从而促进白细胞前体细胞、红细胞前体细胞、巨核细胞的凋亡^[16]。另一方面，三氧化二砷可能通过影响 MAPK 和 NF-κB 等信号通路进一步干扰细胞增殖，并通过诱导氧化应激和促炎性反应，破坏骨髓微环境的稳态，最终导致白细胞、血红蛋白、血小板计数的降低^[17-18]。低钙血症的发生可能与三氧化二砷对电解质平衡的干扰有关。三氧化二砷通过氧化应激反应产生大量自由基，进而影响钙离子的代谢，或直接损伤肾小管功能，从而导致钙的排泄增加或再吸收减少，进而引发低钙血症^[19]。

在临床应用中，三氧化二砷的骨髓抑制作用和电解质紊乱值得高度关注。为减少不良事件的发生风险，应密切监测患者的血常规及电解质水平，并在出现白细胞、血红蛋白或血小板显著下降时及时调整治疗方案。针对低钙血症，建议在治疗期间定期监测血钙水平，并在必要时予以钙剂或维生素 D 补充以维持钙平衡^[20]。

3.3 三氧化二砷的心脏系统疾病事件分析 三氧化二砷的心脏系统不良事件主要表现为 QT 间期延长、心包积液、室性期外收缩、射血分数降低、二尖瓣关闭不全等。单因素分析结果表明，年龄和用药疗程会影响不良事件的发生率，其中年龄≥65 岁患者的心脏系统不良事件发生率最高，达 12.45%，疗程≥90 d 的不良事件发生率亦明显升高（14.78%）。进一步的 Logistic 回归分析显示，疗程 90~179 d 可能是三氧化二砷的不良事件相关风险因素。

三氧化二砷的心脏毒性可能与其多重作用机制有关。首先，三氧化二砷通过抑制钾离子通道来延长 QT 间期，增加室性期外收缩和尖端扭转性心律失常的风险^[21]。其次，三氧化二砷诱导的氧化应激和炎性反应可能损伤心肌细胞，导致心肌收缩力下降，从而引发射血分数降低、心包积液、二尖瓣关闭不全。此外，年龄和疗程的影响不可忽视。年长患者由于心肌老化和代谢减慢，药物毒性更易累积；而长期用药则可能进一步增加累积毒性风险。

在临床管理中，针对三氧化二砷的心脏不良事件，建议采取干预措施。首先，应在治疗前和治疗期间密切监测 QT 间期及心功能指标，特别是对于高龄患者及联合用药者。其次，对于疗程超过 90 d 的患者可采用分阶段疗程评估以减少累积性心脏毒性。联合使用抗氧化剂或电解质补充如钾、镁等，也可能有助于缓解 QT 延长及心律失常风

险^[15]。个体化剂量调整尤为重要，对于老年患者可考虑起始低剂量并逐步增量的方案，而对于年龄较小的患者，药物不良事件风险较低，可酌情使用更具攻击性的剂量方案。

综上所述，本研究揭示了三氧化二砷引起的心脏不良事件的发生特点及其相关风险因素。通过密切监测和合理的干预措施，尤其是个体化的疗程管理，有望在提高治疗效果的同时减少心脏不良反应的发生，为患者提供更安全的治疗方案。

4 结语

本研究基于 FAERS 数据库对三氧化二砷相关不良事件进行了系统分析，结果表明，三氧化二砷的不良事件主要集中在心血管、呼吸、代谢及血液系统等多个系统器官分类层面，其中 QT 间期延长、心包积液、室性期外收缩等心血管不良事件尤为显著。通过单因素分析和 Logistic 回归分析发现，服用疗程是心血管不良事件的主要影响因素，尤其是在服用疗程为 90~179 d 的患者中，心血管不良事件的发生率升高。然而，本研究存在一定局限性。FAERS 数据库为自发报告系统，可能存在报告不足、信息缺失及选择性偏倚的问题，这在一定程度上限制了数据的全面性和研究结果的外推性。此外，部分分组的样本量较少，可能导致统计效能降低，并使部分结果的置信区间较宽，提示风险估计的不稳定性。因此，未来研究应进一步扩大样本量，结合多中心数据和长期随访研究，验证当前发现并完善对相关风险因素的评估。基于上述分析结果，建议在临床实践中，应对高风险人群进行密切监测，并通过个体化药物管理策略减少不良事件的发生，从而最大限度地保障患者的用药安全。本研究结果为优化三氧化二砷的安全性管理提供了可靠的数据支持，同时也为未来临床安全用药实践提供了重要参考依据。

参考文献：

[1] Yang Y C, Li Y Y, Li R, *et al.* Research progress on arsenic, arsenic-containing medicinal materials, and arsenic-containing preparations: clinical application, pharmacological effects, and toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338725.

[2] Jiang Y N, Shen X Y, Zhi F N, *et al.* An overview of arsenic trioxide-involved combined treatment algorithms for leukemia: basic concepts and clinical implications[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 266.

[3] Kantarjian H M, Kadia T M, Dinardo C D, *et al.* Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach[J]. *Cancer*, 2021, 127(8): 1186-1207.

[4] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 中国儿童急性早幼粒细胞白血血病诊疗指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(2): 81-88.

[5] Park T, Hwang M. Safety of cardiovascular disease drugs approved between 2014 and 2021 in the US: a pharmacovigilance analysis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2024, 22(6): 273-283.

[6] Zhou Z Y, Hultgren K E. Complementing the US food and drug administration adverse event reporting system with adverse drug

reaction reporting from social media: Comparative analysis[J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2020, 6(3): e19266.

[7] Brown E G. Using MedDRA: implications for risk management[J]. *Drug Saf*, 2004, 27(8): 591-602.

[8] Rothman K J, Lanes S, Sacks S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.

[9] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.

[10] Bate A, Lindquist M, Edwards I R, *et al.* A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.

[11] Fan Y H, Wu T, Xu P Y, *et al.* Neratinib safety evaluation: real-world adverse event analysis from the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1425171.

[12] Hrgovic I, Zöller E, Doll M, *et al.* Arsenic trioxide decreases lymphangiogenesis by inducing apoptotic pathways and inhibition of important endothelial cell receptors[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 46(1): 67-80.

[13] Chen P, Zhan W W, Wang B, *et al.* Homoharringtonine potentiates the antileukemic activity of arsenic trioxide against acute myeloid leukemia cells[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2): 114-123.

[14] Li M Y, Liu P P, Xue Y C, *et al.* Tannic acid attenuates hepatic oxidative stress, apoptosis and inflammation by activating the Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway in arsenic trioxide-toxicated rats[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 2306-2316.

[15] Wang J, Liu Y M, Hu J, *et al.* Potential of natural products in combination with arsenic trioxide: Investigating cardioprotective effects and mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114464.

[16] Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, *et al.* Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial[J]. *Leukemia*, 2020, 34 (3): 914-918.

[17] Paul N P, Galván A E, Yoshinaga-Sakurai K, *et al.* Arsenic in medicine: past, present and future[J]. *Biomaterials*, 2023, 36(2): 283-301.

[18] Živančević K, Živanović J, Baralić K, *et al.* Integrative investigation of hematotoxic effects induced by low doses of lead, cadmium, mercury and arsenic mixture: *In vivo* and *in silico* approach[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 930: 172608.

[19] Siddiqui M H, Alamri S, Nasir K M, *et al.* Melatonin and calcium function synergistically to promote the resilience through ROS metabolism under arsenic-induced stress[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 398: 122882.

[20] Ahmed A, Saleem M A, Saeed F, *et al.* A comprehensive review on the impact of calcium and vitamin D insufficiency and allied metabolic disorders in females[J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(9): 5004-5027.

[21] Cubeddu L X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2009, 5(3): 166-176.