

高剂量阿莫西林相关肾脏不良事件风险：基于FAERS的真实世界药物警戒研究

陈蕾蕾¹, 张天一², 翟文静³, 李金蕊¹, 丁月盈¹, 高辛⁴, 王刚石⁵, 王冠军⁶, 辛海莉^{1*}

¹解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; ²解放军总医院医学创新研究部, 北京 100853; ³解放军总医院京东医疗区, 北京 101199; ⁴蚌埠医科大学药学院, 安徽蚌埠 233004; ⁵解放军总医院第二医学中心消化内科, 北京 100853; ⁶解放军总医院第四医学中心骨科, 北京 100091

[中图分类号] R978.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.1027

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 陈蕾蕾, 张天一, 翟文静, 等. 高剂量阿莫西林相关肾脏不良事件风险: 基于FAERS的真实世界药物警戒研究[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(1): 56-64.

[收稿日期] 2025-06-19 [录用日期] 2025-08-06 [上线日期] 2025-10-27

[摘要] **目的** 在真实世界环境下系统分析阿莫西林相关肾脏不良事件(ARRAEs), 并评估其潜在的危险因素, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)库2004年第1季度—2024年第3季度的不良事件报告。采用报告比值比(ROR)、比例报告比值比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN)与多项伽马泊松分布缩减法(MGPS)量化阿莫西林相关不良事件信号。进一步分析其肾脏相关不良事件的时间趋势, 并通过单因素及多因素logistic回归分析ARRAEs的独立危险因素, 最后依据给药途径进行亚组分析。**结果** 共收集18 278 243份不良事件报告, 其中38 738份与阿莫西林相关, 涉及130 879例不良事件。结果显示, 有3个系统器官分类(SOC)和562个首选术语(PT)同时符合4种信号检测标准。14个肾脏PT与阿莫西林相关, 涉及1927例患者。趋势分析显示, 2018年以来ARRAEs报告量明显增多, 并于2018—2023年保持在高位。多因素回归分析结果显示, 高龄、高体重、静脉给药、较长疗程及日剂量>3000 mg是ARRAEs的独立危险因素。其中, 日剂量>3000 mg发生肾脏不良事件的风险明显增高(OR=6.514, 95%CI 4.232~10.024, P<0.001)。亚组分析显示, 无论口服还是静脉注射给药, 日剂量>3000 mg均为ARRAEs的独立危险因素。**结论** 建议对存在高龄、高体重、静脉给药、较长疗程及日剂量>3000等危险因素的人群实施严密的监测与针对性干预措施, 以降低ARRAEs的发生风险。

[关键词] 阿莫西林; 高剂量疗法; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 阿莫西林相关肾脏不良事件; 真实世界分析

Risk of amoxicillin-related renal adverse events in high-dose therapy: a real-world pharmacovigilance study based on FAERS

Chen Lei-Lei¹, Zhang Tian-Yi², Zhai Wen-Jing³, Li Jin-Rui¹, Ding Yue-Ying¹, Gao Xin⁴, Wang Gang-Shi⁵, Wang Guan-Jun⁶, Xin Hai-Li^{1*}

¹Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, ²Department of Medical Innovation and Research, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

³Jingdong Medical Area of Chinese PLA General Hospital, Beijing 101199, China

⁴School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233004, China

⁵Department of Gastroenterology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

⁶Department of Orthopedics, the Fourth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

*Corresponding author. Xin Hai-Li, E-mail: xiaoa63@163.com; Wang Guan-Jun, E-mail: doctorwgj@163.com; Wang Gang-Shi, E-mail: wanggangshi@hotmail.com

[作者简介] 陈蕾蕾, 硕士研究生, 主要从事临床药学方面的研究

[通信作者] 辛海莉, E-mail: xiaoa63@163.com; 王冠军, E-mail: doctorwgj@163.com; 王刚石, E-mail: wanggangshi@hotmail.com

[Abstract] Objective To systematically analyze amoxicillin-related renal adverse events (ARRAEs) in a real-world setting, evaluate potential risk factors, and provide reference for safe clinical medication. **Methods** We extracted adverse event reports from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database, covering the first quarter (Q_1) of 2004 to the third quarter (Q_3) of 2024. The reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) were used to quantify amoxicillin-related adverse event signals. Moreover, temporal trends in ARRAEs were examined. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify independent risk factors for ARRAEs. Finally, subgroup analyses were performed based on the route of amoxicillin administration. **Results** A total of 18 278 243 adverse event reports were collected, of which 38 738 were related to amoxicillin, involving 130 879 reported adverse events. Among these, 3 significantly disproportionate system organ classes (SOCs) and 562 preferred terms (PTs) met the criteria for all 4 algorithms. Additionally, 14 significantly disproportionate renal PTs were associated with amoxicillin, involving 1927 patients with ARRAEs. Trend analysis revealed that the number of ARRAE reports increased significantly since 2018 and remained at a high level from 2018 to 2023. Multivariable analysis indicated that advanced age, high body weight, intravenous administration, prolonged treatment course, and daily dosage >3000 mg were significant independent risk factors for ARRAEs. Notably, the risk of ARRAEs was significantly elevated when the daily dose of amoxicillin was >3000 mg ($OR=6.514$, $95\%CI\ 4.232-10.024$, $P<0.001$). Furthermore, the results of subgroup analyses indicated that a daily dose >3000 mg was an independent risk factor for ARRAEs in both oral and intravenous users. **Conclusions** Close monitoring and targeted interventions are recommended for populations with risk factors including advanced age, high body weight, intravenous administration, prolonged treatment course, and daily dose >3000 mg, in order to reduce the risk of ARRAEs.

[Key words] amoxicillin; high-dose therapy; U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); amoxicillin-related renal adverse events; real-world analysis

阿莫西林作为临床应用最广泛的抗生素之一，在感染性疾病的治疗中具有重要地位^[1-2]。该药可单独使用或与β-内酰胺酶抑制剂克拉维酸联合使用，广泛用于治疗呼吸道、尿路、耳鼻喉、皮肤和软组织感染及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染^[3-6]。近年来，阿莫西林与肾脏不良事件的关联受到关注^[7-8]，其安全性特征尤其是肾脏安全性证据亟待完善^[9-14]。为探讨真实世界阿莫西林的肾脏相关安全性及其独立危险因素，本研究基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库^[15-17]，深度挖掘阿莫西林的不良事件信号，重点研究肾脏相关不良事件，并识别其潜在的风险因素，旨在为临床安全用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究提取FAERS数据库2004年第1季度—2024年第3季度的美国信息交换标准代码(American standard code for information interchange, ASCII)数据包，其中包括人口统计学信息、药物信息、适应证、治疗结局、不良事件、报告来源，以及报告药物的治疗开始日期和结束日期^[18]。

1.2 数据清洗 根据FAERS数据库官网推荐的方法对报告进行重复数据删除^[19]。

1.3 不良事件分类 使用《监管活动医学词典》(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 26.1版本中的系统器官分类(system organ class, SOC)

和首选术语(preferred term, PT)对药物不良事件进行分类和描述^[20]。

1.4 筛选阿莫西林相关不良事件人群 在DRUG文件中，药物类型包括首要可疑药物(primarily suspected, PS)、次要可疑药物(secondary suspect drug, SS)、伴随药物(concomitant, C)和相互作用药物(interacting, I)。根据药品名称进行检索，并将报告怀疑程度限定为“首要怀疑”。以单药阿莫西林为首要可疑药物的不良反应报告人群被纳入研究，共得到18 278 243份患者报告，其中，38 738份与阿莫西林相关，不良事件为130 879例次(图1)。

1.5 阿莫西林相关不良事件的信号检测及阿莫西林相关肾脏不良事件(amoxicillin-related renal adverse events, ARRAEs)人群筛选 本研究采用比例失衡法中的4种统计学算法来识别阿莫西林相关不良事件的潜在信号^[21]。具体包括报告比值比(reporting odds ratio, ROR)^[22]、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)^[23]、贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)^[24]和多项式伽马泊松分布缩减法(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)^[22](附表1)。其中，ROR值及95%CI、PRR值及 χ^2 、信息系数(information component, IC)值及95%CI、经验贝叶斯几何平均数(Empirical Bayesian Geometric Mean, EBGM)值及95%CI代表4种算法的信号强度，信号数值越大表示信号越强，提示阿莫西林与相应不良事件的统计学关联越强。同时符合这4种算法阈值标准的不良事

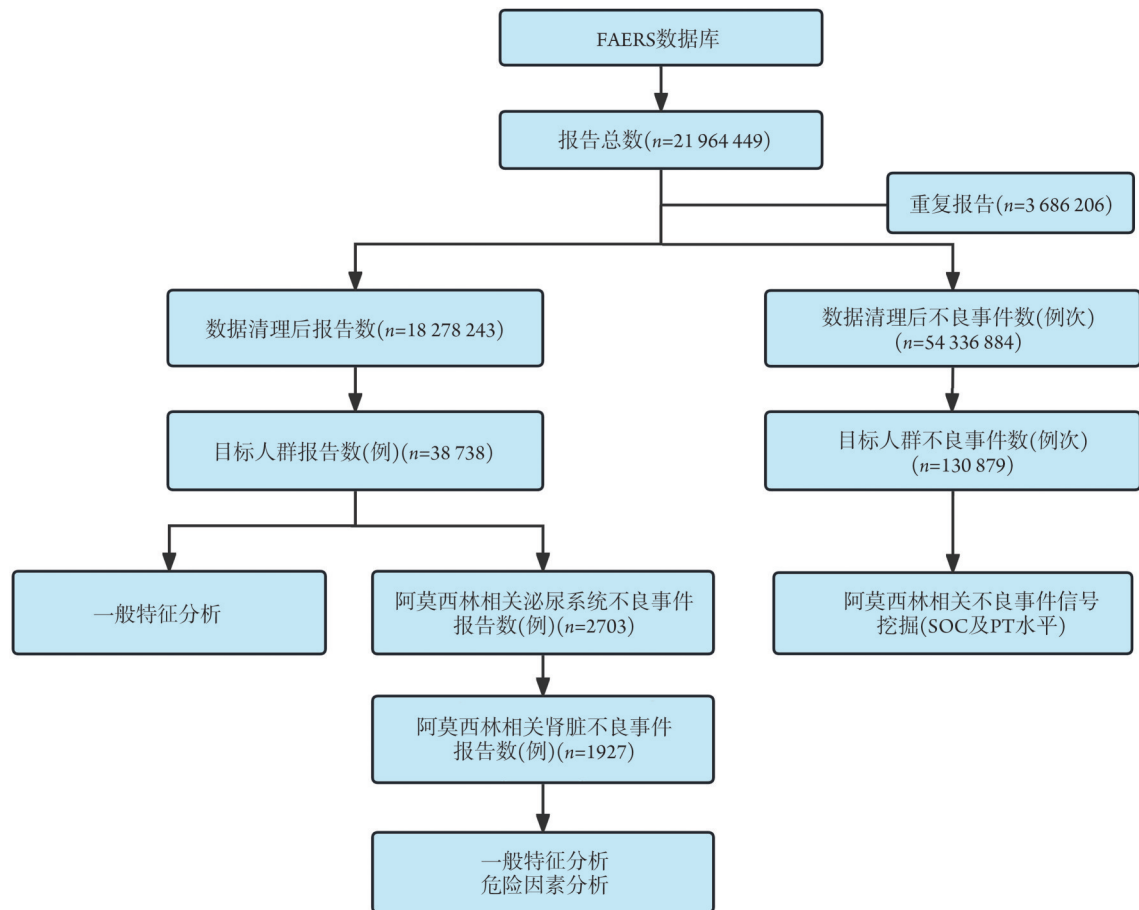


图1 研究流程图

Fig.1 Flowchart of the study

FAERS. 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; SOC. 系统器官分类; PT. 首选术语

件被定义为阳性信号^[25]。所有数据处理和统计分析基于FDA官网推荐的FAERS数据库挖掘工具SAS9.4完成^[26]。针对所有阳性PT,提取其中阳性的肾脏PT信号进行进一步统计分析。

1.6 统计学处理 采用SPSS和Excel 2021进行数据处理和统计分析,使用GraphPad Prism 8绘制图表。计量资料正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素logistic回归分析进行危险因素评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿莫西林相关不良事件患者的一般特征 主要报告国家为美国(23.81%),其次是法国(19.86%)。大多数不良事件发生于2019年(9.87%)、2018年(9.54%)、2020年(8.08%)、2023年(7.91%)和2022年(6.49%)。严重病例占绝大多数,为84.02%。

2.2 阿莫西林相关不良事件信号挖掘结果 130 879

例次阿莫西林相关不良事件经信号筛选,发现其与27个SOC有关(表1)。符合4项算法标准的SOC为“皮肤及皮下组织疾病”“免疫系统疾病”和“肝胆系统疾病”。“胃肠系统疾病”“呼吸系统、胸及纵隔疾病”“肾脏及泌尿系统疾病”“血液及淋巴系统疾病”“妊娠期、产褥期及围产期疾病”以及“耳及迷路类疾病”符合2项算法标准。此外,共筛选出562个同时符合4种算法标准的PT。表2显示了报告数排名前30位的PT,结果发现,阿莫西林增加了“急性肾损伤”的风险($ROR=2.76$, $95\%CI 2.60\sim 2.93$)。

2.3 ARRAEs患者的特征 包括“无尿”“结晶尿”“少尿”“血尿”“结晶性肾病”“过敏性肾炎”“急性肾损伤”“急性肾小球肾炎”“肾小管间质性肾炎”“胆红素尿”“白细胞尿”“尿色异常”“肾小管间质性肾炎和葡萄膜炎综合征”和“肾小管疾病”共14种PT与ARRAEs相关,报告总数为1927例。ARRAEs报告数量从2018年开始增加,并于2018—2023年保持在高位(图2A);有52.3%(1007/1927)的患者年龄>65岁(图2B);就报告国家而言,法国报告病例数最多(41.7%, 803/1927),与文献报道一致(图2C)。从患

表1 FAERS数据库中在SOC水平的信号强度较高的阿莫西林相关不良事件

Tab.1 Amoxicillin-related adverse events of high signal strength at the SOC level in FAERS database

SOC	例次	ROR(95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC025)	EBGM(EBGM05)
皮肤及皮下组织疾病	23 863	3.95(3.89~4.00)*	3.41(42 597.33)*	1.76(1.74)*	3.39(3.34)*
胃肠系统疾病	16 563	1.56(1.54~1.59)*	1.49(2900.99)	0.57(0.55)*	1.49(1.46)
全身性疾病及给药部位各种反应	15 910	0.65(0.64~0.67)	0.70(2542.35)	-0.52(-0.54)	0.70(0.69)
各类检查	8177	1.02(0.99~1.04)	1.02(2.21)	0.02(-0.01)	1.02(0.99)
免疫系统疾病	7839	5.80(5.66~5.93)*	5.51(28 866.05)*	2.45(2.41)*	5.45(5.33)*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7659	1.26(1.23~1.29)*	1.24(385.18)	0.31(0.28)*	1.24(1.22)
各类神经系统疾病	6828	0.59(0.58~0.61)	0.61(1824.00)	-0.71(-0.74)	0.61(0.60)
肝胆系统疾病	6282	5.50(5.36~5.65)*	5.29(21 761.07)*	2.39(2.35)*	5.23(5.10)*
感染及侵染类疾病	6198	0.90(0.88~0.92)	0.90(65.68)	-0.14(-0.18)	0.90(0.88)
各类损伤、中毒及手术并发症	5181	0.36(0.35~0.37)	0.38(5751.63)	-1.38(-1.42)	0.38(0.37)
肾脏及泌尿系统疾病	3691	1.49(1.45~1.54)*	1.48(582.59)	0.56(0.51)*	1.48(1.43)
精神病类	3611	0.47(0.46~0.49)	0.49(2060.20)	-1.03(-1.08)	0.49(0.47)
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病	3047	0.44(0.42~0.45)	0.45(2171.24)	-1.15(-1.21)	0.45(0.43)
血液及淋巴系统疾病	3040	1.39(1.34~1.44)*	1.38(321.35)	0.46(0.41)*	1.38(1.33)
血管与淋巴管类疾病	2715	0.97(0.93~1.01)	0.97(2.41)	-0.04(-0.10)	0.97(0.93)
心脏器官疾病	2386	0.68(0.66~0.71)	0.69(341.24)	-0.53(-0.59)	0.69(0.66)
代谢及营养类疾病	2016	0.70(0.67~0.74)	0.71(245.44)	-0.49(-0.56)	0.71(0.68)
眼器官疾病	1850	0.71(0.67~0.74)	0.71(223.77)	-0.49(-0.56)	0.71(0.68)
妊娠期、产褥期及围产期状况	830	1.48(1.38~1.58)*	1.47(126.55)	0.56(0.46)*	1.47(1.37)
产品问题	802	0.38(0.35~0.40)	0.38(826.39)	-1.40(-1.50)	0.38(0.35)
耳及迷路类疾病	623	1.10(1.01~1.19)*	1.10(5.21)	0.13(0.02)*	1.10(1.01)
生殖系统及乳腺疾病	605	0.52(0.48~0.56)	0.52(274.62)	-0.95(-1.07)	0.52(0.48)
各种手术及医疗操作	386	0.22(0.20~0.24)	0.22(1087.97)	-2.19(-2.33)	0.22(0.20)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	273	0.08(0.07~0.09)	0.08(3012.45)	-3.66(-3.83)	0.08(0.07)
各种先天性家族性遗传性疾病	269	0.68(0.60~0.77)	0.68(40.71)	-0.56(-0.73)	0.68(0.60)
社会环境	161	0.26(0.23~0.31)	0.26(330.99)	-1.92(-2.14)	0.26(0.23)
内分泌系统疾病	74	0.22(0.18~0.28)	0.22(201.53)	-2.17(-2.48)	0.22(0.18)

*示算法中具有统计学意义的信号。FAERS. 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; SOC. 系统器官分类(SOC为MedDRA标准术语, 基于人体解剖学、生理学、病因学或目的进行分类, 故包含“产品问题”“社会环境”等非生理学类别)。ROR. 报告比值比; CI. 置信区间; PRR. 比例报告比值比; IC. 信息系数; IC025. IC的95%CI下限; EBGM. 经验贝叶斯几何平均数; EBGM05. EBGM的95%CI下限

者结局看, 严重病例(包括死亡、危及生命、住院、残疾及其他严重后果)占比达96.1%(1852/1927), 有1368例患者需要住院治疗(图2D)。从用药适应证看, 心内膜炎是最多见的适应证(5.0%), 其次是泌尿道感染(3.2%)、感染(3.2%)、肺部感染(3.1%)和支气管炎(2.8%)(图2E)。

非肾脏不良事件组与肾脏不良事件组在性别、年龄、体重、给药途径、日剂量及给药疗程等方面存在明显差异($P<0.001$), 而两组在合并用药方面无显著差异($P=0.673$, 表3)。

2.4 ARRAEs的危险因素 将表3中的患者因素(年龄、性别、体重)和药物因素(给药途径、日剂量、给药疗程)纳入ARRAEs危险因素的单因素和多因素logistic回归分析。结果显示, 年龄、体重、静脉注

射、给药疗程及日剂量 >3000 mg是ARRAEs的独立危险因素。其中, 阿莫西林日剂量 >3000 mg($OR=6.514$, $95\%CI$ 4.232~10.024, $P<0.001$)发生ARRAEs的风险是日剂量 ≤ 3000 mg的6倍多(表4)。按给药途径分组, 并校正年龄、性别、体重和给药疗程, 结果显示, 在口服给药人群和静脉注射给药人群中, 阿莫西林日剂量 >3000 mg均为ARRAEs的独立危险因素($OR=6.885$, $95\%CI$ 4.066~11.656, $P<0.001$; $OR=5.908$, $95\%CI$ 2.694~12.958, $P<0.001$)。

3 讨论

阿莫西林作为一种使用广泛的 β -内酰胺类抗生素, 其整体安全性虽已得到普遍认可^[27], 但针对特定器官系统的、基于大规模真实世界数据的深入安

表2 PT水平上信号强度较高的阿莫西林相关不良事件

Tab.2 Amoxicillin-related adverse events of higher signal strength at the PT level

PT	例次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	IC(1C025)	EBGM(EBGM05)
瘙痒	3607	4.69(4.53~4.84)	4.58(10 059.7)	2.18(2.13)	4.55(4.40)
皮疹	3591	3.88(3.76~4.02)	3.80(7410.60)	1.92(1.87)	3.78(3.66)
腹泻	2799	2.12(2.04~2.20)	2.10(1613.04)	1.06(1.01)	2.09(2.01)
药物性超敏反应	2526	6.19(5.95~6.44)	6.09(10 630.0)	2.59(2.53)	6.02(5.78)
荨麻疹	2506	7.57(7.27~7.88)	7.44(13 763.3)	2.87(2.81)	7.33(7.04)
红斑	2111	4.80(4.60~5.01)	4.74(6181.18)	2.23(2.17)	4.70(4.50)
呕吐	2059	2.12(2.03~2.21)	2.10(1188.98)	1.07(1.00)	2.09(2.00)
发热	1838	2.52(2.41~2.64)	2.50(1650.96)	1.32(1.25)	2.49(2.38)
超敏反应	1561	4.06(3.86~4.27)	4.03(3527.19)	2.00(1.92)	4.00(3.80)
过敏性休克	1256	25.48(24.06~26.98)	25.24(27 573.5)	4.58(4.47)	23.85(22.52)
速发严重过敏反应	1232	11.47(10.84~12.15)	11.38(11 356.8)	3.47(3.38)	11.10(10.48)
急性肾损伤	1144	2.76(2.60~2.93)	2.75(1265.56)	1.45(1.36)	2.73(2.58)
血管性水肿	1133	11.78(11.10~12.50)	11.69(10 777.5)	3.51(3.41)	11.39(10.74)
斑丘疹	1040	24.00(22.54~25.56)	23.82(21 507.4)	4.50(4.38)	22.58(21.21)
药物诱导的肝损伤	997	18.26(17.13~19.46)	18.13(15 465.1)	4.12(4.00)	17.41(16.34)
低血压	952	2.24(2.10~2.39)	2.23(647.86)	1.16(1.06)	2.23(2.09)
药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	901	15.92(14.89~17.02)	15.82(12 053.6)	3.93(3.81)	15.27(14.29)
黄疸	823	14.35(13.38~15.39)	14.27(9819.12)	3.79(3.66)	13.82(12.89)
面部水肿	687	19.51(18.07~21.07)	19.41(11 464.1)	4.22(4.07)	18.59(17.22)
瘙痒性皮炎	615	5.61(5.18~6.08)	5.59(2287.80)	2.47(2.34)	5.53(5.10)
红色皮疹	553	6.18(5.69~6.73)	6.16(2358.35)	2.61(2.47)	6.09(5.60)
面肿	529	3.86(3.54~4.20)	3.85(1105.79)	1.93(1.80)	3.82(3.51)
胆汁淤积	516	13.31(12.19~14.53)	13.26(5670.54)	3.69(3.53)	12.88(11.80)
唇部肿胀	499	7.18(6.57~7.85)	7.16(2599.06)	2.82(2.67)	7.05(6.45)
孕产妇在妊娠过程中的暴露	493	2.91(2.66~3.18)	2.90(611.80)	1.53(1.40)	2.89(2.64)
丙氨酸氨基转移酶升高	460	3.49(3.19~3.83)	3.48(808.87)	1.79(1.65)	3.46(3.16)
中毒性皮炎	457	22.35(20.34~24.56)	22.27(8812.84)	4.41(4.20)	21.19(19.28)
色素尿	405	8.22(7.45~9.07)	8.20(2511.63)	3.01(2.84)	8.06(7.30)
急性泛发性发疹性脓疱病	399	26.14(23.62~28.93)	26.07(9049.03)	4.62(4.39)	24.58(22.21)
嗜酸性粒细胞增多症	377	10.71(9.67~11.86)	10.68(3225.92)	3.38(3.20)	10.44(9.42)

PT. 首选术语(PT是独立的医学概念,代表了某种症状、体征等); ROR. 报告比值比; CI. 置信区间; PRR. 比例报告比值比; IC. 信息系数; IC025. IC的95%CI下限; EBGM. 经验贝叶斯几何平均数; EBGM05. EBGM的95%CI下限

全性评价仍有不足,尤其是肾脏毒性风险及危险因素尚未被系统化与阐明^[28]。为此,本研究基于FAERS数据库,结合MedDRA术语集的层级结构,对ARRAEs进行系统性分析。在MedDRA体系中,SOC与PT为上下层级关系,多个具体的PT(如“急性肾损伤”“肾功能损害”)被归纳于SOC“肾脏及泌尿系统疾病”之下。这种层级结构有助于从大量的个案报告中系统地识别与肾脏不良事件相关的信号。本研究发现,2018年以来,阿莫西林相关不良事件报告量呈上升趋势,且与肾脏相关不良事件的年度分布高度吻合,提示近年整体不良事件的增加可能部分归因于ARRAEs的增长。此外,ARRAEs占所有报告不良事件的5.8%。在前30个PT中,“急性

肾损伤”位列第12位,仅次于过敏和胃肠道不良事件。值得关注的是,本研究中84.0%的阿莫西林相关不良事件被归类为严重药物不良事件,而ARRAEs中这一比例高达96.1%,提示预防及早期识别ARRAEs的重要性。

ARRAEs的发生机制可分为两大类^[29]:免疫反应介导的肾损伤和阿莫西林结晶性肾病。在免疫反应介导的肾损伤中,阿莫西林药物分子可作为半抗原触发超敏反应以介导细胞免疫反应,从而导致急性间质性肾炎^[30-31]。在阿莫西林结晶性肾病中,阿莫西林主要以原型或代谢物的形式经肾脏排泄。若药物分子短时间内在肾皮质大量积聚,可导致肾小管阻塞和肾血流灌注减少^[32-33]。此外,晶体沉积可诱

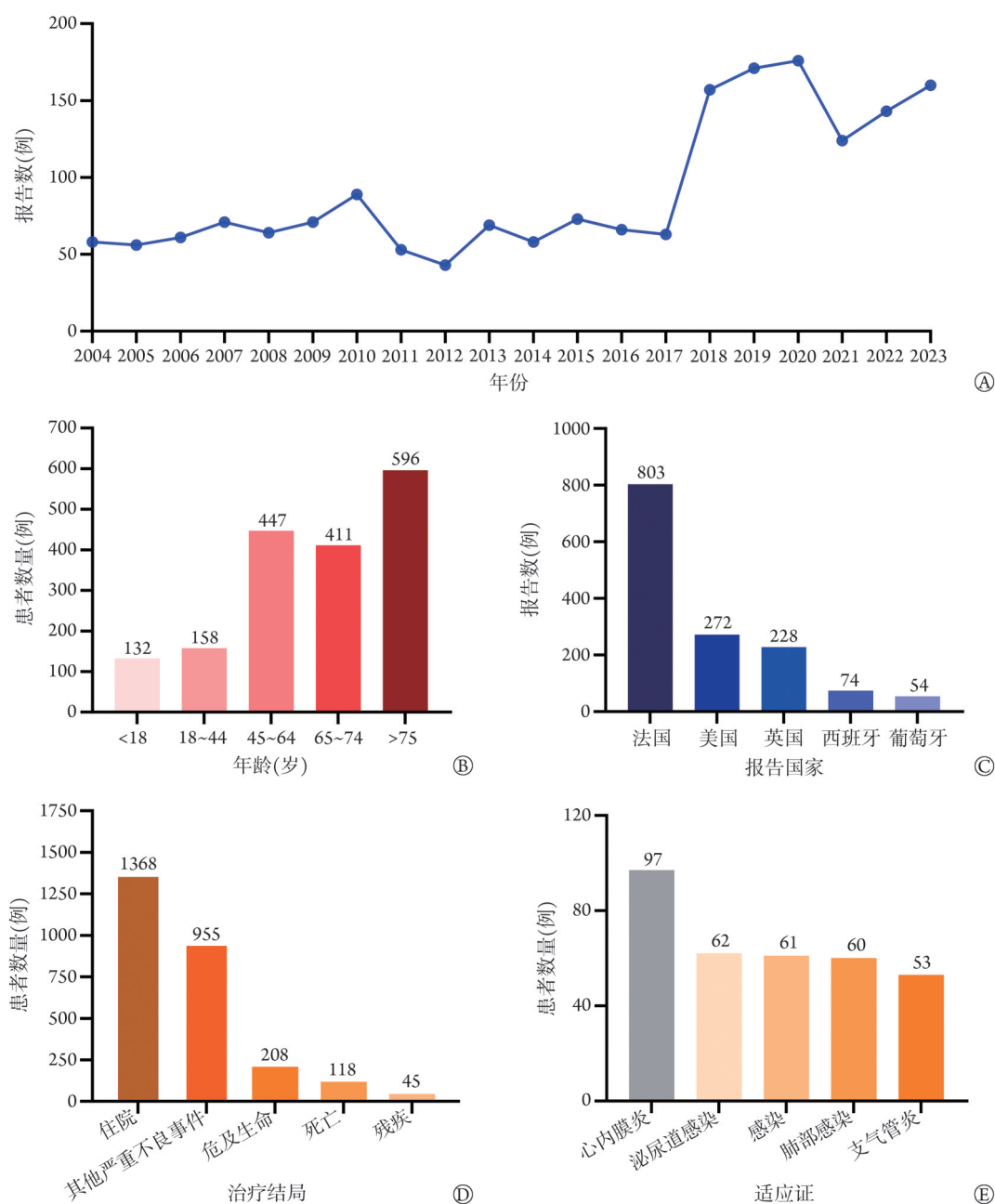


图2 ARRAEs患者相关报告的特征
Fig.2 Characteristics of reports associated with ARRAEs

A. 年度报告数; B. 患者年龄特征; C. 报告国家; D. 治疗结局; E. 用药适应证。ARRAEs. 阿莫西林相关肾脏不良事件

发坏死性炎症, 导致氧化应激损伤和细胞自噬, 进一步加剧肾小管上皮细胞损伤^[34]。近年来, 阿莫西林结晶性肾病的报道明显增多, 该类型肾脏不良事件常导致严重的急性肾损伤^[35]。

本研究进一步分析表明, 年龄、体重、静脉给药途径、给药疗程及日剂量>3000 mg是ARRAEs的独立危险因素。与我们的研究结果类似, Demotier等^[28]发现, 在接受大剂量静脉注射阿莫西林的患者中, 约有1/4的患者会发生阿莫西林结晶性肾病。Thomas等^[35]发现, 大剂量、快速给药和(或)使用高浓度的药物溶液均会明显增加ARRAEs的发生风险;

肥胖患者(阿莫西林在脂肪组织中分布较少)和老年人(阿莫西林的血浆清除率降低)的血药浓度会明显升高。此外, 低血容量状态、同时接受利尿剂治疗及存在潜在肾功能损害的患者均被视为高危人群。针对上述危险因素, 应考虑实施密切监测, 确保充分水化, 避免单日静脉给药剂量>2000 mg、高浓度输注溶液或用药时间<20 min^[36]。本研究发现, 在口服给药人群中, 阿莫西林日剂量>3000 mg发生ARRAEs的风险明显增高。

综上, 本研究基于大规模真实世界数据证实, ARRAEs具有明确的报告积累, 且报告数量自2018年

表3 两组阿莫西林相关不良事件患者的临床特征比较

Tab.3 Comparison of characteristics in patients with amoxicillin related adverse events between two groups

项目	非肾脏不良事件组(n=36 811)	肾脏不良事件组(n=1927)	χ^2/Z	P
性别[例(%)] ^a			97.899	<0.001
女	19 779(58.9)	865(47.2)		
男	13 790(41.1)	967(52.8)		
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)] ^a	52.0(30.0, 69.0)	68.0(55.0, 78.0)	-24.063	<0.001
体重[kg, M(Q ₁ , Q ₃)] ^a	69.00(54.40, 83.91)	76.00(62.35, 90.00)	-8.989	<0.001
严重病例[例(%)]			220.670	<0.001
是	30 696(83.39)	1852(96.11)		
否	6115(16.61)	75(3.89)		
发生时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	1(0, 6)	6(2, 14)	-22.466	<0.001
给药途径[例(%)]			331.325	<0.001
口服	18 098(89.8)	899(73.0)		
静脉注射	2056(10.2)	333(27.0)		
日剂量(mg) ^a				
M(Q ₁ , Q ₃)	1750(1000, 2625)	3000(1500, 9000)	-17.174	<0.001
>3000 mg(%)	7.8(599/7674)	38.4(291/758)	683.534	<0.001
给药疗程[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	4(1, 7)	7(4, 12)	-18.549	<0.001
合并用药[例(%)]			0.178	0.673
无	36134(98.2)	1889(98.0)		
有	677(1.8)	38(2.0)		

^a对年龄、性别、体重及日剂量等关键变量存在缺失的病例予以剔除后进行统计分析

表4 ARRAEs潜在危险因素的单因素和多因素logistic回归分析

Tab.4 Univariate and multivariate logistic regression analyses for potential risk factors for ARRAEs

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄 ^a	1.026	1.023~1.028	<0.001	1.029	1.019~1.040	<0.001
性别(女) ^a	0.624	0.568~0.685	<0.001	0.818	0.567~1.179	0.281
体重 ^a	1.013	1.010~1.015	<0.001	1.012	1.003~1.020	0.006
给药途径(静脉注射)	3.261	2.852~3.727	<0.001	1.583	1.018~2.460	0.041
日剂量(>3000 mg) ^a	7.360	6.219~8.710	<0.001	6.514	4.234~10.024	<0.001
给药疗程	1.038	1.032~1.044	<0.001	1.020	1.003~1.039	0.024

^a对年龄、性别、体重及日剂量等关键变量存在缺失的病例予以剔除后进行统计分析。ARRAEs.阿莫西林相关肾脏不良事件

以来持续处于较高水平。高龄、高体重、静脉给药、较长疗程(尤其是日剂量>3000 mg)是肾脏不良事件的独立危险因素。因此,在临床应用中,对具备上述风险特征的患者,建议密切监测肾脏功能,并采取个性化干预措施,以减少阿莫西林肾脏不良事件的发生。本研究仍存在一定的局限性:(1)作为自发性药物不良反应报告系统,FAERS数据库存在数据缺失、信息不完整等固有缺陷,可能导致研究结果出现偏倚^[20]; (2)大多数报告来自欧美人群,东亚地区患者报告比例较低,不同国家和地区的不良反应发生率可能存在差异。此外,《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》推荐含高剂量阿莫西林(≥ 3.0 g/d)

和双倍剂量质子泵抑制剂的高剂量双联方案用于幽门螺杆菌的初次和再次根除治疗^[37]。本研究虽发现合并用药情况在非肾脏不良事件组及肾脏不良事件组不存在明显差异,但未能深入分析阿莫西林与质子泵抑制剂联用对肾脏不良事件的影响。未来需要进行专项研究,以提供更精确的联合用药安全性证据。

【附加材料】

附表1 见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1208.2025.1027EJ>。

请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Huttner A, Bielicki J, Clements MN, *et al.* Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(7): 871-879.
- [2] Bortone B, Jackson C, Hsia Y, *et al.* High global consumption of potentially inappropriate fixed dose combination antibiotics: Analysis of data from 75 countries[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0241899.
- [3] Weber DJ, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Amoxicillin and potassium clavulanate: an antibiotic combination. Mechanism of action, pharmacokinetics, antimicrobial spectrum, clinical efficacy and adverse effects[J]. *Pharmacotherapy*, 1984, 4(3): 122-136.
- [4] 伍丽萍, 赵锐, 王一平. 序贯治疗根除幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(9): 1141-1144.
- [5] 顾勇, 杨艳, 陈星如, 等. 陕西地区武警官兵幽门螺杆菌感染及抗生素耐药情况分析[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(11): 968-972.
- [6] 杨金霞, 董焯泽, 王园园, 等. 基于替戈拉生方案根治幽门螺杆菌研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(7): 619-625.
- [7] Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, *et al.* Dramatic increase of amoxicillin-induced crystal nephropathy found in a cohort study of French Pharmacovigilance Centers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e01630-17.
- [8] 国家药品监督管理局. «药品不良反应信息通报»(第 47 期)警告, 过量使用注射用阿莫西林钠可能会增加肾损害的风险 [EB/OL]. [2012-05-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ypblfytb/20120517163501897.html>.
- [9] Helicobacter pylori Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *胃肠病学*, 2022, 27(3): 150-162.
- [10] Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, *et al.* A non-inferiority study: modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori*[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(4): e393-e398.
- [11] Hu JL, Yang J, Zhou YB, *et al.* Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(5): 275-280.
- [12] Yang J, Zhang Y, Fan L, *et al.* Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 437-445.
- [13] Song Z, Zhou L, Xue Y, *et al.* A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(6): e12762.
- [14] 刘丹丹, 孙江珊, 妥玉洁, 等. 小檗碱四联方案治疗幽门螺杆菌感染初治患者的疗效、安全性及成本效益: 一项单中心随机对照研究[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(11): 1414-1418.
- [15] Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). 2019[EB/OL]. [2024-11-08]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverse-event-reporting-system-faers>.
- [16] Zou F, Cui Z, Lou S, *et al.* Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902.
- [17] Liu W, Du Q, Guo Z, *et al.* Post-marketing safety surveillance of sacituzumab govitecan: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1283247.
- [18] Yin Y, Shu Y, Zhu J, *et al.* A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19555.
- [19] Zou T, Li Z, Wang T, *et al.* A real-world disproportionality analysis of the US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) events for Durvalumab[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 97.
- [20] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)[J]. *Drug Saf*, 1999, 20(2): 109-117.
- [21] Trippe ZA, Brendani B, Meier C, *et al.* Identification of substandard medicines via disproportionality analysis of individual case safety reports[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(4): 293-303.
- [22] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, *et al.* Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [23] Evans SJ, Waller PC, 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.
- [24] Bate A, Lindquist M, Edwards IR, *et al.* A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.
- [25] Shi J, Liu X, Jiang Y, *et al.* CAR-T therapy pulmonary adverse event profile: a pharmacovigilance study based on FAERS database(2017-2023)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1434231.
- [26] Timbrook TT, McKay L, Sutton JD, *et al.* Disproportionality analysis of safety with nafcillin and oxacillin with the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e01818-19.
- [27] 张晚晴, 孙大勇, 胡晶晶, 等. 双倍剂量质子泵抑制剂联合阿莫西林疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的疗效及安全性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(4): 493-497.
- [28] Demotier S, Limelette A, Charmillon A, *et al.* Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin (The CRISTAMOX Study): a cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 45: 101340.
- [29] Vodovar D, Mousseaux C, Daudon M, *et al.* Amoxicillin crystalluria and amoxicillin-induced crystal nephropathy: a narrative review[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(1): 33-43.
- [30] Praga M, González E. Acute interstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(11): 956-961.
- [31] Valluri A, Hetherington L, McQuarrie E, *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland[J]. *QJM*, 2015, 108(7): 527-532.
- [32] Mulay SR, Anders HJ. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 226-240.
- [33] Liu Z, Xiao Y, Chen W, *et al.* Calcium phosphate nanoparticles primarily induce cell necrosis through lysosomal rupture: the origination of material cytotoxicity[J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(22): 3480-3489.
- [34] 马强, 王刚石. 幽门螺杆菌根除治疗中应重视阿莫西林的肾脏损伤作用[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2021, 10(5): 284-287.

- [35] Thomas L, Le Beller C, Trenque T, *et al.* Amoxicillin-induced crystal nephropathy: a nationwide French pharmacovigilance databases study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(11): 2256-2265.
- [36] Gatti M, Fusaroli M, Raschi E, *et al.* Crystal nephropathy and amoxicillin: insights from international spontaneous reporting systems[J]. *J Nephrol*, 2022, 35(3): 1017-1027.
- [37] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *胃肠病学*, 2022, 27(3):150-162.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®