基于FAERS数据库的头孢菌素类药物胃肠系统不良事件信号挖掘与分析

宋方宇[1,2]，范科琴[1,2]，夏靓婧[3]，张月辉[2]，张海珠[1]，张良明[2]，陈彤[4]，孙佳琪[1]，晏子俊[2,4*]（1.大理大学药学院，云南 大理 671000；2.攀枝花市中心医院药学部，四川 攀枝花 617067；3.香港浸会大学中医学院，香港 999077；4.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南 昆明 650500）

摘要：目的 基于美国FDA不良事件报告系统（FAERS），全面评估头孢类药物在胃肠系统的不良反应特征，分析不同药物品种间的风险异质性及患者基线特征等因素的影响。**方法** 提取FAERS数据库中1994～2024年数据，结合比例失衡分析与贝叶斯方法，挖掘头孢类药物与胃肠系统不良事件的关联信号。**结果** 共纳入5 424.96万例不良事件报告，并筛选出793例与信号阳性头孢类药物相关的胃肠系统事件。其中头孢地尼的信号强度[ROR=2.69（2.52～2.88）]显著高于其他药物；贝叶斯方法验证了高风险事件的关联性，如头孢克肟的巨结肠信号[EBGM=75.21（23.54）]。阴性信号头孢类药物的风险均较低，极个别的具有一定强度的PT信号值。**结论** 本研究分析了使用不同类型的头孢类药物而发生的胃肠道系统不良反应的风险，其中头孢地尼胃肠系统相关不良反应（adverse event，AE）发生风险最高，非口服阴性信号头孢类药物AE发生风险较低，临床需依据已知风险优化用药，以平衡疗效与安全性。

关键词：头孢类药物；FAERS；信号挖掘；胃肠系统疾病；不良反应

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0355-09

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.006

Investigation Into Gastrointestinal System Adverse Events Triggered by Cephalosporin Drugs: Insights From the FAERS Database

SONG Fangyu[1,2], FAN Keqin[1,2], XIA Liangjing[3], ZHANG Yuehui[2], ZHANG Haizhu[1], ZHANG Liangming[2], CHEN Tong[4], SUN Jiaqi[1], YAN Zijun[2,4*]（1.*School of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan* 671000, *China*; 2.*Department of Pharmacy, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan* 617067, *China*; 3.*College of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong* 999077, *China*; 4. *School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for natural Products, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan* 650500, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE Based on the US FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）, this study comprehensively evaluated the adverse reaction characteristics of cephalosporins on the gastrointestinal system, and analyzed the risk heterogeneity among different drug varieties and the influence of patients′ baseline characteristics. **METHODS** The data from the FAERS database from 1994 to 2024 were extracted, and disproportionality analysis combined with Bayesian method was used to mine the correlation signals between cephalosporins and gastrointestinal adverse events. **RESULTS** A total of 54.249 6 million adverse event reports were included, and 793 gastrointestinal system adverse events related to signal-positive cephalosporins were screened out. The signal intensity of cefdinir [ROR=2.69(2.52-2.88)] was significantly higher than that of other drugs. The Bayesian method verified the association of high-risk events, such as the megacolon signal of cefixime [EBGM=75.21 (95%*CI*: 23.54)]. The risk of signal-negative cephalosporin was low, and very few had a certain intensity of PT signal values. **CONCLUSION** This study analyzed the risk of gastrointestinal adverse reactions associated with the use of different types of cephalosporins. Among them, cefdinir had the highest risk of gastrointestinal-related adverse events（AEs）, while non-oral signal-negative ceped drugs.

KEYWORDS: cephalosporins; FAERS; signal mining; gastrointestinal system; adverse reactions

头孢类药物作为β内酰胺类抗生素的重要组成部分，因其广谱抗菌活性在临床感染治疗中被广泛

基金项目：国家卫生健康委研究项目（GWJJMB202510025013；YLZLXZ24G039）；四川省省级科技项目（2025ZNSFSC0684）；2020年云南省地方本科高校基础研究联合专项项目（202001BA070001-041）；云南省天然药物药理重点实验室开放基金重点项目（YKLPNP-K2302）；四川省医院协会青年药师科研专项资金项目（22009；YP2202419）；四川省医学科技创新研究会专研科研课题（2025YCYM107）；成都药学会药学科研项目（Cdyxky7021；Cdyxky8041）；攀枝花市科学技术局项目（2024ZD-S-28）；攀枝花市中心医院院内课题（202311）

作者简介：宋方宇，在读硕士　　*通信作者：晏子俊，博士，副主任药师、副教授，研究生导师，E-mail：swallowyzj@163.com

应用[1]。随着其使用频率的增加，相关不良反应（adverse event，AE）的监测与评估日益重要[2]。胃肠系统是头孢类药物常见的不良反应靶点[3,4]，主要表现为腹泻、腹痛、呕吐等症状，相关研究显示头孢菌素类药物可能会破坏患者的胃肠道菌群[5]，导致腹泻或鹅口疮，且在实际用药过程中也存在发生胃肠道不良反应的情况[6]，尽管已有研究关注头孢类药物的安全性[7]，但针对其胃肠系统不良反应的系统性分析仍较为缺乏，尤其是在不同药物品种间的风险异质性及患者生理因素的影响方面仍存在研究空白。

FAERS（FDA Adverse Event Reporting System）是美国食品药品监督管理局（FDA）建立的药物及医疗器械上市后安全性监测的核心数据库，旨在通过收集全球范围内的自发不良事件报告（AERs），识别潜在药物安全风险信号，支持监管决策和公共卫生保护[8,9]。该数据库包括来自各种从事医疗人员的报告，涵盖各种药物的AE信息。这些报告包括用药错误、药物滥用和其他药物相关事件期间可能发生的AE[2]。

本研究基于FAERS数据库，通过整合多维度患者因素与信号挖掘方法，全面评估头孢类药物在胃肠系统的不良反应特征，弥补现有研究的不足。研究提取FAERS数据库1994~2024年数据，结合比例失衡分析与贝叶斯方法，挖掘头孢类药物与胃肠系统不良事件的关联信号[10-12]。为临床优化抗生素选择、实施个体化用药监测提供了重要依据。

1 数据与统计分析

1.1 数据源

为获得足够与头孢类药物不良反应相关的样本量及减少偶然事件的发生情况，本研究在FAERS数据库中提取了从1994~2024年数据，共涉及7种类型的数据库（MO、DRUG、REAC、OUTC、RPSR、THER和INDI），以评估不同类型头孢类药物与不良反应发生之间的关系及潜在的风险[13]。

1.2 数据标准化

本研究中涉及的AE使用监管活动医学词典（MedDRA）[14,15]，进行标准MedDRA分析查询（SMQ）27.1版本以筛选纳入标准排除标准等，使用首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）进行标准化和分类及AE信号的分析[2]。2种方法的计算都可以基于三线表数据，见表1。上述方法的阳性信号测定方法见表2。

表1 用于非比例分析的二维列联表

药物类别	目标AE	其他AE	总计
头孢类药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
总计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

1.3 统计学处理方法

本研究结合了比例失衡分析方法，包括频率法和贝叶斯方法用于信号挖掘。频率方法主要包括报告比值比（ROR）和比例报告比（PRR），而贝叶斯方法主要涉及贝叶斯置信度传播神经网络（BCPNN）和经验贝叶斯几何平均值（EBGM）[16,17]。如果信号满足以下条件，则认为信号存在：a≥3，ROR的95%置信区间（*CI*）下限>1；a≥3，PRR≥2，PRR的卡方（χ）≥4；IC_{025}>0；$EBGM_{05}$>2，N>0[18]。

2 结果

在1994~2024年的数据中，共提取到了54 249 588例不良反应的数据，共筛选到了793例与所选阳性头孢类药物相关的报告，使用ROR、PRR、BCPNN和EBGM方法进行分析，根据“胃肠道疾病”的SOC涉及了43个PT信号，见图1。

在所有经FDA批准上市的头孢类药物中，共有6种头孢类药物在“胃肠系统疾病”SOC级信号呈现阳性，而其他头孢类药物与所研究的不良反应信号呈现阴性。因在SOC级信号呈现阴性的药物较多所以根据所得样本数量共筛选5种阴性信号药物进行对比研究，其与不良反应发生的相关性与阳性药物进行对比分析讨论。同时为了与阳性信号药物进行对比分析，以样本量为筛选条件，共筛选头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢他啶、头孢唑啉5种SOC阴性信号药物作为阴性信号代表药物，两类药物均为广谱头孢类抗生素[19-22]，本研究对于阳性信号药物不良反应发生的患者进行针对性分析，阴性药物用于药物的对比分析。

2.1 阳性信号药物AE报告的基线信息及其影响

根据所筛选的数据共得到793例阳性信号药物不良反应报告，患者基线信息中，性别、年龄、体重、地域及报告者职业等因素均与不良反应的发生率和严重程度存在潜在关联。首先，报告病例性别差异显著，女性占比55.49%，高于男性的40.61%。这一现象可能与女性激素水平（如雌激素）对药物代谢酶活性的调节作用相关[23,24]。在年龄分布方面，

表2　ROR、PRR、BCPNN和EBGM方法、公式以及条件

方法	公式	条件
ROR	$ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$	
	$SE(\ln ROR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$	a≥3 and 95%*CI* (lower limit)>1
	$95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	
	$SE(\ln PRR)=\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}$	a≥3 and 95%*CI* (lower limit)>
	$95\%CI=e^{\ln(PRR)\pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$	
BCPNN	$IC=\log_2\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$	
	$E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma 11)(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$	
	$V(IC)=$	$IC_{025}>0$
	$\frac{1}{(1n2)^2}\left\{\left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma 11}{(a+\gamma 11)(1+a+b+c+d+\gamma)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha 1}{(a+b+\alpha 1)(1+\alpha+b+c+d+\alpha)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta 1}{(a+c+\beta 1)(1+\alpha+b+c+d+\beta)}\right]\right\}$	
	$\gamma=\gamma 11\frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$	
	$IC-2SD=E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$	
EBGM	$EBGM=\frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	$EBGM_{05}>2$
	$95\%CI=e^{\ln(EBGM)\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	

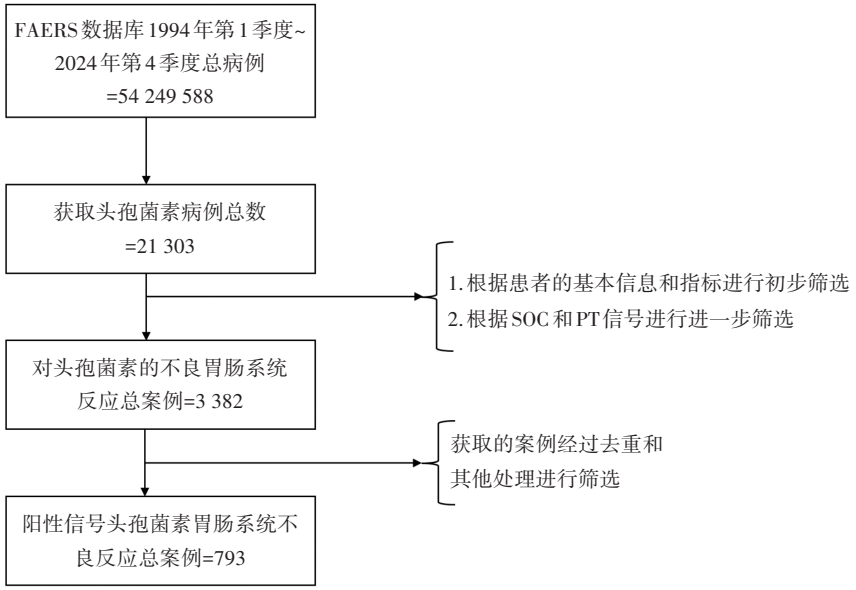


图1　研究分析过程流程图

60~80岁及80岁以上患者合计占比32.79%，远高于其他年龄段。可能为老年患者因生理机能衰退（如肝肾功能下降、体脂比例变化）及多重用药的普遍性，更易出现药物蓄积或相互作用[25]，进而导致严重不良反应。值得注意的是，儿童及青少年（≤18岁）占比16.77%，其药物反应可能因代谢酶发育不成熟而呈现特异性[26]，需关注剂量调整及长期安全性问题。体重数据显示，≤50 kg与>50 kg患者占比相近

（30.64%、37.32%），但根据现有研究可发现[27,28]，低体重患者因分布容积较小，可能导致药物血药浓度升高。这表明体重与不良反应的关联需结合具体药物类型和代谢特点分析，例如脂溶性药物在高体重人群中的分布差异可能影响疗效与毒性。地域差异方面，美国显著高于其他国家报告占比63.56%，这一现象可能反映美国监管体系的完善性或医疗资源的集中化，而非真实发生率的差异。在患者结果分析中，住院和重要医疗事件占比最高（合计55.87%），可能与高龄、多病共存及药物相互作用直接相关。死亡率（4.41%）虽较低，但因高龄患者的占比较大属于易发生严重不良反应人群[29]，所以也须纳入分析研究的范畴。在报告者方面，主要为患者和医护人员，时间趋势上，2015～2019年报告量达32.53%，2020～2024年占16.27%，是否考虑因近10年报告意识提高及电子化系统的普及导致占比较高。

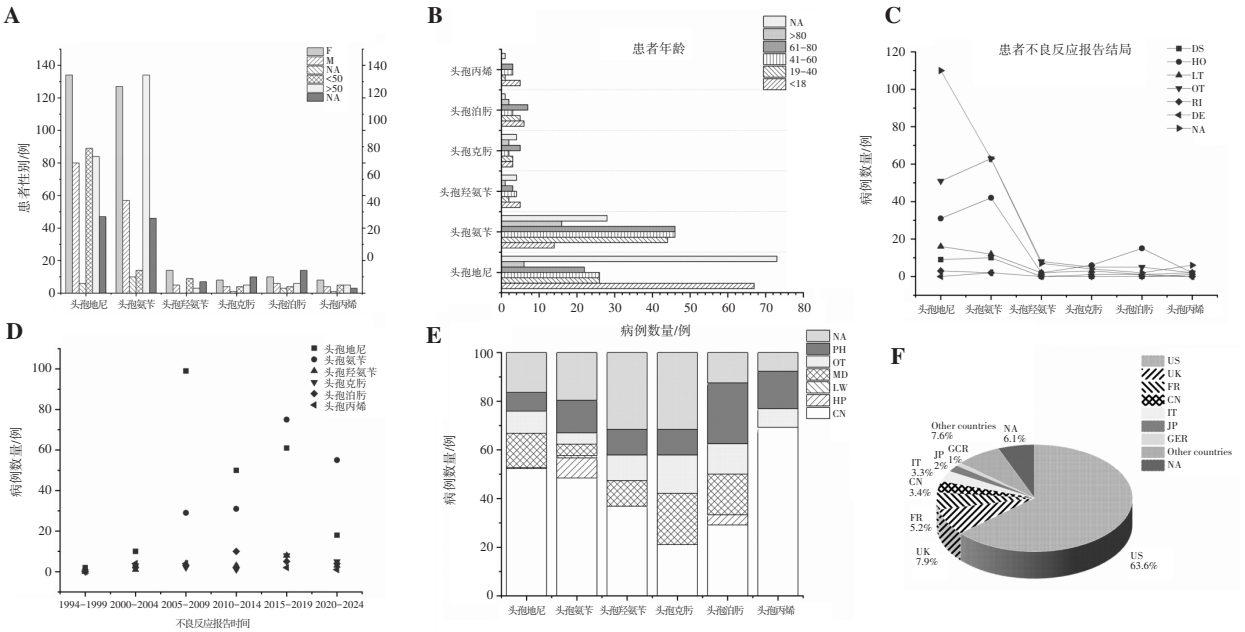
患者性别、年龄、体重及地域特征与不良反应的发生率和严重性密切相关，但其关联受数据质量、报告偏倚及混杂因素的复杂影响。未来研究应整合多源数据，控制混杂变量，并深入探讨生物学机制与社会文化背景的交互作用，以优化药物安全监测策略，实现个体化风险预警，具体见表3和图2。

2.2 AE阳性信号挖掘结果

在SOC级别的分析，根据本研究的研究目的主

表3　与阳性信号药物相关的不良事件基本信息

项目	头孢地尼	头孢氨苄	头孢泊肟	头孢丙烯	头孢羟氨苄	头孢克肟
性别	女：134	女：127	女：11	女：8	女：14	女：10
	男：80	男：57	男：13	男：4	男：5	男：6
	未知：6	未知：10	未知：0	未知：1	未知：0	未知：3
年龄/岁	<18：67	<18：14	<18：6	<18：5	<18：5	<18：3
	19～40：26	19～40：44	19～40：5	19～40：1	19～40：2	19～40：3
	41～60：26	41～60：46	41～60：3	41～60：3	41～60：4	41～60：2
	61～80：22	61～80：46	61～80：7	61～80：3	61～80：3	61～80：5
	>80：6	>80：16	>80：2	>80：0	>80：1	>80：2
	未知：73	未知：28	未知：1	未知：1	未知：4	未知：4
报告国家	美国：208	美国：129	美国：8	美国：9	美国：16	美国：8
	日本：1	英国：54	法国：8	未知：4	英国：1	意大利：4
	其他：10	荷兰：1	德国：2		德国：1	德国：1
	未知：1	印度：1	其他：4		印度：1	法国：2
		巴西：1	未知；3			加拿大：1
		澳大利亚：1				澳大利亚：1
		其他：4				未知：2
		未知：3				
体重/kg	<50：89	<50：14	<50：4	<50：5	<50：9	<50：4
	>50：84	>50：134	>50：6	>50：5	>50：3	>50：5
	未知：47	未知：46	未知：14	未知：3	未知：7	未知：10
报告者	CN：115	CN：94	CN：7	CN：9	CN：7	CN：4
	LW：1	HP：16	PH：6	PH：2	MD：2	MD：4
	MD：31	LW：2	MD：4	OT：1	OT：2	OT：3
	OT：20	MD：9	OT：3	未知：1	PH：2	PH：2
	PH：17	OT：9	HP：1		未知：6	未知：6
	未知：36	PH：26	未知：3			
		未知：38				
报告年份	1994～1999：2	1994～1999：1	1994～1999：0	1994～1999：0	1994～1999：0	1994～1999：0
	2000～2004：10	2000～2004：3	2000～2004：2	2000～2004：4	2000～2004：1	2000～2004：3
	2005～2009：99	2005～2009：29	2005～2009：3	2005～2009：4	2005～2009：4	2005～2009：2
	2010～2014：500	2010～2014：31	2010～2014：10	2010～2014：2	2010～2014：3	2010～2014：1
	2015～2019：61	2015～2019：75	2015～2019：5	2015～2019：2	2015～2019：8	2015～2019：8
	2020～2024：18	2020～2024：55	2020～2024：4	2020～2024：1	2020～2024：3	2020～2024：5



注：A.患者的性别和体重分布；B.患者的年龄分布；C.患者不良反应结果；D.不良反应报告年份；E.不良反应报告者的职业；F.不良反应报告国家。

图2　患者基线信息

要对SOC“胃肠系统疾病”进行研究，SMQ编码为20000103及20000137，其中头孢地尼的信号最为显著，而所筛选的头孢类药物与不良反应相关度较高的药物分别的SOC级别的信号分别为：头孢地尼（n=1 070，ROR=2.69，PRR=2.35，EBGM=2.35，IC=1.23）、头孢氨苄（n=1 693，ROR=1.69，PRR=1.6，EBGM=1.6，IC=0.68）、头孢羟氨苄（n=125，ROR=1.61，PRR=1.53，EBGM=1.53，IC=0.62）、头孢克肟（n=154，ROR=1.84，PRR=1.71，EBGM=1.71，IC=0.78）、头孢泊肟（n=165，ROR=1.40，PRR=1.35，EBGM=1.35，IC=0.44）、头孢丙烯（n=175，ROR=1.60，PRR=1.52，EBGM=1.52，IC=0.61）在基于PT的AE信号分析中，头孢地尼表现出强阳性信号，所有算法（ROR、PRR、MGPS、BCPNN）均显示为阳性。头孢氨苄的大部分阳性信号显著，但个别事件仅部分算法判定为阳性。头孢克肟与头孢泊肟在出血性腹泻方面的信号较强，考虑是否可能存在特殊风险。头孢泊肟的腹泻阳性信号同样显著。头孢丙烯在呕吐和腹泻方面的阳性信号最强，显著高于其他药物，具体见表4和图3~4。

2.3　阴性信号挖掘结果

在FAERS数据库中共筛选了5种SOC级阴性信号头孢类药物（头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢他啶、头孢唑啉），胃肠系统不良反应的总体关联性均较弱，4项统计指标（ROR、PRR、EBGM、IC）均未达到阳性信号阈值（ROR 95%CI下限≤1；PRR<2或χ^2<4；$EBGM_{05}$≤2；IC_{025}≤0）。阴性信号头孢类药物总体呈现低风险特征，阴性信号药物在常见胃肠事件如腹泻、恶心、腹痛得信号强度普遍低于阳性药物。尽管其总体风险低，但部分药物仍存在高信号强度事件，但因病例数少或置信区间宽等因素的存在，仍需进一步验证，如头孢曲松的巨结肠信号较强（EBGM=12.99，IC=3.70）但因病例数少，而未满足统计条件。以及头孢他啶的微生态失衡信号极强（ROR=129.67，EBGM=128.15），同样因报告量极少（n=2）而未达到统计条件，见图5。

表4　不良反应在SOC级别的信号强度

药物名称	SOC	ROR（95%CI）	PRR（卡方值）	EBGM（$EBGM_{05}$）	IC（IC_{025}）
头孢地尼	胃肠道不良反应	2.69（2.52~2.88）	2.35（906.35）	2.35（2.22）	1.23（1.13）
头孢氨苄	胃肠道不良反应	1.69（1.61~1.78）	1.6（413.2）	1.6（1.53）	0.68（0.6）
头孢羟氨苄	胃肠道不良反应	1.61（1.34~1.95）	1.53（25.34）	1.53（1.31）	0.62（0.34）
头孢克肟	胃肠道不良反应	1.84（1.55~2.18）	1.71（50.02）	1.71（1.48）	0.78（0.53）
头孢泊肟	胃肠道不良反应	1.4（1.19~1.65）	1.35（16.65）	1.35（1.18）	0.44（0.2）
头孢丙烯	胃肠道不良反应	1.6（1.37~1.88）	1.52（34.57）	1.52（1.33）	0.61（0.38）

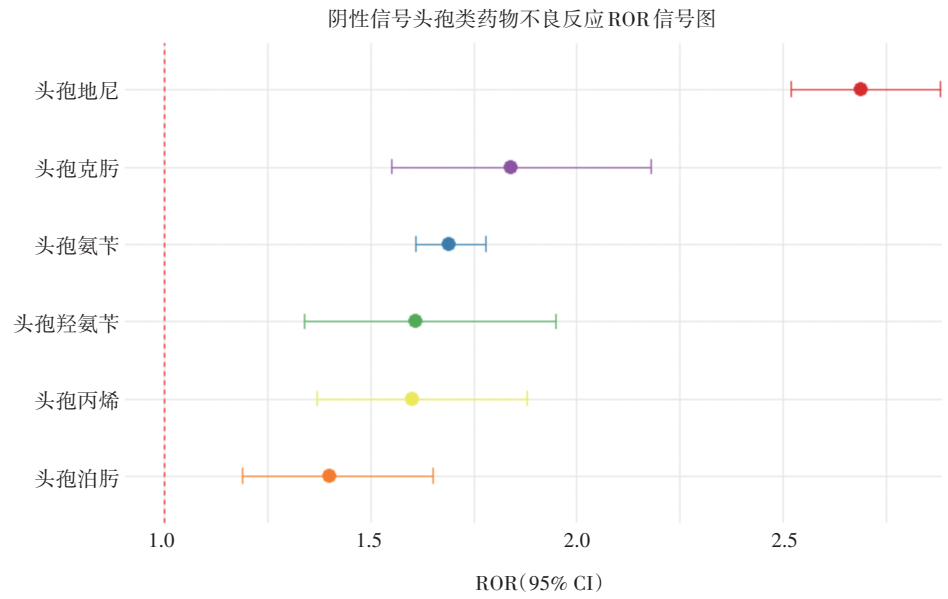
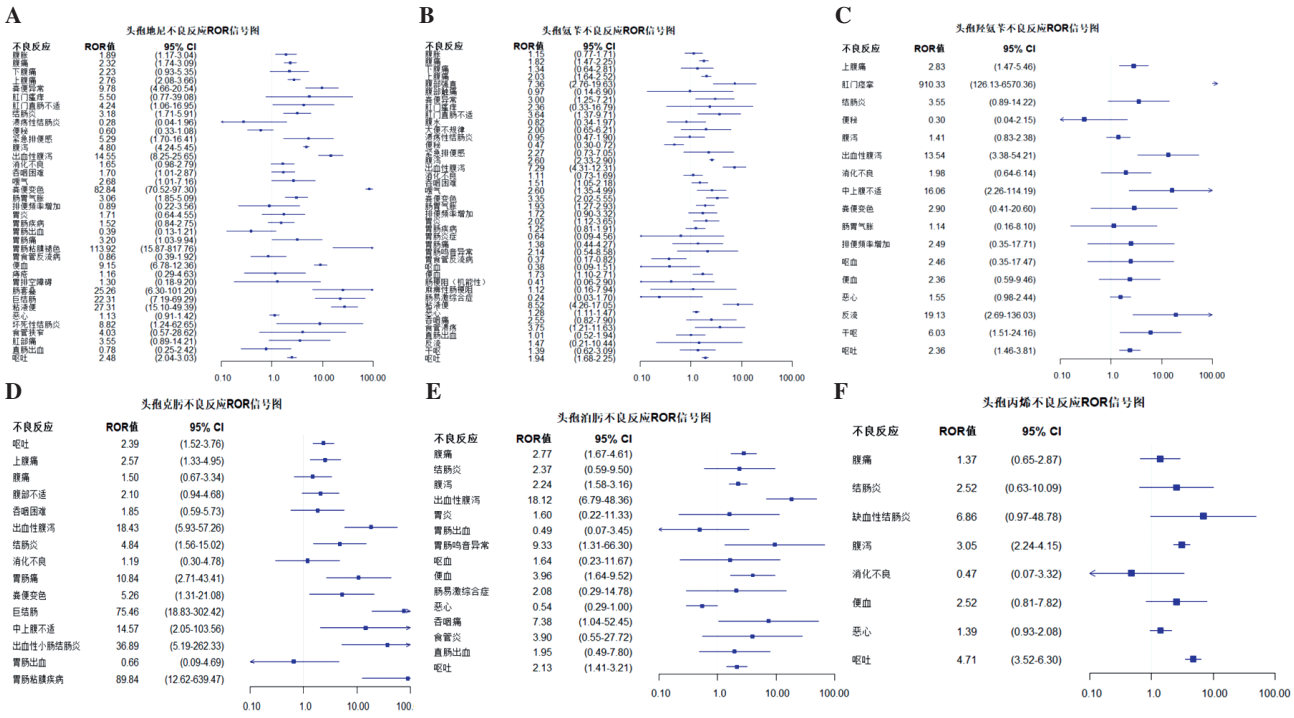


图3　阴性信号头孢类药物在SOC层面的ROR信号图



注：森林图展示了6种阳性信号药物的ROR及其范围。

图4　阳性信号头孢类药物在PT层次的ROR森林图

3　讨论

研究基于FAERS数据库对头孢类药物引起患者胃肠系统不良的因素进行了分析，并结合临床数据及文献，对于患者相关不良反应进行讨论。

3.1　阳性药物间的比较分析

筛选的阳性信号药物均为广谱抗生素药物，但其作用机制、使用方法等因素导致发生不良反应存在差异性。头孢地尼的风险最高，其阳性信号事件主要为腹泻、腹痛、粪便变色、出血性腹泻等，多数事件均为阳性信号，显示其强关联性。其中关键信号如粪便变色及出血性腹泻，信号极强，提示其为高风险事件。头孢氨苄的阳性信号事件主要为腹

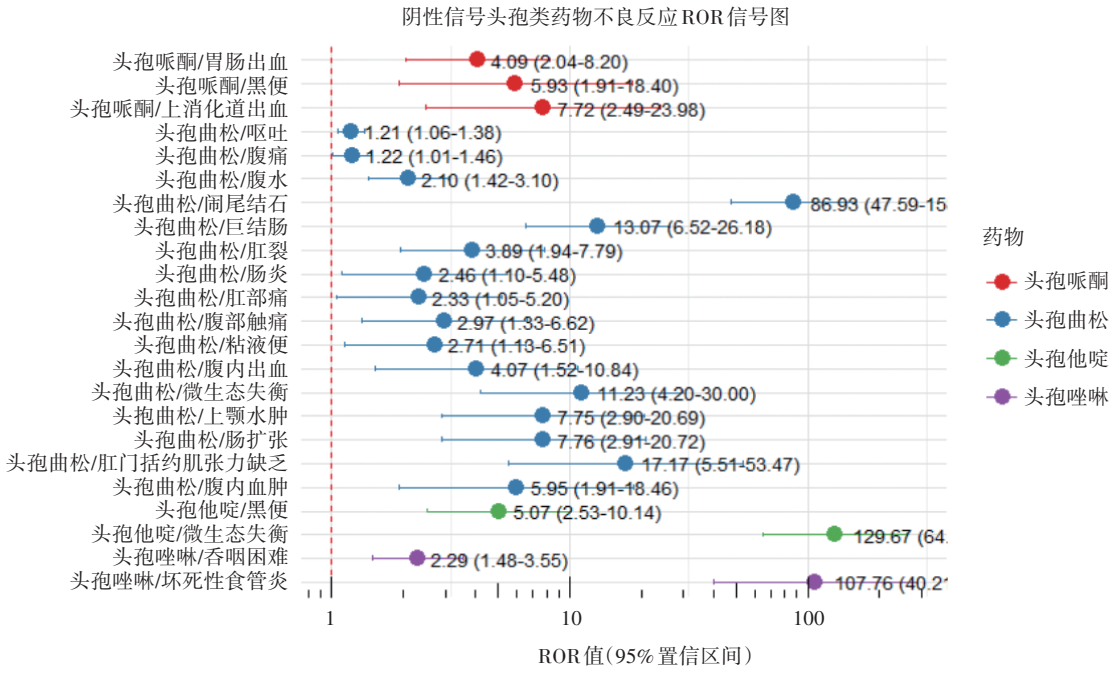


图5　阴性信号头孢类药物在PT层次的ROR值信号图

泻、出血性腹泻、粘液便、腹部强直等。头孢羟氨苄的阳性信号事件中呕吐、腹泻仅1种算法为阳性，提示其关联性较弱。关于头孢克肟的阳性信号事件，有较为特殊的信号出现，主要为腹泻、呕吐、出血性腹泻、结肠炎。特殊高风险事件为巨结肠，其虽病例数少但信号极强，特殊人群用药时需特别关注。头孢泊肟阳性的信号事件是腹泻、腹痛、出血性腹泻、便血。出血性腹泻信号强度与头孢克肟接近。头孢丙烯阳性信号事件较少，为腹泻、呕吐，其中呕吐信号强度显著高于其他药物。

3.2　阴性信号药物间的比较分析

研究数据表明阴性信号药物的胃肠系统不良反应发生率显著低于阳性药物。头孢曲松其腹泻、呕吐及腹痛的信号强度均未达到统计阈值，头孢吡肟的腹泻、恶心等事件同样未显示显著信号，且EBGM值均低于2，提示与胃肠事件的关联性均较弱。头孢唑啉的腹泻信号甚至呈现负相关，反映其较低风险。阴性信号药物的低风险特性与其临床适用性密切相关。如头孢曲松作为注射剂型，广泛用于重症感染如脑膜炎、败血症等[30,31]，其胃肠风险较低的特性使其成为合并消化道疾病患者的优选。

3.3　头孢类阳性信号药物AE的分析

头孢类阳性信号药物的常见不良反应事件的高频阳性信号事件主要为：腹泻，所有头孢类药物均报告为阳性信号（ROR=1.41~4.8，PRR=1.4~4.62），尤其是头孢地尼（ROR=4.8）和头孢丙烯（ROR=4.71）；呕吐，多数药物显示阳性信号；腹痛，多数药物的阳性信号显著（ROR=2.32~2.77）；其次为粪便变色、出血性腹泻及巨结肠等，个别呈现高风险信号，提示其发生的危险性。腹泻、恶心、呕吐、腹痛等不良反应的发生与微生态失衡导致胃肠道系统功能紊乱有关，即考虑头孢类药物尤其广谱抗生素抑制肠道正常菌群[32-34]，导致机会性病原体增殖进一步发展为胃肠道系统功能紊乱，引发腹泻、结肠炎。

3.4　头孢类阴性信号药物AE的分析

阴性信号药物的常见胃肠事件（如腹泻、恶心、腹痛）信号强度普遍较弱。例如：头孢曲松的腹泻、呕吐的关联性均未达到统计阈值，提示其胃肠刺激风险较低，头孢吡肟的腹泻、恶心的信号强度显著低于阳性药物，提示其风险较低。头孢唑啉的腹泻信号呈现负相关，反映其对肠道菌群扰动较小。部分阴性信号药物存在少量高信号强度事件，比如头孢曲松的巨结肠信号（EBGM=12.99，IC=3.7）未满足统计条件（n=3），但仍需警惕患者长期用药风险。头孢他啶的微生态失衡信号极强（ROR=129.67，EBGM=128.15）但报告量极少（n=2），可能受偶然性影响，需结合微生物组数据验证。阴性信号头孢类药物在胃肠系统不良反应中总体风险较低但会有

引发高风险AE事件的可能，临床可将其作为胃肠道菌群紊乱患者的优选方案，但仍需关注用药中的潜在高风险事件。

3.5 总体头孢类药物的分析

对于使用头孢类药物AE发生的机制关联，考虑主要为广谱头孢类药物如头孢地尼因其抗菌谱覆盖革兰阳性与阴性菌，显著抑制肠道正常菌群，导致机会性病原体如艰难梭菌增殖，引发腹泻、结肠炎等事件；而窄谱药物如头孢吡肟，使用时对菌群的扰动较小，其风险相对较低。药代动力学方向的影响主要为药物制剂方面因素，阳性信号药物除头孢丙烯两种剂型均有用药，其他阳性信号药物均为口服类药物而阴性信号类药物多为非口服类药物。口服药物如头孢地尼在肠道局部浓度高，可能会直接导致黏膜屏障的损失，进一步导致出血性腹泻或粪便变色的发生；注射类药物如头孢曲松，药物并不进入消化道，通过胆汁或肾脏排泄，肠道暴露量低，减少直接刺激。同时药物AE的发生也受患者性别、年龄、体重及地域等因素的影响[35-37]，导致头孢类药物的胃肠系统AE风险呈现显著异质性。临床需根据药物抗菌谱、患者基线特征及潜在机制，优先选择风险效益比更优的品种，并实施个体化监测策略加强用药后监测。

3.6 新的潜在可能导致AE的因素

导致药物AE发生的因素往往较复杂，新的潜在可能导致AE的因素进行相应的预测分析非常重要。关于药物-疾病相互作用的分析，现有局限主要为未探讨合并用药或基础疾病对AE风险的累加效应[38]。即可根据以上观点分析头孢类药物与抗凝剂、NSAIDs等其他药物联用时胃肠出血不良反应的风险是否显著升高，以及评估糖尿病、炎症性肠病等基础疾病患者使用头孢类药物时的AE特异性[39]。一方面可考虑剂量反应关系与用药方案优化方面，已知数据未提及剂量对AE的影响[40]。按剂量分层（低/中/高）统计AE发生率识别剂量依赖性风险，并结合药代动力学参数提出个体化用药建议，以减少不良反应发生的风险。另一方面为微生物组与AE机制的关联研究，胃肠AE与肠道菌群失衡相关，尽管尚未提供微生物组数据支持，但可根据此思路来整合宏基因组学数据，进一步分析头孢类药物使用后肠道菌群多样性变化与特定AE的关联，探索分析益生菌或粪菌移植对AE的预防潜力[41]。

4 结论

研究发现头孢类药物对于胃肠道菌群有不同程度影响，胃肠系统风险存在显著异质性，对后续的头孢类药物的使用及预防AE的发生有指导意义。同时，研究受限于FAERS数据的自发上报性质，存在着一定程度的偏差，后续应结合临床数据，做更严谨的评估。

参考文献

[1] Lacey R W. Cephalosporin activity[J]. BMJ, 1978, 2(6132): 277-278.

[2] Zhang X H, Jiang Y, Guo Y T, *et al*. Safety evaluation of ceftazidime/avibactam based on FAERS database[J]. Infection, 2024, 52(6): 2195-2205.

[3] Thompson J W, Jacobs R F. Adverse effects of newer cephalosporins. An update[J]. Drug Saf, 1993, 9(2): 132-142.

[4] Cerny A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice[J]. Schweiz Med Wochenschr, 1996, 126(13): 528-534.

[5] Kokai-Kun J, Connelly S, Le C, *et al*. SYN-004 (Ribaxamase) protects the diversity of the gut microbiome in patients receiving intravenous ceftriaxone treatment[J]. Open Forum Infect Dis, 2017(S1): S527.

[6] 李燕平. 头孢菌素类药物严重不良反应原因及应对措施[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(4): 378-380.

[7] Wilson W R. Tolerance and safety of orally administered antimicrobial agents: an important factor in the selection of drug therapy[J]. Curr Ther Res, 1994, 55: 49-56.

[8] Qi Y M, Li J, Lin S S, *et al*. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for capmatinib[J]. Sci Rep, 2024, 14: 11388.

[9] 朱正怡, 倪映华, 高鹏, 等. 基于FAERS数据库的儿童唑类抗真菌药物相关肝损伤研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(24): 3440-3446.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Yin Y C, Shu Y M, Zhu J R, *et al*. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555.

[14] Große-Michaelis I, Proestel S, Rao R M, *et al*. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels[J]. Ther Innov Regul Sci, 2023, 57(1): 1-6.

[15] Souvignet J, Asfari H, Lardon J, *et al*. MedDRA® automated term groupings using OntoADR: evaluation with upper gastrointestinal

bleedings[J].Expert Opin Drug Saf,2016,15(9):1153-1161.
[16] Scosyrev E, Behr S, Jain D, *et al*. Disproportionality analysis and causal inference in drug safety[J].Pharmaceut Med,2025,39(2):97-107.
[17] Liu J H, Xue L P, Fang X Y, *et al*. Drug-associated hyperprolactinemia: a comprehensive disproportionality analysis based on the FAERS database[J].Eur J Pharmacol,2025,996:177551.
[18] Zhou X D, Xiang S X, Xu B T, *et al*. A scientific approach to hemorrhage risk assessment of SSRIs/SNRIs utilizing the FAERS database[J].Psychiatry Res,2025,346:116388.
[19] De Marco A, Manca B. Clinical study of a new cephalosporin, ceftriaxone (Rocefin *Roche*) in bronchopneumonia in children[J]. Ann Osp Maria Vittoria Torino,1983,26(1-6):91-96.
[20] Buck R E, Price K E. Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin[J].Infection,1980,8(5):S532-S537.
[21] Guay D R P. Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin[J].Clin Ther,2002,24(4):473-489.
[22] Christian S S, Christian J S. The cephalosporin antibiotics[J].Prim Care Update OB,1997,4(5):168-174.
[23] Spoletini I, Vitale C, Malorni W, *et al*. Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life[J].Handb Exp Pharmacol,2012(214):91-105.
[24] Bosch E L, Sommer I E C, Touw D J. The influence of female sex and estrogens on drug pharmacokinetics: what is the evidence[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2025,21(6):637-647.
[25] Noreddin A M, El-Khatib W, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective[J].Recent Pat Antiinfect Drug Discov,2008,3(1):45-52.
[26] Thakur A, Parvez M M, Leeder J S, *et al*. Ontogeny of drug-metabolizing enzymes[J].Methods Mol Biol,2021,2342:551-593.
[27] MacGregor A, Boggs L. Drug distribution in obesity and following bariatric surgery: a literature review[J].Obes Surg,1996,6(1):17-27.
[28] Sawada Y, Hanano M, Sugiyama Y, *et al*. Prediction of the disposition of beta-lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals[J].J Pharmacokinet Biopharm,1984,12(3):241-261.
[29] Mizokami F, Mizuno T. Acute kidney injury induced by antimicrobial agents in the elderly: awareness and mitigation strategies[J].Drugs & Aging,2015,32(1): 1-12.
[30] Karakitsos D, Samonis G, Georgountzos V, *et al*. Fulminant listerial infection of the central nervous system in an otherwise healthy patient: a case report[J].J Med Case Rep,2009,3:7383.
[31] Gani M, Rao S, Miller M, *et al*. *Pseudomonas* Mendocina bacteremia: a case study and review of literature[J].Am J Case Rep,2019,20:453-458.
[32] Lucain C, Ducel G, Piffaretti J C. Evolution of the intestinal flora in patients under preventive treatment with cephalosporins[J]. Schweiz Med Wochenschr,1982,112(23):817-823.
[33] Cavallaro V, Catania V, Bonaccorso R, *et al*. Effect of a broad-spectrum cephalosporin on the oral and intestinal microflora in patients undergoing colorectal surgery[J].J Chemother,1992,4(2):82-87.
[34] Takahata M, Sugiura Y, Ameyama S, *et al*. Influence of various antimicrobial agents on the intestinal flora in an intestinal MRSA-carrying rat model[J].J Infect Chemother,2004,10(6):338-342.
[35] Alomar M J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article)[J].Saudi Pharm J,2014,22(2):83-94.
[36] Hashiguchi M, Imai S, Uehara K, *et al*. Factors affecting the timing of signal detection of adverse drug reactions[J].PLoS One,2015,10(12):e0144263.
[37] Daly A K. Pharmacogenomics of adverse drug reactions[J]. Genome Med,2013,5(1):5.
[38] Roberts A G, Gibbs M E. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions[J].Clin Pharmacol,2018,10:123-134.
[39] 黄佳宁,李炳煌.头孢菌素类药物相关药品不良反应发生特点及合理用药措施[J].临床合理用药,2025,18(14):167-169.
[40] Aronson J K, Ferner R E. The law of mass action and the pharmacological concentration-effect curve: resolving the paradox of apparently non-dose-related adverse drug reactions[J]. Br J Clin Pharmacol,2016,81(1):56-61.
[41] 王丽凤,张和平.益生菌、胃肠道微生物和宿主之间相互作用的研究进展[J].中国食品学报,2011,11(4):147-153.

(收稿日期:2025-09-15;在线出版日期:2026-03-17)