



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.13

文章编号: 2095-1264(2022)01-0082-10

## 基于 FAERS 数据库的硼替佐米不良事件 信号挖掘研究

吴小芳<sup>1</sup>, 吴 斌<sup>2</sup>, 杨春松<sup>1</sup>, 张伶俐<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>四川大学华西第二医院, 四川 成都, 610041; <sup>2</sup>四川大学华西医院, 四川 成都, 610041)

**摘要:** **目的** 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 对硼替佐米相关不良事件进行数据挖掘, 为临床安全使用硼替佐米提供参考。 **方法** 采用比例报告比值比法 (PPR) 和报告比值比法 (ROR) 对 FAERS 中 2004 年第一季度至 2019 年第四季度共 64 个季度的硼替佐米相关不良事件报告进行信号检测。 **结果** 共提取到以硼替佐米为首要怀疑药品的不良事件报告 18 389 例, 男女比例为 1.29:1, 中位年龄 65 岁, 医师报告占 48.3% (8881/18 389), 来自美国的报告占 48.3% (8890/18 389), 主要给药途径为静脉注射和皮下注射, 占 41.9%, 另有近 25% 的病例死亡。在报告数居前 50 位并检测出信号的相关不良事件中, 浆细胞骨髓瘤、血红蛋白降低、骨髓功能衰竭、血肌酐升高、肌无力、低钾血症未被药品说明书记载。 **结论** 硼替佐米相关不良事件报告中, 体重 >75 kg 的男性患者远多于女性患者, 提示体重与硼替佐米不良事件有关; 患者年龄集中在 65 岁以上, 提示老年人更易发生不良反应; 可进一步研究硼替佐米与尚未记载于药品说明书中的不良事件的因果关系, 同时警惕这些不良反应对原发疾病的影响。

**关键词:** 硼替佐米; 不良事件报告系统; 信号挖掘

**中图分类号:** R979.1 **文献标识码:** A

## Date mining and adverse event signals of bortezomib based on FAERS database

WU Xiaofang<sup>1</sup>, WU Bin<sup>2</sup>, YANG Chunsong<sup>1</sup>, ZHANG Lingli<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; <sup>2</sup> West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

**Abstract: Objective** To analyze the adverse drug reaction (ADR) signals of bortezomib through mining data from the USA FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide references for the safe use of bortezomib in clinical practice. **Methods** The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used for signal detection of the bortezomib-related adverse events reported in FAERS from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2019 (64 quarters in all). **Results** A total of 18 389 signals with bortezomib-related adverse events were obtained, with the median age of 65 years, and the male to female ratio was 1.29 : 1. The related reports from physician accounted for 48.3% (8881/18 389) and that from the USA accounted for 48.3% (8890/18 389). Among the reports, intravenous administration and subcutaneous injection were the main routes of administration, accounting for 41.9%. Nearly 25% of cases died. Among the top 50 reported adverse events with detected signal, plasma cell myeloma, lower hemoglobin, bone marrow failure, increased blood creatinine, muscle weakness, and hypokalemia had not been included in bortezomib specification. **Conclusion** There were far more male patients weighing more than 75 kg than female patients, suggesting that body weight may be related to the adverse reactions of bortezomib. The patients with bortezomib-related adverse events were mainly over 65 years old, indicating that the elderly were more likely to have adverse reactions. The causality of the bortezomib-related adverse reactions that have not yet been included

作者简介: 吴小芳, 女, 药师, 研究方向: 医院药学。

\*通信作者: 张伶俐, 女, 博士, 主任药师, 研究方向: 循证药学、循证决策与管理。

in its specification can be further studied, and the impact of these adverse reactions on the original disease should be monitored.

**Keywords:** Bortezomib; Adverse event reporting system; Signal mining

## 前言

硼替佐米(bortezomib)作为第一个应用于临床的蛋白酶体抑制剂,已有十多年的临床应用历史。硼替佐米是哺乳动物蛋白酶体的可逆抑制剂,能与26S蛋白酶体的催化活性中心结合,抑制分解靶向功能蛋白的活性<sup>[1]</sup>。目前,硼替佐米在临床广泛应用于多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、抗体介导的肾排斥反应等的治疗<sup>[2-4]</sup>,但其药品说明书记载的适应症仅包括套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。硼替佐米静脉注射治疗非霍奇金淋巴瘤、血液系统疾病和抗体介导的肾排斥反应均属于超说明书用药,虽然相关研究证实其可取得较好的疗效,但不良反应较多,常见周围神经病变等,降低了患者的用药依从性,从而限制了其临床应用。

不良事件报告系统(adverse events reporting system, AERS)是目前各国收集药品上市后不良事件最有效的系统之一<sup>[5-7]</sup>。国内外进行了许多基于AERS信号挖掘的研究,主要针对上市后的用药安全监测。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的AERS(FAERS)收集了众多药品不良事件报告,且对公众免费开放,常作为不良事件信号挖掘研究的数据来源之一。从硼替佐米应用于临床以来,国内外均积累了大量相关不良事件数据。本研究基于FAERS数据库对硼替佐米相关不良事件进行数据挖掘,分析患者使用数据、不良事件记录、药物使用记录和治疗结果数据,为国内硼替佐米的临床安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入标准:(1)硼替佐米相关不良事件;(2)使用硼替佐米导致的不良事件相关数据。排除标准:(1)其他相似药物导致的不良事件,如酮替芬等;(2)非药物导致的不良事件,如产品包装问题等;(3)重复报告。

### 1.2 数据收集

(1)使用人用药物注册技术要求国际协调理事会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals

for Human Use, ICH)编制的《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regularly Activities*, MedDRA)21.1版,用于首选语(preferred term, PT)、高位语(high level term, HLT)、高位组语(high level group term, HLGT)、系统器官分类(system organ class, SOC)编码和语言汉化<sup>[7-8]</sup>;(2)从FAERS系统下载硼替佐米2004年第一季度至2019年第四季度的数据,该数据以ASCII或XML形式存储,共获得64个季度的ASCII;(3)选择个人信息数据、不良事件数据、药物使用数据和治疗结果数据;(4)采用美国Vanderbilt大学开发的Medex\_UIMA\_1.3.7进行药品名称标准化和RxNorm编码(RxCUI)<sup>[6,9]</sup>。

### 1.3 数据处理

**1.3.1 数据清洗** 根据FAERS说明文件去除个人信息表重复报告,并映射到相应的SOC项目下。采用Medex\_UIMA\_1.3.7系统对药物使用记录表中的药品名称进行标准化处理,得到基础数据。

**1.3.2 数据提取** 限定上报药品的“ROLE\_COD”为“首要怀疑药品(primary suspect drug, PS)”,模糊检索标准化药物使用记录表中所有使用硼替佐米的病例,剔除其中使用伊沙佐米等的病例,得到以硼替佐米为首要怀疑药品的报告编码和病例编码。

**1.3.3 不良事件提取** 根据1.3.2中得到的报告编码和病例编码映射不良事件记录表,筛选出对应的报告事件(PT),并通过SOC映射到系统分类。

### 1.4 不良事件数据分析

本研究采用比例失衡法(disproportionality analysis)中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和比例报告比值比法(proportional reporting ratio, PRR)<sup>[10]</sup>检测相关不良事件的信号。比例失衡法基于经典四格表(表1),通过比较目标药品(硼替佐米)的不良事件发生比例与其他所有药品的目标事件发生比例,以检测其潜在不良事件信号。PRR法中,报告数 $\geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ ,则提示生成1个信号;ROR法中,双侧检验95% CI下限 $> 1$ ,则提示生成1个信号,即药品与事件之间具有潜在关联性(表2)。计数资料采用例数和构成比描述。采用IBM SPSS Statistics 21.0软件和Microsoft Excel 2010软件进行统计学分析。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 The fourfold table of disproportionality analysis

| 药品   | 目标药品报告数 | 其他药品报告数 | 合计        |
|------|---------|---------|-----------|
| 硼替佐米 | a       | b       | a+b       |
| 其他药品 | c       | d       | c+d       |
| 合计   | a+c     | b+d     | N=a+b+c+d |

表 2 比例失衡法算法

Tab. 2 The algorithm of disproportionality analysis

| 方法  | 计算公式                          | 95% CI                                                                                            |
|-----|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ROR | $ROR = \frac{ad}{bc}$         | $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$     |
| PRR | $PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$ | $95\% CI = e^{\ln PRR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$ |

## 2 结果

**2.1 不良事件报告基本资料** 经过数据清洗,共收集有效不良事件报告 11 450 529 例,以硼替佐米为首要怀疑药品的相关不良事件报告 18 389 例。其中男女比例为 1.29:1;中位年龄为 65 岁,平均年龄为 63.30 岁,>65 岁的病例占 25.5%(4691/18 389);48.3%(8881/18 389)为医师报告;48.3%(8890/18 389)的报告来自美国;24.4%(4494/18 389)为静脉注射给药,17.5%(3222/18 389)为皮下注射给药;53.6%(9865/18 389)为注射剂(表 3)。硼替佐米相关不良事件报告逐年增多,2015 年后又逐渐下降(图 1)。

**2.2 患者年龄、性别及体重分布** 排除不清楚性别、体重、年龄的病例,对剩余数据进行卡方检验,结果显示各年龄段的分布无明显差异( $P>0.05$ );体重的分布有显著差异( $P<0.05$ )(表 4)。

**2.2 各 SOC 下不良事件报告及信号** 对以硼替佐米为首要怀疑药品报告的不良事件进行信号分析,并映射到对应的 SOC,结果显示,感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、各类神经系统疾病、心脏

表 3 硼替佐米相关不良事件报告基本信息

Tab. 3 The general information of bortezomib-related events reported in FAERS

| 维度   | 亚类          | 例数   | 构成比/% |
|------|-------------|------|-------|
| 性别   | 男           | 6797 | 37.0  |
|      | 女           | 5251 | 28.6  |
|      | 不清楚         | 6341 | 34.5  |
| 年龄   | <18 岁       | 217  | 1.2   |
|      | 18~65 岁     | 4297 | 23.4  |
|      | >65 岁       | 4691 | 25.5  |
|      | 不清楚         | 9184 | 49.9  |
| 报告者  | 医师          | 8881 | 48.3  |
|      | 消费者         | 4053 | 22.0  |
|      | 其他健康专家      | 3878 | 21.1  |
|      | 药师          | 1221 | 6.6   |
|      | 律师          | 3    | 0     |
|      | 不清楚         | 352  | 1.9   |
| 报告国家 | 美国          | 8890 | 48.3  |
|      | 日本          | 1216 | 6.6   |
|      | 法国          | 1150 | 6.3   |
|      | 德国          | 616  | 3.3   |
|      | 意大利         | 615  | 3.3   |
|      | 中国          | 541  | 3.0   |
|      | 西班牙         | 484  | 2.6   |
|      | 英国          | 472  | 2.6   |
|      | 加蓬          | 408  | 2.2   |
|      | 荷兰          | 269  | 1.5   |
| 给药途径 | 静脉注射        | 4494 | 24.4  |
|      | 皮下注射        | 3222 | 17.5  |
|      | 静脉注射(未另作说明) | 1178 | 6.4   |
|      | 静脉推注        | 1019 | 5.5   |
|      | 静脉滴注        | 66   | 0.4   |
|      | 口服          | 30   | 0.2   |
|      | 其他          | 60   | 0.3   |
|      | 不清楚         | 8320 | 45.2  |
| 制剂类型 | 注射剂         | 9865 | 53.6  |
|      | 冻干粉         | 16   | 0.1   |
|      | 其他          | 9    | 0.04  |
|      | 不清楚         | 8499 | 46.2  |

表 4 2924 例患者部分基本资料分布

Tab. 4 Distribution of some basic data of 2924 patients

|    |          | 男    | 女   | 合计   | 构成比/% | $\chi^2$ | P     |
|----|----------|------|-----|------|-------|----------|-------|
| 年龄 | <18 岁    | 80   | 61  | 141  | 4.82  | 0.046    | 0.977 |
|    | 18~60 岁  | 432  | 321 | 753  | 25.75 |          |       |
|    | >60 岁    | 1156 | 874 | 2030 | 69.43 |          |       |
| 体重 | <50 kg   | 82   | 158 | 240  | 8.21  | 269.563  | 0.000 |
|    | 50~75 kg | 542  | 688 | 1230 | 42.06 |          |       |
|    | >75 kg   | 1044 | 410 | 1454 | 49.73 |          |       |

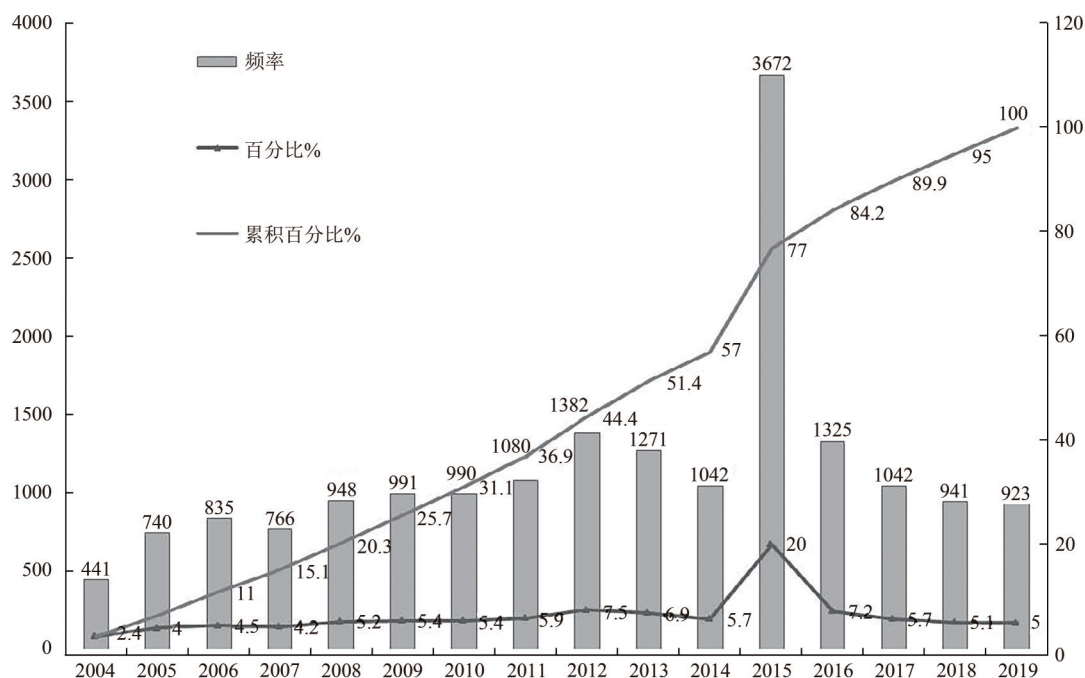


图1 FAERS数据库硼替佐米相关不良事件报告数

Fig. 1 Yearly reports of bortezomib-related events in FAERS

器官疾病、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位 较高,且其项下报告数居前5位的不良事件基本检  
各种反应、各类检查等项目下报告的不良反应比例 出信号(表5)。

表5 各SOC项下报告数居前5位的硼替佐米不良事件及信号分析

Tab. 5 Top 5 bortezomib-related events reports in each SOC and their signal detection

| 序号 | SOC           | 不良事件        | 例数  | 比例/% | PRR   | ROR   | PRR 信号 | ROR 信号 |
|----|---------------|-------------|-----|------|-------|-------|--------|--------|
| 1  | 感染及感染类疾病      | 感染性肺炎       | 725 | 3.94 | 2.49  | 2.55  | Y      | Y      |
|    |               | 脓毒症         | 394 | 2.14 | 2.63  | 3.69  | Y      | Y      |
|    |               | 带状疱疹        | 346 | 1.88 | 6.68  | 6.79  | Y      | Y      |
|    |               | 感染          | 333 | 1.81 | 2.79  | 2.83  | Y      | Y      |
|    |               | 脓毒性休克       | 200 | 1.09 | 5.20  | 5.25  | Y      | Y      |
| 2  | 良性、恶性及性质不明的肿瘤 | 进展性恶性肿瘤     | 218 | 1.19 | 2.68  | 2.70  | Y      | Y      |
|    |               | 进展性肿瘤       | 41  | 0.22 | 1.64  | 1.64  | N      | Y      |
|    |               | 肿瘤          | 35  | 0.19 | 3.66  | 3.66  | Y      | Y      |
|    |               | 第二种原发恶性肿瘤   | 32  | 0.17 | 4.60  | 4.61  | Y      | Y      |
|    |               | 恶性肿瘤        | 27  | 0.15 | 0.59  | 0.59  | N      | N      |
| 3  | 血液及淋巴系统疾病     | 血小板减少       | 814 | 4.43 | 8.01  | 8.34  | Y      | Y      |
|    |               | 贫血          | 516 | 2.81 | 2.70  | 2.75  | Y      | Y      |
|    |               | 浆细胞骨髓瘤      | 428 | 2.33 | 14.41 | 14.73 | Y      | Y      |
|    |               | 中性粒细胞减少症    | 366 | 1.99 | 3.59  | 3.64  | Y      | Y      |
|    |               | 发热性中性粒细胞减少症 | 240 | 1.31 | 4.46  | 4.51  | Y      | Y      |
| 4  | 免疫系统疾病        | 间质性肺炎       | 115 | 0.63 | 2.73  | 2.74  | Y      | Y      |
|    |               | 淀粉样变性       | 56  | 0.30 | 36.61 | 36.72 | Y      | Y      |
|    |               | 超敏反应        | 52  | 0.28 | 0.31  | 0.31  | N      | N      |
|    |               | 荨麻疹         | 49  | 0.27 | 0.32  | 0.32  | N      | N      |
|    |               | 移植物抗宿主病     | 47  | 0.26 | 6.36  | 6.37  | Y      | Y      |
| 5  | 内分泌系统疾病       | 高血糖症        | 118 | 0.64 | 3.21  | 3.23  | Y      | Y      |

续表5

| 序号 | SOC         | 不良事件      | 例数   | 比例/% | PRR   | ROR   | PRR 信号 | ROR 信号 |
|----|-------------|-----------|------|------|-------|-------|--------|--------|
| 6  | 代谢及营养类疾病    | 高钙血症      | 93   | 0.51 | 8.17  | 8.20  | Y      | Y      |
|    |             | 抗利尿激素分泌失调 | 66   | 0.36 | 6.89  | 6.91  | Y      | Y      |
|    |             | 低血糖症      | 50   | 0.27 | 0.96  | 0.96  | N      | N      |
|    |             | 糖尿病       | 37   | 0.20 | 0.46  | 0.46  | N      | N      |
|    |             | 脱水        | 372  | 2.02 | 2.70  | 2.74  | Y      | Y      |
|    |             | 呼吸衰竭      | 253  | 1.38 | 3.41  | 3.44  | Y      | Y      |
|    |             | 低钠血症      | 185  | 1.01 | 3.33  | 3.35  | Y      | Y      |
|    |             | 低钾血症      | 160  | 0.87 | 3.71  | 3.73  | Y      | Y      |
|    |             | 肿瘤溶解综合征   | 145  | 0.79 | 22.14 | 22.31 | Y      | Y      |
|    |             |           |      |      |       |       |        |        |
| 7  | 精神疾病类       | 抑郁        | 87   | 0.47 | 0.35  | 0.44  | N      | N      |
|    |             | 精神状态改变    | 80   | 0.44 | 2.67  | 2.68  | Y      | Y      |
|    |             | 谵妄        | 69   | 0.38 | 2.20  | 2.20  | Y      | Y      |
|    |             | 焦虑        | 51   | 0.28 | 0.18  | 0.18  | N      | N      |
|    |             | 幻觉        | 29   | 0.16 | 0.44  | 0.43  | N      | N      |
| 8  | 各类神经系统疾病    | 周围神经病     | 1736 | 9.44 | 23.96 | 26.35 | Y      | Y      |
|    |             | 感觉减退      | 274  | 1.49 | 1.84  | 1.85  | N      | Y      |
|    |             | 异常感觉      | 222  | 1.21 | 1.39  | 1.39  | N      | Y      |
|    |             | 直立性低血压    | 210  | 1.14 | 12.89 | 13.03 | Y      | Y      |
|    |             | 意识模糊状态    | 202  | 1.10 | 1.24  | 1.24  | N      | Y      |
| 9  | 眼器官疾病       | 视物模糊      | 93   | 0.51 | 0.70  | 0.70  | N      | N      |
|    |             | 睑腺炎       | 35   | 0.19 | 15.03 | 15.05 | Y      | Y      |
|    |             | 睑板腺囊肿     | 30   | 0.16 | 77.07 | 77.19 | Y      | Y      |
|    |             | 视觉灵敏度减退   | 30   | 0.16 | 0.68  | 0.68  | N      | N      |
|    |             | 结膜炎       | 29   | 0.16 | 2.16  | 2.16  | Y      | Y      |
| 10 | 耳及迷路类疾病     | 眩晕        | 33   | 0.18 | 0.53  | 0.52  | N      | N      |
|    |             | 耳聋        | 25   | 0.14 | 1.09  | 1.09  | N      | N      |
|    |             | 耳鸣        | 23   | 0.13 | 0.50  | 0.50  | N      | N      |
|    |             | 耳痛        | 16   | 0.09 | 0.89  | 0.89  | N      | N      |
|    |             | 听觉减退      | 9    | 0.05 | 0.30  | 0.30  | N      | N      |
| 11 | 心脏器官疾病      | 呼吸困难      | 568  | 3.09 | 1.06  | 1.07  | N      | N      |
|    |             | 头晕        | 336  | 1.83 | 0.69  | 0.68  | N      | N      |
|    |             | 房颤        | 310  | 1.69 | 3.41  | 3.45  | Y      | Y      |
|    |             | 外周水肿      | 262  | 1.42 | 1.85  | 1.86  | N      | Y      |
|    |             | 心力衰竭      | 221  | 1.20 | 2.91  | 2.93  | Y      | Y      |
|    |             | 胸痛        | 220  | 1.20 | 1.12  | 1.12  | N      | N      |
| 12 | 血管与淋巴管类疾病   | 低血压       | 476  | 2.59 | 2.50  | 2.54  | Y      | Y      |
|    |             | 高血压       | 143  | 0.78 | 0.72  | 0.72  | N      | N      |
|    |             | 深静脉血栓形成   | 121  | 0.66 | 1.55  | 1.56  | N      | Y      |
|    |             | 出血        | 86   | 0.47 | 0.86  | 0.86  | N      | N      |
|    |             | 血栓形成      | 69   | 0.38 | 0.91  | 0.91  | N      | N      |
| 13 | 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 胸腔积液      | 273  | 1.48 | 4.39  | 4.44  | Y      | Y      |
|    |             | 肺部疾病      | 182  | 0.99 | 4.22  | 4.25  | Y      | Y      |
|    |             | 咳嗽        | 164  | 0.89 | 0.69  | 0.69  | N      | N      |
|    |             | 缺氧        | 135  | 0.73 | 4.36  | 4.38  | Y      | Y      |

续表5

| 序号 | SOC            | 不良事件    | 例数   | 比例/% | PRR   | ROR   | PRR 信号 | ROR 信号 |
|----|----------------|---------|------|------|-------|-------|--------|--------|
| 14 | 胃肠系统疾病         | 肺栓塞     | 135  | 0.73 | 1.27  | 1.28  | N      | Y      |
|    |                | 腹泻      | 1131 | 6.15 | 2.04  | 2.11  | Y      | Y      |
|    |                | 恶心      | 700  | 3.81 | 0.93  | 0.93  | N      | N      |
|    |                | 呕吐      | 516  | 2.81 | 1.15  | 1.16  | N      | Y      |
|    |                | 便秘      | 475  | 2.58 | 2.58  | 2.63  | Y      | Y      |
|    |                | 腹痛      | 240  | 1.31 | 1.08  | 1.08  | N      | N      |
| 15 | 肝胆系统疾病         | 低蛋白血症   | 70   | 0.38 | 10.09 | 10.12 | Y      | Y      |
|    |                | 肝功能异常   | 63   | 0.34 | 1.92  | 1.93  | N      | Y      |
|    |                | 乙型肝炎    | 63   | 0.34 | 9.46  | 9.49  | Y      | Y      |
|    |                | 肝衰竭     | 61   | 0.33 | 1.89  | 1.90  | N      | Y      |
|    |                | 肝脏疾病    | 59   | 0.32 | 1.44  | 1.44  | N      | Y      |
| 16 | 皮肤及皮下组织类疾病     | 皮疹      | 366  | 1.99 | 1.00  | 1.00  | N      | N      |
|    |                | 瘙痒症     | 100  | 0.54 | 0.34  | 0.34  | N      | N      |
|    |                | 红斑      | 90   | 0.49 | 0.48  | 0.48  | N      | N      |
|    |                | 全身皮疹    | 57   | 0.31 | 1.35  | 1.35  | N      | Y      |
|    |                | 脱发      | 45   | 0.24 | 0.24  | 0.24  | N      | N      |
| 17 | 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | 肢体疼痛    | 247  | 1.34 | 0.84  | 0.83  | N      | N      |
|    |                | 背痛      | 238  | 1.29 | 1.06  | 1.06  | N      | N      |
|    |                | 肌无力     | 165  | 0.90 | 1.45  | 1.45  | N      | Y      |
|    |                | 关节痛     | 138  | 0.75 | 0.40  | 0.47  | N      | N      |
|    |                | 骨痛      | 101  | 0.55 | 1.74  | 1.74  | N      | Y      |
| 18 | 肾脏及泌尿系统疾病      | 肾衰      | 319  | 1.73 | 2.28  | 2.30  | Y      | Y      |
|    |                | 肾损害     | 136  | 0.74 | 1.93  | 1.94  | N      | Y      |
|    |                | 急性肾损伤   | 103  | 0.56 | 0.90  | 0.90  | N      | N      |
|    |                | 尿潴留     | 77   | 0.42 | 2.41  | 2.41  | Y      | Y      |
|    |                | 肾脏疾病    | 49   | 0.27 | 1.14  | 1.14  | N      | N      |
| 19 | 妊娠期、产褥期及围产期状况  | 异位妊娠    | 2    | 0.01 | 0.57  | 0.57  | N      | N      |
|    |                | 妊娠      | 2    | 0.01 | 0.08  | 0.08  | N      | N      |
|    |                | 意外怀孕    | 2    | 0.01 | 0.18  | 0.18  | N      | N      |
|    |                | 流产      | 1    | 0.01 | 0.31  | 0.31  | N      | N      |
|    |                | 早产儿     | 1    | 0.01 | 0.03  | 0.03  | N      | N      |
| 20 | 生殖系统及乳腺疾病      | 睾丸疼痛    | 10   | 0.05 | 3.22  | 3.22  | Y      | Y      |
|    |                | 良性前列腺增生 | 9    | 0.05 | 1.64  | 1.64  | N      | N      |
|    |                | 前列腺炎    | 9    | 0.05 | 2.85  | 2.85  | Y      | Y      |
|    |                | 阴道出血    | 8    | 0.04 | 0.16  | 0.16  | N      | N      |
|    |                | 阴囊疼痛    | 5    | 0.03 | 9.28  | 9.28  | Y      | Y      |
| 21 | 各种先天性家族性遗传性疾病  | 发育不全    | 20   | 0.11 | 8.93  | 8.93  | Y      | Y      |
|    |                | 色盲      | 3    | 0.02 | 3.11  | 3.11  | Y      | Y      |
|    |                | 阴囊积水    | 3    | 0.02 | 2.47  | 2.47  | Y      | N      |
|    |                | 表皮松解    | 3    | 0.02 | 6.52  | 6.52  | Y      | Y      |
|    |                | 脊髓空洞症   | 2    | 0.01 | 6.99  | 6.99  | Y      | Y      |
| 22 | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 死亡      | 1468 | 7.98 | 2.01  | 2.09  | Y      | Y      |
|    |                | 疾病进展    | 856  | 4.65 | 9.13  | 9.75  | Y      | Y      |
|    |                | 发热      | 773  | 4.20 | 2.36  | 2.42  | Y      | Y      |

续表5

| 序号 | SOC  | 不良事件    | 例数  | 比例/% | PRR  | ROR  | PRR 信号 | ROR 信号 |
|----|------|---------|-----|------|------|------|--------|--------|
| 23 | 各类检查 | 疲乏      | 764 | 4.15 | 1.12 | 1.13 | N      | Y      |
|    |      | 乏力      | 548 | 2.98 | 1.52 | 1.54 | N      | Y      |
|    |      | 血小板计数降低 | 671 | 3.65 | 7.16 | 7.39 | Y      | Y      |
|    |      | 血红蛋白降低  | 327 | 1.78 | 3.15 | 3.19 | Y      | Y      |
|    |      | 白细胞计数降低 | 296 | 1.61 | 3.18 | 3.21 | Y      | Y      |
|    |      | 体重降低    | 258 | 1.40 | 1.01 | 1.01 | N      | N      |
|    |      | 血肌酐升高   | 205 | 1.11 | 3.12 | 3.14 | Y      | Y      |

注: Y 表示检出信号, N 表示未检出信号。

Note: Y means there was a detected signal, N means no signal was detected.

**2.3 报告数居前 50 位的硼替佐米相关不良事件信号**  
对以硼替佐米为首要怀疑药品报告的不良事件分别采用 PRR 和 ROR 方法进行分析, 报告数居前

50 位且检出信号的不良事件中, “浆细胞骨髓瘤” “骨髓功能衰竭” “血红蛋白降低” “血肌酐升高” “肌无力” “低钾血症” 尚未收载于药品说明书中(表 6)。

表 6 FAERS 数据库中报告数居前 50 位的硼替佐米不良事件信号  
Tab. 6 Top 50 bortezomib-related events reports with signal detected in FAERS

| SOC                     | PT          | 排序 | 例数   | 构成比/% | PRR   | $\chi^2$ (PRR) | 95% CI (PRR)   | ROR   | 95% CI (ROR)   |
|-------------------------|-------------|----|------|-------|-------|----------------|----------------|-------|----------------|
| 感染及感染类疾病                | 感染性肺炎       | 8  | 725  | 3.94  | 2.49  | 651.58         | (2.31, 2.67)   | 2.55  | (2.36, 2.74)   |
|                         | 脓毒症         | 16 | 394  | 2.14  | 3.63  | 752.62         | (3.30, 4.01)   | 3.69  | (3.34, 4.08)   |
|                         | 带状疱疹        | 19 | 346  | 1.88  | 6.68  | 1657.54        | (6.01, 7.42)   | 6.79  | (6.10, 7.55)   |
|                         | 感染          | 20 | 333  | 1.81  | 2.79  | 383.97         | (2.51, 3.11)   | 2.83  | (2.53, 3.15)   |
|                         | 脓毒性休克       | 40 | 200  | 1.09  | 5.20  | 674.04         | (4.53, 5.97)   | 5.25  | (4.56, 6.03)   |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) | 进展性恶性肿瘤     | 36 | 218  | 1.19  | 2.68  | 229.68         | (2.35, 3.06)   | 2.70  | (2.36, 3.09)   |
| 血液及淋巴系统疾病               | 血小板减少       | 5  | 814  | 4.43  | 8.01  | 4959.87        | (7.49, 8.57)   | 8.34  | (7.77, 8.95)   |
|                         | 贫血          | 11 | 516  | 2.81  | 2.70  | 556.37         | (2.48, 2.94)   | 2.75  | (2.52, 3.00)   |
|                         | 浆细胞骨髓瘤      | 15 | 428  | 2.33  | 14.41 | 5227.54        | (13.10, 15.84) | 14.73 | (13.37, 16.23) |
|                         | 中性粒细胞减少症    | 18 | 366  | 1.99  | 3.59  | 684.18         | (3.24, 3.98)   | 3.64  | (3.28, 4.04)   |
|                         | 发热性中性粒细胞减少症 | 31 | 240  | 1.31  | 4.46  | 641.36         | (3.93, 5.06)   | 4.51  | (3.96, 5.12)   |
|                         | 全血细胞减少症     | 33 | 227  | 1.23  | 4.36  | 584.65         | (3.83, 4.96)   | 4.40  | (3.86, 5.02)   |
|                         | 骨髓功能衰竭      | 47 | 162  | 0.88  | 6.28  | 712.43         | (5.38, 7.32)   | 6.32  | (5.41, 7.39)   |
| 代谢及营养类疾病                | 脱水          | 17 | 372  | 2.02  | 2.70  | 400.49         | (2.44, 2.99)   | 2.74  | (2.47, 3.04)   |
|                         | 呼吸衰竭        | 30 | 253  | 1.38  | 3.41  | 429.38         | (3.01, 3.85)   | 3.44  | (3.04, 3.90)   |
|                         | 低钠血症        | 42 | 185  | 1.01  | 3.33  | 300.17         | (2.88, 3.84)   | 3.35  | (2.90, 3.87)   |
|                         | 低钾血症        | 48 | 160  | 0.87  | 3.71  | 315.43         | (3.18, 4.33)   | 3.73  | (3.19, 4.36)   |
| 各类神经系统疾病                | 周围神经病       | 1  | 1736 | 9.44  | 23.96 | 36 922.04      | (22.89, 25.08) | 26.35 | (25.06, 27.71) |
|                         | 感觉减退        | 26 | 274  | 1.49  | 1.84  | 105.52         | (1.64, 2.07)   | 1.85  | (1.64, 2.09)   |
|                         | 异常感觉        | 34 | 222  | 1.21  | 1.39  | 24.21          | (1.22, 1.58)   | 1.39  | (1.22, 1.59)   |
|                         | 直立性低血压      | 37 | 210  | 1.14  | 12.89 | 2258.26        | (11.25, 14.77) | 13.03 | (11.35, 14.95) |
|                         | 意识模糊状态      | 39 | 202  | 1.10  | 1.24  | 9.45           | (1.08, 1.42)   | 1.24  | (1.08, 1.43)   |
| 心脏器官疾病                  | 房颤          | 23 | 310  | 1.69  | 3.41  | 527.69         | (3.05, 3.81)   | 3.45  | (3.08, 3.86)   |
|                         | 外周水肿        | 29 | 262  | 1.42  | 1.85  | 103.08         | (1.64, 2.09)   | 1.86  | (1.65, 2.11)   |
|                         | 心力衰竭        | 35 | 221  | 1.20  | 2.91  | 276.03         | (2.55, 3.31)   | 2.93  | (2.56, 3.35)   |
|                         | 晕厥          | 41 | 191  | 1.04  | 1.87  | 77.95          | (1.63, 2.16)   | 1.88  | (1.63, 2.17)   |

续表6

| SOC            | PT           | 排序 | 例数   | 构成比/% | PRR  | $\chi^2$ (PRR) | 95% CI (PRR) | ROR  | 95% CI (ROR)  |
|----------------|--------------|----|------|-------|------|----------------|--------------|------|---------------|
|                | 充血性心力衰竭      | 46 | 163  | 0.87  | 1.54 | 30.59          | (1.32, 1.79) | 1.54 | (1.32, 1.80)  |
|                | 肺水肿          | 49 | 158  | 0.86  | 3.54 | 287.53         | (3.03, 4.14) | 3.57 | (3.05, 4.17)  |
| 血管与淋巴管类疾病      | 低血压          | 13 | 476  | 2.59  | 2.50 | 431.95         | (2.29, 2.73) | 2.54 | (2.32, 2.78)  |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 胸腔积液         | 27 | 273  | 1.48  | 4.39 | 711.59         | (3.90, 4.94) | 4.44 | (3.94, 5.00)  |
|                | 肺部疾病         | 43 | 182  | 0.99  | 4.22 | 445.04         | (3.65, 4.88) | 4.25 | (3.67, 4.92)  |
| 胃肠系统疾病         | 腹泻           | 3  | 1131 | 6.15  | 2.04 | 616.41         | (1.93, 2.16) | 2.11 | (1.99, 2.24)  |
|                | 呕吐           | 12 | 516  | 2.81  | 1.15 | 10.76          | (1.06, 1.26) | 1.16 | (1.06, 1.26)  |
|                | 便秘           | 14 | 475  | 2.58  | 2.58 | 463.65         | (2.36, 2.82) | 2.63 | (2.40, 2.88)  |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | 肌无力          | 45 | 165  | 0.90  | 1.45 | 23.07          | (1.24, 1.69) | 1.45 | (1.25, 1.69)  |
| 肾脏及泌尿系统疾病      | 肾衰           | 22 | 319  | 1.73  | 2.28 | 230.56         | (2.05, 2.54) | 2.30 | (2.06, 2.57)  |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 死亡           | 2  | 1468 | 7.98  | 2.01 | 770.49         | (1.91, 1.99) | 2.09 | (1.99, 2.21)  |
|                | 疾病进展         | 4  | 856  | 4.65  | 9.13 | 6135.32        | (8.54, 9.75) | 9.52 | (8.89, 10.20) |
|                | 发热           | 6  | 773  | 4.20  | 2.36 | 613.94         | (2.20, 2.53) | 2.42 | (2.25, 2.60)  |
|                | 疲乏           | 7  | 764  | 4.15  | 1.12 | 10.49          | (1.05, 1.20) | 1.13 | (1.05, 1.21)  |
|                | 乏力           | 10 | 548  | 2.98  | 1.52 | 98.94          | (1.40, 1.65) | 1.54 | (1.41, 1.67)  |
|                | 食欲下降         | 25 | 294  | 1.60  | 1.46 | 42.49          | (1.30, 1.63) | 1.46 | (1.30, 1.64)  |
|                | 注射部位红斑       | 28 | 272  | 1.48  | 2.07 | 150.94         | (1.84, 2.33) | 2.09 | (1.85, 2.35)  |
|                | 全身状况恶化       | 32 | 228  | 1.24  | 2.55 | 216.86         | (2.24, 2.91) | 2.57 | (2.26, 2.93)  |
| 各类检查           | 血小板计数降低      | 9  | 671  | 3.65  | 7.16 | 3532.28        | (6.64, 7.71) | 7.39 | (6.84, 7.99)  |
|                | 血红蛋白降低       | 21 | 327  | 1.78  | 3.15 | 480.74         | (2.83, 3.51) | 3.19 | (2.86, 3.56)  |
|                | 白细胞计数降低      | 24 | 296  | 1.61  | 3.18 | 441.78         | (2.84, 3.56) | 3.21 | (2.86, 3.61)  |
|                | 血肌酐升高        | 38 | 205  | 1.11  | 3.12 | 294.61         | (2.72, 3.57) | 3.14 | (2.74, 3.61)  |
|                | 中性粒细胞计数降低    | 44 | 167  | 0.91  | 5.34 | 584.39         | (4.59, 6.21) | 5.38 | (4.61, 6.26)  |
|                | 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | 50 | 152  | 0.83  | 2.67 | 158.04         | (2.27, 3.12) | 2.68 | (2.28, 3.14)  |

**2.4 病例转归** 对以硼替佐米为首要怀疑药品报告的患者转归情况进行分析,结果显示,23.72% (4362/18 389) 的患者最终死亡,另有 3.87% (711/18 389) 的患者发生威胁生命的不良事件(表7)。

表7 FAERS数据库硼替佐米不良事件报告病例转归情况  
Tab. 7 Outcome of patients with bortezomib-related events reported in FAERS

| 患者转归         | 报告数  | 构成比/% |
|--------------|------|-------|
| 死亡           | 4362 | 23.72 |
| 威胁生命         | 711  | 3.87  |
| 导致入院或延长住院时间  | 4925 | 26.78 |
| 导致残疾         | 257  | 1.40  |
| 需要干预以预防永久性损伤 | 27   | 0.15  |
| 其他重要医学事件     | 4370 | 23.76 |
| 不清楚          | 3737 | 20.32 |

### 3 讨论

2015年硼替佐米相关不良事件报告数远高于其他年份,可能与FDA批准增加硼替佐米的适应症有关。2014年8月,硼替佐米药品说明书增加了用于既往硼替佐米治疗有效患者以及硼替佐米治疗后超过6个月复发患者的再次治疗的用法。硼替佐米作为临床常用抗肿瘤药物,不良事件种类繁多,从已报告的18 389例相关数据来看,近一半的数据来自美国,中国仅占3%。一般资料显示男女比例为1.29:1,男性患者多于女性患者,与药品说明书中部分临床试验数据(1.5:1)基本相符。从年龄分布来看,中位年龄为65岁,老年患者不良事件更为集中,与药品说明书略有差异。<18岁、18~60岁、>60岁年龄段的男女比例比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05),提示各年龄段的性别分布相当。

硼替佐米药品说明书中推荐静脉注射给药,本次研究共有 24.4%(4494/18 389)例使用静脉注射。研究发现<sup>[11-12]</sup>,皮下注射的严重不良反应事件相对静脉注射较少,特别是周围神经病变、血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血症等。Ye 等<sup>[12]</sup>认为,皮下注射可能是硼替佐米的标准给药途径。白小龙<sup>[13]</sup>、张璐<sup>[14]</sup>等研究发现,硼替佐米皮下注射对多发性骨髓瘤的疗效与静脉注射无明显差异,但安全性更好。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现,与硼替佐米静脉注射相比,皮下注射可以在疗效和毒性之间取得更好的平衡。本次研究纳入的不良事件中,共有 17.5%(3222/18 389)通过皮下注射给药,少于静脉注射,提示硼替佐米皮下注射的安全性可能更高。由于本研究纳入的不良反应事件病例转归与给药途径等信息并非一一对应,无法对患者转归与给药途径的关系进行研究,该结论需要更进一步的研究证实。

本次研究纳入的硼替佐米不良事件中,一般资料显示,周围神经病、死亡、腹泻、疾病进展、血小板减少、发热、疲乏等不良事件报告数较多,临床可重点关注此类不良反应,减少有同类不良反应的药物联合应用,以提高患者生活质量。在报告数居前 50 位且检出信号的不良事件中,“浆细胞骨髓瘤”“血红蛋白降低”“骨髓功能衰竭”“血肌酐升高”“肌无力”“低钾血症”尚未收录于药品说明书中,可进一步研究其因果关系,同时警惕这些不良反应对原发疾病的影响。

对报告病例的转归情况进行分析,结果显示,死亡病例达 23.72%(4362/18 389),死亡或发生威胁生命的不良事件的病例超过 1/4,并有近 30% 的患者入院或住院时间延长。从报告的不良事件来看,可能与硼替佐米的不良反应较多且患者原发疾病多为肿瘤相关。

本研究也存在一些局限性:①数据来源广,部分信息缺失,无法对每一项目做更详细的分析;②信息未能一一对应,导致无法对影响因素、有效性等做更详细的分析;③不良时间报告存在低报、漏报情况,可能有部分信号被低估或高估。

## 4 结论

本次研究共纳入 18 389 例硼替佐米不良事件,对患者年龄、性别、体重、给药方式、报告数居前 50 位的 SOC 信号值进行统计分析,发现体重>75 kg 的

男性患者远多于女性患者,提示体重与硼替佐米不良事件可能有关;不良事件的发生年龄主要集中在 65 岁以上,提示老年人更易发生不良反应;硼替佐米最常用的给药途径为静脉注射,其次是皮下注射;报告数居前 50 位且检出信号的不良事件中,“浆细胞骨髓瘤”“血红蛋白降低”“骨髓功能衰竭”“血肌酐升高”“肌无力”“低钾血症”尚未收录于药品说明书中,可进一步研究其因果关系,同时警惕这些不良反应对原发疾病的影响。

## 参考文献

- [1] 黄月华, 潘峻. 硼替佐米的作用机制、临床应用及其疗效研究进展[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(4): 280-282. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3474.2008.04.015.
- [2] ATTAL M, LAUWERS-CANCES V, HULIN C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(14): 1311-1320. DOI: 10.1056/nejmoa1611750.
- [3] 陈恩, 彭康宁, 刘维, 等. 硼替佐米治疗淋巴瘤的临床研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(8): 9-14, 20. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.003.
- [4] 李雪, 陈劲松, 程东瑞, 等. 硼替佐米对慢性活动性抗体介导的排斥反应的治疗探索[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(9): 539-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.007.
- [5] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26. DOI: 10.2174/1574886313666181026100000.
- [6] 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 1989-1992. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.19.16.
- [7] LERTXUNDI U, EREZUMA I, HERNANDEZ R, et al. Anti-psychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2019, 34(2): 89-92. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000247.
- [8] TIEU C, BREDER C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385. DOI: 10.1007/s40264-018-0706-7.
- [9] XU H, STENNER S P, DOAN S, et al. MedEx: a medication information extraction system for clinical narratives [J]. J Am Med Inform Assoc, 2010, 17(1): 19-24. DOI: 10.1197/jamia.M3378.
- [10] 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. DOI: 10.7150/ijms.6048.
- [11] MOREAU P, PYLYPENKO H, GROSICKI S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 431-440. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
- [12] YE Z Q, CHEN J, XUAN Z X, et al. Subcutaneous bortezomib might be standard of care for patients with multiple myeloma:

- a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1707–1716. DOI: 10.2147/DDDT.S198117.
- [13] 白小龙, 潘秀丹. 皮下注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19): 3635–3639.
- [14] 张璐, 郑翠苹. 皮下注射与静脉注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效与不良事件的 Meta 分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 859–862. DOI: 10.13201/j. issn. 1004–2806.2017.11.011.
- [15] ZHANG H M, LIU X Y, LIU Y Z, et al. Analysis of the efficacy and safety of bortezomib for treating newly diagnosed multiple

myeloma through different administration methods [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8295–8302. DOI: 10.2147/CMAR.S218979.

收稿日期: 2020–04–22 校稿: 王娟 李征

**本文引用格式:** 吴小芳, 吴斌, 杨春松, 等. 基于 FAERS 数据库的硼替佐米不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 82–91. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.01.13.

**Cite this article as:** WU Xiaofang, WU Bin, YANG Chunsong, et al. Data mining and adverse event signals of bortezomib based on FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 82–91. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.01.13.