药品安全数据研究专栏

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.14
文章编号：2095-1264(2022)01-0092-08

基于FAERS数据库对5-羟色胺3受体拮抗剂不良事件的数据挖掘研究

刘怿晗[1,2,3]，陈　力[1,2*]
([1]四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心，四川 成都，610041；[2]出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，四川 成都，610041；[3]四川大学华西药学院，四川 成都，610041)

摘要：目的　基于FAERS数据库挖掘研究目前国内外常用的5-羟色胺3受体拮抗剂(5-HT3RA)(昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼、多拉司琼)的药品不良事件(ADE)信号，探索不良事件发生与药物的关系，为临床用药决策提供参考。**方法**　提取FAERS数据库2016年—2020年共20个季度的不良事件报告数据，采用报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)对四种5-HT3RA药物的报告进行信号挖掘，采用《国际医学用语词典》对不良反应用语进行标化统一，将筛选得到的不良事件信号进行分析和比较。**结果**　最终得到昂丹司琼不良事件信号991个，共涉及25个系统器官分类(SOC)，临床需特别关注的信号有各种先天性家族性遗传性疾病和妊娠过程中胎儿暴露。得到格拉司琼不良事件信号54个，共涉及10个SOC，临床需特别关注的信号有药物的使用问题、用药部位各种反应以及胃肠道反应。得到帕洛诺司琼不良事件信号1个，报告例数为5例，对应SOC为血液及淋巴系统疾病。**结论**　三种药物的ADE信号累及的主要系统器官有明显差异，其中昂丹司琼累及系统器官较多，妊娠期使用昂丹司琼可能具有致畸性。临床对肿瘤患者或其他人群使用5-HT3RA时，建议进行用药前评估，将基础疾病纳入评估范畴，并在用药过程中密切关注患者的生命指标，妊娠期患者应避免使用昂丹司琼。

关键词：5-羟色胺3受体拮抗剂；不良事件信号；比例失衡法；数据挖掘
中图分类号：R730.6　**文献标识码：**A

Data mining for adverse events of 5-HT3 receptor antagonists based on FAERS database

LIU Yihan[1,2,3], CHEN Li[1,2]*
([1]Department of pharmacy/Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; [2]Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, 610041, China; [3]West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

Abstract: Objective To mine the adverse drug event (ADE) signals of commonly used 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists (5-HT3RA), including ondansetron, granisetron, palonosetron and dolasetron, and to explore the relationship between adverse events and drugs to provide references for clinical medication decisions. **Methods** The data of ADE reported in the Adverse Event Reporting System (FAERS) were extracted from the first quarter of 2016 to the last quarter of 2020, 20 quarters in total. The reported odds ratio (ROR) and medicines and healthcare products regulatory agency method (MHRA) were used to mine the adverse drug event signals of the above mentioned four 5-HT3RAs. The *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) was used to standardize and unify the terms of ADE. Analyze and compare the adverse reaction signals obtained from the screening. **Results** Totally 991 ADE signals of ondansetron were obtained, involving 25

作者简介：刘怿晗，女，研究方向：临床药学。
*通信作者：陈力，男，硕士，副主任药师，研究方向：临床药学与医院合理用药。

system organ classes (SOCs). The signals that should be paid close attention to in clinic included congenital, familial and genetic disorders and fetal exposure during pregnancy. Totally 54 ADE signals of granisetron were obtained, involving 10 SOCs. The signals that should be paid close attention to in clinic included the way of drug use, various reactions of topical drug site and gastrointestinal reactions. Just one ADE signal which belonged to the blood and lymphatic system disorders of palonosetron were obtained, with 5 cases reported. **Conclusion** The main systems and organs involved in ADE signals of the three drugs were significantly different. Ondansetron involved more SOCs than granisetron and palonosetron. It should be noted that the use of ondansetron during pregnancy may be teratogenic. When using this type of drugs as antiemetics, it is recommended to conduct a pre-medication evaluation of the patients, including the underlying disease in the assessment, and pay close attention to the patient's vital indicators during the medication process. Ondansetron should be avoided during pregnancy.

Keywords: 5-HT3 receptor antagonists; ADE signals; Measures of disproportionality; Data mining

前言

随着对5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）及其受体止吐作用机制的深入研究，一系列高选择性5-羟色胺3受体拮抗剂（5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist，5-HT3RA）不断问世，并逐渐成为预防和治疗肿瘤患者放化疗所致恶心呕吐的主要药物，临床上也可用于防治术后或妊娠期患者的恶心呕吐。恶心呕吐若控制不当，可损害患者的功能活动和生活质量，增加卫生保健资源的损耗，若为肿瘤治疗所致，还可能影响患者的治疗依从性[1]。由于5-HT3RA的主要适应症为放化疗所致恶心呕吐，美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）止吐临床实践指南（2021版）推荐在首次（和后续）放疗前以及中/高度致吐性化疗前给予5-HT3RA，包括昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼和多拉司琼[2]。本文主要对上述四种常用5-HT3RA的药品不良事件（adverse drug event，ADE）进行研究。

人体内90%的5-HT存在于胃肠道的嗜铬细胞中，而5-HT3受体广泛存在于外周交感与副交感节后神经元和肠神经系统的感觉神经元中，并在中枢神经系统中高度集中于延髓第四脑室两侧上方的最后区和孤束核的迷走神经传入纤维末梢[3]。某些刺激可导致上述细胞与神经元释放5-HT，刺激5-HT3受体，将信号传入呕吐中枢，引起呕吐反射[3]。因此，5-HT3RA对该类刺激所致恶心呕吐具有较好的疗效。

但是，5-HT3RA在止吐治疗中发挥重要作用的同时，也产生了诸多不良反应，如头痛、倦怠、口干、腹痛、便秘、皮疹、支气管哮喘、心悸、呃逆、过敏症状等[4]，在影响疗效的同时也降低了患者的生活质量和依从性。因此，如何根据不同患者的不同情况选择合适的5-HT3RA，是目前临床上值得密切关注的问题。

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）不良事件报告系统（Adverse Event Reporting System，FAERS）是药品上市后的资料库，用于存储真实世界中由医疗相关专业人员或患者、律师等自发上报的与FDA批准的任何疗法相关的ADE报告。FAERS的药物警戒系统对于持续监视不良事件与药物之间的关系至关重要[5-6]。

本研究通过提取FAERS数据库2016年—2020年共20个季度的不良事件报告数据，采用报告比值比法（reporting odd ratio，ROR）和综合标准法（medicines and healthcare products regulatory agency，MHRA）对四种5-HT3RA的报告进行数据挖掘，寻找该类药物的潜在ADE，以改善患者生命质量、提高其依从性为目的，将得到的ADE信号与药品说明书进行比较，并对比不同药物的潜在ADE，以期降低肿瘤疾病负担，为肿瘤患者、术后患者和妊娠期患者等人群的止吐治疗用药策略提供优化依据。

1 数据与方法

1.1 数据来源

以昂丹司琼的通用名“ONDANSETRON”和商品名“ZOFRAN”“ZUPLENZ”、格拉司琼的通用名“GRANISETRON”和商品名“GRANISOL”“KYTRIL”“SANCUSO”“SUSTOL”、帕洛诺司琼的通用名“PALONOSETRON”和商品名“AKYNZEO”“ALOXI”以及多拉司琼的通用名“DOLASETRON”和商品名“ANZEMET”为检索词，从FAERS数据库中检索2016年—2020年的ADE报告。将所得资料导入Microsoft Excel 2010进行统计分析，根据个人信息记录（DEMO）删除重复数据。

1.2 数据处理

1.2.1 信号生成条件与挖掘方法 采用比例失衡法中的ROR法和MHRA法进行数据处理，这两种方法目前分别为英国PEM数据库与英国药品和保健产品管理局所采用[7]。本研究综合了两种方法的信号生成条件，可使生成的信号更加准确。

将去重得到的昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼不良事件报告中相同的首选语（preferred terms，PT）进行计次，通过相关公式[8]对导入的数据进行计算，当目标药物的目标不良事件报告次数（该PT的报告例数）≥3，且ROR的95% *CI*下限>1，PRR>2，卡方检验的χ^2>4，则视为生成了目标药物的一个不良事件信号，信号强度（即ROR）越大，表示该不良事件的发生与药物的相关性越高。

1.2.2 标准化 由于FAERS数据库的呈报数据来源于真实世界的不同个体，获取的不良事件信息常常因呈报者的地域、文化等不同而在表达上有所差异，给不良事件资料的统计带来了困难。为便于对资料进行归纳与分析，本研究采用国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA），将得到的昂丹司琼、格拉司琼和帕洛诺司琼的PT对应到相应的系统器官分类（system organ class，SOC），对不良事件用语进行标化统一，以确保不良事件原意表达的本质归属[9]。

2 结果

2.1 不良事件报告病例基本特征 FAERS数据库2016年—2020年的ADE背景信号共24 484 338例次。其中，以昂丹司琼为首要怀疑药物（primary suspect drug，PS）的ADE报告包括6315例患者，共66 240例次；以格拉司琼为PS的ADE报告包括1043例患者，共2343例次；以帕洛诺司琼为PS的ADE报告包括306例患者，共729例次；以多拉司琼为PS的ADE报告包括0例患者，共0例次（表1）。

表1 FAERS数据库中昂丹司琼、格拉司琼和帕洛诺司琼相关不良事件报告病例基本特征

Tab. 1 Primary information of ondansetron, granisetron, palonosetron-related adverse events reported in FAERS

维度	昂丹司琼			格拉司琼			帕洛诺司琼		
	亚类	例数	构成比/%	亚类	例数	构成比/%	亚类	例数	构成比/%
性别	男性	1558	24.67	男性	59	5.66	男性	119	38.89
	女性	4184	66.25	女性	119	11.41	女性	174	56.86
	不清楚	573	9.07	不清楚	865	82.93	不清楚	13	4.25
年龄	<18岁	407	6.44	<18岁	0	0	<18岁	2	0.65
	18~64岁	1556	26.34	18~64岁	82	7.86	18~64岁	162	52.94
	≥65岁	574	9.73	≥65岁	63	6.04	≥65岁	90	29.41
	不清楚	3778	63.93	不清楚	898	86.10	不清楚	52	16.99
报告者	患者	2585	40.90	患者	256	24.54	患者	29	9.48
	医师	1529	24.20	医师	79	7.57	医师	143	46.73
	其他健康专家	1258	19.93	其他健康专家	632	60.59	其他健康专家	83	27.12
	律师	582	9.22	律师	0	0.00	律师	1	0.33
	药师	304	4.82	药师	57	5.47	药师	40	13.07
	不清楚	57	0.92	不清楚	19	1.82	不清楚	10	3.27
报告国家（前六）	美国	4602	75.19	美国	923	88.49	美国	129	42.16
	法国	441	7.22	德国	20	1.92	日本	29	9.48
	加拿大	238	3.90	英国	18	1.73	德国	26	8.50
	英国	380	6.22	荷兰	11	1.05	澳大利亚	19	6.21
	荷兰	89	1.47	日本	6	0.58	马来西亚	12	3.92
	意大利	79	1.31	意大利	6	0.58	英国	11	3.59

2.2 不良事件信号监测结果 将检索到的昂丹司琼66 240例、3053种不良事件报告，格拉司琼2343例、428种不良事件报告，帕洛诺司琼729例、702种不良事件报告用ROR法和MHRA法进行计算，得到昂丹司琼ADE信号991个，格拉司琼ADE信号54个，帕洛诺司琼ADE信号1个。帕洛诺司琼获得的1个ADE信号为中性粒细胞减少性结肠炎，报告例数为5例，对应SOC为血液及淋巴系统疾病。昂丹司琼的991个ADE信号中，主要包括左位心、从左到右心脏分流、先天性三尖瓣狭窄等与心血管疾病和先天性疾病相关的PT；报告率较高的主要有损伤、妊娠过程中胎儿暴露、情绪困扰等与精神疾病和妊娠相关的PT（表2）。格拉司琼的54个ADE信号中，与格拉司琼相关性较高的主要有外用药部位肿块、注射部位蜂窝织炎、产品附着力问题等与产品和皮肤相关的PT；报告率较高的主要有产品附着力问题、死亡、恶心、产品使用过程中的技术性错误、呕吐等与产品使用、胃肠道反应和皮肤相关的PT（表3）。

表2 昂丹司琼不良事件信号强度和报告数居前20位的信号

Tab. 2 Top 20 signals of signal strength and number of reports of adverse drug reactions caused by ondansetron

PT（按信号强度计）	报告数	ROR（95% *CI*）	PT（按发生频次计）	报告数	ROR（95% *CI*）
左位心#	102	12 552.77（3982.02~39 570.90）	损伤	2285	18.85（17.96~19.78）
先天性三尖瓣狭窄#	30	3687.98（1125.49~12 084.72）	妊娠过程中胎儿暴露#	1775	17.43（16.60~18.30）
从左到右心脏分流#	387	2869.96（2137.53~3853.36）	情绪困扰	1740	17.79（16.92~18.71）
先天性弱视#	6	2211.98（266.29~18 374.17）	孕产妇在妊娠过程中的暴露#	1622	2.46（2.34~2.59）
先天性伍尔夫-帕金森-怀特氏综合征#	15	1843.57（533.69~6368.35）	疼痛	1554	4.88（4.63~5.13）
先天性主动脉扩张#	10	1843.43（403.9~8413.67）	焦虑	1519	23.61（22.02~25.31）
不同一性双胎*	12	1474.79（416.16~5226.35）	快感缺乏	850	3.07（2.87~3.29）
右心发育不全综合征#	84	1348.01（849.85~2138.17）	产品使用问题*	848	113.08（104.28~122.63）
三房心#	7	1290.34（268.04~6211.63）	房间隔缺损#	769	268.73（244.82~294.98）
右心室流出道阻塞	48	1264.79（697.34~2294.01）	先天性心脏病#	766	2.43（2.27~2.61）
右心室高血压	37	1240.63（632.85~2432.12）	产品用于未经批准的适应症*	765	130.25（119.27~142.24）
新生儿肺不张*	78	1199.46（759.04~1895.44）	先天性异常#	674	94.65（86.51~103.55）
孕期甲状腺功能不全#	9	1106.04（299.42~4085.63）	心脏杂音	601	9.67（8.89~10.52）
肺动脉瓣增厚#	3	1105.94（115.03~10 632.59）	上呼吸道感染*	564	103.83（94.13~114.53）
骶骨发育不良#	3	1105.94（115.03~10 632.59）	室间隔缺损#	514	2.07（1.90~2.27）
鼓膜萎缩#	3	1105.94（115.03~10 632.59）	便秘	489	2869.96（2137.53~3853.36）
二叶肺动脉瓣#	17	1044.72（411.89~2649.85）	从左到右心脏分流#	387	4.34（3.92~4.81）
多生牙#	8	983.13（260.81~3705.94）	胃食管反流病*	373	112.82（100.04~127.24）
先天性主动脉瓣关闭不全#	63	860.96（548.47~1351.47）	动脉导管未闭#	348	9.81（8.80~10.94）
新生儿肺水肿*	44	854.24（498.75~1463.1）	早产儿#	334	18.85（17.96~19.78）

注：*表示未在说明书中出现的PT，#表示在说明书中提及但未确证的PT。

Note：*means the PT is not included in the specification，#means the PT is mentioned in the specification but not confirmed.

2.3 各SOC的不良事件报告及信号检测情况 根据MedDRA将得到的ADE（PT）信号对应到其主要SOC，对得到的SOC进行信号计数和报告例数求和与排序，并比较昂丹司琼和格拉司琼累及SOC的不良事件报告例数构成比。昂丹司琼ADE信号累及的SOC共25个，主要累及的SOC为：各种先天性家族性遗传性疾病（房间隔缺损等）8360例（19.32%），各类损伤、中毒及操作并发症（损伤等）7846例（18.14%），精神病类（情绪困扰等）4709例（10.89%），感染及侵染类疾病（上呼吸道感染等）4025例（9.30%），呼吸系统、胸及纵隔疾病（鼻充血等）3902例（9.02%），心脏器官疾病（心脏扩大等）

表 3　格拉司琼不良事件信号强度和发生频次居前 20 位的信号

Tab. 3　Top 20 signals of signal strength and number of reports of adverse drug reactions caused by granisetron

PT(按信号强度计)	报告数	ROR(95% *CI*)	PT(按发生频次计)	报告数	ROR(95% *CI*)
外用药部位肿块	5	239.07(98.43~580.66)	产品附着力问题*	207	156.70(135.75~180.90)
注射部位蜂窝织炎*	11	185.96(102.30~338.00)	死亡*	190	6.81(5.87~7.89)
产品附着力问题*	207	156.70(135.75~180.90)	恶心	163	5.84(4.98~6.84)
产品应用部位不当*	44	74.70(55.38~100.76)	产品使用过程中的技术性错误*	101	10.97(8.99~13.39)
外用药部位皮疹	32	69.52(48.99~98.66)	产品给予时间表不当*	80	14.94(11.95~18.67)
外用药部位瘙痒	41	52.95(38.85~72.16)	呕吐*	57	3.43(2.64~4.47)
外用药部位刺激	19	52.25(33.23~82.16)	无不良事件*	50	9.69(7.32~12.83)
外用药部位灼伤	10	49.33(26.47~91.94)	外用药部位红斑	46	47.07(35.13~63.06)
外用药部位红斑	46	47.07(35.13~63.06)	产品应用部位不当*	44	74.70(55.38~100.76)
外用药部位发热	3	45.29(14.56~140.88)	产品用于未经批准的适应证*	43	3.88(2.87~5.25)
外用药部位变色	8	44.12(22.01~88.46)	外用药部位瘙痒	41	52.95(38.85~72.16)
外用药部位反应	7	37.41(17.79~78.66)	产品使用问题*	33	3.37(2.39~4.75)
注射部位血肿*	4	32.45(12.15~86.68)	外用药部位皮疹	32	69.52(48.99~98.66)
外用药部位干燥*	4	30.58(11.45~81.67)	便秘	32	3.85(2.72~5.46)
外用药部位囊泡	7	28.85(13.72~60.64)	住院治疗*	24	3.82(2.55~5.71)
接触性皮炎*	12	28.78(16.31~50.80)	有意误用产品*	20	4.26(2.74~6.62)
注射部位炎症	3	18.28(5.89~56.77)	产品质量问题*	20	3.71(2.39~5.76)
外用药部位肿胀	3	15.48(4.99~48.08)	外用药部位刺激	19	52.25(33.23~82.16)
血清素综合征	9	15.01(7.80~28.91)	皮肤刺激	14	5.19(3.07~8.78)
产品给予时间表不当*	80	14.94(11.95~18.67)	脱水	12	2.52(1.43~4.44)

注:*表示未在说明书中出现的 PT。

Note:*means PT not included in the specification.

3344 例(7.73%)。格拉司琼 ADE 信号累及的 SOC 共 10 个,主要累及的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应(死亡等)610 例(38.66%),各类损伤、中毒及操作并发症(产品使用过程中的技术性错误)353 例(22.37%),胃肠系统疾病 257 例(16.29%)(表 4、图 1)。

3　讨论

从不良事件发生人群来看,除格拉司琼的患者性别信息缺失较多外,昂丹司琼和帕洛诺司琼的女性患者比例均高于男性患者,提示昂丹司琼和帕洛诺司琼的 ADE 可能具有性别特异性,但目前尚无针对性别的相关研究。在报告国家中,美国的报告例数占比超过 60%,其他国家报告例数占比均小于 10%,可能与 FAERS 数据库主要使用人群所属国家为美国有关。由于患者信息中年龄信息缺失较多,故无法得出 ADE 发生与年龄的关系。

本研究挖掘的昂丹司琼 ADE 信号中,大部分均在说明书中有记载,包括免疫系统疾病(过敏反应等)、神经系统疾病(头痛等)、眼部异常(视觉障碍等)、心血管异常(心律不齐等)、呼吸、胸部和纵隔异常(呃逆等)、胃肠道疾病(便秘等)等,证实了本研究的可靠性。得到的 991 个 ADE 信号覆盖了除“社会环境”和“各种手术及医疗操作”以外的 25 个 SOC,提示昂丹司琼对多个系统器官均可造成损害。

本研究也发现了昂丹司琼药品说明书收录不全之处,信号强度和发生频次居前 20 位的 ADE 信号中,新生儿肺不张、新生儿肺水肿、不同一性双胎等 ADE 信号均未在药品说明书中提及,临床用药过程中需注意监测。在各种先天性家族性遗传性疾病中,ADE 信号主要集中于先天性心血管疾病,涉及信号有 46 个,如房间隔缺损、先天性心脏病、先天性三尖瓣狭窄等,除心血管异常外,还有唇裂等各种畸形,涉及全身多个部位。在各类损伤、中毒及操

表 4　昂丹司琼和格拉司琼的 ADE 信号累及系统器官比较

Tab. 4　Comparison of systems/organs involved in ADE signals between ondansetron and granisetron

SOC	昂丹司琼			格拉司琼		
	信号数	报告数	例数构成比/%	信号数	报告数	例数构成比/%
各种先天性家族性遗传性疾病	232	8360	19.32	—	0	
各类损伤、中毒及操作并发症	44	7846	18.14	12	372	25.94
精神病类	37	4709	10.89	—	0	
感染及侵染类疾病	107	4025	9.30	—	0	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	77	3902	9.02	—	0	
心脏器官疾病	81	3344	7.73	—	0	
全身性疾病及给药部位各种反应	19	2130	4.92	24	480	33.47
妊娠期、产褥期及围产期状况	53	1519	3.51	1	8	0.56
胃肠系统疾病	43	1300	3.01	4	257	17.92
各类检查	19	916	2.12	—	0	
耳及迷路类疾病	18	902	2.09	—	0	
各类神经系统疾病	41	885	2.05	—	0	
代谢及营养类疾病	26	692	1.60	—	0	
皮肤及皮下组织类疾病	22	577	1.33	4	33	2.30
肾脏及泌尿系统疾病	26	399	0.92	—	0	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	35	342	0.79	1	9	0.63
眼器官疾病	25	320	0.74	—	0	
生殖系统及乳腺疾病	24	310	0.72	—	0	
血管与淋巴管类疾病	17	219	0.51	2	8	0.56
血液及淋巴系统疾病	16	206	0.48	—	0	
肝胆系统疾病	7	182	0.42	—	0	
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	11	104	0.24	1	7	0.49
内分泌系统疾病	8	44	0.10	—	0	
免疫系统疾病	2	21	0.05	—	0	
各种手术及医疗操作	—	0		2	27	1.88
产品问题	1	7	0.02	3	233	16.25

作并发症中，ADE 信号主要集中于妊娠过程中胎儿暴露。上述大部分 ADE 信号在药品说明书不良反应项下均未具体列出，仅在特殊人群用药项下以“先天性畸形”“心血管缺陷”等形式被提及，且其是否为昂丹司琼相关不良反应目前仍存在争议。本次数据挖掘提示，昂丹司琼的 ADE 与新生儿或妊娠可能存在较高关联性，妊娠期使用昂丹司琼可能增加新生儿先天性疾病的风险，并可能累及各个 SOC，其中心血管缺陷需特别关注。

值得注意的是，本研究发现昂丹司琼存在较高的妊娠暴露风险。研究显示，在美国约有 80% 的妊娠期患者发生恶心和呕吐，美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists，ACOG）建议，妊娠期恶心和呕吐应尽早给予治疗，昂丹司琼作为在肿瘤患者中效果良好的止吐药，越来越多地应用于妊娠期呕吐[10]，且药品说明书中记载，对怀孕大鼠和家兔使用昂丹司琼的生殖研究未发现其可导致胎儿生育能力受损或对胎儿造成伤害。斯隆流行病学中心出生缺陷研究对 1976 年—2008 年妇女产前用药的问题进行的统计与分析发现，昂丹司琼是美国妊娠期患者最常用的处方口服止吐药[11]。但是，随着昂丹司琼在妊娠期呕吐中使用频率和持续时间的增加，很多机构与学者对妊娠期使用昂丹司琼后胎儿的情况进行了回顾性研究[12-15]，其可能增加胎儿严重出生缺陷的风险逐渐显露出来。目前，已有多项昂丹司琼与主要先天性缺陷之间关系的流行病学研究发表，但报告结果大相径庭，并且在方法学上存在重大局限性，

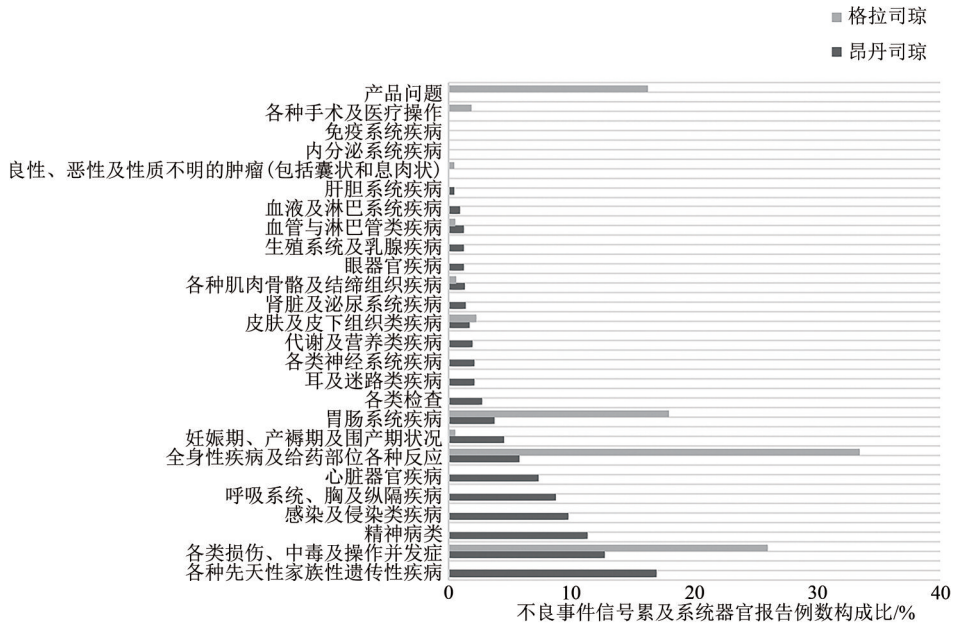

图 1　昂丹司琼、格拉司琼累及系统器官不良事件报告例数构成比

Fig. 1　Composition ratios of reports of SOCs involved in ADE signals of ondansetron and granisetron

因此尚无法得出具体结论。ACOG 也在 2015 年对旧版妊娠期恶心呕吐指南进行了更新，明确表示昂丹司琼在妊娠期应用的安全性证据仍然有限，需谨慎使用，若需要使用，应特别注意母体并发症和胎儿的致畸性，根据病情做好孕妇的电解质和心电图监测，并通过产检及时监测胎儿的状况。

本研究共获得格拉司琼的 ADE 信号数为 54 个，累及 SOC 为 10 个，明显少于昂丹司琼。虽然药品说明书中记载格拉司琼有心动过缓、QT 间期延长、尿潴留、白细胞增多等不良反应，但本研究未检测到上述 ADE 信号，说明其可能不是格拉司琼的特异性 ADE，提示格拉司琼的不良反应较昂丹司琼少，在疗效相似的情况下[16]，格拉司琼的安全性较昂丹司琼更高。检测到的 54 个 ADE 信号中，有 24 个涉及用药部位反应，11 个涉及产品及其使用问题，大部分信号强度和发生频次均较高，其中产品附着力问题的信号强度和发生频次均居首位。格拉司琼最常用的剂型为透皮贴剂，可能是导致用药部位反应和产品问题的主要原因。除了格拉司琼因剂型和产品使用不当导致的 ADE 以外，非剂型和产品使用因素的 ADE 中，值得关注的是胃肠道系统疾病（恶心、呕吐、便秘）、血清素综合征以及心血管疾病，但相较于昂丹司琼，格拉司琼上述不良反应发生率均较低。本研究结果提示，临床用药时应尽量选择安全性更高的格拉司琼，但格拉司琼的经皮给药制剂存在用药部位刺激性，且在临床应用不当的情况较为常见，需改进其剂型和辅料，并在临床应用过程中进行用药指导和用药教育，控制用药时间，尽量避免超说明书用药，促进临床合理用药。

本研究中，帕洛诺司琼的 ADE 信号为中性粒细胞减少性结肠炎，由于报告例数较少，还需更多证据证明其与帕洛诺司琼的关联性。此外，药品说明书中累及多个 SOC 的不良反应如心血管异常、听力和视力异常、肝肾损害等均未监测到。帕洛诺司琼为亲和力较强的 5-HT3RA，具有生物利用度高、半衰期长的特点，是放化疗所致呕吐的一线治疗药物，不同人种均具有较好的耐受性，在实验室参数、生命体征测量和心电图记录方面未发现与帕洛诺司琼有关的重大变化[17-18]，说明帕洛诺司琼的安全性和有效性均较好。但帕洛诺司琼价格较高，经济性较差[4]，若考虑患者的经济负担，其并非临床首选药物。因此，帕洛诺司琼治疗过程中出现的不良反应可能被大多数患者或医护人员认为是其他药物导致或因反应强度较温和而被忽略，导致自发上报例数少；或因考虑到患者的经济负担，实际临床应用中较少选择帕洛诺司琼作为治疗药物，其使用频率低导致挖掘获得的信号少。

FAERS 数据库为自发呈报系统，并不能收集药品的全部信息，且存在漏报、误报等可能性，导致报告数据具有不全面性与模糊性。此外，本研究数据来自真实世界，影响因素较多，无法确证 ADE 信号与药品之间的因果关系，仅提示目标药物与目标

ADE存在统计学上的关联，为药物安全性研究提出假设与研究方向，最终结果还需要进一步通过规范试验证实。此外，本研究发现，三种药物的临床应用剂型差别较大，昂丹司琼有多种剂型，格拉司琼多为外用制剂，帕诺洛司琼则普遍为注射剂，剂型因素对ADE的类型和数量影响较大，但目前不同剂型之间的比较没有较好的标准，故本研究未将药物的剂型因素纳入考虑范畴。

4 结论

昂丹司琼累及SOC较多，ADE信号主要包括先天性疾病、各类损伤与精神损害等，其中应特别注意妊娠期使用昂丹司琼可能对新生儿具有致畸性；格拉司琼的ADE信号主要包括产品应用不当、给药部位损害、胃肠道系统损害；帕洛诺司琼的ADE信号仅为中性粒细胞减少性结肠炎。三种药物的ADE信号在累及的主要SOC有明显差异，在肿瘤患者或其他人群的恶心呕吐防治过程中，应对患者的心血管系统、呼吸系统、精神性疾病等基础疾病进行评估，以制定合适的用药策略。针对合并上述基础疾病的患者，应尽量避免使用昂丹司琼而选用其他类型的止吐药，或在用药过程中密切监测患者的生命指标，以便及时发现不良反应。在妊娠期恶心呕吐防治过程中，应尽量避免使用昂丹司琼，若需要使用，用药过程中应密切监测孕妇与胎儿的身体状况，预防母体并发症和胎儿的致畸性。

参考文献

[1] GUPTA K, WALTON R, KATARIA S P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends [J]. Cancer Treat Res Commun, 2021, 26: 100278. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100278.

[2] NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Antiemesis (2021 Version 1) [EB/OL]. http://www.nccn.org.

[3] 隋红, 陆杰. 5-HT3受体的分型、调节剂及拮抗剂的研究应用[J]. 国外医学(生理、病理科学与临床分册), 2005, 25(2): 179-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2588.2005.02.028.

[4] 惠权斌, 宋军妹, 杨阳, 等. 6种常用5-HT3受体拮抗剂药学特点及药物经济学评价[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(11): 687-691. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.11.013.

[5] KAMITAKI B K, MINACAPELLI C D, ZHANG P F, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. Epilepsy Behav, 2021, 117: 107832. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107832.

[6] 胡晓雯, 刘璐, 冉怡雯, 等. 基于FAERS的铂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(5): 608-616. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2020.05.18.

[7] 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2008.

[8] 白雪霏, 冉怡雯, 赵尹瑜, 等. 基于FAERS数据库的质子泵抑制剂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 1131-1139. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.08.028.

[9] 陆梦洁, 刘玉秀. MedDRA及其在不良事件分析中的应用[J]. 药学学报, 2015, 50(11): 1396-1401. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015.11.013.

[10] SIMINERIO L L, BODNAR L M, VENKATARAMANAN R, et al. Ondansetron use in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(5): 873-877. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001375.

[11] MITCHELL A A, GILBOA S M, WERLER M M, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(1): 51.e1-51.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.

[12] LAVECCHIA M, CHARI R, CAMPBELL S, et al. Ondansetron in pregnancy and the risk of congenital malformations: a systematic review [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018, 40(7): 910-918. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.10.024.

[13] DANIELSSON B, WIKNER B N, KÄLLÉN B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant [J]. Reprod Toxicol, 2014, 50: 134-137. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.

[14] KAPLAN Y C, RICHARDSON J L, KESKIN-ARSLAN E, et al. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis [J]. Reprod Toxicol, 2019, 86: 1-13. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001.

[15] PASTERNAK B, SVANSTRÖM H, HVIID A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 814-823. DOI: 10.1056/NEJMoa1211035.

[16] SIMINO G P R, MARRA L P, ANDRADE E I, et al. Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT3RAs) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(9): 1183-1194. DOI: 10.1080/17512433.2016.1190271.

[17] CHEN R, WANG H Y, ZHONG W, et al. Pharmacokinetics and safety evaluation of oral Palonosetron in Chinese healthy volunteers: a phase 1, open-label, randomized, cross-over study [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 160: 105752. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105752.

[18] STOLTZ R, CYONG J C, SHAH A, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects [J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(5): 520-531. DOI: 10.1177/0091270004264641.

收稿日期：2021-06-08　校稿：李征　于静

本文引用格式： 刘怿晗, 陈力. 基于FAERS数据库对5-羟色胺3受体拮抗剂不良事件的数据挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 92-99. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.14.

Cite this article as: LIU Yihan, CHEN Li. Data mining for adverse events of 5-HT3 receptor antagonists based on FAERS database[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 92-99. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2022.01.14.