



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.13

文章编号: 2095-1264(2022)05-0640-09

基于 FAERS 数据库的蒽环类药物不良事件信号挖掘研究

杨馨婷^{1,2,3}, 陈 力^{4,5*}, 黎 丹^{4,5,6*}

(¹四川大学华西护理学院, 四川 成都, 610041; ²四川大学华西医院, 四川 成都, 610041; ³四川大学华西天府医院, 四川 成都, 610000; ⁴四川大学华西第二医院 药理学/循证药学中心, 四川 成都, 610041; ⁵出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都, 610041; ⁶毕节市第一人民医院, 贵州 毕节, 551700)

摘要: **目的** 通过挖掘美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统(FAERS)数据库中关于蒽环类药物(多柔比星、多柔比星脂质体、表柔比星、伊达比星、柔红霉素、米托蒽醌)的相关数据,探讨该药潜在的不良反应(ADR),为临床安全用药提供依据。**方法** 提取 FAERS 数据库中 2017 年第一季度至 2021 年第四季度共 20 个季度 6 种蒽环类药物的不良事件(ADE)数据,采用报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)进行信号挖掘。**结果** 共得到 16 334 例次以 6 种蒽环类药物为首要怀疑药物的 ADE 报告,检测得到 1 654 个有效 ADR 信号。其中,多柔比星(非脂质体,DOX)有效信号 637 个,多柔比星脂质体(PLD)有效信号 441 个,表柔比星(EPC)有效信号 247 个,柔红霉素(DAC)有效信号 183 个,伊达比星(IDC)有效信号 87 个,米托蒽醌(MT)有效信号 59 个。信号累及 23 个不同的系统器官分类(SOC),不同蒽环类药物的 ADE 主要累及血液及淋巴系统疾病、感染及侵袭类疾病、心脏器官疾病等 SOC。**结论** 蒽环类药物常见 ADR 累及的主要系统具有差异性,且不同药物之间与各系统 ADR 的关联强度不同。临床应用蒽环类药物时需关注血液及淋巴系统、心脏器官系统及神经系统相关指标的监测,以保证临床合理用药。

关键词: 蒽环类药物; 药物不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘

中图分类号: R979.1; R969.3 **文献标识码:** A

Signal mining of anthracyclines adverse events based on FAERS database

YANG Xinting^{1,2,3}, CHEN Li^{4,5*}, LI Dan^{4,5,6*}

(¹West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ²West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ³West China Tianfu Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610000, Sichuan, China; ⁴Pharmacy Department / Evidence Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ⁵Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ⁶The First People's Hospital of Bijie City, Bijie, 551700, Guizhou, China)

Abstract: Objective To explore the potential adverse reactions of anthracyclines (doxorubicin, DOX; doxorubicin liposomal, PLD; epirubicin, EPC; idarubicin, IDC; daunorubicin, DAC; mitoxantrone, MT) by mining the FDA adverse event reporting system (FAERS) database to provide evidence for the safe use of these drugs in clinical settings. **Methods** Signal mining was performed by extracting adverse drug event (ADE) data for 6 anthracyclines from the FAERS database for a total of 20 quarters from the first quarter of 2017 to the fourth quarter of 2021 and by using the reporting odds ratio (ROR) and the medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) methods. **Results** Totally 16 334 ADEs with anthra-

作者简介:杨馨婷,女,护师,研究方向:医院护理及用药安全监护。

*通信作者:陈力,男,硕士,副主任药师,研究方向:医院药学、药物警戒及药品不良事件。;黎丹,女,硕士,药师,研究方向:医院药学、合理用药。

cyclines as the primary suspected drugs were retrieved as the original data. A total of 1 654 ADE signals were obtained from the 6 anthracyclines, including 637 from DOX, 441 from PLD, 247 from EPC, 183 from DAC, 87 from IDC and 59 from MT. The signals involved 23 different system organ classes (SOCs). The ADEs of different anthracyclines were mainly involved in the SOC like blood and lymphatic disorders, infectious and invasive diseases and cardiac disorders. **Conclusion** There were differences in the major systems involved in the common ADEs of anthracyclines. The association intensity between different drugs and adverse reactions of each system were also different. Clinical application of anthracyclines requires monitoring the related indicators of blood and lymphatic system, heart organ system and nervous system to ensure rational medication.

Keywords: Anthracyclines; Adverse drug event; FAERS database; Signal mining

前言

蒽环类药物属于抗肿瘤抗生素,为细胞周期靶向非特异性药物^[1],于1960年代引入临床领域,被列入世界卫生组织基本药物标准清单,在现代癌症治疗中有着里程碑意义^[2]。蒽环类化疗药物被广泛用于治疗乳腺癌、白血病等多种恶性肿瘤。但该药物在带来生存获益的同时,也会对心脏及其他正常组织造成不同程度的损害^[3-4],毒副作用成为限制其临床应用的“拦路虎”。

随着蒽环类药物的广泛应用,其不良反应报道日益增多^[5],引发了公众对蒽环类药物安全性的担忧。而这些对蒽环类药物不良事件(adverse drug event, ADE)的分析局限于文献报道和临床观察研究,缺少信号挖掘研究。因此,笔者通过数据挖掘寻找多柔比星(doxorubicin, DOX)、多柔比星脂质体(doxorubicin liposomal, PLD)、表柔比星(epirubicin, EPC)、柔红霉素(daunorubicin, DAC)、米托蒽醌(mitoxantrone, MT)及伊达比星(idarubicin, IDC)6种蒽环类药物的不良反应信号,目的是发现新的ADE信号,以弥补药品说明书的不足。本研究通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库收集的数据进行挖掘和筛选,对产生的可疑信号进行分析,以期优化患者治疗方案、预防和应对药物不良反应提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 FAERS数据库是一个自2004年起对外免费公开的药品警戒数据库,用于帮助药物上市后的安全监测。FAERS收录了所有消费者和制造商提交给FDA的ADE报告(超过2 000万例),以ASC II或XML的形式存储并按照季度进行发布^[6-7]。本研究提取FAERS数据库中2017年第一季度至

2021年第四季度共20个季度的所有数据,导入MySQL5.7软件,筛选出“role_code”为“首要怀疑药物”的数据共7 238 157条。清洗后得到以蒽环类药物为首要怀疑药物的报告49 461条,其中以DOX为首要怀疑药物的报告共计23 477例,以PLD为首要怀疑药物的报告共计15 560例,以EPC为首要怀疑药物的报告共计5 426例,以DAC为首要怀疑药物的报告共计3 028例,以IDC为首要怀疑药物的报告共计1 112例,以MT为首要怀疑药物的报告共计858例。

1.2 数据处理 本研究采用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regularly Activities*, MedDRA)25.0版对得到的以6种蒽环类药物为首要怀疑药物的首选术语(preferred term, PT)及对应系统器官分类(system organ class, SOC)进行规范,完成ADE国际术语统一化^[8],保证术语的一致性。

1.3 数据分析 本研究采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和综合标准法(medicines and healthcare products regulatory agency, MHRA)分别计算ROR值和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR),进行ADE挖掘并筛选潜在的信号^[9]。通过设定的阈值,将ROR法中95%置信区间(confidence interval, CI)下限>1、报告数(a)≥3例,以及MHRA法中PRR≥2、 $\chi^2 \geq 4$ 且a≥3例的事件定义为ADE可疑信号^[10]。所有数据通过Microsoft Excel 2016进行统计和分析。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息 本研究提取了FAERS数据库2017年第一季度至2021年第四季度共20个季度的DOX、LDOD、EPC、DAC、IDC、MT的ADE报告数据,共获得“首要怀疑药物”的相关报告49 461例,报告数16 154份,其中以DOX为首要怀疑药物的PT为23 477例,报告数8 666份,并且,从2017年至2020年,上报例数有逐年上升的趋势;以PLD为首

要怀疑药物的 PT 为 15 560 例,报告数 3 972 份;以 EPC 为首要怀疑药物的 PT 为 5 426 例,报告数 1 792 份;以 DAC 为首要怀疑药物的 PT 为 3 028 例,报告数 943 份;以 IDC 为首要怀疑药物的 PT 为 1 112 例,报告数 417 份;以 MT 为首要怀疑药物的 PT 为 858 例,报告数 364 份。在已知年龄的患者中,18~65 岁

患者占比最大;在已知性别患者中,除 IDC 和 MT 外,DOX、PLD、EPC、DAC 在女性患者中的 ADE 报告数均高于男性患者,以 EPC 的差异为最大;在上报者职业中,健康专家、医生等较多;上报例数最多的前 3 位国家为美国、法国、德国。蒽环类药物的 ADE 上报国家、患者性别、年龄等基本信息见表 1。

表 1 DOX、PLD、EPC、DAC、IDC、MT 不良反应报告的基本信息
Tab.1 Basic information of ADE reports on DOX, PLD, EPC, DAC, IDC and MT

信息	分类	不良反应报告例数(构成比/%)					
		DOX	PLD	EPC	DAC	IDC	MT
年龄/岁	<18	984(11.35)	282(7.10)	27(1.51)	97(10.29)	16(3.84)	54(14.84)
	18~65	3 838(44.29)	1 515(38.14)	904(50.45)	266(28.21)	220(52.76)	87(23.90)
	≥65	1 852(21.37)	891(22.43)	307(17.13)	182(19.30)	91(21.82)	30(8.24)
	未知	1 992(22.99)	1 284(32.33)	554(30.92)	398(42.21)	90(21.58)	193(53.02)
性别	男性	3 154(36.40)	1 287(32.40)	177(9.88)	370(39.24)	188(45.08)	91(25.00)
	女性	3 813(44.00)	1 854(46.68)	1 190(66.41)	311(32.98)	149(35.73)	92(25.27)
	未知	1 699(19.61)	381(9.59)	425(23.72)	262(27.78)	80(19.18)	181(49.73)
上报者职业	消费者	492(5.68)	224(5.64)	158(8.82)	411(43.58)	27(6.47)	12(49.73)
	健康专家	2 226(25.69)	721(18.15)	229(12.78)	61(6.47)	63(15.11)	89(10.37)
	律师	18(0.21)	1(0.03)	28(1.56)	—	—	—
	医生	3 260(37.62)	1 976(49.75)	658(36.72)	277(29.37)	152(36.45)	169(19.70)
	药师	485(5.60)	237(5.97)	183(10.21)	53(5.62)	18(4.32)	8(0.93)
	其他健康专家	2 072(23.91)	785(19.76)	532(29.69)	85(9.01)	152(36.45)	83(9.67)
	未知	113(1.30)	28(0.70)	4(0.22)	56(5.94)	5(1.20)	3(0.35)
报告国家(前 3 名)	1	美国(2 196)	美国(1 118)	意大利(359)	美国(1 469)	美国(107)	美国(90)
	2	加拿大(1 178)	意大利(938)	法国(283)	法国(343)	法国(78)	英国(70)
	3	法国(703)	日本(839)	德国(196)	英国(217)	德国(32)	法国(64)
上报时间	2017	1 261(14.55)	706(17.77)	359(20.03)	66(7.00)	61(14.63)	50(13.74)
	2018	1 462(16.87)	705(17.75)	367(20.48)	133(14.10)	112(28.86)	43(11.81)
	2019	1 848(21.32)	822(20.69)	337(18.81)	263(27.89)	112(28.86)	71(19.51)
	2020	2 231(25.74)	1 218(30.66)	357(19.92)	219(23.22)	67(16.07)	92(25.27)
	2021	1 855(21.41)	495(12.46)	371(20.70)	262(27.78)	65(15.59)	107(29.40)
	未知	9(0.10)	26(0.65)	1(0.06)	1(0.11)	—	1(0.27)
合计		8 666(100)	3 972(100)	1 792(100)	943(100)	417(100)	364(100)

2.2 ADE 信号挖掘结果 采用 ROR 法和 MHRA 法进行统计分析后,共计得到 7 056 个 ADE 信号,其中 DOX 的 ADE 信号有 2 441 个,PLD 有 1 957 个,EPC 有 1 027 个,DAC 有 846 个,DC 有 421 个,MT 有 364 个。对相同 ADE 进行合并,共得到 1 627 个有效信号,其中 DOX 有效信号 637 个(累计 12 798 例 ADE 报告),PLD 有效信号 410 个(累计 10 073 例 ADE 报

告),EPC 有效信号 247 个(累计 2 804 例 ADE 报告),DAC 有效信号 187 个(累计 1 669 例 ADE 报告),IDC 有效信号 87 个(累计 595 例 ADE 报告),MT 有效信号 59 个(累计 393 例 ADE 报告)。由于 MT 的数据量较少,后续仅作结果展示,不对其进行分析。将 6 种蒽环类药物的 ADE 信号按照累计报告例数进行前 20 位排序,结果见表 2、表 3。

表2 DOX、PLD和EPC报告数前20位的ADE信号
Tab. 2 The top 20 ADE signals of DOX, PLD and EPC

序号	DOX			PLD			EPC		
	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)
1	发热性中性粒细胞减少症	876	35.77	发热性中性粒细胞减少症	441	37.85	中性粒细胞减少症	111	8.81
2	中性粒细胞减少症	542	9.97	中性粒细胞减少症	345	13.84	呕吐	105	2.46
3	间质性肺疾病*	429	21.16	贫血	253	7.12	乏力	92	2.56
4	贫血	334	4.276	血小板减少症	233	10.84	发热	81	2.42
5	心脏毒性	298	80.60	间质性肺疾病*	177	17.70	发热性中性粒细胞减少症	71	10.71
6	血小板减少症	261	5.45	呕吐	171	1.85	贫血	55	2.87
7	脓毒症	256	5.13	脓毒症	167	7.16	心力衰竭	52	6.09
8	心力衰竭	193	5.32	发热	164	2.35	白细胞减少症	51	9.37
9	全血细胞减少症	182	7.82	心脏毒性	140	74.46	心功能失调	43	83.06
10	黏膜炎症	177	14.70	感染	139	4.44	血小板减少症	42	3.49
11	心肌病	167	30.49	黏膜炎症	130	23.14	全身状况恶化	38	3.14
12	射血分数降低	164	21.83	周围神经病*	130	6.14	异常感觉*	38	2.31
13	感染性休克	140	7.02	白细胞减少症	126	11.64	黏膜炎症	35	11.50
14	白细胞减少症	133	5.57	心力衰竭	112	6.47	周围神经病*	35	3.07
15	周围神经病*	127	2.69	便秘	101	2.10	间质性肺疾病*	33	5.82
16	急性髓系白血病	125	17.95	全血细胞减少症	91	8.01	肌痛*	29	1.50
17	骨髓功能衰竭	122	9.28	感染性休克*	73	7.48	胸腔积液*	27	3.84
18	呼吸衰竭*	111	3.25	骨髓异常增生综合征	71	24.03	白细胞计数降低	27	1.98
19	多器官功能不全综合征*	98	5.04	口腔黏膜炎	68	4.64	射血分数降低	25	12.30
20	乙型肝炎再激活*	96	35.06	心肌病	64	22.59	骨髓抑制	25	13.03

注:*表示未在说明书中出现的PT。

Note:*indicated the PT was not included in the specification.

2.3 ADE累及的SOC 通过SOC对有信号的PT进行分类,去除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒及操作并发症和各种手术及医疗操作等与ADE无关的信号,结果显示,6种蒽环类药物的ADE信号共累及23个SOC。其中,DOX的ADE信号累及23个SOC,PLD的ADE信号累及22个,EPC的ADE信号累及22个,DAC的ADE信号累及19个,IDC的ADE信号累及14个,MT的ADE信号累及13个。DOX、PLD、EPC的ADE信号主要集中于血液及淋巴系统疾病,而DAC、IDC及MT的ADE信号主要集中于感染及侵染类疾病(图1)。

2.4 新的信号和累及SOC 本研究比较了6种蒽环类药物各类神经系统类疾病的报告比值及信号强度(图1),结果显示,除MT外的5种蒽环类药物均累及各类神经系统类疾病,且均未被药品说明书收录。DOX、PLD、EPC、DAC以及IDC引起的各类神经系统类疾病的ADE信号分布(表4)显示,PRR值越大,关联度越高。与其他几种药物相比,DOX的有效信号最多,为35个。此外,EPC引起的ADE在该SOC中占比最高,且与步态失用的关联性最强($PRR=1\ 514.30$, $\chi^2=3\ 299.58$)。

表3 DAC、IDC和MT报告数前20位的ADE信号

Tab. 3 The top 20 ADE signals of DAC, IDC and MT

序号	DAC			IDC			MT		
	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)	PT	报告例数	95% CI 下限 (ROR)
1	发热性中性粒细胞减少症	100	31.74	发热性中性粒细胞减少症	64	45.73	发热性中性粒细胞减少症	113	118.95
2	脓毒症	62	10.33	中性粒细胞减少症	29	8.27	感染	23	6.41
3	发热	59	3.27	感染性肺炎*	19	1.90	感染性肺炎*	16	1.76
4	中性粒细胞减少症	50	6.79	感染性休克	19	15.13	全血细胞减少症	13	8.92
5	血小板减少症	45	7.33	发热	18	1.79	感染性休克*	11	8.58
6	皮疹	42	1.59	急性髓系白血病	17	37.56	心力衰竭	10	4.04
7	感染性肺炎*	39	1.98	呼吸衰竭*	17	7.88	中性粒细胞减少症	9	2.11
8	感染性休克	30	11.46	脓毒症	17	4.97	脓毒症*	9	2.48
9	骨髓功能衰竭	29	16.87	血小板减少症	17	5.16	血小板减少症	9	2.58
10	低血压*	27	2.13	急性呼吸窘迫综合征*	14	26.26	多器官功能不全综合征*	7	4.97
11	急性肾损伤*	22	1.34	全血细胞减少症	14	8.54	骨髓功能衰竭	5	4.43
12	全血细胞减少症	22	6.55	肝脏毒性*	13	16.28	念珠菌感染*	5	5.96
13	心动过速	22	3.83	骨髓功能衰竭	12	12.84	结肠炎*	5	3.17
14	蜂窝织炎	21	6.00	心力衰竭	9	3.05	耐药	5	3.58
15	中性粒细胞减少性脓毒症	21	45.17	射血分数降低	9	14.67	白细胞减少症	5	2.43
16	心脏停搏*	20	4.24	骨髓异常增生综合征	9	18.78	菌血症*	4	7.67
17	多器官功能不全综合征*	20	7.45	支气管肺曲霉病*	8	25.27	血培养阳性*	4	57.95
18	结肠炎	19	7.18	黏膜炎症	8	7.81	心肌病	4	7.23
19	发热性骨髓再生障碍	18	52.63	多器官功能不全综合征*	8	5.20	发热性骨髓再生障碍	4	17.78
20	缺氧	18	7.42	中性粒细胞减少性结肠炎*	7	79.14	血毒性*	4	9.79

注:*表示未在说明书中出现的PT。

Note:*indicated the PT was not included in the specification.

表4 DOX、PLD、EPC、DAC、IDC引起的各类神经系统疾病的ADE信号比较

Tab. 4 Comparison of neurological disorders-related ADEs caused by DOX, PLD, EPC, DAC, IDC

PT	DOX			PLD			EPC			DAC			IDC		
	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2
截肢残端痛	3	61.04	165.09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
运用失能	5	8.68	33.67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脑水肿	12	2.50	10.81	—	—	—	—	—	—	4	7.3	22.1	—	—	—
中枢神经系统出血	5	20.85	92.21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
小脑出血	3	4.39	7.81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
小脑性缄默	3	625.67	1069.165	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
大脑缺血	7	4.08	16.22	4	5.08	13.08	—	—	—	—	—	—	—	—	—
大脑静脉窦血栓形成	3	9.03	21.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脑病	59	6.17	254.49	15	3.41	25.53	—	—	—	3	9.4	22.7	—	—	—
面轻瘫	9	6.55	42.06	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
格林巴利综合征	5	2.81	5.84	3	3.68	5.86	—	—	—	—	—	—	—	—	—
颅内出血	15	2.18	9.56	—	—	—	—	—	—	7	9.33	52.09	3	9.05	21.49
肝性脑病	10	2.79	11.50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脑积水	6	2.88	7.37	3	3.14	4.38	—	—	—	—	—	—	—	—	—

续表4

PT	DOX			PLD			EPC			DAC			IDC		
	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2	例数	PRR	χ^2
颅内压力增高	—	—	—	4	4.05	9.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
高血氨性脑病	8	8.94	55.87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
单肢局部麻痹	5	7.16	26.30	3	9.35	22.27	—	—	—	—	—	—	—	—	—
重症肌无力危象	4	10.14	32.57	3	16.55	43.45	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肌无力综合征	4	12.09	40.11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脊髓病	4	5.09	13.08	3	8.32	19.26	—	—	—	—	—	—	—	—	—
神经系统病变	—	—	—	14	4.04	32.01	—	—	—	—	—	—	—	—	—
周围神经病	127	3.18	190.46	130	7.11	683.99	—	—	—	—	—	—	—	—	—
神经毒性	40	4.84	121.29	33	8.70	224.33	—	—	—	—	—	—	—	—	—
下肢轻瘫	6	8.17	37.44	4	11.86	39.54	—	—	—	—	—	—	—	—	—
外周运动神经元病	10	17.56	152.98	12	46.20	517.63	—	—	—	—	—	—	—	—	—
周围感觉运动性神经病	6	14.42	73.69	—	—	—	35	4.23	86.84	—	—	—	—	—	—
外周感觉神经病	16	6.83	79.01	32	30.07	885.03	10	5.83	40.01	—	—	—	—	—	—
脑脊液细胞增多	3	10.25	24.75	3	22.39	60.57	—	—	—	—	—	—	—	—	—
多发神经病	70	13.32	786.03	45	18.59	742.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
可逆性后部脑病综合征	49	11.50	463.84	15	7.61	85.89	—	—	—	—	—	—	—	—	—
发作后状态	—	—	—	3	19.86	53.17	—	—	—	—	—	—	—	—	—
四肢轻瘫	4	6.00	16.55	3	8.20	18.89	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脊髓压迫	—	—	—	4	5.21	13.59	5	14.46	62.45	—	—	—	—	—	—
继发性小脑退变	4	119.17	410.14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
硬膜下水囊瘤	3	20.51	54.35	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
丘脑梗死	4	20.22	71.36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
中毒性脑病	9	4.42	23.71	4	4.27	10.02	—	—	—	3	13.49	34.66	—	—	—
声带瘫痪	4	5.87	16.06	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
韦尼克脑病	5	19.13	84.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
失忆性疾病	—	—	—	—	—	—	3	66.19	189.54	—	—	—	—	—	—
大脑梗死	—	—	—	—	—	—	5	2.54	4.67	—	—	—	—	—	—
脑静脉血栓形成	—	—	—	—	—	—	3	19.99	53.86	—	—	—	—	—	—
认知障碍	—	—	—	—	—	—	15	3.79	30.98	—	—	—	—	—	—
注意障碍	—	—	—	—	—	—	13	2.93	16.57	—	—	—	—	—	—
味觉倒错	—	—	—	—	—	—	16	3.33	26.17	—	—	—	—	—	—
步态失用	—	—	—	—	—	—	3	1 514.30	3 299.58	—	—	—	—	—	—
语言障碍	—	—	—	—	—	—	3	11.16	27.69	5	3.88	10.71	—	—	—
异常感觉	—	—	—	—	—	—	38	3.14	55.945	76	—	—	—	—	—
多发神经病	—	—	—	—	—	—	12	10.91	107.841	6	—	—	—	—	—
感觉障碍	—	—	—	—	—	—	7	5.21	23.81	—	—	—	—	—	—
味觉障碍	—	—	—	—	—	—	5	2.94	6.40	—	—	—	—	—	—
意识状态改变	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4.29	10.13	—	—	—
大脑出血	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	5.02	25.80	—	—	—
代谢性脑病	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	22.72	62.13	—	—	—
可逆性后部脑病综合征	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	10.65	43.71	—	—	—
蛛网膜下腔出血	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	6.32	13.45	—	—	—
刺激反应消失	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4.04	9.15	—	—	—

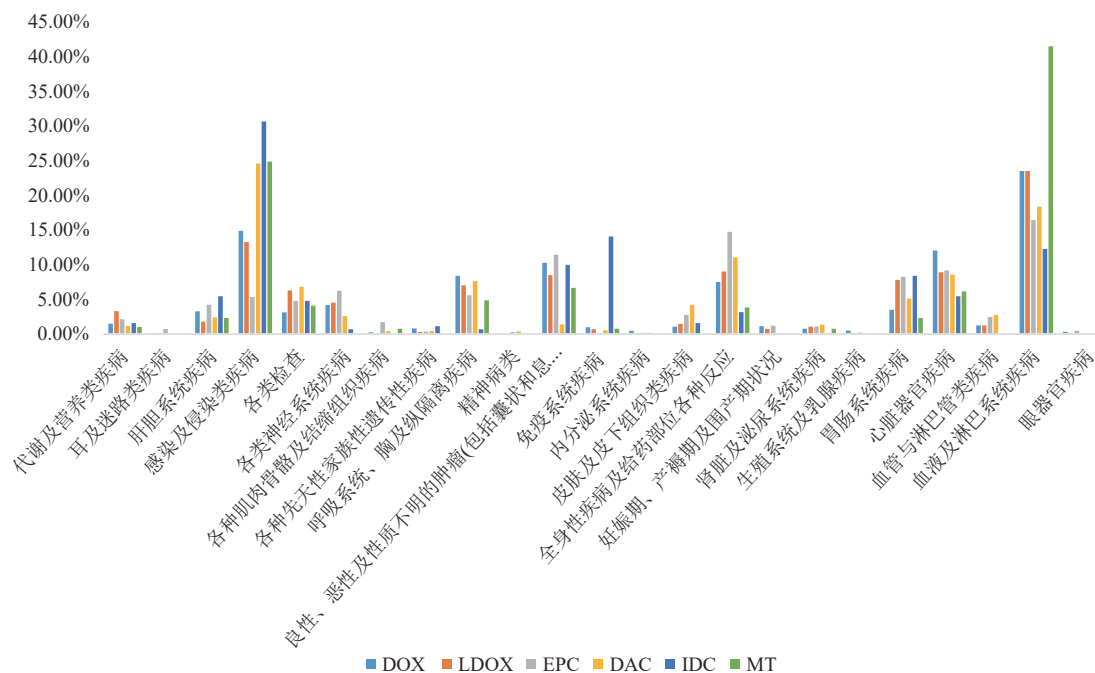


图1 蒽环类药物累及器官系统不良事件发生例数构成比

Fig. 1 Proportion of reported cases of anthracyclines involving systemic adverse events

3 讨论

3.1 蒽环类药物不良事件发生的人口学特征 本研究通过FAERS数据库对蒽环类药物的ADE信号进行挖掘,共得到6种蒽环类药物为首要怀疑药物的报告49 461例,以美国为主要上报国家。除了DAC与IDC以外,其余4种药物均为女性患者的ADE上报例数多于男性患者,以EPC最为突出,这提示EPC的不良事件发生率可能具有性别特异性。本研究纳入的报告中,蒽环类药物不良事件的发生均集中于18~65岁,这可能与该年龄段肿瘤疾病的发生率较高有关^[11],但也提示,中老年、女性等是否为蒽环类药物不良事件发生的危险因素有待进一步验证。

3.2 蒽环类药物累及SOC的特点 本研究结果表明,不同蒽环类药物的ADE信号累及的SOC主要集中在血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病等系统,其中报告例数较多的ADE包括发热性中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、脓毒症、感染、心肌病、心力衰竭等。蒽环类药物具有引起骨髓抑制、心脏毒性、脱发、恶心和呕吐的潜在风险,与药品说明书中记载的不良反应信息基本一致,验证了本研究的可靠性。

值得注意的是,剔除社会因素等无关信号后,

DOX引起的ADE信号累及的SOC最多(共23个),主要集中于血液及淋巴系统疾病(2 979例,构成比为23.54%)、感染及侵染类疾病(1 884例,构成比为14.89%)以及心脏器官疾病(1 524例,构成比为12.5%)。PLD累及22个SOC,主要集中于血液及淋巴系统疾病(1 767例,构成比为23.53%)、感染及侵染类疾病(998例,构成比为13.29%)及全身性疾病及给药部位各种反应(678例,构成比为9.03%),且其他方面的信号均低于DOX,说明PLD的临床使用安全性高于DOX。由于血液及淋巴系统疾病和感染及侵染类疾病可能与患者的原发疾病有关系,所以本研究不对其进行分析与讨论。DOX在心脏器官毒性方面的信号均高于其他蒽环类药物,提示患有心脏方面基础疾病的患者需谨慎使用DOX。

3.3 蒽环类药物的ADE信号分析 剔除与原发疾病相关的信号,6种蒽环类药物报告例数前20位的PT中,DOX、PLD、EPC、DAC、IDC均发现了信号较强且未收录在药品说明书中的信号:DOX有间质性肺病、周围神经病、呼吸衰竭、多器官功能不全综合征、乙型肝炎再激活;PLD有间质性肺病、周围神经病、感染性休克;EPC包括间质性肺病、周围神经病、异常感觉、肌肉疼痛、胸腔积液;DAC有感染性肺炎、低血压、急性肾损伤、心脏停搏;IDC有感染性肺炎、呼吸衰竭、肝脏毒性、支气管肺曲霉病。这提示

有以上基础疾病的患者使用蒽环类药物时需警惕这些不良反应。

3.4 新的信号和累及的SOC 蒽环类药物的说明书中,不良反应项均未收录各类神经系统疾病。有多项研究报道称蒽环类药物可引起“化疗脑”,但由于蒽环类药物无法通过血脑屏障,多数学者对此仍有争议^[12-15]。Eide S等^[16]对DOX治疗患者的认知表现进行了荟萃分析,将511例接受DOX治疗的女性乳腺癌患者与对照组306名健康者进行了比较。与对照组($g=-0.41$, $P<0.001$)相比,接受治疗的患者在整体认知方面存在显著损害,表现在执行能力($g=-0.25$, $P<0.0001$)、语言($g=-0.30$, $P<0.0001$)、记忆($g=-0.12$, $P<0.01$)和反应速度($g=-0.28$, $P<0.01$)等方面存在选择性损伤。本研究比较了DOX、PLD、EPC、DAC、IDC引起的各类神经系统类疾病的报告比值及信号强度,结果显示,与其他几种蒽环类药物相比,DOX的有效信号为35个,报告例数为530例,主要表现为周围神经病、脑病、多发神经病、可逆性后部脑病综合征等;PLD的有效信号为21个,报告例数为340例,主要表现为周围神经病、多发神经病、外周神经病等。本研究结果与上述研究结果基本一致,提示临床在使用DOX期间,无论是普通剂型还是脂质体,都应加强对患者神经系统的监护。此外,EPC引起的ADE在该SOC中的构成比最高,为6.26%,其中步态失用关联性最强($PRR=1\,514.30$),提示临床使用EPC的过程中应当密切关注患者的行为能力,步态障碍可能是轻度认知功能障碍的早期标志^[17]。值得注意的是,DAC和IDC在该SOC的ADE报告例数较少,这可能与其它3个药物的临床使用频次较少有关。

此外,蒽环类药物说明书中未收录的累及器官系统还包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,精神病类,妊娠期、产褥期及围产期状况,以及耳及迷路类疾病,这些ADE信号弱,报告例数较少,背景数较低,可能是由于ROR的灵敏度较高而检测到的假阳性信号。

3.5 研究的局限性 药品在上市后通过ADE信号检测可以弥补说明书的滞后性、不确定性、不完整性等缺点,通过对ADE自发上报数据库进行信号挖掘,药品上市后的安全性能被更真实地反映出来。但由于FAERS数据库来源于自发呈报,来源较为复杂,性别、年龄等上报人信息缺失较多,部分不良反应报告可能有偏倚^[18]。最后,ROR法和MHRA法虽

然灵敏度高,计算方法简单,但在特定条件下易出现假阳性^[19]。本研究挖掘到的ADE信号仅表示蒽环类药物与该信号存在关联性,但在临床选用药物时仍需进一步的临床试验研究^[20-21]。

4 结论

本研究采用ROR法和MHRA法对DOX、PLD、EPC、DAC、IDC的ADE数据进行分析,获得的常见ADE信号及累及的SOC与药品说明书基本一致,证实了本研究方法的可靠性。蒽环类药物发生ADE累及的SOC主要集中在血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病,其中常见不良反应有发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少等。DOX引起急性原发性心脏淋巴瘤的关联性强,PLD引起心脏毒性关联强。DAC、IDC发生ADE累及的SOC主要集中在感染及侵染类疾病,且信号强度较其他几种蒽环类药物更为突出。本研究还检出了较多与各类神经系统疾病相关的信号,以DOX和PLD最为突出。因此,临床在应用蒽环类药物的过程中,应重点进行神经系统的监测,防止出现脑病、肝性脑病、脑梗死等严重ADE。本次研究获得了较为真实、完整的蒽环类药物的安全信息,可为临床用药提供参考,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] 慕万颖,刘伶.蒽环类药物治疗儿童白血病致心脏损害的评价及对策[J].医学综述,2016,22(6):1145-1148. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.06.030.
- [2] 雷巧,陶静楠.蒽环类药物相关研究进展[J].医学信息,2015,28(10):340-341. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.10.528.
- [3] 江泽飞,宋三泰.蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向[J].中华肿瘤杂志,2005,27(4):193-195. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2005.04.001.
- [4] MARTINS-TEIXEIRA M B, CARVALHO I. Antitumour anthracyclines: progress and perspectives [J]. ChemMedChem, 2020, 15(11): 933-948. DOI: 10.1002/cmdc.202000131.
- [5] 陈力,李海龙,刘迅,等.基于美国FDA不良事件报告系统数据库的洛匹那韦/利托那韦风险信号挖掘研究[J].药物不良反应杂志,2020,22(3):180-187. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200214-00113.
- [6] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(11): 1505-1511. DOI: 10.1080/14740338.2020.1799975.
- [7] NGUYEN T Q, LEWIS J H. Sumatriptan-associated ischemic colitis: case report and review of the literature and FAERS [J]. Drug Saf, 2014, 37(2): 109-121. DOI: 10.1007/s40264-013-0134-7.
- [8] PEARSON R K, HAUBEN M, GOLDSMITH D I, et al. Influence of the MedDRA® hierarchy on pharmacovigilance data

- mining results [J]. *Int J Med Inform*, 2009, 78(12): e97-e103. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2009.01.001.
- [9] 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.
- [10] 代菲, 舒丽芯, 储藏, 等. 简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用[J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(5): 380-383. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.018.
- [11] 林恒娜, 顾秀琪, 张思维, 等. 全球恶性肿瘤发病年龄分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(7): 543-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.012.
- [12] ONGNOK B, CHATTIPAKORN N, CHATTIPAKORN S C. Doxorubicin and cisplatin induced cognitive impairment: the possible mechanisms and interventions [J]. *Exp Neurol*, 2020, 324: 113-118. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113118.
- [13] EL-AGAMY S E, ABDEL-AZIZ A K, ESMAT A, et al. Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain [J]. *Cancer ChemotherPharmacol*, 2019, 84(1): 1-14. DOI: 10.1007/s00280-019-03827-0.
- [14] MOUNIER N M, WAHDAN S A, GAD A M, et al. Role of inflammatory, oxidative, and ER stress signaling in the neuroprotective effect of atorvastatin against doxorubicin-induced cognitive impairment in rats [J]. *NaunynSchmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(7): 1537-1551. DOI: 10.1007/s00210-021-02081-7.
- [15] IMOSEMI I O, OWUMI S E, ARUNSI U O. Biochemical and histological alterations of doxorubicin-induced neurotoxicity in rats: protective role of luteolin [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(3): e22962. DOI: 10.1002/jbt.22962.
- [16] EIDE S, FENG Z P. Doxorubicin chemotherapy-induced "chemo-brain": Meta-analysis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173078. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173078.
- [17] 花芸. 认知功能障碍患者步态障碍的临床相关性研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [18] 韩梦婷, 黄佳, 陈玲, 等. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利不良事件信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(3): 269-273. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.03.03.
- [19] 吴攀, 舒亚民, 何绪成, 等. 基于 FAERS 数据库的司维拉姆和碳酸铜不良事件信号挖掘研究[J]. *中南药学*, 2022, 20(2): 435-440. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.02.034.
- [20] 罗卫国, 蒋亚西, 王茂军. 基于美国 FAERS 数据库的塞瑞替尼不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(4): 400-405. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.04.03.
- [21] 王娜, 夏暄, 周月阳, 等. 基于美国 FAERS 数据的索磷布韦维帕他韦与艾尔巴韦格拉瑞韦不良事件安全警戒研究[J]. *中南药学*, 2021, 19(8): 1700-1705.

收稿日期: 2022-07-01 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 杨馨婷, 陈力, 黎丹. 基于 FAERS 数据库的蒽环类药物不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(5): 640-648. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.13.

Cite this article as: YANG Xinting, CHEN Li, LI Dan. Signal mining of anthracyclines adverse events based on FAERS database[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 640-648. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.13.