药品安全数据研究专栏

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12
文章编号：2095-1264(2022)05-0632-08

基于FAERS数据库的氟尿嘧啶和卡培他滨不良事件信号挖掘研究

陈　佳[1]，陈　力[2,3]，普燕芳[4]，王双梅[1*]
([1]成都市金牛区人民医院 药剂科，四川 成都，610036；[2]四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心，四川 成都，610041；[3]出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，四川 成都，610041；[4]云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院 药学部，云南 昆明，650032)

摘要：目的　挖掘氟尿嘧啶和卡培他滨的药物不良事件(ADE)信号，为安全用药提供参考。**方法**　提取FAERS数据库2017年第1季度至2021年第3季度共19个季度内上述药物的不良反应报告数据，采用报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)进行信号挖掘。**结果**　去重后共检出654个ADE信号，累及27个系统器官分类，其中氟尿嘧啶的ADE信号主要集中在血液及淋巴系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病和各类神经系统疾病等；卡培他滨的ADE信号主要集中在胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应和血液及淋巴系统疾病等。在消化系统毒性方面，两种药物均显示出较强的相关性，区别在于氟尿嘧啶与血液系统毒性、心脏相关毒性关联性更强，而卡培他滨与皮肤相关毒性关联性更强。**结论**　检出的氟尿嘧啶和卡培他滨ADE信号中，大多数与药品说明书重合性较好，证明了本研究的可靠性。本研究还发现了药品说明书未记载的ADE，可供临床参考。

关键词：氟尿嘧啶；卡培他滨；FAERS数据库；报告比值比法；综合标准法
中图分类号：R979.1；R969.3　**文献标识码：**A

Research on signal mining of fluorouracil and capecitabine adverse events based on FAERS database

CHEN Jia[1], CHEN Li[2,3], PU Yanfang[4], WANG Shuangmei[1]*
([1]Department of Pharmacy, the People's Hospital of Jinniu District, Chengdu, 610036, Sichuan, China; [2]Department of Pharmacy / Evidence Based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; [3]Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, 610041, Sichuan, China; [4]Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650032, Yunnan, China)

Abstract: Objective To mine the adverse drug events (ADE) signals of fluorouracil and capecitabine to provide reference for safe medication. **Methods** The reports of the above-mentioned drugs in the 19 quarters from the first quarter of 2017 to the third quarter of 2021 were extracted from the FAERS database. The reporting odds ratio (ROR) and the medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) methods were used to mine the signals. **Results** After deduplication, 654 ADE signals were detected, involving 27 system organ classes. Among them, the ADE signals of fluorouracil were mainly concentrated in blood and lymphatic system diseases, systemic diseases and various reactions at the administration site, gastrointestinal system diseases and diseases of the nervous system. The ADE signals of capecitabine were mainly focused on gastrointestinal system diseases, skin and subcutaneous tissue diseases, systemic diseases and various reactions at

作者简介：陈佳，男，主管药师，研究方向：临床药学。
*通信作者：王双梅，女，副主任药师，研究方向：临床药学及药事管理。

the administration site, and blood and lymphatic system diseases. In terms of digestive system toxicity, both drugs showed strong correlations. The difference was that fluorouracil was more strongly associated with cardiac-related toxicity and hematological toxicity, while capecitabine was more strongly associated with skin-related toxicity. **Conclusion** Most of the detected signals have good coincidence with the drug instructions, which proves the reliability of the research. At the same time, adverse events that do not appear in the drug instructions are also found for clinical reference.

Keywords: Fluorouracil; Capecitabine; FAERS database; Reporting odds ratio; Medicines and Healthcare Products Regulation Agency

前言

氟尿嘧啶(5-FU)用于抗肿瘤已有六十余年[1]，至今仍是实体肿瘤化学治疗中重要的组成药物。氟尿嘧啶自身无生物活性，需在体内转化成5-氟尿嘧啶核苷一磷酸(5-FUMP)和5-氟尿嘧啶脱氧核苷一磷酸(5-FdUMP)才能发挥作用[2]。由于氟尿嘧啶在临床使用中存在许多不足之处，相继研发的氟尿嘧啶类药物主要包括：替加氟、卡莫氟、尿嘧啶替加氟、替吉奥和卡培他滨等[3]。迄今为止，获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准的仅有氟尿嘧啶、卡培他滨和氟脲苷，其中卡培他滨属于氟尿嘧啶的前体药物，也是FDA唯一批准的口服氟尿嘧啶类药物，其生物活性高，疗效甚至高于其它静脉用同类药物[4]；而氟脲苷在预搜索中发现数量较少，未被纳入本研究。

美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System，FAERS)是一个面向公众开放的网络数据库，其报告来源为FDA自呈报系统，现已广泛应用于药物警戒研究领域[5]。虽然国内外关于氟尿嘧啶类药物的安全性报道众多[6-8]，但尚未搜索到基于FAERS的研究。本研究基于FAERS数据库对氟尿嘧啶和卡培他滨的药物不良事件(adverse drug events，ADE)进行信号挖掘分析，以期为安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从FAERS数据库提取2017年第1季度至2021年第3季度共19个季度的数据文档，包括人口统计信息、药品使用信息、反应术语、疑似药物的治疗起止日期、患者结局、报告来源、用药指征及删除病例，导入MySQL软件，去重后筛选出用药名称为“ADRUCIL”、“FLUOROURACIL”、“FLUOROPLEX”、“CAPECITABINE”或“XELODA”且为“首要怀疑药物”的报告，将相关资料转存至Microsoft Excel 2010进行汇总。

1.2 计算方法 采用比例失衡法中的报告比值比法(reporting odds ratio，ROR)和英国药品和保健产品管理局的综合标准法(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA)联合检验，计算ROR值、PRR值和χ^2，数值越大表示信号强度越高，即目标药物与目标ADE之间的统计学相关性越强，计算公式见表1、表2。

表1 比例失衡法所用四格表

Tab. 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药品种类	目标不良反应报告数	其他不良反应报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 ROR法和MHRA法公式及阈值

Tab. 2 Formulas and threshold values of ROR and MHRA

方法	公式	信号检出标准
ROR	$ROR=\frac{a/c}{b/d}$	a≥3
	ROR 95% $CI=\exp^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	ROR的95% CI下限>1，则提示生成1个信号
MHRA	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	a≥3
	$x^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	PRR值≥2；χ^2≥4，则提示生成1个信号

1.3 标准化 将结果按照《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA)中药物不良反应术语集的首选术语(preferred term，PT)进行规范，再对照首选系统器官分类(system organ class，SOC)进行映射[9]。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本信息 在FAERS数据库查询到2017年第1季度至2021年第3季度的ADE报告共6 900 469例，从中筛选出满足“drug name=ADRUCIL”、“drug name=FLUOROURACIL”、“drug name=FLUOROPLEX”、“drug name=CAPECITABINE”或“drug name=XELODA”并且“role_cod=PS”的报告，其中氟尿嘧啶有6 109例，卡培他滨有25 809例，整理后得出ADE报告的基本信息(表3)。

表3 ADE报告的基本信息

Tab. 3 Basic information of ADE reports

基本信息	氟尿嘧啶			卡培他滨		
	分类	ADE报告数	构成比/%	分类	ADE报告数	构成比/%
性别	男	2 967	48.57	男	8 193	31.74
	女	2 562	41.94	女	15 725	60.93
	未知	580	9.49	未知	1 891	7.33
年龄/岁	<18	66	1.08	<18	40	0.15
	18~59	1 907	31.22	18~59	6 425	24.89
	≥60	3 199	52.36	≥60	10 849	42.04
	未知	937	15.34	未知	8 495	32.91
报告国家	美国	1 604	26.26	美国	19 871	76.99
	法国	1 125	18.42	中国	1 047	4.06
	意大利	806	13.19	加拿大	678	2.63
	德国	557	9.12	英国	498	1.93
	日本	386	6.32	日本	434	1.68
	其它国家	1 631	26.70	其它国家	3 281	12.71
年份	2017年	1 060	17.35	2017年	6 081	23.56
	2018年	1 442	23.60	2018年	3 824	14.82
	2019年	1 693	27.71	2019年	5 422	21.01
	2020年	1 145	18.74	2020年	5 189	20.11
	2021年	749	12.26	2021年	5 223	20.24
	未知	20	0.33	未知	70	0.27
合计		6 109	100		25 809	100

2.2 ADE 信号累及 SOC 将ROR法和MHRA法产生的信号取交集，共检出信号654个(剔除药物间重复信号86个)，累及SOC 27个(图1、表4)。其中，氟尿嘧啶累及血液及淋巴系统疾病的信号所占报告数居首位，共1 181例，约占19.51%；其次是全身性疾病及给药部位各种反应，共1 035例，约占17.10%；第三位是胃肠系统疾病，858例，约占14.17%；余下依次为各类神经系统疾病、代谢及营养类疾病、良/恶性及性质不明的肿瘤、呼吸系统、胸及纵隔疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病等。卡培他滨累及胃肠系统疾病的信号所占报告数居首位，共11 751例，约占32.84%；其次是皮肤及皮下组织类疾病，共5 710例，约占15.96%；第三位是全身性疾病及给药部位各种反应，共4 767例，约占13.32%；余下依次为血液及淋巴系统疾病、各类神经系统疾病、代谢及营养类疾病、良/恶性及性质不明的肿瘤、各类检查、各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作并发症等。

2.3 ADE 报告和信号情况 氟尿嘧啶共检出信号

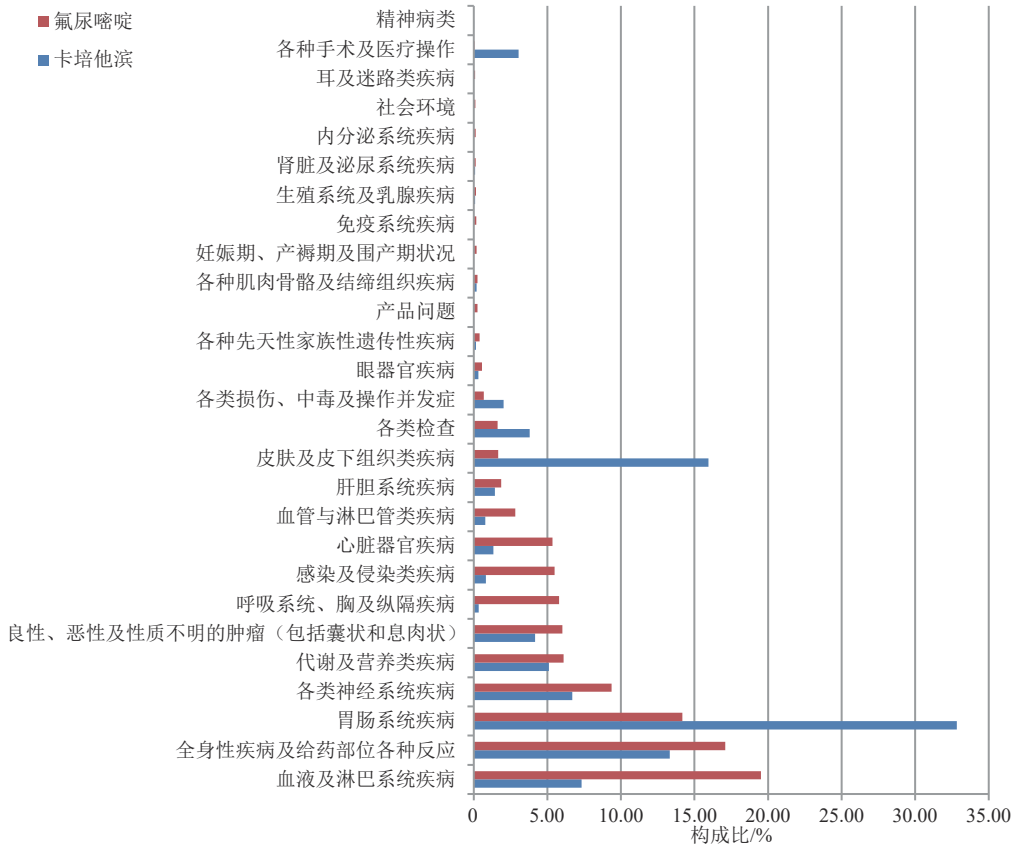


图 1　SOC 项的 ADE 报告数构成比

Fig. 1　Composition ratio of ADE reported numbers in SOC

表 4　SOC 项的检出信号和报告数构成比

Tab. 4　Composition ratio of signals and reported numbers in SOC

累及 SOC	氟尿嘧啶			卡培他滨		
	信号数	PT		信号数	PT	
		报告数	构成比/%		报告数	构成比/%
血液及淋巴系统疾病	14	1 181	19.51	16	2 622	7.33
全身性疾病及给药部位各种反应	24	1 035	17.10	29	4 767	13.32
胃肠系统疾病	35	858	14.17	86	11 751	32.84
各类神经系统疾病	17	567	9.37	23	2 395	6.69
代谢及营养类疾病	11	369	6.10	15	1 827	5.11
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	20	365	6.03	58	1 491	4.17
呼吸系统、胸及纵隔疾病	12	351	5.80	9	117	0.33
感染及侵染类疾病	29	333	5.50	31	296	0.83
心脏器官疾病	13	323	5.34	9	480	1.34
血管与淋巴管类疾病	15	171	2.83	20	284	0.79
肝胆系统疾病	9	113	1.87	18	516	1.44
皮肤及皮下组织类疾病	12	100	1.65	42	5 710	15.96
各类检查	12	98	1.62	37	1 357	3.79
各类损伤、中毒及操作并发症	8	41	0.68	32	726	2.03
眼器官疾病	5	34	0.56	5	116	0.32
各种先天性家族性遗传性疾病	3	24	0.40	4	54	0.15
产品问题	2	15	0.25	—	—	—

续表4

累及SOC	氟尿嘧啶			卡培他滨		
	信号数	PT		信号数	PT	
		报告数	构成比/%		报告数	构成比/%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	15	0.25	7	64	0.18
妊娠期、产褥期及围产期状况	2	12	0.20	—	—	—
免疫系统疾病	1	10	0.17	—	—	—
生殖系统及乳腺疾病	2	9	0.15	13	77	0.22
肾脏及泌尿系统疾病	2	8	0.13	8	41	0.11
内分泌系统疾病	1	7	0.12	—	—	—
社会环境	1	6	0.10	—	—	—
耳及迷路类疾病	1	5	0.08	—	—	—
各种手术及医疗操作	1	3	0.05	23	1 090	3.05
精神病类	—	—	—	1	3	0.01

254 个，累及 SOC 26 个；卡培他滨共检出信号 486 个，累及 SOC 21 个，按报告数和信号强度（ROR 值的 95% *CI* 下限）降序排列，取前 20 位 PT 来分析发生频率较高或相关性较强的 ADE。氟尿嘧啶报告数最多的是呕吐，其次为血小板减少症、发热、贫血、周围神经病等；卡培他滨报告数最多的是腹泻，其次为恶心、掌跖红肿综合征、疲乏和呕吐等。从信号强度来看，氟尿嘧啶信号强度最高的是烟酸缺乏症，其次为冠状动脉痉挛、二氢嘧啶脱氢酶缺乏、视盘充血、肢端型脱皮综合征等；卡培他滨信号强度最高的是二氢嘧啶脱氢酶缺乏，其次为掌跖红肿综合征、指纹消失、皮纹异常、冠状动脉痉挛等。以上大多数 ADE 在各药品说明书中均有记录，同时也发现了药品说明书未记录的不良事件，尚待后续进一步研究（表 5、表 6）。

3 讨论

3.1 发生 ADE 的人口学特征 本研究通过挖掘氟尿嘧啶和卡培他滨的 ADE 信号，得到以氟尿嘧啶为首要怀疑药物的报告 6 109 例，以卡培他滨为首要怀疑药物的报告 25 809 例；前者主要来自美国、法国、意大利、德国和日本，后者主要来自美国、中国、加拿大、英国和日本；用药人群性别方面，前者男性稍多于女性，后者则是女性多于男性；报告年龄<18 岁的均不足 2.0%，这可能与未成年人肿瘤发病率低有关。

3.2 累及 SOC 分布差异 氟尿嘧啶和卡培他滨的药理机制类似，产生的 ADE 信号与各自药品说明书[10-11]重合性较好，证明了本研究的可靠性。本研究结果显示，两种药物的信号在 SOC 项均分布广泛。比较相似的是，在胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应项中，两种药物的 ADE 构成比都较大，这提示了用药期间的监护方向，例如止吐药物的应用、局部黏膜炎的护理、评估后的抗凝、维生素的补充、清淡合理的饮食、止泻或通便、必要时的超声检查及适时的外科干预等，以减轻化疗给患者带来的不良体验。除了剂型因素，两种药物的主要区别在于：前者在血液及淋巴系统疾病，呼吸系统、胸及纵隔疾病，感染及侵染类疾病，心脏器官疾病项具有更高的 ADE 构成比，提示有血液系统、呼吸系统、免疫低下或心脏基础疾病的患者选用氟尿嘧啶应更加慎重；而后者在皮肤及皮下组织类疾病、各种手术及医疗操作项的 ADE 构成比更高，提示卡培他滨应用于皮肤及皮下组织疾病或术后患者时应加强其 ADE 监测。两种药物其余项的 ADE 构成比较低，无法展开分析。此外，两种药物的 SOC 项下信号分布也存在一定差异，表现为在产品问题，妊娠期、产褥期及围产期状况，免疫系统疾病，内分泌系统疾病，社会环境和耳及迷路类疾病项仅前者产生了信号，而精神病类项仅后者产生了信号。

3.3 主要 ADE 信号分析 氟尿嘧啶与卡培他滨所致 ADE 的比较鲜有文献报道。本研究结果显示，氟尿嘧啶和卡培他滨的报告数和信号强度排名前 20 位的共同 PT 有 7 个，分别是呕吐、食欲减退、周围神经病、血小板减少症、冠状动脉痉挛、二氢嘧啶脱氢酶缺乏、吻合口瘘和胃肠道毒性，故建议对心脏/肝脏功能不全及造瘘患者需评估后用药，用药期间应充分干预胃肠道反应（如止吐、护胃等），用药后需监测血常规。在信号强度方面，氟尿嘧啶与冠状动

表 5　报告数量前 20 位的 PT

Tab. 5　Top 20 PTs by the number of reports

排序	氟尿嘧啶			卡培他滨		
	PT	报告数	95% *CI* 下限（ROR）	PT	报告数	95% *CI* 下限（ROR）
1	呕吐	352	2.634 346 128	腹泻	3 847	5.244 694 508
2	血小板减少症#	320	9.879 813 621	恶心	2 763	3.138 706 23
3	发热	278	2.712 070 508	掌跖红肿综合征	2 614	130.965 909 6
4	贫血	253	4.537 264 313	疲乏	2 177	2.229 928 094
5	周围神经病#	246	8.086 802 762	呕吐#	1 580	2.991 132 624
6	白细胞减少症	236	15.102 176 65	疾病进展*	1 112	9.896 858 414
7	黏膜炎症	236	28.998 967 87	食欲减退#	788	2.638 818 015
8	发热性中性粒细胞减少症	223	11.089 678 98	周围神经病	749	6.165 198 104
9	食欲减退	180	2.342 577 302	口腔黏膜炎	724	9.412 133 358
10	全身状况恶化*	159	4.626 174 524	脱水	631	4.184 748 869
11	冠状动脉痉挛	129	121.058 263 8	皮肤剥脱	603	4.064 847 068
12	肺栓塞*	126	4.964 070 937	中性粒细胞减少症	578	3.488 881 73
13	脓毒症*	124	3.291 288 77	皮肤干燥	553	2.111 692 797
14	胸痛*	111	2.053 073 93	便秘	552	1.982 923 659
15	恶性肿瘤进展*	97	2.334 266 26	无不良事件*	546	2.561 173 781
16	寒战*	75	1.981 086 508	皮肤变色	545	8.736 021 786
17	深静脉血栓形成	66	3.802 543 635	异常感觉	508	2.699 154 546
18	鼻衄	62	2.107 711 785	血小板减少症	479	3.461 399 202
19	心动过速	58	1.818 966 494	故意导致的产品使用问题*	470	2.997 384 421
20	间质性肺疾病*	53	2.928 876 613	贫血	465	1.995 266 896

注：*表示说明书中没有出现过的 ADE；#表示同一 ADE 的 95% *CI* 下限值较大。

Note: *indicates the ADE not mentioned in the instruction; # indicates the same ADE has a higher 95% *CI* lower bound.

脉痉挛、吻合口瘘、胃肠道毒性、血小板减少症和周围神经病的相关性更强，而卡培他滨与二氢嘧啶脱氢酶缺乏、呕吐和食欲减退的相关性更强，可以作为临床药物选择的参考。其余 PT 均不一致，其中氟尿嘧啶与烟酸缺乏症、视盘充血、肢端型脱皮综合征、急性早幼粒细胞白血病、弯曲杆菌检测阳性、高血氨性脑病、门静脉积气等关联性较强，而卡培他滨与掌跖红肿综合征、指纹消失、皮纹异常、转移性胰腺神经内分泌肿瘤、食管溃疡穿孔、输液部位发凉、尿路毒性、吻合口瘘管、心肌缺血的心电图、PIK3CA 活化性突变、胃肠造口坏死和口腔毒性等关联性较强。虽然二者作用类似，又均需在体内转化再激活，但制剂不同导致其吸收、分布的差异巨大[2,12]，也就造成了 ADE 发生率的差异，提示临床应注重个体化给药。此外，本研究还发现了药品说明书中未出现的 ADE，例如氟尿嘧啶或卡培他滨可引起吻合口瘘，提示两药用于术后辅助治疗可能有愈合不良的风险；其余在说明书中未出现且关联性较强的 ADE 还包括氟尿嘧啶引起的烟酸缺乏症、视盘充血、急性早幼粒细胞白血病、弯曲杆菌检测阳性、门静脉积气等；卡培他滨引起的转移性胰腺神经内分泌肿瘤、皮肤放射性损伤、前列腺钙化、放射性直肠炎、肾积水、PIK3CA 活化性突变、胃肠造口坏死等，也可供临床参考。

3.4　心脏毒性相关 ADE 信号分析　上述阳性信号除了在消化系统、血液、皮肤系统和全身反应中较为集中外，心脏相关 ADE 也值得注意。据文献报道，在传统化疗药物中，氟尿嘧啶及其衍生物导致的心脏毒性发生率居第二位，仅次于蒽环类药物[13-14]。本研究中，冠状动脉痉挛的信号强度在两种药物中均居前列，意味着二者与不良心脏作用呈较强相关性；从阳性信号中筛选出氟尿嘧啶和卡培他滨累及心脏器官疾病的 ADE 共 803 例，前者 323 例，后者 480 例，其报告数构成比分别约占 5.34% 和 1.34%，大致表现均为心肌缺血、心绞痛、心律失常、冠状动脉疾病、心源性休克等，提示氟尿嘧啶出现

表 6　信号强度前 20 位 PT 排序

Tab. 6　Top 20 PTs by signal strength

排序	氟尿嘧啶			卡培他滨		
	PT	报告数	95% *CI* 下限（ROR）	PT	报告数	95% *CI* 下限（ROR）
1	烟酸缺乏症*	9	165.968 971 2	二氢嘧啶脱氢酶缺乏#	30	202.024 158 1
2	冠状动脉痉挛#	129	121.058 263 8	掌跖红肿综合征	2 614	130.965 909 6
3	二氢嘧啶脱氢酶缺乏	9	112.811 056 9	指纹消失	22	127.837 419 1
4	视盘充血*	3	101.866 779 1	皮纹异常	3	66.765 500 25
5	肢端型脱皮综合征	4	94.357 758 14	冠状动脉痉挛	169	39.209 818 67
6	急性早幼粒细胞白血病*	24	65.334 760 73	转移性胰腺神经内分泌肿瘤*	17	33.552 744 49
7	弯曲杆菌检测阳性*	4	60.615 882 28	食管溃疡穿孔	3	33.310 051 32
8	高血氨性脑病	39	46.917 964 97	输液部位发凉	9	32.084 473
9	吻合口瘘*#	12	45.206 179 15	吻合口瘘*	26	29.891 419 82
10	门静脉积气*	7	38.622 430 2	皮肤放射损伤*	45	28.596 630 7
11	胃肠吻合口狭窄*	3	35.571 215 12	前列腺钙化*	6	27.224 350 75
12	会阴疾病	4	33.923 643 72	尿路毒性	4	26.725 890 19
13	黏膜炎症	236	28.998 967 87	吻合口瘘管*	6	26.229 244 35
14	胃肠道毒性#	46	27.275 161 8	放射性直肠炎*	11	26.097 376 39
15	盆腔脓肿*	14	26.354 196 71	肾积水*	5	23.916 810 84
16	大脑血管收缩*	10	25.532 326 05	心肌缺血的心电图	10	22.380 035 06
17	化学性腹膜炎	4	24.576 755 66	PIK3CA 活化性突变*	17	21.340 278 83
18	转移性结肠直肠癌*	13	20.987 044 73	胃肠造口坏死*	3	18.792 553 97
19	放射性膀胱炎*	3	19.966 119 21	口腔毒性	3	18.792 553 97
20	慢性皮肤红斑狼疮*	3	18.294 004 8	胃肠道毒性	109	17.564 438 16

注：*表示说明书中没有出现过的 ADE；#表示同一 ADE 的 95% *CI* 下限值较大。

Note：*indicates the ADE not mentioned in the instruction；# indicates the same ADE has a higher 95% *CI* lower bound.

ADE 累及心脏器官疾病的概率高于卡培他滨。

氟尿嘧啶类药物引起心脏毒性的机制目前尚不明确。Zamorano 等[15]在 2016 年欧洲心脏病学会上指出，冠状动脉痉挛和血管内皮损伤为其病理生理过程的关键因素。在早期动物模型中观察到氟尿嘧啶能够激活蛋白激酶 C 通路，使冠状动脉血管收缩[16]。既往临床研究显示，患者输注氟尿嘧啶后，心脏超声和冠状动脉血管造影均出现冠状动脉及分支动脉收缩[17-18]。另外，电镜观测发现，兔子使用氟尿嘧啶后出现了严重的血管内皮损伤，进而导致血小板及纤维蛋白在损伤处聚集[19]。Lamberti 等[20]还发现，氟尿嘧啶不仅会引起内皮损伤，还将诱导促血管收缩因子的释放，如内皮素-1、血管紧张素-2 等。而对于部分高凝状态的肿瘤患者来说，这一过程可能会加剧[21]。因此，在多因素作用下，患者可能出现心脏损伤[22]。以上研究均提示，对接受氟尿嘧啶类药物治疗的患者，应实施心电图、心肌酶和心脏超声等监测，以早期发现心脏损伤并及时采取干预措施。

3.5　本研究的局限性　通过 FAERS 获取的真实世界数据，虽然样本量大且多样，但也具有一定的局限性。首先是数据库本身属于自发呈报监测系统（spontaneous reporting system，SRS），必然存在未上报的情况；其次是报告项目较为固化，无法囊括患者所有用药相关信息；再者是填报内容同质性不佳，存在信息缺失。此外，不同地域或人种间的差异也无法解决，故研究结果可能存在偏差。另外，本研究采用的方法为 ROR 法和 MHRA 法。Rothman 等[23]认为，基于自发报告数据库，ROR 法能估计相对危险度，并减少对选择对照组的偏倚，且计算简捷。另有研究指出，MHRA 法在 PRR 法的基础上综合考虑了多个指标，以 PRR≥2、χ^2≥4、报告数≥3 作为信号产生条件，方法更严谨，结果更稳定[24]。尽管如此，本研究仍不能排除假阳性信号的检出，也就

无法精确预测氟尿嘧啶类药物所致 ADE 的真实发生情况。以上这些不足之处均待后续研究完善。

4 结论

本研究运用 ROR 法和 MHRA 法，对 FAERS 数据库中氟尿嘧啶类药物的 ADE 信号进行数据挖掘，其结果与对应的药品说明书重合度较好，也发现了药品说明书中未收录的不良反应。其 ADE 累及 SOC 存在明显差异，氟尿嘧啶与血液系统毒性、心脏毒性的关联性较强，而卡培他滨与皮肤毒性的关联性更强，但在消化系统毒性、全身反应和神经毒性等方面，氟尿嘧啶与卡培他滨的关联性接近。以上结果可供临床参考。

参考文献

[1] HEIDELBERGER C, CHAUDHURI N K, DANNEBERG P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds [J]. Nature, 1957, 179(4561): 663-666. DOI: 10.1038/179663a0.
[2] DIASIO R B, HARRIS B E. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil [J]. Clin Pharmacokinet, 1989, 16(4): 215-237. DOI: 10.2165/00003088-198916040-00002.
[3] 晁艳红, 杨广建, 齐丽娟, 等. 5-氟尿嘧啶及其衍生物抗肿瘤作用的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 9-12. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.01.03.
[4] 李亚林, 徐文方. 口服氟尿嘧啶类抗癌药的研究进展[J]. 国外医药(合成药 生化药 制剂分册), 2001, 22(6): 323-326. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9188.2001.06.001.
[5] POLUZZI E, RASCHI E, PICCINNI C, et al. Data mining techniques in pharmacovigilance: analysis of the publicly accessible FDA adverse event reporting system (AERS) [M]. 2012.
[6] HODROJ K, BARTHELEMY D, LEGA J C, et al. Issues and limitations of available biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy toxicity, a narrative review of the literature [J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100125. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100125.
[7] 郭佳栋, 张雪梅, 刘影, 等. 基于数据挖掘技术对胃癌化疗药物不良反应关联性研究[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(1): 46-49.
[8] 牛瑞, 刘影, 向玉芳, 等. 3种来源的药品不良反应数据比较分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 98-103.
[9] 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.
[10] FDA-label (氟尿嘧啶注射液药品说明书). [DB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/012209s040lbl.pdf.
[11] FDA-label (卡培他滨片药品说明书). [DB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020896s043lbl.pdf.
[12] 安富荣, 戈升荣, 祝德秋. 卡培他滨的药理特性及临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 503-507. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2002.08.020.
[13] ANAND A J. Fluorouracil cardiotoxicity [J]. Ann Pharmacother, 1994, 28(3): 374-378. DOI: 10.1177/106002809402800314.
[14] AKHTAR S S, SALIM K P, BANO Z A. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study [J]. Oncology, 1993, 50(6): 441-444. DOI: 10.1159/000227226.
[15] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(36): 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
[16] MOSSERI M, FINGERT H J, VARTICOVSKI L, et al. *In vitro* evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle [J]. Cancer Res, 1993, 53(13): 3028-3033.
[17] SHOEMAKER L K, ARORA U, ROCHA LIMA C M. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm [J]. Cancer Control, 2004, 11(1): 46-49. DOI: 10.1177/107327480401100207.
[18] SÜDHOFF T, ENDERLE M D, PAHLKE M, et al. 5-fluorouracil induces arterial vasocontractions [J]. Ann Oncol, 2004, 15(4): 661-664. DOI: 10.1093/annonc/mdh150.
[19] MILLART H, BRABANT L, LORENZATO M, et al. The effects of 5-fluorouracil on contractility and oxygen uptake of the isolated perfused rat heart [J]. Anticancer Res, 1992, 12(2): 571-576.
[20] LAMBERTI M, PORTO S, MARRA M, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31(1): 60. DOI: 10.1186/1756-9966-31-60.
[21] DURAK I, KARAAYVAZ M, KAVUTCU M, et al. Reduced antioxidant defense capacity in myocardial tissue from guinea pigs treated with 5-fluorouracil [J]. J Toxicol Environ Health A, 2000, 59(7): 585-589. DOI: 10.1080/009841000156709.
[22] JURCZYK M, KRÓL M, MIDRO A, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management [J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4426. DOI: 10.3390/jcm10194426.
[23] 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. DOI: 10.1002/pds.1001.
[24] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003.

收稿日期：2022-05-05 校稿：于静 王娟

本文引用格式： 陈佳, 陈力, 普燕芳, 等. 基于FAERS数据库的氟尿嘧啶和卡培他滨不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 632-639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12.

Cite this article as: CHEN Jia, CHEN Li, PU Yanfang, et al. Research on signal mining of fluorouracil and capecitabine adverse events based on FAERS database[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 632-639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12.