



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.16

文章编号: 2095-1264(2023)02-0227-06

紫杉烷类药物相关心脏器官不良事件 信号挖掘研究

李睿¹, 陈佳², 陈力³, 罗卫国^{1*}

(¹四川大学华西广安医院/广安市人民医院 药学部, 四川 广安, 638000; ²四川省人民医院金牛医院 药剂科, 四川 成都, 610036; ³四川大学华西第二医院 药学部, 四川 成都, 610041)

摘要: 目的 对美国食品和药品管理局不良反应报告系统(FAERS)中紫杉烷类药物相关心脏不良事件(ADE)数据进行挖掘,为临床合理用药提供参考。**方法** 自 FAERS 数据库提取 2017 年第一季度至 2021 年第四季度紫杉烷类药物 ADE 报告,从中筛选出累及心脏器官疾病报告,采用报告比值比法(ROR)和英国药品和保健品管理局综合标准法(MHRA)检测信号。**结果** 高位组语(HLGT)层面,紫杉醇的信号有报告 744 份,分布于心律失常类疾病,心肌类疾病,各类心脏衰竭、心脏相关疾病,症状和体征,冠状动脉类疾病和心包类疾病;多西他赛的信号有报告 74 份,分布于心肌类疾病和各类心脏衰竭、心脏相关疾病;紫杉醇(白蛋白结合型)的信号有报告 85 份,分布于心律失常类疾病,心肌类疾病,各类心脏衰竭和心包类疾病。**结论** 心脏器官相关 ADE 中,紫杉醇和紫杉醇(白蛋白结合型)多见心律失常、心脏传导阻滞和心肌缺血,多西他赛多见左心室功能障碍和心肌缺血,可供临床参考。

关键词: 紫杉烷; 心脏毒性; 药物警戒; FAERS 数据库; 报告比值比法(ROR 法); 英国药品和保健品管理局综合标准法(MHRA 法)

中图分类号: R979.1 文献标识码: A

A study on signal mining of taxane-related cardiac organs adverse events

LI Rui¹, CHEN Jia², CHEN Li³, LUO Weiguo^{1*}

(¹Department of Pharmacy, West China Guang'an Hospital, Sichuan University/Guang'an People's Hospital, Guang'an, 638000, Sichuan, China; ²Department of Pharmacy, Sichuan Provincial People's Hospital Jinniu Hospital, Chengdu, 610036, Sichuan, China; ³Department of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China)

Abstract: Objective To mine the signals of taxane-related cardiac adverse events (ADE) in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** The adverse event reports of taxane drugs from the first quarter of 2017 to the fourth quarter of 2021 were extracted from the FAERS database, and the reports of diseases involving cardiac organs were screened out. The reporting odds ratio (ROR) and Medicines and Healthcare Products Regulation Agency (MHRA) method were used to analyze the signals. **Results** In the high level group term (HLGT) level, there were 744 reports of paclitaxel signals, and they were distributed in arrhythmia diseases, myocardial diseases, various types of heart failure and heart-related diseases, symptoms and signs, coronary artery diseases and pericardial diseases. There were 74 reports of docetaxel signals, and they were distributed in myocardial diseases, and various heart failure and heart-related diseases. And there were 85 reports of the signals of paclitaxel (albumin-bound). They were distributed in arrhythmia diseases, myocardial diseases, various heart failure and pericardial disease. **Conclusion** Among the cardiac organ-related ADEs, the most common paclitaxel and paclitaxel (albumin-bound)-involved ADEs were arrhythmia, heart block and myocardial ischemia, while the most common docetaxel-involved ADEs

作者简介:李睿,男,中药师,研究方向:医院药学。

*通信作者:罗卫国,男,主管药师,研究方向:医院药学。

were left ventricular dysfunction and myocardial ischemia. All could be for clinical reference.

Keywords: Taxanes; Cardiotoxicity; Pharmacovigilance; FAERS database; Reporting odds ratio (ROR); Medicines and Healthcare Products Regulation Agency (MHRA)

前言

癌症与心血管疾病是发达国家常见的两大死亡原因。在 20 种最常见的恶性肿瘤中,十年期癌症的总体生存率约为 50%^[1]。长期癌症存活率的提高也使得人们对癌症治疗对心脏不良影响的认识有所提高。越来越多的证据指出,化疗可能会诱导心脏器官系统损伤^[2],这些损伤可能表现为左心室射血分数降低、心肌细胞和/或结构损伤、传导异常、血管异常及其它干扰心脏功能的不良影响^[3]。有研究显示,多柔比星导致的的心脏损伤发生率为 8%~26%,紫杉醇为 5%~30%^[4]。与蒽环类相比,紫杉烷类相关心脏不良事件(adverse events, ADE)往往更容易被临床忽视。

紫杉烷类药物是一类具有二萜环十二烷结构的化合物,其机制主要是通过促进微管组装并抑制解聚影响细胞有丝分裂,从而发挥细胞毒作用^[5];用于临床的药品包括紫杉醇、多西他赛和紫杉醇(白蛋白结合型)。目前,含紫杉烷类药物的化疗方案可应用于多种恶性实体肿瘤一线治疗,如乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌等。

美国食品和药品管理局不良事件报告系统(U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)是一个公共卫生领域的开源性数据库,其报告源来自美国食品和药品管理局自呈报系统,可供全球多个药物警戒中心开展分析、研究等。本文基于 FAERS 数据库,对紫杉烷类药物相关心脏器官 ADE 进行数据挖掘,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从美国食品和药品管理局官方网站下载 2017 年第一季度至 2021 年第四季度的 FAERS

数据提取文件,解压后将 DEMOyyQq.TXT、DRUGyy-Qq.TXT、REACyyQq.TXT、OUTCyyQq.TXT、RSPRyy-Qq、THERyyQq.TXT、INDIyyQq.TXT 和 DELETEyyQq.TXT 导入 MySQL Community Server.8.0.29 数据库备用。使用数据库依次执行剔除重复信息、删除无效报告,再将“drugname=PACLITAXEL”或“drugname=TAXOL”或“drugname=DOCETAXEL”或“drugname=TAXOTERE”或“drugname=PACLITAXELPROTEIN-BOUNDPARTICLES”或“drugname=ABRAXANE”或“drugname=ALBUMIN-BOUNDPACLITAXEL”且“role_cod=PS”作为筛选条件进行筛选,把结果转存为 Microsoft Excel 2010 文档。

1.2 标准化 将 Excel 文档中“PT 项”对照《药事管理标准医学术语集》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)中药物不良反应术语集的首选术语(preferred term, PT)进行匹配,再按高位组语(high level group term, HLG)和首选系统器官分类(system organ class, SOC)执行映射操作。

1.3 计算 使用比例失衡法中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulation Agency, MHRA)综合标准法(以下简称 MHRA 法)开展检验,计算汇总计数“PT 项”的 ROR 值、PRR 值和 χ^2 值,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(表 1、表 2)。

表 1 四格表

Tab. 1 Fourfold table

| 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 计算公式及阈值

Tab. 2 Counting formula and threshold

| 方法 | 公式 | 信号检出标准 |
|------|--|--|
| ROR | $ROR = (a/c) / (b/d)$ $ROR\ 95\% \ CI = \exp[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]$ | $a \geq 3$; ROR 的 95% CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号 |
| MHRA | $PRR = [a / (a+b)] / [c / (c+d)]$ $\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 (a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$ | $a \geq 3$; PRR 值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成 1 个信号 |

2 结果

2.1 心脏器官疾病相关 ADE 报告的人口学统计

将数据经 Excel 文档标准化后,得到累及心脏器官

相关 ADE 报告:紫杉醇筛选报告 917 例,多西他赛筛选报告 641 例,紫杉醇(白蛋白结合型)筛选报告 249 例(表 3)。

2.2 ADE 信号累及心脏器官的分布 对计算结

表 3 报告的基本信息

Tab. 3 Basic information of reports

| 基本信息 | | 紫杉醇 | | 多西他赛 | | 紫杉醇(白蛋白结合型) | | |
|--------|-------------|--------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------|
| | | ADE 例数 | 构成比/% | ADE 例数 | 构成比/% | ADE 例数 | 构成比/% | |
| 性别 | 男 | 172 | 18.76 | 394 | 61.47 | 125 | 50.20 | |
| | 女 | 699 | 76.23 | 210 | 32.76 | 104 | 41.77 | |
| | 未知 | 46 | 5.02 | 37 | 5.77 | 20 | 8.03 | |
| 年龄/岁 | <18 | 2 | 0.22 | — | — | — | — | |
| | 18~64 | 317 | 34.57 | 280 | 43.68 | — | — | |
| | ≥65 | 470 | 51.25 | 274 | 42.75 | 47 | 18.88 | |
| | 未知 | 128 | 13.96 | 87 | 13.57 | 171 | 68.67 | |
| 转归 | 死亡 | 135 | 14.72 | 139 | 21.68 | 81 | 32.53 | |
| | 危及生命 | 178 | 19.41 | 97 | 15.13 | 30 | 12.05 | |
| | 导致入院或延长住院时间 | 280 | 30.53 | 203 | 31.67 | 101 | 40.56 | |
| | 功能丧失 | 2 | 0.22 | 14 | 2.18 | 1 | 0.40 | |
| | 出生缺陷 | — | — | — | — | — | — | |
| | 需要干预以预防损伤 | 7 | 0.76 | 1 | 0.16 | — | — | |
| | 其他重要医学事件 | 306 | 33.37 | 185 | 28.86 | 35 | 14.06 | |
| | 未知 | 9 | 0.98 | 2 | 0.31 | 1 | 0.40 | |
| | 报告人职业 | 医生 | 288 | 31.41 | 266 | 41.50 | 120 | 48.19 |
| | | 药师 | 193 | 21.05 | 64 | 9.98 | 14 | 5.62 |
| 患者 | | 51 | 5.56 | 34 | 5.30 | 9 | 3.61 | |
| 律师 | | 1 | 0.11 | 15 | 2.34 | — | — | |
| 健康管理师 | | 144 | 15.70 | 85 | 13.26 | 36 | 14.46 | |
| 其他医务人员 | | 233 | 25.41 | 162 | 25.27 | 69 | 27.71 | |
| 未知 | | 7 | 0.76 | 15 | 2.34 | 1 | 0.40 | |
| 报告国家 | 法国 | 156 | 17.01 | 77 | 12.01 | 16 | 6.43 | |
| | 美国 | 149 | 16.25 | 98 | 15.29 | 93 | 37.35 | |
| | 意大利 | 142 | 15.49 | 48 | 7.49 | — | — | |
| | 荷兰 | 72 | 7.85 | — | — | — | — | |
| | 德国 | 68 | 7.42 | 73 | 11.39 | 23 | 9.24 | |
| | 英国 | — | — | 85 | 13.26 | — | — | |
| | 日本 | — | — | — | — | 37 | 14.86 | |
| | 加拿大 | — | — | — | — | 19 | 7.63 | |
| | 其它国家 | 330 | 35.99 | 260 | 40.56 | 61 | 24.50 | |
| 年份 | 2017 年 | 108 | 11.78 | 79 | 12.32 | 51 | 20.48 | |
| | 2018 年 | 209 | 22.79 | 146 | 22.78 | 54 | 21.69 | |
| | 2019 年 | 214 | 23.34 | 135 | 21.06 | 52 | 20.88 | |
| | 2020 年 | 206 | 22.46 | 119 | 18.56 | 56 | 22.49 | |
| | 2021 年 | 177 | 19.30 | 160 | 24.96 | 36 | 14.46 | |
| | 未知 | 3 | 0.33 | 2 | 0.31 | — | — | |

果进行检验,紫杉醇有 744 例报告提示检出 ADE 信号,多西他赛有 74 例提示检出 ADE 信号,紫杉醇(白蛋白结合型)有 85 例提示检出 ADE 信号(表 4、表 5、表 6)。

表 4 紫杉醇累及心脏器官疾病 ADE 信号的分布
 Tab. 4 Distribution of paclitaxel-involved ADE signals in cardiac diseases

| PT | 报告数 | ROR 值(95% CI) | PRR 值(χ^2) |
|--------------|-----|--------------------|-------------------|
| 心动过速 | 228 | 6.26(5.49~7.14) | 6.13(975.57) |
| 心力衰竭 | 87 | 2.56(2.07~3.16) | 2.54(81.46) |
| 心脏停搏 | 70 | 2.34(1.85~2.96) | 2.33(53.31) |
| 心脏呼吸骤停 | 63 | 4.10(3.20~5.26) | 4.08(145.95) |
| 心脏毒性 | 30 | 7.61(5.31~10.91) | 7.59(170.10) |
| 应激性心肌病 | 28 | 11.03(7.95~16.03) | 11.00(251.10) |
| 心肌病 | 26 | 4.95(3.37~7.29) | 4.94(81.30) |
| 左心室功能障碍 | 26 | 8.54(5.80~12.57) | 8.52(170.70) |
| 窦性心动过速 | 22 | 4.13(2.72~6.28) | 4.12(51.80) |
| 心包积液 | 20 | 2.18(1.40~3.38) | 2.17(12.65) |
| 心源性休克 | 13 | 2.27(1.32~3.92) | 2.27(9.24) |
| 室性期外收缩 | 13 | 3.96(2.29~6.82) | 3.95(28.52) |
| 急性心力衰竭 | 12 | 4.07(2.31~7.19) | 4.07(27.66) |
| 过敏性冠状动脉痉挛综合征 | 11 | 11.43(6.30~20.74) | 11.42(103.06) |
| 冠状动脉痉挛 | 9 | 6.03(3.13~11.62) | 6.03(37.44) |
| 房扑 | 9 | 2.64(1.37~5.08) | 2.64(9.14) |
| 急性冠脉综合征 | 8 | 2.70(1.35~5.41) | 2.70(8.55) |
| 充血性心肌病 | 8 | 3.96(1.97~7.93) | 3.95(17.56) |
| 无脉性电活动 | 8 | 3.75(1.87~7.51) | 3.74(16.02) |
| 收缩功能障碍 | 7 | 11.47(5.44~24.19) | 11.46(65.88) |
| 舒张功能紊乱 | 6 | 5.32(2.38~11.88) | 5.32(20.90) |
| 心肌水肿 | 5 | 3.15(1.31~7.59) | 3.15(7.31) |
| 高血压性心脏病 | 5 | 2.41(1.00~5.80) | 2.41(4.12) |
| 心功能失调 | 5 | 8.74(3.62~21.10) | 8.73(33.87) |
| 左束支阻滞 | 5 | 34.65(14.14~84.87) | 34.63(156.37) |
| 房性心动过速 | 4 | 5.83(2.18~15.60) | 5.83(15.89) |
| 心室机能障碍 | 4 | 12.09(4.50~32.47) | 12.09(40.06) |
| 左心室肥大 | 4 | 2.69(1.01~7.19) | 2.69(4.25) |
| 快速性心律失常 | 4 | 3.75(1.40~10.02) | 3.75(8.03) |
| 束支阻滞 | 4 | 6.31(2.36~16.89) | 6.31(17.74) |

表 5 多西他赛累及心脏器官疾病 ADE 信号的分布
 Tab. 5 Distribution of docetaxel-involved ADE signals in cardiac diseases

| PT | 报告数 | ROR 值(95% CI) | PRR 值(χ^2) |
|---------|-----|------------------|-------------------|
| 心脏毒性 | 32 | 2.04(1.44~2.88) | 2.04(16.69) |
| 左心室功能障碍 | 30 | 2.47(1.73~3.55) | 2.47(26.00) |
| 左室扩张 | 6 | 3.73(1.66~8.37) | 3.73(11.78) |
| 急性心肌病 | 3 | 9.67(3.03~30.82) | 9.67(22.22) |
| 左心室肌力过度 | 3 | 7.19(2.27~22.77) | 7.19(15.43) |

2.3 ADE 信号累及心脏器官疾病在 HLGT 的构成
 紫杉醇类药物共检出 34 个信号(去重 8 个),映射后累及 6 个 HLGT。其中,紫杉醇的信号累及心律失常类疾病的报告居首位,有 430 例,约占 57.80%;其次是心肌类疾病,有 114 例,约占 15.32%;第三位是各类心脏衰竭,有 112 例,约占 15.05%;余下依次为心脏相关疾病、症状和体征,冠状动脉类疾病和心包类疾病。多西他赛的信号仅累及心肌类疾病和心脏相关疾病、症状和体征,报告数分别为 39 例(52.70%)

表 6 紫杉醇(白蛋白结合型)累及心脏器官疾病
ADE 信号的分布

Tab. 6 Distribution of Albumin-bound paclitaxel-involved
ADE signals in cardiac diseases

| PT | 报告数 | ROR 值(95% CI) | PRR 值(χ^2) |
|--------|-----|-----------------|-------------------|
| 心脏停搏 | 34 | 2.11(1.50~2.95) | 2.10(19.62) |
| 心包积液 | 18 | 3.64(2.29~5.78) | 3.63(34.24) |
| 心肌病 | 9 | 3.17(1.65~6.09) | 3.16(13.28) |
| 心肌炎 | 8 | 3.05(1.52~6.10) | 3.04(10.97) |
| 急性心力衰竭 | 7 | 4.40(2.10~9.25) | 4.40(18.33) |
| 房扑 | 5 | 2.72(1.13~6.54) | 2.72(5.42) |
| 应激性心肌病 | 4 | 2.88(1.08~7.69) | 2.88(4.91) |

和 35 例(47.30%)。紫杉醇(白蛋白结合型)的信号累及心律失常类疾病的报告居首位,有 39 例,约占 45.88%;其次是心肌类疾病,有 21 例,约占 24.71%;第三位是心包类疾病,有 18 例,约占 21.18%;第四位是各类心脏衰竭,有 7 例,约占 8.24%(表 7)。

3 讨论

3.1 心脏器官相关 ADE 的人口学特征 自 1992 年首个紫杉烷类药物上市以来,紫杉烷类逐渐成为临床应用最广泛的细胞毒类抗肿瘤药物。本研究从 FAERS 数据库中筛选出以 3 种紫杉烷类为首要怀疑药物并且 ADE 术语累及心脏器官疾病的报告,共计 1 808 份。其中,紫杉醇的报告数量男性少于女性,可能是由于其在妇科恶性肿瘤及乳腺癌等疾病诊疗指南中多被推荐为一线治疗药物;多西他赛的报告数量男性多于女性;而紫杉醇(白蛋白结合型)的男女患者报告数量接近。年龄方面,紫杉醇和多西他赛在 18~59 岁与 60 岁以上人群中的占比相当,紫杉醇(白蛋白结合型)主要集中于 65 岁以上的老年患者,这可能与老年人群耐受性差有关。由于数据源允

许相同报告存在不同转归,在统计患者转归时,参考季度提取文件中的解释,保留更为严重的转归。在报告人职业方面,紫杉烷类药物均以医师、药师和其他医务人员占比较高,这与该类药物多在医疗环境下使用有关;报告主要来自美国、法国、意大利和德国等国家;近 5 年的心脏器官疾病事件报告数量较均匀,未观察到明显的趋势性。

3.2 ADE 信号分布特征 心脏毒性并非抗肿瘤治疗中最常见的并发症,但往往意味着不良结局,所以尤其值得注意。目前,紫杉烷类引起心脏毒性的机制仍未阐明,已有研究提出可能是心脏浦肯野纤维系统的破坏或心脏电路的自主控制遭到破坏所致^[6]。本研究中,不同药物检出的 ADE 信号在心脏器官疾病系统的分布中存在差异。其中,紫杉醇检出信号的报告数最多,分布也最广,报告数量最多的是心动过速,这与以往报道中以心动过缓事件为主不相符^[7],而且心动过缓事件未能检出信号,其原因尚待进一步阐明。其余 ADE 与文献报道基本相符,主要表现为室性心律失常、房室传导阻滞、束支传导阻滞和心肌缺血等^[8]。多西他赛的报告数次之,且分布较为集中,表现为心脏毒性、左心室功能障碍、左室扩张、急性心肌病和左心室肌力过度。有报道指出,多西他赛引起的心脏 ADE 发生率为 2.3%~8.0%,主要为左心室功能障碍和心肌缺血^[9]。紫杉醇(白蛋白结合型)的报告数最少,分布特征与紫杉醇类似。

参考 MedDRA 中 ADE 从上向下的等级结构,依次为:SOC、HLGT、高位语(high level term, HLT)、PT 和低位语(lowest level term, LLT)^[10],筛选累及心脏器官疾病的 ADE 信号,置于 HLGT 层面分类汇总,结果显示紫杉醇的 ADE 信号主要分布于心律失常类疾病、心肌类疾病、各类心脏衰竭等,与文献报道的心律失常、房室传导阻滞、心肌缺血等 ADE 相呼应^[8],证明了

表 7 ADE 在心脏器官疾病项下 HLGT 分类

Tab. 7 HLGT classification of ADEs in cardiac diseases

| HLGT | 紫杉醇 | | | 多西他赛 | | | 紫杉醇(白蛋白结合型) | | |
|--------------|-----|-----|-------|------|-----|-------|-------------|-----|-------|
| | 信号数 | PT | | 信号数 | PT | | 信号数 | PT | |
| | | 报告数 | 构成比/% | | 报告数 | 构成比/% | | 报告数 | 构成比/% |
| 心律失常类疾病 | 11 | 430 | 57.80 | — | — | — | 2 | 39 | 45.88 |
| 心肌类疾病 | 9 | 114 | 15.32 | 3 | 39 | 52.70 | 3 | 21 | 24.71 |
| 各类心脏衰竭 | 3 | 112 | 15.05 | — | — | — | 1 | 7 | 8.24 |
| 心脏相关疾病、症状和体征 | 3 | 40 | 5.38 | 2 | 35 | 47.30 | — | — | — |
| 冠状动脉类疾病 | 3 | 28 | 3.76 | — | — | — | — | — | — |
| 心包类疾病 | 1 | 20 | 2.69 | — | — | — | 1 | 18 | 21.18 |

本研究的可靠性。多西他赛的 ADE 信号集中在心肌类疾病和心脏相关疾病,症状和体征也与文献报道相符。紫杉醇(白蛋白结合型)的 ADE 信号分布与紫杉醇类似,主要为心律失常类疾病和心肌类疾病。上述结果提示,临床对于房室传导阻滞或心功能不全者应在持续性心脏监护下谨慎使用紫杉烷类,尤其是与其它心脏毒性较大的药物联合使用时。

3.3 局限性 FAERS 是一个药物或生物制品不良反应和用药错误的自呈报性数据库^[11],目前已成熟应用于数据挖掘和信号检测相关的药物警戒研究^[12-13]。提供假说是 ADE 信号挖掘研究的重要目的^[14],受限于 FAERS 数据库允许部分上报项目空缺,且某些上报项目未执行标准化等缺陷,故研究结果可能存在偏倚。同时, ADE 漏报及上报信息填错也是自呈报系统不能回避的事实。此外,不同人种与地域间的差异也无法解决。识别信号及高风险人群特征是药物警戒研究的另一个目的^[14]。本研究采用 ROR 法和 MHRA 法计算结果, ROR 法能够计算相对危险度,并减少选择对照组的偏倚^[15],而 MHRA 法更为严谨,结果也更稳定^[16],尽管如此,仍可能产生假阳性信号,均有待进一步研究完善。

4 结论

本研究对 FAERS 数据库中 3 种紫杉烷类药物相关心脏器官 ADE 开展数据挖掘,运用比例失衡法中的 ROR 法和 MHRA 法进行信号检测,发现紫杉醇和紫杉醇(白蛋白结合型)主要表现为室性心律失常、房室传导阻滞和心肌缺血,而多西他赛主要表现在左心室功能障碍和心肌缺血。上述药品的安全性评价信息可供临床参考。

参考文献

[1] STRONGMAN H, GADD S, MATTHEWS A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases [J]. *Lancet*, 2019, 394(10203): 1041-1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5.

[2] MARIOTTO A B, YABROFF K R, SHAO Y W, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(2): 117-128. DOI: 10.1093/jnci/djq495.

[3] LENNEMAN C G, SAWYER D B. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment [J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 1008-1020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.

303633.

[4] MAGDY T, BURMEISTER B T, BURRIDGE P W, et al. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 113-125. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.009.

[5] SCHIFF P B, FANT J, HORWITZ S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol [J]. *Nature*, 1979, 277(5698): 665-667. DOI: 10.1038/277665a0.

[6] MUDD T W Jr, KHALID M, GUDDATI A K. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1132-1147.

[7] 杨兴艳, 薛月珍. 紫杉醇心脏毒性研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(8): 1064-1067. DOI: 10.3870/yydb.2009.08.033.

[8] ARBUCK S G, STRAUSS H, ROWINSKY E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1993(15): 117-130.

[9] CURIGLIANO G, CARDINALE D, DENT S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325. DOI: 10.3322/caac.21341.

[10] RODRIGUEZ E M, STAFFA J A, GRAHAM D J. The role of databases in drug postmarketing surveillance [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(5): 407-410. DOI: 10.1002/pds.615.

[11] POLEKSIC A, XIE L. Database of adverse events associated with drugs and drug combinations [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20025. DOI: 10.1038/s41598-019-56525-5.

[12] SHU Y M, HE X C, LIU Y X, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802. DOI: 10.2147/CLEP.S365513.

[13] WU B, LUO M, WU F B, et al. Acute kidney injury associated with remdesivir: a comprehensive pharmacovigilance analysis of COVID-19 reports in FAERS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 692828. DOI: 10.3389/fphar.2022.692828.

[14] ARONSON J K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability [M]//Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012: 1-119. DOI: 10.1002/9780470975053.ch1.

[15] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.07.003.

[16] 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.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 李睿, 陈佳, 陈力, 等. 紫杉烷类药物相关心脏器官不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2): 227-232. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.16.

Cite this article as: LI Rui, CHEN Jia, CHEN Li, et al. A study on signal mining of taxane-related cardiac organs adverse events [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 227-232. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.16.