基于 FDA 不良事件数据库对伊立替康和氟尿嘧啶安全信号的挖掘与分析

吴相雷[1,2]，戚晨冬[1]，顾圣莹[1]，汪硕闻[1]*，范国荣[1]
（1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科，上海 200080；2. 海军军医大学第三附属医院药剂科，上海 200438）

摘要：目的 挖掘和分析伊立替康与氟尿嘧啶的安全信号。**方法** 选取 2004 年 1 月至 2021 年 9 月美国 FDA 不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）收录的以伊立替康和氟尿嘧啶为怀疑对象的不良反应（adverse drug reaction，ADR）报告。采用报告比值和比例报告信号检测方法对其进行 ADR 信号检测。**结果** 初次筛选，伊立替康、氟尿嘧啶及二药联合用药分别得到 583、1 239 以及 674 个首选术语（preferred term，PT）。二药联合用药报告数量排序前 3 的 PT 分别是腹泻（5.88%）、中性粒细胞减少（3.41%）以及恶心（3.26%）。二次筛选后，伊立替康、氟尿嘧啶及二药联合用药分别得到 28、70 以及 60 个 PT，分别累及 10、17 以及 13 个系统器官分类。在二药联合应用中经二次筛选过的 PT 胆碱能综合征报道比值为 127.4，95% 置信区间为（82.9，195.6）。通过对比初次筛选和二次筛选的维恩图，伊立替康、氟尿嘧啶及二药联合用药之间信号较突出的 PT 重叠度明显减少。**结论** 使用单药时，ADR 的发生情况较为突出。

关键词：不良事件；伊立替康；氟尿嘧啶；信号挖掘
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）03-0268-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.012

Mining and analysis of irinotecan and fluorouracil safety signals based on FDA adverse event database

WU Xianglei[1,2], QI Chendong[1], GU Shengying[1], WANG Shuowen[1]*, FAN Guorong[1]
（*1. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China; 2. Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200438, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore and analyze the safety signals of irinotecan and fluorouracil. ***Methods*** The adverse drug reaction（ADR）reports with irinotecan and fluorouracil as suspects included in the FDA adverse event reporting system（FAERS）from January 2004 to September 2021 were selected. The ADR signals were detected by reporting odds ratio and proportional reporting signals. ***Results*** For the primary screening, 583, 1 239 and 674 preferred term（PT）were obtained by irinotecan, fluorouracil and the combination of two drugs, respectively. The top 3 PT in the number of reports of the combination of two drugs were diarrhea（5.88%）, neutropenia（3.41%）and nausea（3.26%）, respectively. After secondary screening, 28, 70 and 60 PT were obtained by irinotecan, fluorouracil and the combination of two drugs, and 10, 17 and 13 system organ class were involved, respectively. In the double-screened PT cholinergic syndrome, the reporting odds ratio was 127.4 and 95% confidence interval was（82.9, 195.6）. By comparing the Venn diagram of primary screening and secondary screening, the overlap of PT with prominent signal was significantly reduced among irinotecan, fluorouracil and the combination of two drugs. ***Conclusion*** When using single drug, ADR is more prominent.

Key word: adverse event; irinotecan; fluorouracil; signal mining

收稿日期：2022-07-19
作者简介：吴相雷，主管药师，研究方向：肿瘤临床药学。
通信作者：汪硕闻，主管药师，研究方向：肿瘤临床药学。
基金项目：国家自然科学基金项目（82003844）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目［沪卫人事（2021）99］

结直肠癌（coloretal cancer，CRC）是临床最常见的恶性肿瘤之一[1]。全球 CRC 患病率为 10.0%，位居恶性肿瘤第 3 位，死亡率位居恶性肿瘤第 4 位[2]。约 20% 的 CRC 患者在确诊时已发生转移，转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）一般予化疗和靶向药物治疗[3]。临床上主要以 FOLFOX（亚叶酸钙＋氟尿嘧啶＋奥沙利铂）和 FOLFIRI（亚叶酸钙＋氟尿嘧啶＋伊立替康）等联合化疗为主，延长患者的生存期[4—5]。随着 FORFIRI 的广泛应用，患者出现相关不良反应（adverse drug reaction，ADR）也逐步增多，临床药师在日常的用药监护中发现，对于多数患者的症状，很难准确判断具体 ADR 是属于单药还是联合用药引起。本研究通过美国 FDA 不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system, FAERS）中对伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的 ADR 数据进行分析，为使用 FORFIRI 的患者相关 ADR 的归属判断及药学监护提供理论支持，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究资料

在 FAERS（https://www.fda.gov/）数据库中，利用药物警戒工具 OpenVigil2.1（http://openvigil.sourceforge.net/）进行数据查询，FAERS 数据采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典》（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）中首选术语（preferred term，PT）进行编码[6]。以“fluorouracil not irinotecan”“irinotecan not fluorouracil”“irinotecan and fluorouracil”为关键词进行检索。检索时间为 2004 年第 1 季度至 2021 年第 3 季度。

1.2 数据处理

使用 MedDRA 软件，归属伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的相关不良事件信号的 PT 至首选系统器官分类（system organ class，SOC）并归纳总结。

1.3 伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的 PT 信号

采用频数法中的报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）和比例报告法（proportional reportingratio，PRR）挖掘伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的相关不良事件信号[7—8]。

1.4 数据二次筛选

对“**1.2**”初次筛选出的 PT 数据进行二次筛选，按 95% 置信区间（confidence intervals，CI）下限降序进行排列，取 A、ROR 及 PRR 均大于 15 的 PT。

1.5 ADR 的发生率

将首次筛选的所有 PT 归属至 SOC 后，计算伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的 ADR 发生率，即 SOC 中 ADR 数量 / 总数量 ×100%，采用 Graphpad Prism 绘制对比图。

1.6 统计学分析

对所有导出的伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药相关 ADR 信号数据通过 Microsoft Excel 2016 记录，形成数据库，根据各 PT 不良事件报告数和阳性信号强度进行降序排名。采用频数法中的 ROR 和 PRR 挖掘伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的相关不良事件信号。A 为目标药物发生目标不良事件报告数；B 为目标药物发生其他不良事件报告数；C 为其他药物发生目标不良事件报告数；D 为其他药物发生其他不良事件数。当 ROR ＝（A×D）/（B×C），95%CI 下限＞ 1，A ＞ 3；以及 PRR ＝ A×（C ＋ D）/［C×（A ＋ B）］，PRR ＞ 2，A ＞ 3 时，即表明该药物与目标不良事件之间的关联有统计学意义[9]。

2 结果

2.1 首次筛选结果

伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药 ADR 经筛选分别得到 583、1 239、674 个 PT 信号。居于前 3 位的分别是胃肠系统、全身性及给药部位各种反应和血液淋巴系统，其中胃肠系统 ADR 的报告数量和 ADR 种类值均居于首位（联合用药时上报数量为 4 575 例，占比 22.3%），如图 1。

伊立替康合并氟尿嘧啶用药报告数量排序前 3 的 PT 分别是腹泻（5.88%）、中性粒细胞减少（3.41%）以及恶心（3.26%），如图 2。

2.2 二次筛选结果

经过二次筛选后，分别得到 28、70、60 个 PT，分别累及 10、17、13 个 SOC。在二药联合应用中经二次筛选过的 PT 胆碱能综合征 ROR 为 127.4，95%CI 为 (82.9，195.6)，见表 1。

2.3 ADR 关系的维恩图

初筛后，绘制伊立替康、氟尿嘧啶及二者联合用药的 ADR 关系维恩图，三者之间多数 ADR 重叠，见图 3A。经二次筛选后，再次绘制三者 ADR 关系维恩图，三者共同的 ADR 发生率明显减少，见图 3B。

2.4 单独用药与联合用药所致 ADR 的比较

伊立替康 ADR 发生率较高的胃肠道系统疾病共报告 2 666 例，76 种 PT，以腹泻 (37.0%)、呕吐

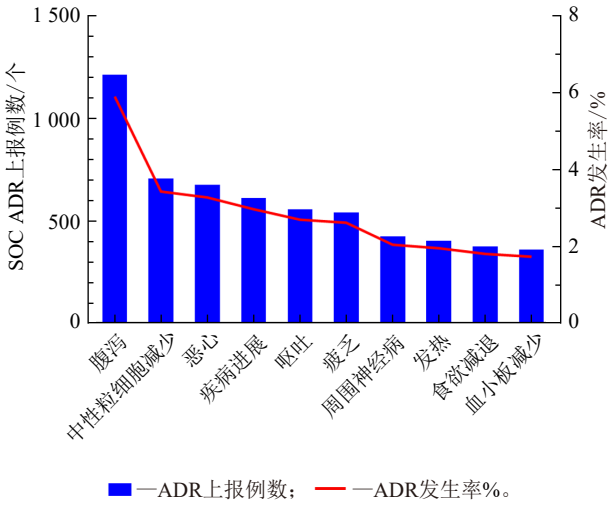


图 2 报告数量排名前 10 的各 ADR 数量与发生率

Figure 2 The specific number and incidence of each ADR in the top ten reporte

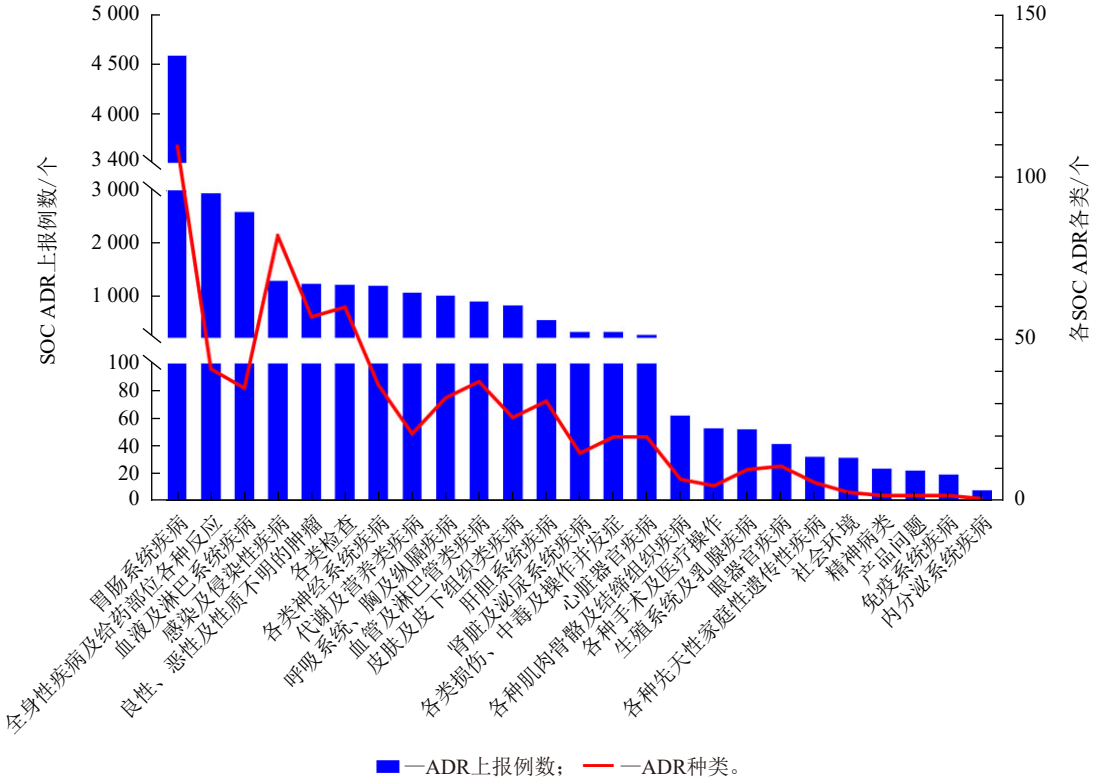


图 1 伊立替康与氟尿嘧啶联合应用各 SOC 中 ADR 上报数量与种类

Figure 1 The number and type of ADRs reported in each SOC used in combination with irinotecan and fluorouracil

表 1 伊立替康合并氟尿嘧啶二次筛选后得到前 3 SOC 的前 3 个 PT 结果

Table 1 The first 3 PT results of the first 3 SOC after a secondary screening of irinotecan combined with fluorouracil

SOC	PT	PRR	ROR 95%CI下限	ROR	上报例数
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	17.38	17.41	18.82	701
	发热性中性粒细胞减少症	18.64	17.34	19.35	337
	骨髓功能衰竭	15.51	13.35	15.76	144
胃肠系统疾病	肠穿孔	18.42	14.79	18.57	76
	肠梗阻	15.14	11.88	15.25	63
	胃肠道毒性	44.21	34.35	44.51	60
	黏膜炎症	29.13	26.29	29.93	19
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗部分应答	15.80	10.83	15.84	241
	多重耐药	29.70	20.00	29.78	27

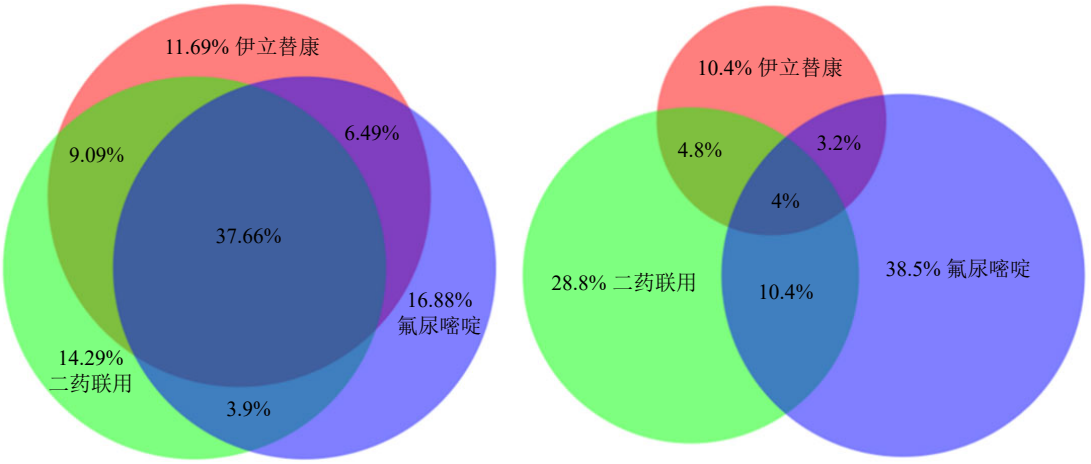
(18.6%) 以及腹痛 (8.1%) 为主；血液和淋巴系统疾病共报告 1 925 例，31 种 PT，以中性粒细胞减少 (25.04%)、血小板减少 (14.03%) 以及贫血 (13.35%) 为主；氟尿嘧啶较突出的心脏器官疾病共报告 2 100 例，61 种 PT，以心脏毒性 (9.14%)、心力衰竭 (heart failure，HF) (8.67%) 以及冠状动脉痉挛 (7.76%) 为主，见图 4。

3 讨论

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物，是选择性拓扑异构酶 I 抑制剂，进入体内后代谢为 SN-38，可诱导单链 DNA 损伤，发挥细胞毒作用 [10]。本研究中，伊立替康发生率较高的是胃肠道系统和血液系统 ADR，而胃肠道系统 ADR 上报数量较多的是腹泻、呕吐和腹痛，血液系统报告数量较多的 ADR 为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血。莫蓓蕾等 [11] 分析了国内报道的伊立替康 ADR 文献 38 篇，发现伊立替康 ADR 累及系统 - 器官为骨髓抑制、消化系统反应以及胆碱能综合征。说明伊立替康的 ADR 在国内外不同的人群中是相似的，有研究纳入国内外伊立替康 ADR 的重要个案进行汇编，同样发现，伊立替康 ADR 未见明显地域和人群差异 [12]。

在二次筛选后，PT 中胆碱能综合征 ROR 为 127.4，95%CI 为 (82.9，195.6)，这与说明书及文献报告是一致的。胆碱能综合征是伊立替康常见的 ADR，文献 [13—16] 中其发生率差异很大，在 1.3% ～ 79.0% 之间。其主要表现为用药后 24 h 内发生的早发性腹泻、腹痛以及出汗等。研究显示，高龄、大剂量的伊立替康、较高的峰值浓度及原发肿瘤为结肠癌是胆碱能综合征高发的危险因素 [17—19]。

本研究中，氟尿嘧啶发生较多的心血管系统毒性主要包括心脏毒性 (9.14%)、HF (8.67%) 以及冠状动脉痉挛 (7.76%) 等。氟尿嘧啶类药物所致的心脏毒性为 I 型不可逆的。一项国内前瞻性的研究表明，在我国使用氟尿嘧啶类药物治疗的肿瘤患者中，心脏不良事件的发生率为 30.55% [20]。欧洲心脏病学会专家强调，在氟尿嘧啶类治疗期间，心肌损伤发生率可能是被低估的 [21]。氟尿嘧啶类药物首次心脏毒性症状发作的平均时间为 12 h，但一些并发症也可能在输注后 2 d 发生 [22]。有学者分析，105 例胃肠癌患者经氟尿嘧啶为主的化疗前后的对心脏毒性影响的变化，其中 41 例判断为心脏毒性反应，占比 39.05%[23]。同样，对 483 例持续接受输注氟尿嘧啶而造成心脏毒性患者展开研究，发现有 3.5% 的患者在第 1 个疗程即出现急性失代偿性 HF [24]。这与本研究的数据分析结果是一致的。氟尿嘧啶诱导的心脏毒性的发病机制虽尚不清楚，一般认为是由内皮损伤、血栓形成以及氧化应激等多因素作用的结果 [25]。因此，在治疗过程中，应加强对心电图、心肌酶等方面的监测，以期能尽早发现并采取治疗措施，一旦发生氟尿嘧啶相关心脏毒性需停止使用，并给予



A B

图 3 伊立替康、氟尿嘧啶及二者联用的 ADR 韦恩图

Figure 3 Venn chart of ADR of irinotecan, fluorouracil and their combination

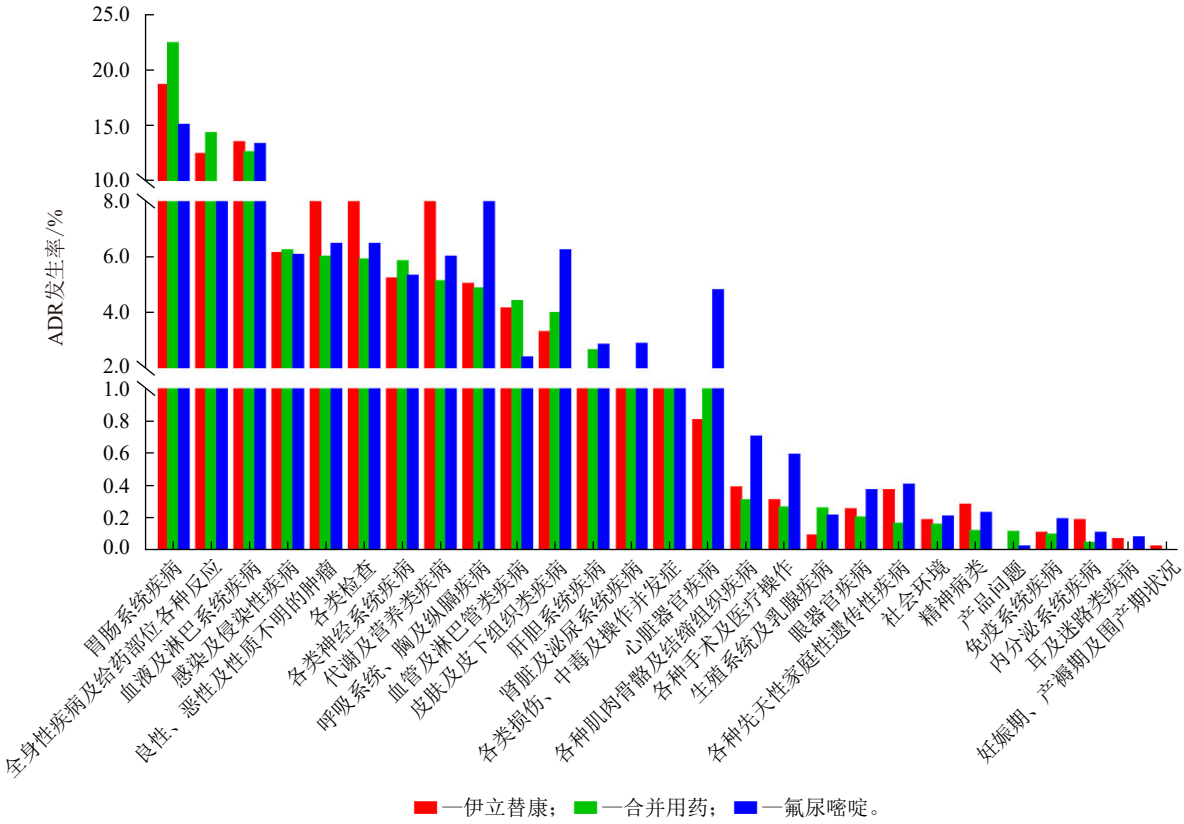


图 4 伊立替康、氟尿嘧啶及二者联用各系统 ADR 的发生率对比图

Figure 4 Comparison of the incidence of ADR in each SOC of irinotecan, fluorouracil and their combination

抗心绞痛药的治疗。

从二者联合用药 ADR 数据看，排名前 3 的 PT 分别为腹泻、中性粒细胞减少和恶心。石红梅 [26] 回顾性分析我国某地应用盐酸伊立替康联合氟尿嘧啶治疗晚期 CRC 患者的 ADR 发生情况，主要表现为迟发性腹泻 (34.62%)、骨髓抑制 (80.77%) 以及恶心 / 呕吐 (90.38%)。与我们的分析结果一致，这也再次证实二者联合用药主要 ADR 明显的地域和人群差异。

最近一项由国内学者开展的头对头随机临床试验结果显示，伊立替康单药具有与 FOLFIRI 相似的无进展生存期、总生存期和客观缓解率，而 FOLFIRI 组不良事件 ADR 的发生率明显高于伊立替康组 [27]。本研究经初次筛选和二次筛选后的结果，提示与单药相比，伊立替康与氟尿嘧啶的联用致 ADR 上报数量增加、种类增加，涉及的器官系统也更广泛。因此，笔者认为对于一线 XELOX/FOLFOX 方案失败的 mCRC 患者，伊立替康单药可能是一种更有利的标准化疗方案，这与本研究的数据结果是一致的。但氟尿嘧啶与联合用药的安全性比较，目前还未有相关临床研究，需进一步验证。

4 结论

使用单药时，ADR 的情况较为突出，这为临床药师在日常用药监护中，对于判断 ADR 与药物相关性提供启示。FAERS 数据库涵盖数百万份不良事件病例报告，其特征是自发性报告，故上报存在重复、遗漏、信息缺失等一些固有的局限性，不能排除其他药物对某一 ADR 的影响。

综上所述，FAERS 数据库中上报的国家主要以欧美为主，其分析结果不一定能够代表中国人群用药后的 ADR 发生情况。数据挖掘工具提供了一种强大的方法来识别药物和不良事件之间的潜在关联，但其因果关系仍需进一步的评估和验证。

参考文献：

[1] Mo S, Cai X, Zhou Z, *et al*. Nomograms for predicting specific distant metastatic sites and overall survival of colorectal cancer patients: a large population-based real-world study[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(1): 169-181.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] Aparicio J, Esposito F, Serrano S, *et al*. Metastatic colorectal cancer. First line therapy for unresectable disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3889.

[4] Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, *et al*. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2015, 14(1): 1-10.

[5] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, *et al*. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7): 1209-1214.

[6] Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385.

[7] 彭媛, 王程程, 唐利, 等. 西格列汀上市后致皮肤不良反应的信号挖掘与评价[J]. 中国药房, 2014, 25(2): 156-158.

[8] 侯永芳, 王玲, 郭秀花, 等. 信号检测在药品不良反应检测系统中的应用[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 539-541.

[9] 谈玲, 李新刚. 贝利尤单抗不良事件风险信号数据挖掘与分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(11): 54-60.

[10] 冯蕾, 孙谦, 姜开杰, 等. 伊立替康致过敏反应及急性胆碱能综合征患者的用药监护[J]. 实用医药杂志, 2018, 35(11): 1021-1025.

[11] 莫蓓蕾, 汪涛, 袁鑅. 157例伊立替康不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(7): 430-435.

[12] 李晓甦, 柳汝明, 王露婕, 等. 盐酸伊立替康的临床安全性评价[C]. 第五届全国治疗药物监测学术年会论文集, 2015.

[13] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, *et al*. Phase Ⅲ randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 4866-4875.

[14] Tournigand C, André T, Achille E, *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 229-237.

[15] 管忠震, 孙晓非, 冯奉仪, 等. 依立替康(irinotecan, CPT-11)治疗晚期大肠癌临床研究[J]. 癌症, 1999, 18(6): 686-690.
[16] 开普拓临床研究协作组. 开普拓治疗大肠癌的临床应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(6): 607-609.
[17] Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, *et al*. Prophylactic effect of scopolamine butylbromide, a competitive antagonist of muscarinic acetylcholine receptor, on irinotecan-related cholinergic syndrome[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(3): 393-398.
[18] 刘慧龙, 李志宇, 刘彦芳, 等. 伊立替康治疗结直肠癌相关胆碱能综合征89例[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(11): 975-979.
[19] Schoemaker NE, Kuppens IE, Moiseyenko V, *et al*. A randomised phase Ⅱ multicentre trial of irinotecan(CPT-11) using four different schedules in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(8): 1434-1441.
[20] 彭建军, 董超, 王畅, 等. 5-氟尿嘧啶和卡培他滨对中国患者的心脏毒性: 一项前瞻性研究[J]. 癌症, 2018, 37(10): 459-466.
[21] Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, *et al*. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk[J]. Ann Oncol, 2014, 25(5): 1059-1064.
[22] Kanduri J, More LA, Godishala A, *et al*. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity[J]. Cardiol Clin, 2019, 37(4): 399-405.
[23] 陈娟. 5-氟尿嘧啶为主的化疗对心脏毒性的影响分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(26): 35-36.
[24] Meyer CC, Calis KA, Burke LB, *et al*. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil[J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(4): 729-736.
[25] Jurczyk M, Król M, Midro A, *et al*. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4426.
[26] 石红梅. 盐酸伊立替康联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌不良反应分析[J]. 河南医学研究, 2014, 23(9): 63-65.
[27] Zhang X, Duan R, Wang Y, *et al*. FOLFIRI(folinic acid, fluorouracil, and irinotecan) increases not efficacy but toxicity compared with single-agent irinotecan as a second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: a randomized clinical trial[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359211068737.

(编辑：沈佳婕)

(上接第257页)

[13] 尚月华. 双环醇联合多烯磷脂酰胆碱治疗甲亢性肝损伤的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(4): 9-11.
[14] 王振花, 李潮生, 李晓丽. *N*-乙酰半胱氨酸在各系统疾病防治中的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2138-2142.
[15] Otrubová O, Turecký L, Uličná O, *et al*. Therapeutic effects of *N*-acetyl-*L*-cysteine on liver damage induced by long-term CCl4 administration[J]. Gen Physiol Biophys, 2018, 37(1): 23-31.
[16] Will JS, Snyder CJ, Westerfield KL. *N*-acetylcysteine(NAC) for the prevention of liver failure in heat injury-mediated ischemic hepatitis[J]. Mil Med, 2019, 184(9-10): 565-567.
[17] 李文华, 刘晓红, 朱国艳, 等. *N*-乙酰半胱氨酸对TACE肝癌患者凝血酶原、胆红素和谷丙转氨酶的影响[J]. 肝脏, 2019, 24(3): 294-296.
[18] 吴宇宇, 袁苏榆, 孙四珍, 等. 药物性肝损伤诊断治疗进展概述[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(8): 550-555.
[19] 王红学, 朱清静, 张玉娟, 等. 异甘草酸镁联合乙酰半胱氨酸治疗药物性肝损伤患者血清氧化应激指标的改变[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 227-230.
[20] 杜云飞, 刘景瑞, 叶飞翔. *N*-乙酰半胱氨酸联合双环醇治疗抗结核药物所致的药物性肝损伤患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 847-850.

(编辑：虞 瑛)