

基于 FDA 不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦安全信号的检测与分析

马攀¹, 龚莉¹, 张妮¹, 王琳², 唐学文², 万帮喜², 郑永乐², 李浩², 贾运涛^{3*} (1.重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2.嘉兴太美医疗科技有限公司, 浙江 嘉兴 314031; 3.重庆医科大学附属儿童医院药理学/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆 400014)

摘要: 目的 挖掘和评价新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗方案中建议试用的抗病毒药“洛匹那韦/利托那韦”上市后的安全信号,为临床合理用药提供参考。方法 检索美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库2004年1月1日—2019年12月31日收录以“洛匹那韦/利托那韦”为首要怀疑对象的不良事件(Adverse drug events, ADEs)报告,采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法检测该ADE信号,重点评估胃肠、肝肾、神经以及代谢等系统所涉及的安全信号。结果 纳入分析的11 170 959份ADEs报告中,以洛匹那韦/利托那韦为首要怀疑药物的ADEs报告共10 120份,发现该药不良反应信号累及多个系统,具有临床参考意义的高风险信号包括急性胰腺炎($ROR=4.32$, $IC-2SD=1.65$)、细胞溶解性肝炎($ROR=20.90$, $IC-2SD=3.66$)、高甘油三酯血症($ROR=27.80$, $IC-2SD=4.07$)、脑室扩张($ROR=58.04$, $IC-2SD=4.26$)、获得性脂肪营养不良($ROR=165.80$, $IC-2SD=6.10$)等;另有高风险且说明书中未收录的安全信号包括呼吸急促($ROR=5.27$, $IC-2SD=1.79$)、获得性范可尼综合征($ROR=122.34$, $IC-2SD=5.48$)和线粒体毒性($ROR=225.12$, $IC-2SD=5.61$),药物-不良事件组合的时间扫描图谱显示这3种安全信号与该药关联性较强。结论 基于FAERS不良事件信号检测显示,COVID-19疫情中使用洛匹那韦/利托那韦除密切关注该药的急性胰腺炎、肝功能不全、高甘油三酯血症、脑室扩张、获得性脂肪营养不良等不良事件外,也应注意可能的呼吸急促、获得性范可尼综合征、线粒体毒性等风险。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 洛匹那韦/利托那韦; 不良事件报告系统; 药物安全; 信号检测

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)04-0406-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.005

引用本文: 马攀, 龚莉, 张妮, 等. 基于FDA不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦安全信号的检测与分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 406-413.

Detection and Analysis of the Safety Signals of Lopinavir/Ritonavir Based on FDA Adverse Event Database

MA Pan¹, GONG Li¹, ZHANG Ni¹, WANG Lin², TANG Xuewen², WAN Bangxi², ZHENG Yongle², LI Hao², JIA Yuntao^{3*} (1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Jiaxing Taimei Medical Technology Co., Ltd, Jiaxing 314031, China; 3.Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To mine and evaluate the postmarketing safety signals of lopinavir/ritonavir recommended for trial in the novel coronavirus pneumonia(COVID-19) treatment regimen, and to provide references for rational drug use in the clinic. **METHODS** The reporting odds ratio and Bayesian confidence interval progressive neural network(BCPNN) method were used to detect the risk signals from the data in the adverse event reporting system database(FAERS) of the US Food and Drug Administration(FDA) with lopinavir/ritonavir as the primary suspected object from January 1, 2004 to December 31, 2019. The safety signals of gastrointestinal, liver, kidney, nervous and metabolic systems were focused on. **RESULTS** Of the 11 170 959 ADEs reports in the analysis, 10 120 ADEs were reported with lopinavir/ritonavir as the primary suspected drug, which involved in multiple system. High risk signals of clinical significance included acute pancreatitis($ROR=4.32$, $IC-2SD=1.65$), cytolytic hepatitis($ROR=20.90$, $IC-2SD=3.66$), hypertriglyceridemia($ROR=27.80$, $IC-2SD=4.07$), cerebral ventricular dilatation($ROR=58.04$, $IC-2SD=4.26$), acquired adipose dystrophy($ROR=165.80$, $IC-2SD=6.10$), and so on. Other high risk safety signals not included in the drug specification were tachypnoea($ROR=5.27$, $IC-2SD=1.79$), acquired Fanconi

基金项目: 重庆市教委智慧医学-智慧药学(ZHXY2019022)

作者简介: 马攀, 女, 硕士 Tel: 13628313908 E-mail: 472447635@qq.com 共同第一作者: 龚莉, 女, 硕士 Tel: 15730430141 E-mail: 761069603@qq.com *通信作者: 贾运涛, 男, 主任药师 Tel: 13883533546 E-mail: 32233125@qq.com

syndrome($ROR=122.34$, $IC-2SD=5.48$) and mitochondrial toxicity($ROR=225.12$, $IC-2SD=5.61$). These three safety signals were further confirmed by the time scan map that showed a strong statistical association with lopinavir/ritonavir. **CONCLUSION** The FAERS-based detection of ADEs signals show that close attention should not only paid to these ADEs such as acute pancreatitis, cytolytic hepatitis, hypertriglyceridemia, ventricular dilatation, and acquired adipose dystrophy, but also to the risks such as possible tachypnoea, acquired Fanconi syndrome, and mitochondrial toxicity and so on if lopinavir / ritonavir was used in the treatment of COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; lopinavir/ritonavir; adverse event reporting system; drug safety; signal detection

洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r)是一种由洛匹那韦和利托那韦组成的复方制剂,作为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的二线治疗药物,于 2000 年被 FDA 批准上市^[1-2],其中洛匹那韦阻止 HIV 的 Gag-Pol 聚蛋白分裂,利托那韦抑制 HIV 蛋白酶并抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢^[3]。

2019 年 12 月起,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在国内外蔓延,且疑似及确诊病例仍在不断增长^[4-5]。冠状病毒与 HIV 的复制均需要蛋白酶,蛋白酶抑制剂可发挥抗冠状病毒作用^[6]。一项多中心回顾性队列研究结果显示,LPV/r 治疗严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)感染具有一定疗效,能够改善症状和降低病死率^[7];也有研究证明 LPV/r 对中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)感染也有一定疗效^[8-9];国家卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中指出,该病毒感染目前暂无特异性抗病毒药物,可考虑使用 LPV/r 进行抗病毒治疗^[10],但 LPV/r 存在腹泻、肝功能损伤、心律失常、胰腺炎等不良反应,临床使用存在一定的风险^[11]。

自发呈报是目前世界上最主要的药物不良反应监测方法,不良事件(adverse events, ADEs)自发呈报系统数据库是发现上市后不良反应信号的重要数据来源,不仅能挖掘出潜在的不良反应,也能发现新的或罕见不良反应^[12-13]。本研究通过数据挖掘技术对美国 FDA 自发呈报系统——FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)中 LPV/r 上市后的 ADEs 报告进行信号的检测和分析,识别潜在的高危安全性信号,为该药在 COVID-19 疫情防控中的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FDA 公众健康项目(OpenFDA)数据库^[14],其 ADEs 原始数据由 FAERS 导入^[15]。FAERS 收集发生在美国境内外用药相关的自发性安全报告及上市后临床研究报告,所有 ADEs 数据采用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)的首选语(preferred terms, PT)编码^[16]。

1.2 数据处理

本研究数据提取采用 ResearchAE 分析工具,该分析站点通过对接应用程序接口(API)直接提取 OpenFDA 数据库中结构化的 ADEs 报告信息^[17],选择药品 ADEs 模块,限定时间为“2004/01/01”至“2019/12/31”,限定目标药物通用名(Generic Name)为“LOPINAVIR AND RITONAVIR”及商品名(Brand Name)为“Kaletra”,得到目标药物 LPV/r 为首要怀疑药物的 ADEs,直接提取发生频次排序前 250 位的 ADEs 报告,评价其关联性。

1.3 信号检测方法

本研究采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)2 种方法进行信号检测,当 2 种算法均呈阳性,则判断为可疑信号。算法的具体计算公式及信号检测标准见表 1,其中 a, b, c, d 的意义见表 2^[18-19]。

另外,本研究基于 BCPNN 检测方法绘制重点关注的药物-不良事件组合 IC 值及其 95%置信区间的时间扫描图谱。该图谱体现了数据库中目标不良事件随时间推移报告数增加时信号的变化趋势;若图谱呈平稳或上升趋势且置信区间逐渐变窄,则提示信号稳定且关联性强;若呈波动趋势则提示信号不稳定,关联性不强^[20]。

2 结果

2.1 ADE 上报基本情况

限定时间段“2004/01/01”至“2019/12/31”,

从 FAERS 共检索到 11 170 959 份 ADEs 报告, 其中 LPV/r 为首要怀疑药物的 ADEs 报告共 10 120 份。从报告的地域来源看, 美洲报告数居多, 亚洲的报告数有 829 份, 结果见表 3。报告主要来源于医务人员(80.31%), 上报人群职业构成见图 1。性别构成上, 男性(55.21%)多于女性(35.99%), 年龄集中在 18~44 岁(29.62%)、45~64 岁(17.90%); LPV/r 严重 ADEs 报告占比较高(7 286 例, 72%), 其中以住院或住院时间延长报告数最多(4 019 例, 39.71%)。LPV/r 的 10 120 份 ADE 报告的人口学特征及严重不良事件构成情况见表 4。

2.2 ADEs 信号分析结果

统计 10 120 份 ADEs 报告中发生频次排序前 250 位 ADEs, 经 ROR 和 BCPNN 2 种方法共检测出 91 个安全信号, 利用 BioPortal 工具(<http://purl.bioontology.org/ontology/MEDDRA>) 查询各信号对照的国际医学用语词典(MedDRA)术语集系统器官分类(system organ class, SOC), 共涉及 13 个 SOC, 信号分布见表 5。

2.3 药物-ADEs 组合的时间扫描图谱

根据信号检测结果, 获得性范可尼综合征($ROR=122.34$, $IC-2SD=5.48$)和线粒体毒性($ROR=225.12$, $IC-2SD=5.61$)是药品说明书未收载且 ROR 值和 IC 值居前 2 位的信号, 呼吸急促($ROR=5.27$, $IC-2SD=1.79$)的信号与 COVID-19 可能导致的呼吸困难症状相似^[10]。为了考察这 3 个信号随着时间推移的变化趋势, 绘制了呼吸急促、获得性范可尼综合征、线粒体毒性安全信号的时间扫描图谱, 结果见图 2~4。

表 1 计算公式和信号检测标准

Tab. 1 Calculation formula and standard of signal detection

方法	计算公式	指标	信号生成条件
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	ROR	① $a \geq 3$; ② 95%CI 下限 > 1
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$		
BCPNN	$E(IC) = \log_2 \frac{(C_{xy} + \gamma_{11})(C + \alpha)(C + \beta)}{(C + \gamma)(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$	IC	① $a \geq 3$; ② $IC-2SD > 0$
	$V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left(\frac{C - C_{xy} + \gamma - \gamma_{11}}{(C + \gamma_{11})(1 + C + \gamma)} \right) + \left(\frac{C - C_x + \alpha - \alpha_1}{(C_x + \alpha_1)(1 + C + \alpha)} \right) + \left(\frac{C - C_y + \beta + \beta_1}{(C_y + \beta_1)(1 + C + \beta)} \right) \right\}$		
	$\gamma = \gamma_{11} \frac{(C + \alpha)(C + \beta)}{(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$		
	$IC - 2SD = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$		
	$\alpha_1 = \beta_1 = 1; \alpha = \beta = 2; \gamma_{11} = 2$		
	$C = a + b + c + d; C_x = a + b; C_y = a + c; C_{xy} = a$		

表 2 比值失衡测量法四格表

Tab. 2 Four-grid table of measures of disproportionality

项目	目标 ADEs 报告数	其他 ADEs 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	a+b+c+d

表 3 LPV/r 的 ADEs 报告来源的地理分布

Tab. 3 Geographic distribution of LPV/r's ADEs report source

地域来源	报告数/份	占比/%
美洲	3 710	36.66
欧洲	3 096	30.59
亚洲	829	8.19
非洲	248	2.45
大洋洲	103	1.02
未知	2 134	21.09

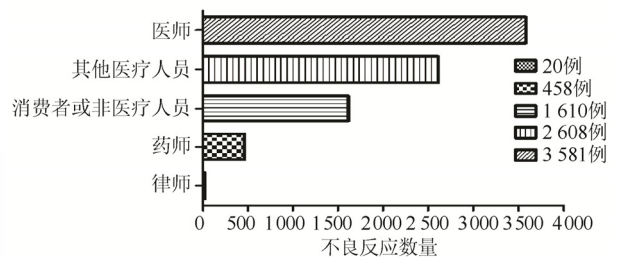


图 1 LPV/r 的 ADEs 上报职业分布情况

Fig. 1 Occupation distribution of LPV/r ADEs reports

表 4 患者人口学特征及严重不良事件构成情况

Tab. 4 Demographic characteristics of patients and composition of serious adverse events

类别	数量	占比/%
性别		
男	5 587	55.21
女	3 642	35.99
未知	891	8.80
年龄/岁		
<18	473	4.67
18~44	2 998	29.62
45~64	1 811	17.90
65~74	182	1.80
≥75	29	0.29
未知	4 627	45.72
严重不良事件		
死亡	1 263	12.48
危及生命	685	6.77
住院或住院时间延长	4 019	39.71
残疾	391	3.86
先天异常	928	9.17

由图 2~3 可见, 2004 年 LPV/r 致呼吸急促和获得性范可尼综合征的时间扫描图谱的 IC 值分别为 1.53 和 4.10, 置信区间下限均 > 0, 且置信区间范围分别为(0.66, 2.40)和(3.59, 4.60)。随着年份和报告数增加, IC 值逐渐增加且置信区间范围逐

渐缩窄；至 2019 年，2 个信号 *IC* 值分别增至 2.23 和 5.70，置信区间分别缩窄为(1.79, 2.68)和(5.48, 5.93)。从线粒体毒性的安全信号的时间扫描图(图 4)可以看出，2004 年至 2008 年 *IC* 值变化较小，波

动在 2.15~2.29；2009 年报告数增加 7 例，*IC* 值增加为 3.22，置信区间由(1.58, 2.85)缩窄为(2.72, 3.72)；随着报告数不断增加，图谱逐渐上升。2019 年 *IC* 值增加为 5.83，置信区间缩窄为(5.61, 6.06)。

表 5 ADEs 信号检测结果

Tab. 5 Results of ADEs signal detection

SOC 分类/首选语(PT)	不良事件	报告数	ROR(95%CI)	IC(IC-2SD)	说明书是否收录
胃肠系统疾病(gastrointestinal disorders)					
ascites	腹水	73	4.36(3.46, 5.49)	2.05(1.72)	否
pancreatitis acute	急性胰腺炎	57	4.32(3.33, 5.61)	2.02(1.65)	是
abdominal distension	腹胀	125	2.33(1.95, 2.78)	1.19(0.94)	是
diarrhoea	腹泻	626	2.09(1.93, 2.27)	1.02(0.90)	否
gastritis	胃炎	50	2.33(1.76, 3.07)	1.18(0.78)	是
vomiting	呕吐	430	1.75(1.59, 1.93)	0.78(0.64)	是
dysphagia	吞咽困难	96	1.92(1.57, 2.35)	0.92(0.63)	否
pancreatitis	胰腺炎	88	1.92(1.56, 2.37)	0.92(0.62)	是
nausea	恶心	497	1.20(1.10, 1.32)	0.26(0.12)	是
肝胆系统疾病(hepatobiliary disorders)					
hepatosplenomegaly	肝脾肿大	36	23.27(16.72, 32.39)	3.84(3.46)	否
cytolytic hepatitis	细胞溶解性肝炎	64	20.90(16.31, 26.78)	3.97(3.66)	否
hepatomegaly	肝肿大	70	11.33(8.95, 14.36)	3.29(2.97)	是
hepatotoxicity	肝脏毒性	84	8.76(7.06, 10.87)	2.99(2.69)	是
hepatic cirrhosis	肝硬化	81	8.66(6.95, 10.78)	2.97(2.66)	否
cholestasis	胆汁淤积	71	7.36(5.82, 9.30)	2.74(2.42)	否
hyperbilirubinaemia	高胆红素血症	44	7.75(5.76, 10.43)	2.74(2.34)	否
jaundice	黄疸	104	5.05(4.16, 6.13)	2.27(1.99)	是
hepatic steatosis	肝脂肪变性	40	4.00(2.93, 5.46)	1.89(1.46)	是
hepatic function abnormal	肝功能异常	71	3.58(2.83, 4.52)	1.78(1.44)	否
hepatic failure	肝衰竭	98	3.10(2.54, 3.78)	1.59(1.30)	否
drug-induced liver injury	药物诱导的肝损伤	38	3.26(2.37, 4.48)	1.62(1.17)	否
cholelithiasis	胆石症	43	2.15(1.60, 2.91)	1.06(0.64)	否
肾脏及泌尿系统疾病(renal and urinary disorders)					
Fanconi syndrome acquired	获得性范可尼综合征	99	122.34(99.22, 150.85)	5.70(5.48)	否
renal tubular disorder	肾小管疾病	90	37.87(30.66, 46.76)	4.71(4.45)	否
protein uria	蛋白尿	80	9.31(7.47, 11.62)	3.06(2.75)	否
renal tubular necrosis	肾小管坏死	48	9.59(7.21, 12.75)	3.01(2.63)	否
renal failure acute	急性肾衰竭	311	6.42(5.73, 7.19)	2.61(2.45)	是
renal impairment	肾损害	107	2.64(2.18, 3.19)	1.37(1.09)	否
chromaturia	色素尿	34	2.58(1.84, 3.61)	1.30(0.83)	否
haematuria	血尿症	47	2.29(1.72, 3.06)	1.15(0.75)	是
renal failure	肾衰	234	1.82(1.60, 2.07)	0.84(0.65)	是
nephrolithiasis	肾石症	39	1.82(1.33, 2.50)	0.83(0.39)	否
代谢及营养类疾病(metabolismandnutrition disorders)					
mitochondrial toxicity	线粒体毒性	81	225.12(177.16, 286.07)	5.83(5.61)	否
hyperlactidaemia	高乳酸血症	66	62.72(48.91, 80.44)	4.98(4.71)	否
hypertriglyceridaemia	高甘油三酯血症	80	27.80(22.25, 34.74)	4.35(4.07)	是
hypophosphataemia	低磷酸血症	69	20.32(16.00, 25.81)	3.97(3.66)	否
hyperlipidaemia	高脂血症	84	10.10(8.14, 12.53)	3.17(2.87)	否
lacticacidosis	乳酸酸中毒	122	8.56(7.16, 10.24)	2.99(2.73)	是
metabolicacidosis	代谢性酸中毒	102	6.77(5.57, 8.23)	2.66(2.38)	否
hypercholesterolaemia	高胆固醇血症	35	7.55(5.41, 10.54)	2.66(2.23)	是
hypokalaemia	低钾血症	87	3.67(2.97, 4.53)	1.82(1.52)	否
hyponatraemia	低钠血症	78	2.53(2.02, 3.16)	1.30(0.98)	否
hyperkalaemia	高钾血症	48	2.53(1.91, 3.36)	1.29(0.89)	否
hyperglycaemia	高血糖症	42	2.07(1.53, 2.80)	1.01(0.58)	是

续表 5

SOC 分类/首选语(PT)	不良事件	报告数	ROR(95%CI)	IC(IC-2SD)	说明书是否收录
神经系统疾病(nervoussystem disorders)					
cerebral ventricle dilatation	脑室扩张	40	58.04(42.21, 79.81)	4.57(4.26)	否
hydrocephalus	脑积水	41	11.20(8.23, 15.24)	3.16(2.76)	否
encephalitis	脑炎	39	7.05(5.15, 9.67)	2.60(2.18)	否
neuropathy peripheral	周围神经病	84	1.87(1.51, 2.31)	0.88(0.57)	是
nervous system disorder	神经系统病变	47	1.96(1.47, 2.60)	0.93(0.53)	是
convulsion	惊厥	93	1.48(1.21, 1.82)	0.56(0.26)	否
皮肤及皮下组织类疾病(skin and subcutaneoustissue disorders)					
lipodystrophy acquired	获得性脂肪营养不良	170	165.80(140.97, 195.00)	6.28(6.10)	是
toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮坏死松解症	38	4.79(3.48, 6.59)	2.12(1.68)	是
stevens-johnson syndrome	史蒂文斯-约翰逊综合征	37	2.60(1.88, 3.59)	1.31(0.86)	是
rash maculo-papular	斑丘疹	44	1.84(1.37, 2.48)	0.85(0.43)	是
呼吸系统、胸及纵隔疾病(respiratory, thoracic and mediastinal disorders)					
tachypnoea	呼吸急促	46	5.27(3.80, 7.32)	2.23(1.79)	否
respiratory distress	呼吸窘迫	62	2.19(1.71, 2.82)	1.10(0.74)	否
心脏器官疾病(cardiac disorders)					
bradycardia	心动过缓	61	1.72(1.34, 2.22)	0.76(0.40)	否
coronaryartery disease	冠状动脉疾病	42	1.71(1.26, 2.32)	0.75(0.31)	否
acutemyocardialinfarction	急性心肌梗死	38	1.73(1.26, 2.38)	0.76(0.31)	否
眼器官疾病(eye disorders)					
eyelidptosis	上睑下垂	81	15.31(12.29, 19.09)	3.68(3.38)	否
diplopia	复视	80	5.74(4.60, 7.15)	2.42(2.11)	否
耳及迷路类疾病(ear and labyrinth disorders)					
vertigo	眩晕	52	1.47(1.12, 1.93)	0.54(0.15)	是
肌肉骨骼及结缔组织疾病(musculoskeletalandconnectivetissue disorders)					
osteoporosis	骨质疏松症	73	4.13(3.28, 5.21)	1.98(1.65)	否
rhabdomyolysis	横纹肌溶解	72	3.02(2.39, 3.81)	1.55(1.21)	是
osteonecrosis	骨坏死	70	2.10(1.66, 2.65)	1.04(0.70)	否
myalgia	肌痛	124	1.30(1.09, 1.55)	0.37(0.11)	是
妊娠期、产褥期及围产期状况(pregnancy, puerperium and perinatalconditions)					
stillbirth	死产	195	70.49(60.91, 81.57)	5.62(5.43)	否
premature rupture of membranes	胎膜早破	61	29.72(23.03, 38.35)	4.31(4.00)	否
premature baby	早产儿	336	21.93(19.65, 24.47)	4.30(4.14)	否
abortion spontaneous	自发流产	383	16.74(15.11, 18.56)	3.94(3.79)	否
small-for-dates baby	体质量偏轻的婴儿	55	18.78(14.38, 24.54)	3.81(3.47)	否
preeclampsia	先兆子痫	45	6.02(4.49, 8.08)	2.43(2.03)	否
医学检查(investigations)					
blood lacticacid increased	血乳酸升高	41	16.19(11.89, 22.05)	3.55(3.17)	否
cardiacmurmur	心脏杂音	61	10.39(8.07, 13.38)	3.16(2.81)	否
blood triglycerides increased	血甘油三酯升高	107	9.26(7.65, 11.22)	3.08(2.81)	是
blood alkaline phosphatase increased	血碱性磷酸酶升高	126	7.49(6.28, 8.93)	2.81(2.56)	否
gamma-glutamyl transferase increased	γ -谷氨酰转氨酶升高	102	7.09(5.83, 8.62)	2.72(2.45)	是
transaminases increased	转氨酶升高	75	6.47(5.15, 8.13)	2.58(2.26)	是
blood bilirubin increased	血胆红素升高	106	6.11(5.04, 7.40)	2.52(2.25)	是
aspartate amino transferase increased	天门冬氨酸氨基转移酶升高	157	4.92(4.20, 5.76)	2.24(2.01)	是
alanine amino transferase increased	丙氨酸氨基转移酶升高	162	4.47(3.83, 5.23)	2.11(1.88)	是
blood lactate dehydrogenase increased	血乳酸脱氢酶升高	42	3.95(2.91, 5.35)	1.88(1.45)	否
blood creatine phosphokinase increased	血肌酸磷酸激酶升高	71	3.59(2.84, 4.54)	1.78(1.45)	是
blood creatinine increased	血肌酐升高	125	3.25(2.73, 3.88)	1.66(1.41)	否
liver function test abnormal	肝功能检查异常	69	3.27(2.58, 4.14)	1.65(1.31)	否
c-reactiveprotein increased	C 反应蛋白升高	53	3.20(2.44, 4.19)	1.61(1.23)	否
blood cholesterol increased	血胆固醇升高	75	2.83(2.25, 3.55)	1.46(1.13)	是
hepatic enzyme increased	肝酶升高	77	2.47(1.98, 3.10)	1.27(0.95)	是
weight decreased	体质量降低	275	1.77(1.57, 2.00)	0.80(0.63)	是
haemoglobin decreased	血红蛋白降低	109	1.74(1.44, 2.10)	0.78(0.51)	否
platelet count decreased	血小板计数降低	80	1.44(1.16, 1.80)	0.52(0.20)	否

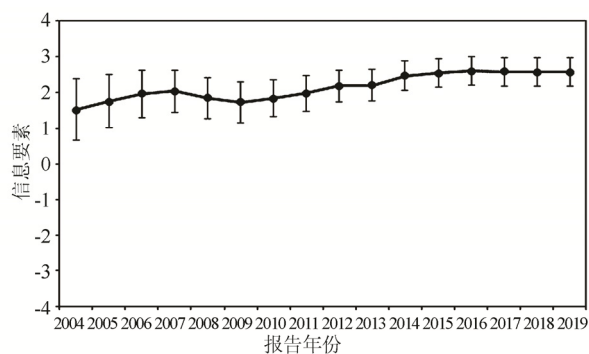


图2 2004—2019年LVP/r致呼吸急促安全信号的时间扫描图

Fig. 2 Time-scanning diagram of tachypnoea safety signals induced by LVP/r from 2004 to 2019

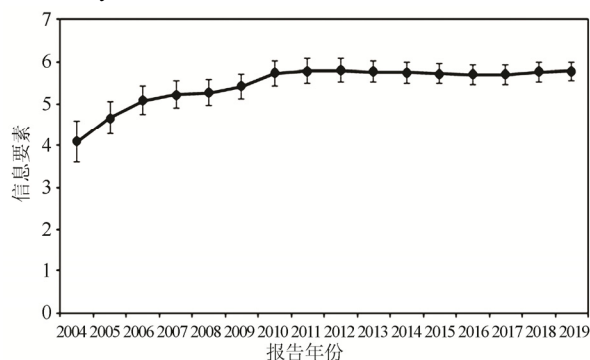


图3 2004—2019年LVP/r致获得性范可尼综合征安全信号的时间扫描图

Fig. 3 Time-scanning diagram of acquired fanconi syndrome safety signals induced by LVP/r from 2004 to 2019

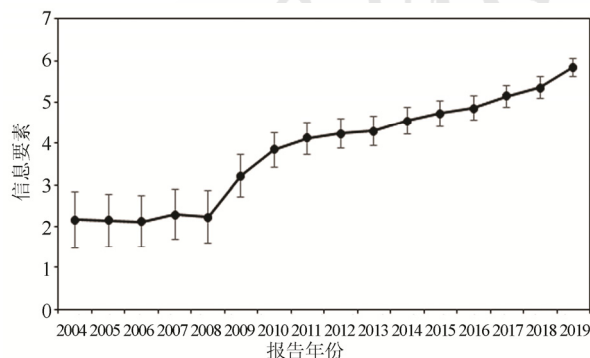


图4 2004—2019年LVP/r致线粒体毒性安全信号的时间扫描图

Fig. 4 Time-scanning diagram of mitochondrial toxicity safety signals induced by LVP/r from 2004 to 2019

3 讨论

在大规模的临床试验中,与其他蛋白酶抑制剂相比,LVP/r在HIV治疗中显示出较好的临床治疗效果^[21],且该药因耐药屏障高,耐药发生率低,但易出现代谢相关不良反应、胃肠道反应等^[22]。本研究基于FAERS数据库,采用比值失衡测量法对LVP/r上市后的ADEs报告进行安全信号的检测

和分析。该方法是国际上常用的ADEs信号挖掘方法,分为频数法[如ROR、比例报告比值比法(PRR)、综合标准法(MHRA)]和贝叶斯法(如BCPNN、伽玛泊松分布缩减法)等2类^[23],上述方法各有其特点^[24]。为尽可能地减少单独使用某一种算法带来的结果偏倚,本研究采用ROR、BCPNN进行信号检测。在10120份ADEs报告中,检测出91个LVP/r安全信号,累及多个系统,包括胃肠道系统、肝胆系统、肾脏系统、代谢疾病、神经系统、呼吸系统、皮肤系统等。

在胃肠系统的ADEs中,检出急性胰腺炎的安全信号。急性胰腺炎可导致肝肾功能损伤,损害消化、心血管、呼吸等系统,严重者可危及生命。恶心、呕吐或腹痛是胰腺炎的临床表现,也是LVP/r的常见不良反应,在本研究中均被检出;甘油三酯水平升高是急性胰腺炎患者的常见病因^[25],本研究检出血甘油三酯升高、高甘油三酯血症、高脂血症的信号,提示使用LVP/r时应注意监测TC、TG等指标变化,对有胰腺炎病史的患者应避免使用LVP/r^[26]。LVP/r以肝脏代谢为主,本研究检测出多个肝脏损害信号,如说明书未收载的肝脾肿大、细胞溶解性肝炎、肝脂肪变性、药物诱导的肝损伤等,提示LVP/r存在药物性肝损伤风险,但也不排除LVP/r与其他药物的联合使用引起的可能性。LVP/r经肾脏的清除率很低,但本研究检出说明书未提及且鲜有文献报道的肾脏系统获得性范可尼综合征信号,且本研究对该症候群包括的低磷、低钾、低钠血症以及蛋白尿等信号^[27]均有检出,时间扫描图亦显示获得性范可尼综合征信号稳定且关联性强。建议使用LVP/r的患者,尤其是高危患者应常规监测肝、肾功能。

另一个值得注意的是,说明书未提及的线粒体毒性信号。该信号经ROR、BCPNN 2种算法均为阳性高信号,时间扫描图谱亦提示此信号稳定且关联性强。线粒体损伤是导致心血管、肾脏、肌肉、神经损害和机体老化、炎症等的主要因素之一^[28]。流行病学调查表明,感染COVID-19的重型病例多在1周后出现呼吸困难,严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征^[10],导致机体处于缺氧状态,缺氧可引起线粒体功能降低,通过线粒体通透性转换孔(MPTP)的电子流减少,产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[29-30],且ROS自身亦可诱导线粒体生成更多的ROS^[31]。对感染

COVID-19 的重型患者给予 LVP/r 治疗, 应注意可能的线粒体毒性。

本研究检出 LVP/r 存在心脏器官疾病、肌肉骨骼及结缔组织疾病、神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、代谢及营养类疾病等 SOC 分类下的安全信号, 也提示临床 LVP/r 可能通过损伤线粒体、触发细胞凋亡等导致多器官系统损伤^[32-33]。另有研究报道 LVP/r 可诱导胶质瘤细胞的氧化应激反应, 破坏线粒体抗氧化防御系统, 导致细胞内 ROS 水平的失调^[34], 对神经胶质瘤产生毒性, 从而出现一些神经系统的不良反应。该系统另一个值得关注的信号为脑室扩张, 已有研究证明成人长期脑室扩张的主要临床表现为头痛及认知功能障碍^[35], 说明书提到服用该药会引起头痛, 可能因 LVP/r 导致脑室扩张引起。

本研究检出 LVP/r 存在呼吸急促和呼吸窘迫的信号, 时间扫描图谱也提示呼吸急促信号稳定且关联性强, 尽管说明书未提及且尚无文献报道 LVP/r 引起的呼吸相关不良反应, 但 LVP/r 作为 COVID-19 的治疗药物之一, 用药期间可能出现的呼吸急促或呼吸窘迫会对 COVID-19 的临床评估产生干扰, 需注意区分。本研究检出的获得性脂肪营养不良已由 FDA 发出有关警示^[36], 且有文献报道长期服用 LVP/r 会导致儿童血脂异常, 并出现脂肪营养不良综合征^[37]。本研究也检出该药导致死产、自发流产等信号, 另有使用此药导致胎儿心脏毒性的报道^[38], 因此妊娠期、产褥期及围产期妇女以及儿童患者在 COVID-19 治疗中更应避免使用 LVP/r。

本研究基于药物 ADEs 自发呈报系统, 采用数据挖掘信号检测方法, 对 FAERS 中关于 LVP/r 的 ADEs 报告进行安全信号检测和分析。检测出胃肠道、肾脏、代谢、神经系统等 55 个新的安全信号, 其中线粒体毒性、获得性范可尼综合征、呼吸急促应予以重点关注。但自发呈报数据库本身存在报告偏倚等局限, 如低报、漏报、重复报告、新药上市后短期内大量报告等, 数据库本身也存在用药剂量、给药途径、用药疗程等信息缺失的问题, 同时本研究仅针对单个药物 ADEs, 未考虑合并用药情况; 本研究检出的可疑信号仅表明药物与 ADEs 之间存在统计学关联, 而非必然的因果联系, 需进一步的临床研究加以证实。尽管如此, 利用自发呈报系统数据库进行药物安全信号的检测与分析, 评估药物(尤其是已上市药物)的安全

性, 在新发疫情的特殊环境下, 可为临床可能的老药新用提供辅助信息, 提高用药合理性。

REFERENCES

- [1] POTARD V, REY D, POIZOT-MARTIN I, et al. Lopinavir/r no longer recommended as a first-line regimen: a comparative effectiveness analysis [J]. J Int AIDS Society, 2014, 17(1): 19070.
- [2] HUANG X J, XU L M, SUN L J, et al. Six-year immunologic recovery and virological suppression of hiv patients on lvp/r-based second-line antiretroviral treatment: a multi-center real-world cohort study in China [J]. Front Pharmacol, 2019(10): 1455.
- [3] KAPLAN S S, HICKS C B. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection [J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(9): 1573-1585.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知 [S/OL]. [2020-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/18c1bb43965a4492907957875de02ae7.shtml>
- [5] WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV)-Situation Report-11. [EB/OL].
- [6] CHAN K S, LAI S T, CHU C M, et al. , Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study [J]. Hong Kong med J, 2003, 9(6): 399-406.
- [7] CHU M C. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [8] ARABI Y M, ALLOTHMAN A, BALKHY H H, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2018, 19(1): 81-94.
- [9] KIM U J, WON E J, KEE S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome [J]. Antivir Ther, 2016, 21(5): 455-459.
- [10] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(试行第五版)[S]. 2020.
- [11] CROXTALL J D, PERRY C M. Lopinavir/Ritonavir [J]. Drugs, 2010, 70(14): 1885-1915.
- [12] COLMAN E, SZARFMAN A, WYETH J, et al. An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system [J]. Pharmacoevidemiol Drug Saf, 2008, 17(11): 1068-1076.
- [13] REVOL B, JULIAN-DESAYES I, TAMISIER R, et al. , Ticagrelor and central sleep apnea [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2378-2379.
- [14] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师, 2015, 12(10): 18-22.
- [15] XU R, WANG Q Q. Large-scale combining signals from both biomedical literature and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to improve post-marketing drug safety signal detection [J]. BMC Bioinformatics, 2014, 15(1): 17. Doi: 10.1186/1471-2105-15-17.
- [16] BO Q Y, XIONG N N, ZOU J D, et al. Internationally agreed medical terminology: Medical Dictionary for Regulatory Activities [J]. Chin J Clin Pharmacol Therap(中国临床药理学与治疗学), 2007, 12(5): 586-590.
- [17] ResearchAE [DB/OL]. 2016. Available: <http://openfdasearch.herokuapp.com/drugevent>.

- [18] VAN PUIJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K. Application of quantitative signal detection in the dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions [J]. *Drug Saf*, 2003, 26(5): 293-301.
- [19] BATE A. The use of Bayesian confidence propagation neural network in pharmacovigilance [D]. Sweden: Umea University, 2003.
- [20] ORRE R, LANSNER A, BATE A, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining [J]. *Computational Statistics Data Anal*, 2000, 34(4): 473-493.
- [21] SU B, WANG Y, ZHOU R F, et al. Efficacy and tolerability of lopinavir/ritonavir- and efavirenz-based initial antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in a tertiary care hospital in Beijing, China [J]. *Front Pharmacol*, 2019(10): 1472.
- [22] ARRIBAS J R, PULIDO F, DELGADO R, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(3): 280-287.
- [23] ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal [J]. *ADRJ(药物不良反应杂志)*, 2016, 18(6): 412-416.
- [24] CIOMS 工作组Ⅷ. 药物警戒信号检测实践[M]. 天津: 天津科技出版社, 2018: 45-64.
- [25] 何文华, 吕农华. 高甘油三酯血症性胰腺炎的诊治[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(2): 149-151.
- [26] 胡塔, 朱冬红, 涂相林. 艾滋病抗病毒药物克力芝导致血脂异常研究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(38): 7390-7390.
- [27] 邹和群, 邹贵勉, 眭维国. 重视获得性范可尼综合征的防治[J]. *临床肾脏病杂志*, 2008, 8(7): 331-333.
- [28] GIUSEPPE C, JAIME R. Mitochondria in ageing and diseases: The super trouper of the cell [J]. *Int J Molecul Sci*, 2016, 17(5): 711-716.
- [29] LUO Y, LU G, CHEN Y, et al. Long-term cycles of hypoxia and normoxia increase the contents of liver mitochondrial DNA in rats [J]. *Europ J Appl Physiol*, 2013, 113(1): 223-232.
- [30] WANG X, JIAN C, ZHANG X, et al. Superoxide flashes: Elemental events of mitochondrial ROS signaling in the heart [J]. *J Molecul Cell Cardiol*, 2012, 52(5): 940-948.
- [31] TIAN X, ZHOU B L. Research advances in effects of hypoxia and erythropoietin on mitochondria [J]. *Chin Heart J(心脏杂志)*, 2018, 30(5): 99-103.
- [32] TRICARICO P M, DE OLIVEIRA F R F, PACOR S, et al. HIV protease inhibitors apoptotic effect in sh-sy5y neuronal cell line. [J]. *Cell Physiol Biochem: Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*, 2016, 39(4): 1463-1470.
- [33] 陈茜. 心肌细胞缺氧和红景天苷干预的差异性表达蛋白的 SILAC 定量蛋白质组学分析及线粒体相关的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [34] GRATTON R, TRICARICO P M, GUIMARAES R L, et al. Lopinavir/Ritonavir treatment induces oxidative stress and caspase-independent apoptosis in human glioblastoma U-87 MG cell line [J]. *Curr Hiv Res*, 2018, 16(2): 106-112.
- [35] LAN S Y, XU P, ZHONG S, et al. Clinical diagnosis and treatment of long-standing overt ventriculomegaly in adults [J]. *J Int Neurol Neurosurg(国际神经病学神经外科学杂志)*, 2018, 45(1): 34-36.
- [36] U. S. FOOD&DRUG ADMINISTRATION. Lable [EB/OL]. (2019-12-18) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021906>
- [37] RESINO S, PALLADINO C, LORENTE R, et al. Association between lipodystrophy and leptin in human immunodeficiency virus-1-infected children receiving lopinavir/ritonavir-based therapy [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(8): 774-777.
- [38] MCARTHUR M A, KALU S U, FOULKS A R, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(12): 1127-1129.

收稿日期: 2020-02-13

(本文责编: 蔡珊珊)