

## 基于 FAERS 数据库的芳香化酶抑制剂不良事件信号挖掘研究

张琪琳<sup>1</sup>, 丁玉峰<sup>2</sup>, 陈力<sup>3</sup>, 舒亚民<sup>2\*</sup>(1.华中科技大学同济医学院附属协和医院药理学部, 武汉 430022; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院药理学部, 武汉 430030; 3.四川大学华西第二医院药理学部, 成都 610041)

**摘要:** 目的 对芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)的不良事件(adverse drug event, ADE)信号进行挖掘分析, 为临床安全用药提供参考。方法 从美国 FDA 不良事件报告系统提取 2015 年第 1 季度—2021 年第 2 季度共 26 个季度的与 AIs 相关的 ADE 报告, 数据规范化后, 利用报告比值比法和比例报告比值法对 ADE 报告进行数据筛选与分析。结果 共获得以 AIs 为首要怀疑药物的 ADE 报告共 16 501 份, 筛选后得到 ADE 信号 1 150 个(依西美坦 209 个, 来曲唑 377 个, 阿那曲唑 564 个), 累及 23 个系统, 主要涉及各种肌肉骨骼及结缔组织疾病和全身性疾病及给药部位各种反应等。报告数前 50 位的 ADE 中未在说明书中出现的信号有 47 个(依西美坦 15 个, 来曲唑 11 个, 阿那曲唑 21 个), 新信号主要集中在血液、心血管和呼吸系统。结论 本研究挖掘出的常见 ADE 信号和其累及系统与说明书一致, 但 3 种 AIs 的 ADE 具有差异性且发现新信号, 可为临床合理用药提供一定的参考。

**关键词:** 美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS); 芳香化酶抑制剂; 信号挖掘; 不良事件; 比例失衡法

**中图分类号:** R969.3      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1007-7693(2023)02-0224-08

**DOI:** 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.011

**引用本文:** 张琪琳, 丁玉峰, 陈力, 等. 基于 FAERS 数据库的芳香化酶抑制剂不良事件信号挖掘研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 224-231.

### Data-mining and Analysis of Adverse Events Signals for Aromatase Inhibitors Based on FAERS Database

ZHANG Qilin<sup>1</sup>, DING Yufeng<sup>2</sup>, CHEN Li<sup>3</sup>, SHU Yamin<sup>2\*</sup>(1.Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2.Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 3.Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To provide reference for safe and rational drug use in clinic by mining and analysis of adverse drug event(ADE) signals of aromatase inhibitors(AIs). **METHODS** Data of ADE reports related to AIs in the first quarter of 2015 to second quarter of 2021 included 26 quarterlies were collected from US FDA adverse event reporting system. After data standardization, the reporting odd ratio method and the proportional reporting ratio method were used for ADE signal screening and analysis. **RESULTS** A total of 16 501 ADE reports with AIs as the primary suspected drug were extracted. The 1 150 effective ADE signals(exemestane 209, letrozole 377 and anastrozole 564) were obtained after screening, involving 23 systems organ classes and mainly focusing on various musculoskeletal and connective tissue diseases, systemic diseases and various reactions of drug administration sites and so on. In the sequence of top 50, there were 47 signals that did not appear in the instruction, including exemestane 15, letrozole 11 and anastrozole 21, and the new signals were concentrated in the blood, cardiovascular and respiratory systems. **CONCLUSION** The common ADE signals and involved systems obtained in study are consistent with the instructions. However, ADE of the three AIs are different and new signals are found, which can provide certain reference for clinical rational drug use.

**KEYWORDS:** FAERS; aromatase inhibitor; signals data-mining; adverse drug events; measures of disproportionality

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 高居女性恶性肿瘤发病率之首<sup>[1]</sup>。其中, 乳腺癌激素受体(hormone receptor, HR)阳性约占 70%, 对于此类患者, 降低雌激素水平是治疗关键<sup>[2]</sup>。绝经后女

性的卵巢功能衰退, 体内雌激素主要通过肾上腺产生的雄激素在周围组织芳香化酶的作用下转化为雌激素, 芳香化酶是雌激素生成的限速酶和关键酶<sup>[3]</sup>。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82104476)

**作者简介:** 张琪琳, 女, 博士, 主管药师      E-mail: qilinzhang88@163.com      \*通信作者: 舒亚民, 男, 硕士, 主管药师      E-mail: shuyamin1990hust@163.com

通过抑制芳香化酶的活性,显著降低绝经后妇女血浆中的雌激素水平。无论是预防早期乳腺癌复发,还是晚期乳腺癌一线治疗方案中,AIs内分泌治疗已成为绝经后女性乳腺癌患者的标准治疗方案<sup>[4]</sup>。临床常用的是高活性和高选择性的第3代AIs,包括甾体类AIs(依西美坦)和非甾体类AIs(来曲唑、阿那曲唑)。第3代AIs上市后,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)多次修订AIs用药安全信息,警示此类药品可引起骨密度降低、神经衰弱,过敏者应禁用,并修订了药品说明书。由于AIs在HR阳性乳腺癌患者内分泌治疗中的地位不断提高,如何根据不同AIs不良反应的差异合理选择AIs,是目前临床上应重视的问题。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)收集自发呈报的药物不良事件(adverse drug event, ADE),是全球最大的ADE数据库。FAERS数据库支持FDA对上市后药品和生物制品进行安全性监管,其数据量大、数据信息齐全,对公众免费开放,广泛用于ADE信号挖掘研究中<sup>[5-6]</sup>。本研究基于FAERS数据库收集有关AIs药物(依西美坦、来曲唑、阿那曲唑)的ADE信息,挖掘并分析AIs的潜在ADE,以期为临床合理使用AIs提供安全用药建议。

## 1 数据与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于FDA免费对外公开的FAERS数据库,由报告者自主上报药品ADE信息,每季度更新1次。FAERS数据文件主要包含7张表:人口统计学和管理信息(patient demographic and administrative information, DEMO)、药物信息(drug information, DRUG)、不良事件(adverse drug reaction information, REAC)、患者结局(patient outcome information, OUTC)、报告来源(information on report sources, RPSR)、已报告药物的治疗开始日期和结束日期(drug therapy starts dates and end dates, THER)、使用适应证(indications for use/diagnosis, INDI)和删除病例<sup>[7]</sup>。本研究提取2015年第1季度—2021年第2季度共26个季度的ADE数据,并进行回顾性药物警戒研究。

总共从FAERS数据库中检索到10 107 541份报告。由于数据库每季度更新,不可避免会和之前已公开的报告重复,故需要去重处理。本研究采用

MySQL8.0进行数据处理,根据FDA的建议<sup>[7]</sup>:当CASEID相同时选择最新FDA\_DT,当CASEID和FDA\_DT都相同时选择更高的PRIMARYID,去重后最终得到8 844 008份报告。

### 1.2 数据提取

国内常用且经FDA批准的AIs包括:依西美坦、来曲唑、阿那曲唑。以FDA批准药品及不良反应公众数据库中搜索出的药品名称为标准,通过MySQL8.0对3种AIs的通用名和商品名在“drugname”字段进行模糊匹配,提取首要怀疑药物为AIs的所有报告:依西美坦(Aromasin、Exemestane),来曲唑(Letrozole、Femara),阿那曲唑(Anastrozole、Arimidex)。

FAERS数据库采用国际医学科学组织理事会《药品监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)进行编码<sup>[8]</sup>。本研究采用MedDRA药品不良反应术语集的首选系统器官分类和首选术语(preferred term, PT),对ADE描述用语进行国际术语标准化和汉化。

### 1.3 数据分析

国内外目前常用的ADE分析方法主要是比例失衡法,大致原理是在提取时段的数据库中,当某特定药物的某一事件发生比例明显高于该数据库的背景频率,且达到了一定阈值或标准,就认为生成了1个信号<sup>[9]</sup>。在比例失衡分析法四格表的基础上,建立了报告比值法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信度递进神经网络法和伽马泊松分布缩减法,用来研究药物和ADE之间的统计学联系<sup>[10]</sup>。由于比例失衡法较灵敏,为进一步避免假阳性信号,本研究同时使用ROR与PRR,筛选出同时满足2种方法阈值的信号。

基于如表1所示的比例失衡法四格表获得目标药物及其他药物ADE报告数等数据后,根据表2的公式计算ROR值、ROR的95%CI下限、PRR值和卡方( $\chi^2$ ),筛选出报告数和信号强度均大于阈值的ADE信号<sup>[11]</sup>。所有统计分析使用GraphPad Prism 8和Microsoft Excel 2019软件完成。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药品	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

表 2 ROR 与 PRR 公式及阈值

Tab. 2 Formulas and threshold values of ROR and PRR

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$ ; ROR 的 95%CI 下限 > 1
	$95\%CI = e^{\ln(ROR \pm 1.96) \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$ ; $PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告病例基本信息

2015 年 1 月—2021 年 6 月, FAERS 共收到 ADE 报告 8 844 008 份, 以 AIs 为首要怀疑药物的 ADE 报告 16 501 份。其中依西美坦的 ADE 报告共 3 492 份, PT 共 11 720 例; 来曲唑的 ADE 报告共 4 022 份, PT 共 16 137 例; 阿那曲唑的 ADE 报告共 8 987 份, PT 共 35 068 例。在 3 种 AIs 的 16 501 份患者报告中, 女性占绝大多数(约 90%), 这与 AIs 的主要适应证为乳腺癌相关。3 种 AIs 药物的男性患者适应证主要是男性性腺机能减退症、雄性激素缺乏、血睾酮降低、雌激素过多等。ADE 发生的中位年龄约为 65 岁, 且美国是 3 种 AIs 相关 ADE 上报最多的国家, 报告数呈逐年递增的趋势, 具体报告基本信息见表 3。

### 2.2 ADE 信号分析

经 ROR 和 PPR 筛选, 排除产品问题, 社会环

境, 各种手术及医疗操作和良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)等与药物无关或适应证相关的信号, 最终获得信号 1 150 个(依西美坦 209 个, 来曲唑 377 个, 阿那曲唑 564 个), PT 报告 25 395 例(依西美坦 4 066 例, 来曲唑 6 548 例, 阿那曲唑 14 781 例)。对其中报告数排名前 50 位且信号强度大于阈值的 PT 进行分析, 并与说明书进行对比, 见表 4。报告数较高的 PT 如关节痛、骨痛、潮热和疲乏等, 说明书都有记载; 而在说明书未列入的信号中, 由于恶性肿瘤具有向远处转移和局部浸润的特点, 因此不能判断疾病进展、病情恶化、疾病复发、全身状况恶化和肿瘤标志物等不良反应是否因使用 AIs 引起, 而更应归为 AIs 疗效不佳或 AIs 耐药。排除上述信号, 在 3 种 AIs 信号报告数前 50 位中, 未列入药品说明书的 ADE 信号共 47 个(依西美坦 15 个, 来曲唑 11 个, 阿那曲唑 21 个), 新信号主要集中在血液、心血管和呼吸系统。

### 2.3 ADE 信号累及系统分析

阿那曲唑是信号数最多的 AIs, 累及 23 个系统, 共 564 种信号, 14 781 例; 来曲唑累及 21 个系统, 共 377 种信号, 6 548 例; 依西美坦累及 21 个系统, 共 209 种信号, 4 066 例。3 种 AIs 的 ADE 均主要累及“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”(阿那曲唑 1 859 例、来曲唑 1 862 例、依西美坦 854 例)和“全身性疾病及给药部位各种反应”(阿那曲唑 2 008 例、来曲唑 515 例、依西美坦 884 例)。

表 3 3 种 AIs ADE 报告的基本信息

Tab. 3 Basic information of ADE reports on the three AIs

依西美坦				来曲唑				阿那曲唑						
信息	分类	报告例数	构成比/%	信息	分类	报告例数	构成比/%	信息	分类	报告例数	构成比/%			
合计		3 492	100.00	合计		4 022	100.00	合计		8 987	100.00			
性别	男	25	0.72	性别	男	127	3.16	性别	男	74	0.82			
	女	3 295	94.36		女	3 545	88.14		女	7 990	88.91			
	未知	172	4.92		未知	350	8.70		未知	923	10.27			
年龄	18~64 岁	1 045	29.93	年龄	18~64 岁	1 253	31.15	年龄	18~64 岁	2 657	29.56			
	(中位数 68 岁, 平均数 66.91 岁)	>64 岁	1 691		48.42	(中位数 65 岁, 平均数 64.42 岁)	>64 岁		1 314	32.67	(中位数 64 岁, 平均数 62.78 岁)	>64 岁	2 426	26.99
	未知	756	21.65		未知	1 455	36.18		未知	3 904	43.44			
报告国家(前 5)	美国	2 316	66.32	报告国家(前 5)	美国	1 739	43.24	报告国家(前 5)	美国	2 506	27.88			
	德国	231	6.62		英国	409	10.17		德国	1 085	12.07			
	法国	195	5.58		加拿大	281	6.99		英国	1 001	11.14			
	日本	106	3.04		法国	280	6.97		法国	763	8.49			
	印度	99	2.84		日本	255	6.34		加拿大	574	6.39			
年份	2021q2	210	6.01	年份	2021q2	381	9.47	年份	2021q2	1 279	14.23			
	2020	555	15.89		2020	683	16.98		2020	2 085	23.20			
	2019	608	17.41		2019	757	18.82		2019	2 092	23.28			
	2018	480	13.75		2018	533	13.25		2018	1 205	13.41			
	2017	491	14.06		2017	602	14.97		2017	839	9.34			
	2016	515	14.75		2016	561	13.95		2016	872	9.70			
	2015	633	18.13		2015	505	12.56		2015	615	6.84			

表 4 3 种 AIs 的 ADE 报告数前 50 位的 PT

Tab. 4 Top 50 PT of the ADE report number for three AIs

序号	依西美坦			来曲唑			阿那曲唑			
	PT	报告数	ROR (95%下限)	PT	报告数	ROR (95%下限)	PT	报告数	ROR (95%下限)	PRR( $\chi^2$ )
1	关节痛	283	4.57(4.05)	关节痛	478	7.00(6.36)	中性粒细胞减少症*	1039	23.01(21.56)	20.47(18 955.29)
2	疾病进展*	224	14.84(12.96)	潮热	219	17.36(15.14)	疲乏	890	2.75(2.56)	2.57(887.33)
3	难受	218	2.68(2.34)	骨痛	187	16.17(13.95)	关节痛	624	3.88(3.57)	3.68(1 234.15)
4	潮热	152	13.68(11.63)	肢体疼痛	160	2.78(2.37)	疾病进展*	440	11.20(10.17)	10.70(3 845.92)
5	肢体疼痛	126	2.51(2.10)	失眠	156	3.06(2.61)	脱发	421	4.02(3.64)	3.87(905.16)
6	脱发	114	2.75(2.28)	脱发	155	3.27(2.78)	贫血	316	4.20(3.76)	4.09(741.20)
7	失眠	111	2.49(2.06)	中性粒细胞减少症*	137	6.10(5.14)	潮热	315	10.98(9.8)	10.63(2 726.99)
8	骨痛	105	10.25(8.44)	肌痛	131	4.21(3.54)	白细胞减少症	314	16.51(14.74)	15.96(4 343.8)
9	病情恶化*	103	2.21(1.82)	抑郁	116	2.83(2.35)	血小板减少症*	298	7.15(6.37)	6.94(1 513.15)
10	体质量降低*	94	2.06(1.68)	疾病进展*	115	6.36(5.28)	骨痛	278	10.61(9.41)	10.32(2 321.72)
11	口腔黏膜炎*	88	8.94(7.23)	背痛	107	2.37(1.96)	白细胞计数降低	264	6.01(5.31)	5.86(1 062.85)
12	鼻咽炎	76	2.40(1.91)	体质量增加	95	2.29(1.87)	食欲减退	237	2.38(2.09)	2.34(183.57)
13	肌痛	75	2.74(2.18)	药物不耐受*	80	3.90(3.12)	肌痛	223	3.19(2.79)	3.13(325.03)
14	步态障碍*	75	2.24(1.78)	异常感觉	79	2.74(2.19)	便秘	190	2.13(1.84)	2.10(110.70)
15	记忆受损*	70	2.84(2.24)	外周肿胀	79	2.06(1.65)	胸腔积液*	168	7.03(6.03)	6.92(847.38)
16	外周肿胀	70	2.10(1.66)	贫血*	73	2.13(1.69)	全身状况恶化*	155	3.77(3.21)	3.72(308.40)
17	间质性肺疾病*	57	7.76(5.97)	扳机状指	69	99.02(77.65)	周围神经病	149	3.67(3.12)	3.62(283.10)
18	肺炎*	53	12.31(9.38)	视觉损害	63	2.56(2.00)	肺栓塞	145	4.39(3.72)	4.33(371.19)
19	糖尿病*	47	4.32(3.24)	骨质疏松症	61	7.48(5.81)	心电图 QT 间期延长*	135	8.54(7.20)	8.43(877.66)
20	多汗	46	2.21(1.65)	周围神经病	57	3.12(2.40)	丙氨酸氨基转移酶升高	124	6.09(5.10)	6.02(516.85)
21	胸腔积液*	45	4.80(3.57)	感觉减退	57	2.08(1.60)	血肌酐升高*	122	4.97(4.15)	4.92(379.71)
22	中性粒细胞减少症*	45	2.25(1.68)	关节炎	56	3.81(2.93)	中性粒细胞计数降低*	119	8.05(6.71)	7.96(719.32)
23	黏膜炎症*	44	10.78(8.00)	肌肉骨骼强直	56	3.31(2.55)	药物不耐受*	118	2.56(2.13)	2.54(109.97)
24	关节炎	42	3.28(2.42)	心悸	47	2.17(1.63)	天门冬氨酸氨基转移酶升高	111	6.72(5.57)	6.65(530.05)
25	药物不耐受*	42	2.34(1.72)	骨质减少	46	16.38(12.23)	外周水肿	108	2.80(2.31)	2.78(123.06)
26	听觉减退	39	4.76(3.47)	血小板减少症*	46	2.40(1.79)	血红蛋白降低*	104	2.55(2.10)	2.54(96.96)
27	鼻衄*	37	2.65(1.92)	白细胞减少症*	45	5.09(3.79)	血小板计数降低*	104	2.44(2.01)	2.42(86.83)
28	周围神经病	36	2.26(1.63)	ADE	44	2.31(1.72)	口腔黏膜炎*	99	3.85(3.16)	3.82(205.88)
29	水肿	34	2.26(1.61)	胸腔积液	43	3.97(2.94)	房颤*	96	3.82(3.12)	3.79(196.62)
30	全身状况恶化*	34	2.11(1.50)	关节僵硬*	40	8.06(5.90)	发热性中性粒细胞减少症*	96	2.45(2.01)	2.44(81.62)
31	关节病	32	3.55(2.51)	肿瘤标志物升高*	39	42.38(30.82)	肌肉骨骼强直*	92	2.43(1.98)	2.41(76.33)
32	平衡疾病*	31	2.12(1.49)	疾病复发*	39	8.60(6.27)	$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高	88	11.82(9.57)	11.71(852.96)
33	骨骼肌肉疼痛	30	2.78(1.94)	骨骼异常	37	13.09(9.46)	间质性肺疾病*	84	4.42(3.56)	4.39(219.09)
34	血栓形成*	30	2.35(1.64)	心境抑郁	36	3.40(2.45)	吞咽困难*	83	41.21(33.05)	40.84(3 097.75)
35	白细胞减少症	28	3.63(2.50)	骨骼肌肉疼痛	36	2.90(2.09)	肿瘤标志物升高*	83	2.17(1.74)	2.16(51.51)

续表 4

序号	依西美坦			来曲唑			阿那曲唑					
	PT	报告数	ROR (95%下限)	PRR( $\chi^2$ )	PT	报告数	ROR (95%下限)	PRR( $\chi^2$ )	PT	报告数	ROR (95%下限)	PRR( $\chi^2$ )
36	白内障*	27	2.87(1.96)	2.85(32.52)	睡眠障碍	35	2.72(1.95)	2.71(37.82)	多发神经病*	77	16.16(12.89)	16.03(1 068.1)
37	骨质疏松症	25	3.50(2.36)	3.48(44.20)	眩晕	35	2.71(1.94)	2.69(37.31)	腹水*	73	6.12(4.86)	6.08(308.38)
38	淋巴水肿	24	22.4(14.96)	22.25(482.94)	间质性肺疾病*	33	3.87(2.74)	3.84(69.41)	口干	72	6.46(5.12)	6.42(327.46)
39	睡眠障碍	24	2.15(1.44)	2.14(14.59)	烧灼感*	32	2.41(1.70)	2.40(26.21)	肺部炎症*	72	2.51(1.99)	2.50(64.61)
40	天门冬氨酸氨基转移酶升高	23	3.55(2.35)	3.53(41.69)	腕管综合征	30	11.97(8.35)	11.88(297.65)	睡眠障碍	72	2.19(1.74)	2.18(46.27)
41	丙氨酸氨基转移酶升高	23	2.87(1.91)	2.86(27.86)	心电图 QT 间期延长*	30	4.18(2.92)	4.16(71.97)	淋巴结病	71	5.22(4.13)	5.18(238.85)
42	味觉倒错	23	2.06(1.36)	2.05(12.38)	关节病	30	2.88(2.01)	2.87(36.59)	黏膜炎症*	70	6.64(5.25)	6.60(330.68)
43	肿瘤标志物升高*	22	27.22(17.86)	27.05(546.21)	味觉倒错	29	2.25(1.56)	2.24(20.03)	肝脏毒性	69	7.91(6.23)	7.85(409.89)
44	血碱性磷酸酶升高	22	6.96(4.58)	6.92(111.32)	身高降低*	28	10.00(6.89)	9.94(224.34)	骨骼肌肉疼痛	64	3.09(2.41)	3.07(89.45)
45	盗汗	22	4.29(2.82)	4.27(55.12)	骨关节炎	27	3.59(2.46)	3.58(50.10)	全血细胞减少症*	64	2.30(1.80)	2.30(46.83)
46	高血糖症*	22	4.04(2.65)	4.02(49.90)	心情波动	26	4.20(2.86)	4.18(62.89)	低钾血症*	62	5.58(4.34)	5.55(230.09)
47	血肌酐升高	21	2.18(1.42)	2.17(13.27)	胆固醇升高	26	3.79(2.58)	3.77(52.92)	关节僵硬	62	3.49(2.72)	3.48(109.16)
48	扳机状指	19	30.07(19.11)	29.91(524.89)	白内障	26	2.39(1.63)	2.38(20.93)	血碱性磷酸酶升高	61	7.54(5.85)	7.49(340.89)
49	骨质减少	18	7.30(4.59)	7.27(97.13)	易激惹	26	2.13(1.45)	2.12(15.43)	劳力性呼吸困难	60	3.61(2.80)	3.60(112.32)
50	骨骼异常	18	7.28(4.58)	7.25(96.76)	黏膜炎症*	25	5.27(3.56)	5.25(85.82)	眩晕	60	2.07(1.61)	2.07(33.05)

注: \*代表未在 AIs 说明书中出现的 PT。

Note: \*Indicated that PT did not appear in the AIs instruction.

除此之外,阿那曲唑主要集中于“血液及淋巴系统疾病”(2 425 例)和“各类检查”(2 408 例),来曲唑主要集中于“各类检查”(595 例)和“各类神经系统疾病”(507 例),依西美坦主要集中于“各类检查”(367 例)和“各类神经系统疾病”(253 例)。3 种 AIs 的 ADE 累及系统和报告数有一定的差异,在临床使用中患者如果合并有相关系统疾病,可考虑更换其他在该系统相对安全的 AIs。结果见图 1 和表 5。

### 3 讨论

本研究通过 FAERS 数据库得到 3 种 AIs 的 ADE 信号,在性别和年龄方面,女性均占绝大多数且中位年龄约 65 岁,这和指南推荐 AIs 用于绝经后乳腺癌女性患者相关<sup>[12]</sup>。经 ROR 和 PRR 阈值筛选后,信号主要集中在骨骼肌肉、用药部位反应、神经系统、各类检查、呼吸、血液和皮肤疾病等方面,包括关节痛、肢体疼痛、脱发、肝酶升高、失眠和潮热等。这些 ADE 都在药品说明

书收录,也和一些文献报道、临床随机试验的结果类似<sup>[13-16]</sup>,证明了 FAERS 数据的可靠性及研究方法的可行性。此外,研究还发现了多个未在说明书中出现的 ADE,如依西美坦(体质量降低、口腔黏膜炎、间质性肺疾病等)、来曲唑(中性粒细胞减少症、药物不耐受、贫血等)和阿那曲唑(中性粒细胞减少症、血小板减少症、胸腔积液等),对于 3 种 AIs 出现的新信号,临床应予以重视。3 种 AIs 均有“药物不耐受”,具体含义是服用这类的药物与身体不合适,有可能会产生不良的反应,甚至是没有任何的治疗效果,可以更换药物品种。可能的原因是耐药,或者疾病进展。

3 种 AIs 的不良不良反应主要累及肌肉骨骼系统,虽然无法获得使用人群的数据,不能计算 ADE 发生率,但大数据仍能提示 AIs 在肌肉骨骼系统的不良反应应当引起注意。本研究结果显示,肌肉骨骼系统在 AIs 的 ADE 总例数中构成比依次为来曲唑>依西美坦>阿那曲唑,发生例数依次为来曲唑>

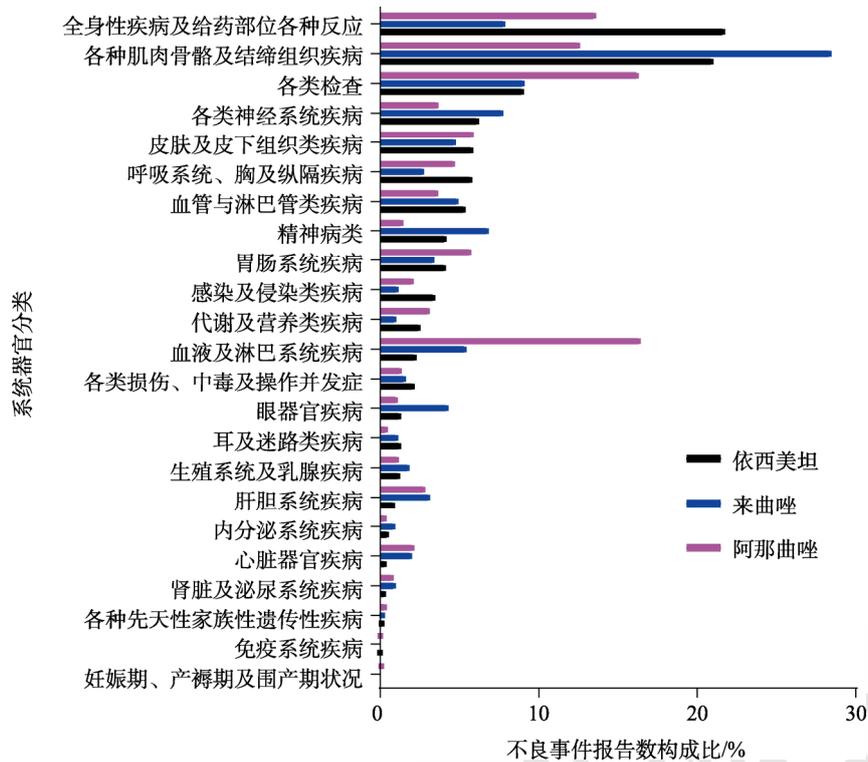


图 1 3 种 AIs 累及系统 ADE 数构成比

Fig. 1 Constituent ratio of three AIs involving systemic ADE

表 5 3 种 AIs 累及系统信号数与 ADE 报告数构成比

Tab. 5 Involving system signals and ADE proportion of three AIs

系统器官分类	依西美坦			来曲唑			阿那曲唑		
	信号数	报告数	构成比/%	信号数	报告数	构成比/%	信号数	报告数	构成比/%
代谢及营养类疾病	8	102	2.51	7	65	0.99	17	461	3.12
耳及迷路类疾病	2	53	1.30	5	73	1.11	2	68	0.46
肝胆系统疾病	6	37	0.91	19	205	3.13	26	417	2.82
感染及侵染类疾病	13	140	3.44	12	74	1.13	34	306	2.07
各类检查	30	367	9.03	50	595	9.09	105	2 408	16.29
各类神经系统疾病	19	253	6.22	30	507	7.74	37	540	3.65
各类损伤、中毒及操作并发症	15	87	2.14	17	104	1.59	24	199	1.35
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	24	854	21.00	54	1 862	28.44	41	1 859	12.58
各种先天性家族性遗传性疾病	3	10	0.25	3	18	0.27	9	58	0.39
呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	235	5.78	10	180	2.75	23	694	4.70
精神病类	5	169	4.16	13	448	6.84	9	211	1.43
免疫系统疾病	1	5	0.12	#N/A	#N/A	#N/A	4	24	0.16
内分泌系统疾病	3	21	0.52	7	61	0.93	6	54	0.37
皮肤及皮下组织类疾病	12	238	5.85	19	311	4.75	35	867	5.87
全身性疾病及给药部位各种反应	15	884	21.74	19	515	7.86	28	2 008	13.59
妊娠期、产褥期及围产期状况	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	5	31	0.21
肾脏及泌尿系统疾病	3	14	0.34	8	63	0.96	12	121	0.82
生殖系统及乳腺疾病	8	51	1.25	14	119	1.82	20	170	1.15
胃肠系统疾病	11	168	4.13	27	222	3.39	42	847	5.73
心脏器官疾病	4	15	0.37	11	130	1.99	25	315	2.13
血管与淋巴管类疾病	5	218	5.36	16	322	4.92	18	536	3.63
血液及淋巴系统疾病	4	92	2.26	11	355	5.42	30	2 425	16.41
眼器官疾病	7	53	1.30	24	280	4.28	12	162	1.10
总计	209	4 066	100.00	377	6 548	100.00	564	14 781	100.00

注: #N/A 表示无信号或为 0。

Note: #N/A indicated non-signal or 0.

阿那曲唑>依西美坦, 这提示来曲唑最易诱发肌肉骨骼系统不良反应。近年来, AIs 的肌肉骨骼系统不良反应引起众多学者关注<sup>[13,17]</sup>, 研究发现骨密度的维持部分依赖于雌激素, 而 AIs 通过抑制雄激素向雌激素的转化, 极大地降低了循环中的雌激素水平, 使其易于增加骨丢失和骨折风险。据报道<sup>[18]</sup>, 在 5 年随访时间里接受 AIs 治疗的乳腺癌患者的骨折发生率为 18%~20%, 与没有骨折的患者相比, 因骨折住院的乳腺癌患者的死亡风险更高。因此, 临床医师在开 AIs 处方时必须考虑和评估骨骼并发症的风险, 并包括预防骨质疏松的策略。

在全身性疾病及给药部位各种反应方面, 依西美坦的 ADE 构成比最高, 而阿那曲唑的报告数较多, 主要集中在药物不耐受、疾病进展和炎症等。虽然 AIs 内分泌治疗能使乳腺癌患者临床获益, 但绝大部分会发生原发性或继发性 AIs 耐药。多项临床研究结果显示, 雌激素受体  $\alpha$  基因突变与扩增<sup>[19]</sup>、人表皮生长因子受体 2(HER2)过表达<sup>[20]</sup>、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号转导通路异常<sup>[21]</sup>是 AIs 内分泌治疗耐药的主要机制, 临床可选择 AIs 联合氟维司群、抗 HER2 靶向治疗或 CDK4/6 抑制剂来逆转乳腺癌 AIs 耐药。而 AIs 耐药或治疗效果不佳, 可能会进一步引起疾病进展。另有研究表明<sup>[22]</sup>, 激素水平与炎症细胞因子(白细胞介素-6、白细胞介素-7)呈负相关, AIs 通过降低雌激素水平达到治疗目的, 但炎症细胞因子水平升高, 从而诱导炎症的发生。

在各类检查和血液系统疾病方面, 阿那曲唑的 ADE 无论是报告数还是构成比, 都显著高于依西美坦和来曲唑, 主要集中在中性粒细胞减少症、贫血、白细胞减少症和血小板减少症等, 并且说明书对阿那曲唑血液系统的不良反应记载较少(仅贫血和白细胞减少), 出现较多新信号, 提示临床在使用阿那曲唑过程中要密切监测血常规。在神经系统和精神病方面, 本研究发现在来曲唑的构成比大于依西美坦和阿那曲唑, 由于脑组织存在着丰富的雌激素受体<sup>[23]</sup>, 雌激素水平下降或阻止雌激素与其受体结合会对影响人体情感功能。Martino 等<sup>[24]</sup>发现接受 AIs 治疗 HR 阳性乳腺癌患者与年龄匹配的健康绝经妇女相比, 抑郁和焦虑症状发生率更高, 生活质量较低。Glaus 等<sup>[25]</sup>发现在接受 AIs 治疗的早期和晚期乳腺癌患者中, 低能

量/疲倦和中等程度的烦躁率很高。潮热是乳腺癌内分泌治疗常见的不良反应, 可能与机体雌激素水平下降, 导致雌激素对控制体温、睡眠、情绪和激素释放节律的中枢神经区域雌激素受体的刺激减弱有关。多项大型临床随机试验发现<sup>[26-28]</sup>, AIs 治疗绝经后乳腺癌妇女出现潮热的比例: 来曲唑(47.2%)>依西美坦(42.0%)>阿那曲唑(35.0%)。

本研究采用 FAERS 真实世界下的大数据进行研究, 可以弥补临床试验样本量少和观察时间短等缺陷, 但仍存在一定的局限性。首先, FEARS 数据库报告来源大多为欧美发达国家, 且不可避免发生报告不准确, 甚至少报和漏报的现象, 可能导致研究结果产生偏倚。其次, ROR 和 PRR 灵敏度高, 虽然同时满足 2 种方法的阈值才生成 1 个信号, 但在特定条件下依然会出现假阳性信号。再次, 缺少全部用药人群的信息, 没有分母, 不能计算目标药物 AIs 的 ADE 发生率。最后, 没有考虑患者联合用药可能带来的影响, 此时无法明确区分信号是来自 AIs 还是联合用药的共同作用结果, 但本研究根据首要怀疑对象是 AIs 进行数据挖掘。综上, 本研究的结论是 AIs 与阳性 ADE 具有统计学联系, 但若要在临床中判断 AIs 与目标 ADE 是否具有生物学关联, 仍需要进一步的机制研究。

AIs 作为 HR 阳性绝经后乳腺癌患者的一线治疗方法, 其安全性备受医师和患者关注。本研究基于 FAERS 数据库对 2015 年第 1 季度—2021 年 2 季度 AIs 不良反应报告进行了较为全面的分析, 以期临床合理用药提供参考。本研究得到的结果与其药品说明书较为一致, 如关节痛、骨痛、潮热、脱发、失眠等 ADE 报告数较高; 同时, 本研究也发现了一些新的 ADE 信号, 如依西美坦(口腔黏膜炎和间质性肺疾病), 来曲唑(中性粒细胞减少症和血小板减少症), 阿那曲唑(中性粒细胞减少症和胸腔积液)。临床在使用 AIs 内分泌治疗时, 除关注药品说明书中已提及的 ADE 外, 还应密切关注患者的上述指标, 并在 ADE 发生后及时采取对症干预措施, 降低用药风险, 保障患者用药安全。

## REFERENCES

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].

- CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] SZOSTAKOWSKA M, TRUO119BU0144SKA-STRYJEWSKA A, GRZYBOWSKA E A, et al. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: Molecular mechanisms and future goals[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(3): 489-497.
- [3] 郑飞, 姜达. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(1): 84-88.
- [4] CUZICK J, SESTAK I, BAUM M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1135-1141.
- [5] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: A disproportionality analysis in US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26.
- [6] CHEN Q Y, LI Y M, ZHANG Y. Analytical study of adverse events of alirocumab based on FAERS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(18): 2256-2261.
- [7] HU Y Y, GONG J, ZHANG L F, et al. Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: A real-world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. Int Immunopharmacol, 2020(84): 106601. Doi: 10.1016/j.intimp.2020.106601
- [8] 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.
- [9] CHEN L, WU B H, YAN K. Disproportional method applied in ADR signal mining of bevacizumab[J]. Cent South Pharm(中南药理学), 2018, 16(2): 174-178.
- [10] CHEN G, NING L J, QIN Y, et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 156-162.
- [11] LUO L, ZHANG J Y, CHEN L, et al. Data-mining of adverse drug events signals for tocilizumab based on US FAERS database[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(15): 1874-1879.
- [12] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 781-797.
- [13] SONG Y, XU Y L, LIN Y, et al. Fractures due to aromatase inhibitor therapy for breast cancer: A real-world analysis of FAERS data in the past 15 years[J]. Oncol Res Treat, 2020, 43(3): 96-102.
- [14] WU S K, SONG S T. Clinical side effects of Aromatase Inhibitors for breast cancer[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2006, 3(2): 68-71.
- [15] MAMOUNAS E P, BANDOS H, LEMBERSKY B C, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 88-99.
- [16] TJAN-HEIJNEN V C G, VAN HELLEMOND I E G, PEER P G M, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1502-1511.
- [17] ZHONG S S, LI R, WANG J T, et al. Research progress in aromatase inhibitor-induced arthralgia[J]. Med Recapit(医学综述), 2020, 26(5): 909-914.
- [18] OUCHI Y, NAKATSUKASA K, SAKAGUCHI K, et al. The effect of denosumab in breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors: 36-month results[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(2): 224-229.
- [19] ZHANG K, HONG R X, XU F, et al. Clinical value of circulating ESR1 mutations for patients with metastatic breast cancer: A meta-analysis[J]. Cancer Manag Res, 2018(10): 2573-2580.
- [20] HUOBER J, FASCHING P A, BARSOUM M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial[J]. Breast, 2012, 21(1): 27-33.
- [21] PRESTI D, QUARARINI E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 pathways in endocrine resistant HR+/HER2-metastatic breast cancer: Biological mechanisms and new treatments[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1242. Doi: 10.3390/cancers11091242
- [22] LEE S H, JHUN J, BYUN J K, et al. IL-17 axis accelerates the inflammatory progression of obese mice via TBK1 and IKK pathway[J]. Immunol Lett, 2017(184): 67-75.
- [23] MORSELLI E, SANTOS R S, GAO S, et al. Impact of estrogens and estrogen receptor- $\alpha$  in brain lipid metabolism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(1): E7-E14.
- [24] MARTINO G, CATALANO A, AGOSTINO R M, et al. Quality of life and psychological functioning in postmenopausal women undergoing aromatase inhibitor treatment for early breast cancer[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0230681. Doi: 10.1371/journal.pone.0230681
- [25] GLAUS A, BOEHME C, THÜRLIMANN B, et al. Fatigue and menopausal symptoms in women with breast cancer undergoing hormonal cancer treatment[J]. Ann Oncol, 2006, 17(5): 801-806.
- [26] BAUM M, BUZDAR A, CUZICK J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses[J]. Cancer, 2003, 98(9): 1802-1810.
- [27] COOMBES R C, HALL E, GIBSON L J, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11): 1081-1092.
- [28] GOSS P E, INGLE J N, MARTINO S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(19): 1793-1802.

收稿日期: 2022-03-02

(本文责编: 陈怡心)