基于FAERS数据库的利那洛肽风险信号挖掘Δ

张　科[1*]，李　波[1]，宋　崟[1]，孙　璇[1]，邵　佳[2]，李正翔[1#]（1.天津医科大学总医院药剂科，天津　300052；2.天津市第一中心医院药学部，天津　300192）

中图分类号　R969.3；R975　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）22-2758-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.14

摘　要　目的　挖掘利那洛肽的风险信号，为该药的临床安全使用提供参考。**方法**　使用OpenVigil 2.1数据平台，获取美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2012年8月30日—2021年12月31日的利那洛肽相关不良事件（ADE）报告数据。采用比例失衡法中的报告比值比（ROR）法和比例报告比值（PRR）法进行数据挖掘，利用《国际医学用语词典》（23.1版）中药物不良反应术语集的首选系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对挖掘到的风险信号进行分类和描述。**结果**　共检索到利那洛肽相关ADE报告17 590份，其中严重的ADE报告有5 494份（占31.23%）。共检测到相关风险信号120个。按发生频次排序，前10位的风险信号（以PT表示）依次是腹泻、药物无效、超说明书用药、腹胀、腹痛、给药时间不当、上腹痛、胃肠胀气、产品存储错误、故意误用产品；按信号强度排序，双氢睾酮增加（ROR值为271.258，PRR值为271.131）位列首位，双氢睾酮增加和椎间盘压迫这2个信号均未被药品说明书收录。2种排序方式所得风险信号的SOC以各类检查、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等为主。**结论**　应用利那洛肽时，除药品说明书中提及的不良反应外，临床还须密切关注其药品说明书未提及的安全风险（如双氢睾酮增加和椎间盘压迫），以保证患者的用药安全。

关键词　利那洛肽；美国FDA不良事件报告系统；风险信号；报告比值比法；比例报告比值法

Data mining of risk signals for linaclotide based on FAERS database

ZHANG Ke[1], LI Bo[1], SONG Yin[1], SUN Xuan[1], SHAO Jia[2], LI Zhengxiang[1]（1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the risk signals of linaclotide, so as to provide evidence for clinically safe drug use. **METHODS** OpenVigil 2.1 data platform was used to obtain the adverse drug event (ADE) report data of linaclotide from August 30, 2012 to December 31, 2021 in the database of FDA adverse event reporting system (FAERS). The reporting odds ratio (ROR) and proportional report ratio (PRR) of the proportional imbalance method were used to mine the data of ADE reports. The mined risk signals were statistically classified and described by the preferred system organ class (SOC) and preferred term (PT) stated in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (23.1 edition). **RESULTS** There were 17 590 ADE reports related to linaclotide, including 5 494 reports of severe ADE, accounting for about 31.23%. A total of 120 risk signals were detected. According to the frequency of occurrence, top 10 risk signals (measured by PT) were diarrhea, ineffective drugs, off-label drug use, abdominal distension, abdominal pain, improper administration time, epigastric pain, flatulence, product storage error and intentional misuse of products. According to the signal intensity, the increase of dihydrotestosterone (ROR was 271.258, PRR was 271.131) ranked the first, and two signals such as the increase of dihydrotestosterone and the compression of intervertebral disc were not mentioned in the drug instructions. The SOC of risk signals obtained by two sorting methods mainly included various examinations, gastrointestinal diseases, systemic diseases and various reactions at the administration site. **CONCLUSIONS** In clinical application of linaclotide, in addition to the adverse drug reactions mentioned in the drug instructions, close attention should be paid to safety risks such as increase of dihydrotestosterone and the compression of intervertebral disc, which are not mentioned in the instructions, so as to guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS　linaclotide; FDA adverse event reporting system; risk signal; reporting odds ratio; proportional report ratio

Δ**基金项目** 天津市科技计划项目（No.20JCQNJC01810）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：Zhangke06045114@163.com

\# **通信作者** 主任药师。研究方向：医院药学。电话：022-60363702。E-mail：13820893896@163.com

便秘型肠易激综合征（irritable bowel syndrome with constipation，IBS-C）是一种易发于中老年人的消化道疾病，主要临床症状为便秘，并伴有腹痛、腹胀或腹部不适等症状，严重影响患者的正常工作和生活[1-2]。利那洛

肽是一种多肽类新型肠道促分泌药，可通过激活鸟苷酸环化酶来提高细胞内环磷酸鸟苷的水平，从而促使肠液分泌，起到治疗IBS-C患者便秘的作用；同时，该药可降低内脏高敏感性，并具有缓解腹痛和腹胀的作用[3－4]。与传统通便药物相比，利那洛肽具有作用强、药效稳定、全身不良反应轻等优点[5]。利那洛肽于2012年8月30日经美国FDA批准上市，2019年1月15日在我国获批上市。目前，该药主要被批准用于IBS-C和慢性特发性便秘的临床治疗[6]。虽然利那洛肽在我国上市时间较短，但随着临床应用的日益广泛，该药上市后的不良事件（adverse drug events，ADE）报告也逐渐增多，故有必要对其相关安全信息进行挖掘和分析。本文拟采用特定的信号挖掘方法——报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法对美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）中利那洛肽的ADE报告数据进行信号挖掘和分析，并对挖掘得到的阳性信号进行评价、排序，以期发现新的潜在风险信号，为该药的临床安全使用提供参考。

1　资料与方法

1.1　数据获取与处理

本研究数据来自FAERS数据库，该数据库是公开发布的数据库，每季度更新1次，收集了由不同地区医疗保健专家、制药厂商、患者等自发上报的ADE报告数据[7]。本研究利用OpenVigil 2.1数据平台，以“linaclotide”为主题词系统检索FAERS数据库，收集2012年8月30日－2021年12月31日的ADE报告。剔除重复、非药物或药物名称不确定的ADE报告，收集和统计纳入ADE报告的呈报时间、患者性别和年龄、呈报国家或地区等信息，同时提取目标药物为首要怀疑和次要怀疑的安全数据。使用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（23.1版）中药物不良反应术语集的首选系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred term，PT）对ADE报告进行分类和描述。此外，为减少适应证偏倚（即将处方药物的适应证报告为ADE）的影响，本研究将与利那洛肽适应证相关的PT从分析中删除[8]。

1.2　信号检测

按“1.1”项下方法获得相关数据并处理后，采用比例失衡法中的ROR法和PRR法对ADE报告进行信号检测。2种方法均以四格表法（表1）进行计算，获得相应的ROR值和PRR值（具体计算方式见表2）。当目标ADE出现频次高于整个数据库背景频次的阈值时，则代表出现了1个风险信号；ROR、PRR值的大小则表示目标药物与ADE之间的关联性强弱[9]。本研究按如下标准判定阳性信号：当ADE报告数（a）≥3，ROR的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1或PRR≥2且χ^2≥4时，即生成1个可疑风险信号[10]。

表1　比例失衡法的四格表

药物	目标ADE报告数	其他ADE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和PRR法的计算公式与阈值

检测方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI=e^{\ln ROR\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	a≥3且ROR的95%CI下限＞1
PRR法	$PRR=\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$ $\chi^2=\frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	a≥3且PRR≥2且χ^2≥4

2　结果

2.1　ADE报告构成情况

2012年8月30日－2021年12月31日，FAERS共收到ADE报告11 365 575份。其中，与利那洛肽有关的ADE报告有17 590份，占总报告数的0.15%；其严重事件（例如死亡、危及生命、住院、致残、致畸等）相关报告共5 494份，占31.23%。利那洛肽ADE报告年度分布情况见图1。由图1可见，利那洛肽上市第1年（2012年）的ADE报告仅有2份，而次年就达到1 209份；2013－2015年报告数呈小幅波动，2015－2018年报告数逐年增加，到2018年达到最大值（2 650份）；2018年之后，报告数逐年减少。

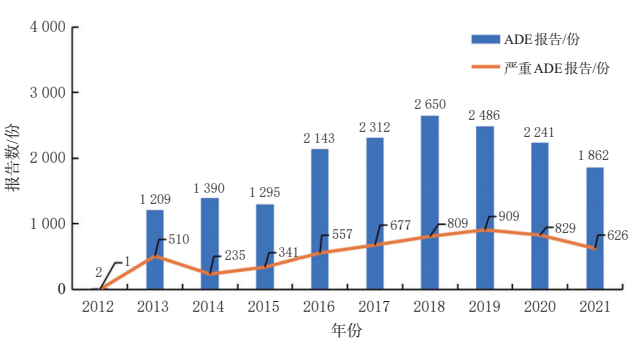


图1　利那洛肽ADE报告年度分布情况

17 590份ADE报告主要来自美国（16 475份，93.66%），其次为日本（386份，2.19%）、加拿大（158份，0.90%），上述国家ADE报告数占总报告数的96.75%；在性别构成上（性别信息缺失除外），男性（12 016例，68.31%）多于女性（4 469例，25.41%）；在8 099份正确登

记年龄信息的ADE报告中，以60岁以上人群居多（4 513份，占55.72%）；呈报人群以患者或非健康专业人士为主（11 805份，67.11%），详见表3。

表3　利那洛肽ADE报告的基本信息

项目	例次	占比/%
呈报国家/地区		
美国	16 475	93.66
日本	386	2.19
加拿大	158	0.90
其他国家/地区	571	3.25
性别		
男性	12 016	68.31
女性	4 469	25.41
缺失性别信息	1 105	6.28
年龄		
17岁以下	215	2.65
18～35岁	574	7.09
36～60岁	2 797	34.54
60岁以上	4 513	55.72
呈报人员		
患者或非健康专业人士	11 805	67.11
医师	1 921	10.92
其他健康专业人员	1 705	9.69
药师	1 103	6.27
律师	82	0.47
其他人员	974	5.54

2.2　信号检测结果

按照“1.2”项下阈值标准，共筛选出a≥3且ROR的95%CI下限＞1，或a≥3且PRR≥2且χ^2≥4的风险信号120个。

利那洛肽发生频次排名前10位的风险信号见表4。由表4可见，PT以腹泻、药物无效、超说明书用药等为主，从频次降序结果中删除与利那洛肽适应证相关的PT——便秘[频次为442，PRR（χ^2）：6.59（2 094.474）；ROR（95%CI）：6.897（6.266，7.593）]；SOC主要包括：胃肠系统疾病和全身性疾病及给药部位各种反应。

表4　利那洛肽发生频次排名前10位的风险信号

PT	SOC	频次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）
腹泻	胃肠系统疾病	2 019	12.405（11.798，13.042）	9.693（15 987.275）
药物无效	全身性疾病及给药部位各种反应	1 944	4.417（4.198，4.647）	3.635（3 946.609）
超说明书用药	全身性疾病及给药部位各种反应	1 404	7.065（6.671，7.482）	6.062（6 062.707）
腹胀	胃肠系统疾病	380	11.443（10.320，12.690）	10.976（3 415.185）
腹痛	胃肠系统疾病	375	4.983（4.492，5.528）	4.807（1 132.317）
给药时间不当	全身性疾病及给药部位各种反应	300	8.315（7.407，9.335）	8.057（1 841.722）
上腹痛	胃肠系统疾病	272	3.818（3.383，4.309）	3.728（543.058）
胃肠胀气	胃肠系统疾病	244	12.663（11.142，14.393）	12.328（2 506.018）
产品存储错误	全身性疾病及给药部位各种反应	232	12.148（10.654，13.850）	11.843（2 272.912）
故意误用产品	全身性疾病及给药部位各种反应	230	6.898（6.048，7.866）	6.738（1 115.702）

利那洛肽信号强度排名前20位的风险信号见表5。由表5可见，其中有18个信号与药品说明书一致，双氢睾酮增加和椎间盘压迫这2个信号未被药品说明书收录；信号共涉及5个系统器官，包括各类检查、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、心脏器官疾病。

表5　利那洛肽信号强度排名前20位的风险信号

PT	SOC	报告数	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）
双氢睾酮增加[a]	各类检查	4	271.258（90.667，811.554）	271.131（658.510）
粪便坚硬	胃肠系统疾病	43	44.848（33.035，60.887）	44.626（1 719.928）
大便困难	胃肠系统疾病	22	42.487（27.735，65.084）	42.379（816.092）
排便不规则	胃肠系统疾病	82	41.296（33.090，51.536）	40.907（3 038.684）
直肠里急后重	胃肠系统疾病	11	36.981（20.269，67.472）	36.934（337.952）
不经常排便	胃肠系统疾病	27	33.957（23.138，49.836）	33.852（803.246）
禁忌药物处方	全身性疾病及给药部位各种反应	6	30.571（13.577，68.833）	30.550（139.274）
胃肠动力障碍	胃肠系统疾病	47	30.378（22.716，40.623）	30.215（1 263.617）
治疗产品效果增强	全身性疾病及给药部位各种反应	8	29.639（14.679，59.845）	29.612（188.316）
异常粪便	胃肠系统疾病	54	23.171（17.681，30.364）	23.030（1 093.103）
拦截的产品分发错误	全身性疾病及给药部位各种反应	8	22.210（11.025，44.740）	22.190（138.536）
肛门失禁	胃肠系统疾病	43	21.185（15.654，28.669）	21.083（787.497）
排便急迫	胃肠系统疾病	26	18.853（12.786，27.798）	18.798（413.412）
胃肠道细菌过度生长	胃肠系统疾病	3	17.498（5.591，54.762）	17.492（31.100）
椎间盘压迫[a]	各类神经系统疾病	6	17.410（7.770，39.013）	17.399（75.836）
胃肠音异常	胃肠系统疾病	22	15.694（10.297，23.919）	15.656（283.301）
体位性心动过速综合征	心脏器官疾病	3	13.230（4.237，41.313）	13.226（22.498）
产品包装数量问题	全身性疾病及给药部位各种反应	39	13.200（9.619，18.114）	13.144（420.555）
胃肠胀气	胃肠系统疾病	244	12.663（11.142，14.393）	12.328（2 506.018）
腹泻	胃肠系统疾病	2 019	12.405（11.798，13.042）	9.693（15 987.275）

a：药品说明书中未收录的不良反应

3　讨论

3.1　利那洛肽ADE报告构成情况分析

随着我国上市新药数量和速度的不断提升，上市后药品的安全风险管理日益重要。2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》提出，建立药物警戒制度对未来新药研发及药品监管具有十分重要的意义[11]。药物警戒制度是上市后安全性监管的关键环节之一，尤其是新药不良反应监测和不良反应报告制度，能够客观、有效地评价药品安全性，为临床药物的安全使用和遴选淘汰提供参考依据[12]。根据利那洛肽ADE报告的年度分布数据可知，该药于2012年8月30日率先在美国上市，上市第1年的ADE报告仅有2份，分析原因可能与其临床应用较少有关；2013－2015年ADE报告数呈小幅波动，2015－2018年报告数则逐年增加，到2018年达到最高值（2 650份），这可能与随着药物上市时间的延长，其临床应用日益广泛，使得ADE报告数迅速增加有关；2018－2021年ADE报告数逐年减少，分析原因可能是随着药物的日益普及，医务人员逐渐了解了相关的安全知识，并加强了患者的用药监护和教育。本研究所纳入的17 590份ADE报告主要来自美国，而其他国家或地区的报告较少，笔者推测可能与该药在各个国家或地区的获批和上市时间、应用普及度不同有关。由于IBS-C在中老年人群中的发病率较高[4]，所以ADE报告涉及的患者以60岁以上人群为主，报告年龄分布结果与实际情况基本吻合。

3.2　利那洛肽风险信号分析

通过综合分析利那洛肽ADE发生频次和信号强度排序结果发现，风险信号主要集中在胃肠系统疾病和全

身性疾病及给药部位各种反应。利那洛肽发生频次排名前10位的ADE中，腹泻位列首位，与其药理学作用特点基本一致[5]。一项来自日本的IBS-C患者长期使用利那洛肽的随机对照研究结果显示，利那洛肽治疗组中约有20%的患者发生腹泻，有5%的患者因腹泻中止治疗，其腹泻症状在中止治疗后数天内减轻；同时该研究还指出，腹泻在老年患者（＞65岁）、高血压或糖尿病患者、同时接受质子泵抑制剂治疗的患者中更为常见[13]。因此，在临床实践中，医师和药师都应提醒患者服用该药期间可能发生腹泻，如果发生持续（超过1周）或重度腹泻，应及时监测电解质水平和大便pH值并考虑停用利那洛肽直至腹泻缓解。此外，对于老年患者、心血管疾病患者、糖尿病患者、有水或电解质紊乱倾向或对此耐受性较差的患者应慎用该药；如果联合使用质子泵抑制剂、泻药或非甾体抗炎药，患者的腹泻风险可能会有所增加。对于重度腹泻或腹泻持续时间较长的儿童患者，可能会发生重度脱水，故6岁以下儿童禁用利那洛肽；由于6岁以下儿童小肠中的鸟苷酸环化醇C表达增加，因此可能比年长儿童和成人患者更易发生腹泻甚至潜在严重结果，故6岁以下儿童禁用利那洛肽[14]。同时，也不建议6～18岁以下儿科患者使用利那洛肽，因为尚未在该年龄段患者中进行相关研究[14]。笔者通过比对药品说明书发现，在利那洛肽信号强度排名前20位的风险信号中，双氢睾酮增加和椎间盘压迫这2个风险信号并未被药品说明书收录，亦未查找到相关报道，临床须予以特别关注。

4　结语

本研究基于FAERS数据库，采用ROR法和PRR法对利那洛肽上市后的ADE报告数据进行了分析，挖掘出双氢睾酮增加和椎间盘压迫这2个药品说明书未提及的风险信号。可见，在应用利那洛肽时，除药品说明书提及的不良反应外，临床还需密切关注药品说明书未提及的双氢睾酮增加和椎间盘压迫等安全风险，以保证患者的用药安全。但本研究也存在一定的局限性：（1）同一份ADE报告中，患者可能同时服用多种药物并出现多种药物不良反应，挖掘得到的风险信号不能排除患者基础疾病、治疗方案以及其他共用药物等因素的影响；（2）ADE报告数据主要来自美国、日本等国家或地区，而我国的相关安全数据有限，本文结果是否适用于我国人群尚有待进一步确定；（3）通过比例失衡法获得的风险信号表示该药物与ADE在统计学上有所关联，但二者是否存在必然因果关系还需大规模的临床研究进行验证。

参考文献

[1] BRENNER D M. Best practices for the management of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation：a round table discussion and review[J]. Am J Gastroenterol，2022，117（4S）：S1.

[2] SAYUK G S，WALDMAN S A，BRENNER D M. Mechanisms of action of current pharmacologic options for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation[J]. Am J Gastroenterol，2022，117（4S）：S6-S13.

[3] 苏琪茗，伊丽娜，吴晓玮，等. 利那洛肽的研究进展及适应证的拓展[J]. 中国中西医结合消化杂志，2022，30（2）：159-162.

[4] 玉燕萍，郑松柏，张闪，等. 利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征的疗效和安全性的meta分析[J]. 胃肠病学，2020，25（9）：534-539.

[5] 程能能. 新型、口服肠上皮细胞鸟苷酸环化酶C激动剂：利那洛肽[J]. 中国临床药学杂志，2019，28（4）：291-295.

[6] 邹多武. 利那洛肽：慢性便秘和便秘型肠易激综合征的新选择[J]. 中华消化杂志，2019，39（4）：286-288.

[7] 黄佳，钟薇，王浩，等. 基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42（1）：49-53.

[8] 吴紫阳，何娜，程吟楚，等. 基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房，2022，33（6）：740-744.

[9] 伏箫燕，陈力，陈成，等. 基于FAERS数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志，2020，40（18）：1957-1961.

[10] BÖHM R，BULIN C，WAETZIG V，et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing：the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol，2021，87（11）：4421-4431.

[11] 张雅娟，陈慧，杨悦. 面向未来的中国药物警戒制度实施的思考[J]. 中国新药杂志，2021，30（22）：2017-2023.

[12] 于玥琳，张云静，缪珂，等. 国内外药品上市后安全性监管体系及监管要求比较[J]. 药物流行病学杂志，2022，31（2）：113-120.

[13] FUKUDO S，MIWA H，NAKAJIMA A，et al. A randomized controlled and long-term linaclotide study of irritable bowel syndrome with constipation patients in Japan[J]. Neurogastroenterol Motil，2018，30（12）：e13444.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 上市药品信息：利那洛肽胶囊[EB/OL].（2021-03-31）[2022-04-25]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=907cd896f18298a2b39b55bfb508f078.

（收稿日期：2022-05-11　修回日期：2022-08-04）

（编辑：张元媛）