基于美国FAERS数据库的阿可替尼ADE信号挖掘与分析Δ

熊　瑞[1*]，雷　静[2]，张世鹏[1]，张　宏[3]，仝永涛[3]，来小丹[1#]（1.中国人民解放军陆军第九五八医院药剂科，重庆 400020；2.陆军特色医学中心药剂科，重庆　400042；3.中国人民解放军陆军第九五六医院药剂科，西藏 林芝 860100）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）05-0595-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.15

摘　要　目的　挖掘和分析阿可替尼的药物不良事件（ADE）信号，为其临床安全应用提供参考。**方法**　通过OpenVigil 2.1平台提取美国FDA不良事件报告系统数据库中2017年11月1日至2023年3月31日与阿可替尼相关的ADE报告，采用报告比值比法与英国药品和健康产品管理局综合标准法对ADE信号进行检测。**结果**　提取到以阿可替尼为首要怀疑药物的报告7 869份，从中检测到142个ADE阳性信号，涉及20个系统器官分类，基本与其药品说明书记载的ADE一致，主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、血液及淋巴系统疾病、各类神经系统疾病和心脏器官疾病等。此外，还发现了一些未在其药品说明书中提及的新的潜在ADE信号，包括心源性猝死、肺毒性、肿瘤溶解综合征、胸腔积液、消化不良、胃食管反流病、骨痛、血压降低、血钠异常等。**结论**　在应用阿可替尼时，除了需要关注其说明书已记载的ADE外，还应评估其包括心源性猝死、肺毒性等可能导致死亡的严重ADE风险，尽可能避免或减少ADE的发生。

关键词　阿可替尼；药物不良事件；数据挖掘；FDA不良事件报告系统；套细胞淋巴瘤

Mining and analysis of acalabrutinib-induced ADE risk signals based on FDA adverse event reporting system

XIONG Rui[1], LEI Jing[2], ZHANG Shipeng[1], ZHANG Hong[3], TONG Yongtao[3], LAI Xiaodan[1] (1. Dept. of Pharmacy, the 958th Hospital of Chinese PLA, Chongqing 400020, China; 2. Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China; 3. Dept. of Pharmacy, the 956th Hospital of Chinese PLA, Xizang Nyingchi 860100, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the clinically safe application of acalabrutinib by mining and analyzing the risk signals of adverse drug events (ADE). **METHODS** The acalabrutinib-induced ADE reports were extracted from the U.S. FDA adverse event reporting system using the OpenVigil 2.1 platform from November 1, 2017 to March 31, 2023. The reporting odds ratio (ROR) method and composite criteria method from the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) were used for detection of ADE signals. **RESULTS** There were 7 869 ADE reports of acalabrutinib as the primary suspect drug and 142 ADE positive signals were detected from them, involving 20 system organ classes, which was generally consistent with the ADE recorded in the drug instruction of acalabrutinib, mainly involving general disorders and administration site conditions, various inspection, blood and lymphatic system disorders, various neurological disorders and cardiac disorders. In addition, this study identified several new potential ADE signals that were not mentioned in the drug instruction, including sudden cardiac death, pulmonary toxicity, tumor lysis syndrome, pleural effusion, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, bone pain, decreased blood pressure, and abnormal blood sodium, etc. **CONCLUSIONS** When using acalabrutinib, in addition to paying attention to the ADE recorded in its instructions, the risk of serious ADE that may lead to death, such as sudden cardiac death and pulmonary toxicity, should also be evaluated to avoid or reduce the occurrence of ADE as much as possible.

KEYWORDS　acalabrutinib; adverse drug event; data mining; FDA adverse event reporting system; mantle cell lymphoma

套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）是一种罕见且无法治愈的非霍奇金淋巴瘤亚型，占所有淋巴瘤的5%～7%，西方国家每年的发病率为1/100 000～2/100 000，亚洲国家的发病率相对较低[1]。MCL患者的中位年龄为60～70岁，约70%的病例为男性[2]。80%以上的MCL患者确诊时已为晚期（Ann Arbor Ⅲ～Ⅳ期），

Δ**基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目（No.CSTB2023NSCQ-MSX0627）；重庆市科卫联合医学科研项目（No.2022MSXM187）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：中药药理学、循证药学。E-mail：rxiong2017@sina.com

＃**通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药事管理学。电话：023-68762086。E-mail：laixiaodan0926@sina.com

且长期存活率较低[3]。根据世界卫生组织2016年的分型，MCL包括经典型MCL和白血病性非淋巴结型MCL[4]。其中，白血病性非淋巴结型MCL患者通常只需密切随访，出现疾病进展或症状时才需治疗；而经典型MCL确诊时通常表现为侵袭性疾病特点，需要立即开始治疗[3-4]。

MCL的主流治疗方式是免疫治疗联合化疗，最初的应答率较高，但几乎所有患者最终都会复发。近年来，随着布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂（Bruton's tyrosine kinase inhibitor，BTKi）的陆续上市，MCL的治疗方案更加丰富，BTKi已成为复发难治性MCL新的治疗策略[1]。伊布替尼是美国FDA于2013年批准的第1个BTKi，然而，其在抑制布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）的同时还可抑制其他具有保守半胱氨酸残基的激酶，如表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、Tec蛋白酪氨酸激酶（Tec protein tyrosine kinase，TEC）和白细胞介素2诱导的T细胞激酶（interleukin 2-inducible T cell kinase，ITK），从而引起腹泻、皮疹、心房颤动、出血风险增加等药物不良事件（adverse drug event，ADE），限制了其临床应用[5]。阿可替尼作为美国FDA批准的第2个BTKi，可与三磷酸腺苷结合口袋中481位的半胱氨酸形成共价键，对BTK形成不可逆的抑制作用，且其相比于伊布替尼具有更强的选择性和更好的耐受性[6]。阿可替尼于2017年10月31日被美国FDA批准上市，用于二线治疗MCL，2019年被批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocyte lymphoma，SLL），可使患者的4年生存率达88%，但其出血、感染和全血细胞减少等ADE时有发生[7]。阿可替尼于2023年3月22日在我国获批上市，目前国内临床应用的经验较少。鉴于此，本研究通过美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库挖掘并分析阿可替尼的ADE风险信号，以期为该药在临床上的安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及处理

本研究以“Acalabrutinib”为药品名称，通过开放药物警戒平台OpenVigil 2.1提取该药在美国FAERS数据库中的ADE报告[8]。由于阿可替尼获批上市的时间为2017年10月31日，故ADE报告提取时间设为2017年11月1日至2023年3月31日，并分别设定过滤条件（性别、年龄、报告国家/地区、报告结局、报告年份）获取相应数据，从不同方面分析ADE报告。将非ADE、重复或非药物导致的ADE报告删除。根据《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（26.0版）中的首选术语（preferred term，PT）和系统器官分类（system organ class，SOC）对ADE报告进行分类和描述，将PT相同的ADE报告合并。此外，为减少适应证偏倚，将与阿可替尼适应证相关的PT排除。

1.2 ADE信号检测

本研究采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法与英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）综合标准法对ADE信号进行检测。基于比例失衡法的四格表分别计算ROR值及其95%置信区间（confidence interval，CI）、比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）值及卡方（χ^2）值，筛选潜在的ADE信号，具体计算方法和阳性信号筛选阈值参考文献[9]执行。ROR和PRR值的大小反映的是药物与ADE之间相关性的强弱，值越大则相关性越强[10]。本研究的数据处理及分析过程均采用Microsoft Excel 2020软件完成。

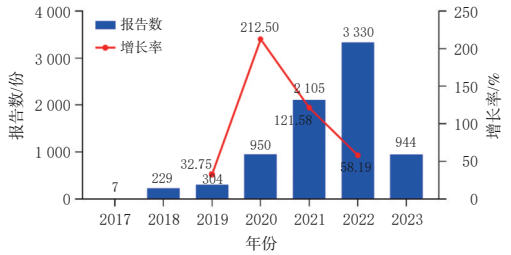
2 结果

2.1 阿可替尼ADE报告的基本信息

本研究共获取5 823 397份ADE报告，其中以阿可替尼为首要怀疑药物的有7 869份，占0.14%。男性报告数占比（50.63%）高于女性（31.85%）；在记录年龄的报告中，65岁以上患者的报告数占比最大（33.37%）。从国家分布来看，美国提交的报告数最多（占76.38%），其次为加拿大（占6.76%），而来自中国的报告仅有8份（占0.10%）。从报告的结局来看，严重ADE报告中导致住院或住院时间延长的报告数最多（占28.19%），其次为死亡（占19.34%）。自阿可替尼2017年被美国FDA批准上市以来，其ADE报告数呈逐年增加的趋势（2023年仅第1季度就提交了944份报告，若按944份/季度计算，2023全年预计可达3 700份以上）。其中，2020年的增长率最大，达到了212.50%，其后增长率逐年下降。结果见表1、图1。

表1 阿可替尼ADE报告的基本信息

项目	分类	报告数/份	占比/%
性别	男	3 984	50.63
	女	2 506	31.85
	不详	1 379	17.52
年龄	<18岁	0	0
	18~45岁	46	0.58
	46~65岁	627	7.97
	>65岁	2 626	33.37
	不详	4 570	58.08
报告国家	美国	6 010	76.38
	加拿大	532	6.76
	英国	299	3.80
	德国	184	2.34
	法国	143	1.82
	日本	29	0.37
	中国	8	0.10
	其他或未知	664	8.44
报告结局	导致住院或住院时间延长	2 218	28.19
	死亡	1 522	19.34
	危及生命	230	2.92
	残疾	121	1.54
	需要干预	26	0.33
	其他	3 752	47.68



注：因2017年和2023年并非全年数据，因此未计算2018年和2023年的增长率。

图1　阿可替尼ADE报告数年份分布及增长率变化

2.2　阿可替尼ADE信号累及的SOC

本研究根据ROR法和MHRA综合标准法从阿可替尼的7 869份ADE报告中检测到142个ADE阳性信号，包含2 909份报告，涉及20个SOC。其中，信号强度较大的SOC包括耳及迷路类疾病、生殖系统及乳腺疾病、各种先天性家族性遗传性疾病、全身性疾病及给药部位各种反应和各类损伤、中毒及操作并发症等；报告数较多的SOC包括全身性疾病及给药部位各种反应（1 005份）、各类检查（416份）、血液及淋巴系统疾病（327份）、各类神经系统疾病（224份）和心脏器官疾病（156份）等；涉及ADE信号数较多的SOC包括各类检查（28个）、血液及淋巴系统疾病（23个）、胃肠系统疾病（13个）、心脏器官疾病（9个）等。生殖系统及乳腺疾病、各种先天性家族性遗传性疾病、代谢及营养类疾病、免疫系统疾病、眼器官疾病未被阿可替尼说明书提及。结果见表2。

2.3　阿可替尼ADE信号的PT层级检测结果

本研究检测到的142个ADE信号中，报告数较多的PT包括死亡（975份）、头痛（194份）、挫伤（82份）、房颤（76份）、出血（64份）等，报告数排名前30的PT累计报告数为2 202份，占比达75.70%（2 202/2 909），详见表3。信号强度较大的PT包括白细胞淤滞综合征、口腔血泡、Richter综合征、血性分泌物、肿瘤溶解综合征等，详见表4。在报告数或信号强度排名前30的PT中，死亡、白细胞计数升高、肿瘤溶解综合征、胸腔积液、消化不良、胃食管反流病、骨痛、脾肿大、血压降低、白细胞淤滞综合

表2　阿可替尼ADE信号累及的SOC及其PT（按ROR值排序）

SOC	PT（报告数/份）	报告数[份（%）]	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）
耳及迷路类疾病	耳部疾病（6）、耳出血（3）	9（0.31）	11.58（6.00，22.31）	11.54（86.17）
生殖系统及乳腺疾病[a]	前列腺肥大（4）	4（0.14）	9.79（3.66，26.18）	9.78（31.37）
各种先天性家族性遗传性疾病[a]	获得性基因突变（3）	3（0.10）	9.75（3.13，30.33）	9.74（23.40）
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡（975）、水肿（11）、肿块（10）、活动减少（5）、心源性猝死（4）	1 005（34.55）	9.32（8.64，10.04）	6.66（5 056.59）
各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤（82）、硬膜下血肿（10）、脊柱骨折（6）、操作后血肿（5）、硬膜下出血（4）	107（3.68）	7.03（5.79，8.53）	6.82（532.47）
代谢及营养类疾病[a]	肿瘤溶解综合征（51）、液体潴留（13）、摄食量减少（9）、电解质失衡（4）	77（2.65）	7.02（5.06，8.81）	6.87（386.51）
心脏器官疾病	房颤（76）、心脏毒性（24）、心律失常（17）、心绞痛（10）、心包积液（9）、室性心动过速（7）、室性期外收缩（6）、房扑（4）、急性冠脉综合征（3）	156（5.36）	5.61（4.77，6.59）	5.38（559.64）
各类检查	白细胞计数升高（59）、血小板计数降低（48）、血红蛋白降低（47）、白细胞计数降低（34）、白细胞计数异常（27）、全血细胞计数异常（18）、血压降低（17）、全血细胞计数减少（17）、血红蛋白异常（14）、尿中带血（14）、实验室检查异常（13）、中性粒细胞计数降低（12）、血小板计数异常（12）、红细胞计数下降（12）、血钠降低（11）、血尿酸升高（7）、心率不规则（7）、国际标准化比率异常（7）、中性粒细胞计数异常（6）、血钾升高（6）、红细胞计数异常（5）、血乳酸脱氢酶升高（4）、血乳酸升高（4）、血钠异常（3）、血免疫球蛋白G降低（3）、血钙升高（3）、淋巴细胞计数异常（3）、红细胞压积异常（3）	416（14.30）	5.21（4.70，5.77）	4.65（1 223.75）
血管与淋巴管类疾病	出血（64）、血肿（14）、内出血（7）、血性分泌物（6）	91（3.13）	5.00（4.06，6.16）	4.89（282.23）
免疫系统疾病[a]	免疫系统紊乱（9）、免疫缺陷（8）	17（0.58）	4.83（3.00，7.79）	4.81（51.25）
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	Richter综合征（14）、皮肤癌（11）、基底细胞癌（5）、黑色素痣（4）、骨髓异常增生综合征（4）、复发癌（4）、肉瘤（3）、霍奇金病（3）	48（1.65）	4.72（3.55，6.28）	4.66（138.26）
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤变色（13）、瘀点（9）、皮肤反应（7）、血疱（5）、皮下出血（4）、皮肤肿块（3）	41（1.41）	4.45（3.27，6.05）	4.40（107.79）
眼器官疾病[a]	眶周肿（4）	4（0.14）	4.41（1.65，11.76）	4.40（10.50）
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症（58）、贫血（53）、血小板减少症（47）、发热性中性粒细胞减少症（25）、全血细胞减少症（24）、脾肿大（17）、白细胞增多症（15）、骨髓功能衰竭（13）、血细胞减少症（9）、免疫性血小板减少症（7）、自身免疫性溶血性贫血（6）、血小板疾病（6）、血毒性（6）、单纯红细胞再生障碍性贫血（6）、再生障碍性贫血（5）、溶血性贫血（5）、青肿趋向增加（5）、白细胞疾病（5）、自发性血肿（3）、巨红细胞性贫血（3）、出血倾向（3）、白细胞淤滞综合征（3）、白细胞过多（3）	327（11.24）	4.40（3.92，4.93）	4.05（767.74）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸腔积液（32）、肺毒性（13）、肺部炎症（13）、肺水肿（11）、劳力性呼吸困难（10）、鼻窦疾病（6）、呼吸急促（5）、肺实变影（3）	93（3.20）	3.90（3.17，4.80）	3.82（194.42）
胃肠系统疾病	消化不良（27）、胃食管反流病（22）、胃肠道毒性（19）、干呕（8）、胃溃疡（7）、口腔疼痛（6）、牙龈出血（5）、胃溃疡出血（3）、口腔黏膜起疱（3）、口腔血泡（3）、口腔出血（3）、口腔病（3）、腹膜后出血（3）	112（3.85）	3.64（3.02，4.40）	3.55（206.59）
肾脏及泌尿系统疾病	尿频（12）、色素尿（8）、尿急（6）、肾出血（4）	30（1.03）	3.55（2.48，5.08）	3.52（54.26）
感染及侵染类疾病	感染（48）、曲霉菌感染（8）、感染性关节炎（4）、进行性多灶性脑白质病（4）、假单胞菌感染（3）、咽炎（4）、乙型肝炎再激活（3）、真菌性肺炎（3）	77（2.65）	3.24（2.59，4.07）	3.19（116.38）
各类神经系统疾病	头痛（194）、味觉障碍（8）、短暂性脑缺血发作（8）、协调功能失常（4）、窦性头痛（4）、嗅觉异常（3）、出血性卒中（3）	224（7.70）	2.71（2.36，3.10）	2.59（223.59）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛（46）、骨痛（19）、肢体肿物（3）	68（2.34）	2.70（2.12，3.43）	2.66（70.84）

a：阿可替尼说明书未提及或所报告ADE未涉及的SOC。

征、血钠异常、白细胞过多、心源性猝死、肺毒性未被阿可替尼说明书提及。

表3　阿可替尼ADE报告数排名前30的PT

序号	PT	报告数[份(%)]	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	死亡[a]	975(33.52)	9.49(8.79,10.23)	6.85(5 085.13)
2	头痛	194(6.67)	2.62(2.26,3.03)	2.52(181.52)
3	挫伤	82(2.82)	7.91(6.35,9.86)	7.73(480.38)
4	房颤	76(2.61)	6.41(5.11,8.06)	6.28(337.73)
5	出血	64(2.20)	4.89(3.82,6.27)	4.81(193.71)
6	白细胞计数升高[a]	59(2.03)	16.73(12.92,21.67)	16.44(848.74)
7	中性粒细胞减少症	58(1.99)	2.96(2.29,3.84)	2.93(73.95)
8	贫血	53(1.82)	2.65(2.02,3.48)	2.62(53.43)
9	肿瘤溶解综合征[a]	51(1.75)	45.20(34.17,59.81)	44.49(2 117.91)
10	血小板计数降低	48(1.65)	3.49(2.62,4.64)	3.45(83.76)
11	感染	48(1.65)	2.69(2.02,3.58)	2.66(50.03)
12	血红蛋白降低	47(1.62)	4.38(3.29,5.85)	4.33(120.64)
13	血小板减少症	47(1.62)	3.82(2.86,5.09)	3.77(96.01)
14	肌痛	46(1.58)	2.49(1.86,3.33)	2.47(40.41)
15	白细胞计数降低	34(1.17)	2.25(1.60,3.16)	2.24(23.32)
16	胸腔积液[a]	32(1.10)	5.08(3.58,7.20)	5.04(103.49)
17	白细胞计数异常	27(0.93)	26.46(18.07,38.75)	26.24(646.67)
18	消化不良[a]	27(0.93)	2.51(1.72,3.67)	2.50(24.32)
19	发热性中性粒细胞减少症	25(0.86)	3.61(2.44,5.36)	3.59(46.78)
20	心脏毒性	24(0.83)	15.29(10.21,22.88)	15.18(315.43)
21	全血细胞减少症	24(0.83)	4.11(2.75,6.15)	4.09(56.00)
22	胃食管反流病[a]	22(0.76)	2.58(1.70,3.93)	2.57(21.18)
23	胃肠道毒性	19(0.65)	33.45(21.22,52.73)	33.26(584.07)
24	骨痛[a]	19(0.65)	2.89(1.84,4.54)	2.88(23.31)
25	全血细胞计数异常	18(0.62)	3.16(1.99,5.02)	3.14(26.32)
26	脾肿大[a]	17(0.58)	11.80(7.32,19.04)	11.74(166.13)
27	全血细胞计数减少	17(0.58)	5.67(3.52,9.13)	5.64(64.78)
28	心律失常	17(0.58)	3.04(1.89,4.90)	3.03(23.15)
29	血压降低[a]	17(0.58)	2.30(1.43,3.71)	2.29(12.43)
30	白细胞增多症	15(0.52)	7.56(4.55,12.56)	7.52(84.57)

a:阿可替尼说明书未提及的ADE。

3　讨论

BTK是B细胞受体(B-cell receptor,BCR)信号通路的上游组分,也是B细胞恶性肿瘤的关键靶点。BTKi通过抑制BCR信号通路抑制恶性B细胞的增殖,已成为临床治疗MCL和CLL的重要靶向药物。阿可替尼作为第2代BTKi,较第1代BTKi伊布替尼具有更好的耐受性,对CLL的总缓解率可达95.80%(95%CI为78.90%～99.90%),患者24个月的估计无进展生存率可达91.50%(95%CI为70.00%～97.80%)[6]。尽管阿可替尼对BTK的选择性更高,但前期的临床研究表明其不良反应仍时有发生,包括头痛、出血、感染、肌痛等[6]。因此,进一步挖掘与分析阿可替尼的ADE风险信号对于其安全应用具有重要意义。

虽然前期已有2项关于阿可替尼ADE信号挖掘与分析的研究,但纳入的报告截止时间均为2021年9月30日,报告数分别为2 056份和3 155份,检测到的ADE信号分别为79个和73个[11－12]。随着阿可替尼临床应用的增多,其ADE报告数也大幅增加,因此在更加广泛使用的情况下对其ADE信号进行挖掘和分析能够帮助临床更加全面地了解其安全性。从本研究提取到的7 869份ADE报告的组成来看,男性的报告数多于女性,这可能与MCL患者的性别不均衡有关。有58.08%的报告未明确记录患者年龄;而在记录年龄的报告中,65岁以上患者的占比最大,这可能与MCL的患病年龄分布有关[2]。来自美国的报告最多,随后为加拿大、英国、德国、法国等欧美国家,而来自亚洲国家的报告较少,这可能是因为阿可替尼在北美和欧洲率先上市,使用人群更多,并且西方国家的MCL患病率更高。从年份分布来看,阿可替尼的ADE报告数逐年增加,2021年超过2 000份,2022年超过3 000份,2023年仅第1季度的报告数就有944份,预计2023年全年报告总数会超过2022年,这可能与阿可替尼的应用范围快速扩大有关,其安全性需要临床更加重视。但近两年ADE报告数的增幅在减小,这可能与阿可替尼临床应用经验的积累有关。

本研究从阿可替尼的7 869份ADE报告中共检测到142个ADE信号,涉及20个SOC,其中15个SOC已在其药品说明书中提及,而生殖系统及乳腺疾病、各种先天

表4　阿可替尼ADE信号强度排名前30的PT(按ROR值排序)

序号	PT	报告数[份(%)]	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	白细胞淤滞综合征[a]	3(0.10)	179.55(54.86,587.61)	179.38(485.20)
2	口腔血泡	3(0.10)	97.65(30.56,311.97)	97.56(272.37)
3	Richter综合征	14(0.48)	93.09(54.36,159.41)	92.68(1 209.26)
4	血性分泌物	6(0.21)	47.82(21.25,107.62)	47.73(267.64)
5	肿瘤溶解综合征[a]	51(1.75)	45.20(34.17,59.81)	44.49(2 117.91)
6	胃肠道毒性	19(0.65)	33.45(21.22,52.73)	33.26(584.07)
7	操作后血肿	5(0.17)	31.47(12.99,76.21)	31.42(144.80)
8	白细胞计数异常	27(0.93)	26.46(18.07,38.75)	26.24(646.67)
9	自发性血肿	3(0.10)	26.38(8.44,82.49)	26.35(72.15)
10	血钠异常[a]	3(0.10)	25.65(8.20,80.19)	25.63(70.03)
11	红细胞计数异常	5(0.17)	24.43(10.10,59.07)	24.39(110.70)
12	单纯红细胞再生障碍性贫血	6(0.21)	20.86(9.32,46.69)	20.83(112.00)
13	国际标准化比率异常	7(0.24)	19.73(9.36,41.59)	19.69(122.89)
14	肉瘤	3(0.10)	19.06(6.11,59.48)	19.04(50.77)
15	淋巴细胞计数异常	3(0.10)	18.55(5.95,57.88)	18.54(49.28)
16	白细胞过多[a]	3(0.10)	17.61(5.65,54.94)	17.60(46.52)
17	血红蛋白异常	14(0.48)	17.05(10.06,28.90)	16.98(208.73)
18	肾出血	4(0.14)	17.03(6.36,45.60)	17.01(59.71)
19	红细胞压积异常	3(0.10)	16.81(5.39,52.43)	16.80(44.18)
20	白细胞计数升高	59(2.03)	16.73(12.92,21.67)	16.44(848.74)
21	心源性猝死[a]	4(0.14)	16.17(6.04,43.30)	16.15(56.37)
22	中性粒细胞计数异常	6(0.21)	16.05(7.18,35.89)	16.03(83.81)
23	血疱	5(0.17)	15.63(6.48,37.71)	15.60(67.77)
24	心脏毒性	24(0.83)	15.29(10.21,22.88)	15.18(315.43)
25	血小板疾病	6(0.21)	15.14(6.77,33.83)	15.11(78.43)
26	白细胞疾病	5(0.17)	13.37(5.55,32.26)	13.35(56.74)
27	腹膜后出血	3(0.10)	13.35(4.28,41.57)	13.34(33.99)
28	肺毒性[a]	13(0.45)	13.08(7.57,22.60)	13.03(143.45)
29	耳出血	3(0.10)	12.97(4.17,40.41)	12.96(32.89)
30	血小板计数异常	12(0.41)	12.59(7.13,22.24)	12.55(126.68)

a:阿可替尼说明书未提及的ADE。

性家族性遗传性疾病、代谢及营养类疾病、免疫系统疾病、眼器官疾病未被其药品说明书记录。各种先天性家族性遗传性疾病中的获得性基因突变未被阿可替尼说明书提及，但其说明书中记录了动物实验中该药可减缓胎儿生长的结果；由于目前尚无临床妊娠期用药数据，因此孕妇在使用阿可替尼前应当充分评估用药风险。生殖系统及乳腺疾病中的前列腺肥大，眼器官疾病中的眶周肿，代谢及营养类疾病中的液体潴留、电解质失衡均未被阿可替尼说明书和文献提及，提示这可能是其潜在的ADE信号。免疫系统疾病中的免疫系统紊乱和免疫缺陷也未被阿可替尼说明书提及，但CLL患者在无症状的观察期也存在免疫功能紊乱，这2个PT是否为该药的潜在ADE信号尚需进一步确认[13]。

在报告数最多和信号强度最大的前30个PT中，血细胞和血小板减少、凝血功能异常、各类出血及血肿、房颤及心律失常等心脏毒性、感染、头痛、挫伤等ADE信号与阿可替尼说明书中记录的ADE一致，这说明本研究的结果比较可靠。本研究检测到的ADE信号中，死亡、白细胞计数升高、肿瘤溶解综合征、胸腔积液、消化不良、胃食管反流病、骨痛、脾肿大、血压降低、白细胞淤滞综合征、血钠异常、心源性猝死、白细胞过多、肺毒性均未被其药品说明书提及，其中死亡是本研究检测到的报告数最多的PT，这可能与MCL或CLL的进展有关；但也有研究报道了1名接受阿可替尼治疗的CLL患者在第5天因乙型肝炎再激活出现肝衰竭而死亡，还有患者在研究期间死于肺部感染引起的败血症和房颤导致的心力衰竭[6,13]。由于MCL或CLL/SLL本身可能存在白细胞计数升高和脾肿大的症状，并且CLL患者中有极少部分也会出现白细胞淤滞综合征，因此这几个信号究竟是阿可替尼的ADE信号还是疾病引起的并发症还需进一步确认[14－15]。之前有研究发现，导致阿可替尼中途停药的主要原因是第二原发恶性肿瘤（包括血管肉瘤、多形性胶质母细胞瘤、小细胞肺癌和前列腺癌）和感染（败血症和尿路感染），最常见的ADE包括腹泻、头痛、上呼吸道感染、挫伤、肌痛、关节痛、斑丘疹、体重增加、恶心、咳嗽、呕吐、高血压和鼻窦炎，这些ADE的级别多数为2级及以下；严重ADE包括血小板和中性粒细胞减少、肿瘤溶解综合征、贫血、出血、房颤、肺炎、流感、胰腺炎、发热、鼻窦炎[6,13,16]。虽然阿可替尼说明书的警告部分指出了其具有罹患感染和第二原发恶性肿瘤（包括皮肤癌和其他癌症）的风险，然而有研究指出MCL和CLL患者本身对感染和第二原发恶性肿瘤（黑色素瘤、甲状腺癌、非上皮性皮肤癌、CLL/SLL和其他血液恶性肿瘤）的易感性较高，因此在阿可替尼应用期间出现的感染和第二原发恶性肿瘤究竟是由药物导致的还是疾病进展导致的尚需进一步研究[1,13]。阿可替尼说明书和相关文献已经指出该药存在腹泻、腹痛、呕吐和便秘等胃肠道反应，但本研究检测到的消化不良和胃食管反流病尚未被其药品说明书提及，提示这可能是其新的潜在ADE信号。同样，虽然阿可替尼说明书和相关文献已经指出患者在应用该药期间可能出现肌肉痛和关节痛，然而骨痛尚未被其药品说明书提及，胸腔积液、血压降低、血钠异常、肺毒性也未被提及，因此这些PT也均可能是阿可替尼潜在的ADE信号。此外，心源性猝死可能与房颤或房扑有关，文献也报道了房颤引起心力衰竭而导致患者死亡的病例[13]，因此需要临床医生高度关注。

综上所述，本研究分析了美国FAERS数据库中与阿可替尼有关的ADE报告，共检测到了142个ADE信号，其中头痛、出血、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等ADE基本与其药品说明书一致；另外也发现了一些新的潜在ADE信号，包括心源性猝死、肺毒性等可能导致死亡的严重ADE，还包括肿瘤溶解综合征、胸腔积液、消化不良、胃食管反流病、骨痛、血压降低、血钠异常等ADE。因此，在应用阿可替尼期间，除了需要关注该药说明书已记录的ADE外，还应评估上述ADE风险，尽可能避免或减少ADE的发生。

本研究也存在一些局限性或不足：（1）本研究作为一项描述性研究，只能说明药物与所挖掘到的ADE信号之间存在统计学关联而无法确认因果关系，因此所得结果可能存在偏倚；（2）本研究收集的ADE报告主要来自美国，其他国家尤其是亚洲国家的数据十分稀少，并且ADE报告质量参差不齐，这可能对本研究的结果造成一定影响；（3）由于篇幅有限，本研究未能对所有ADE阳性信号进行分析，仅分析了报告数较多和信号强度较大的ADE，而报告数或信号强度排在30位以后的ADE同样值得临床关注。尽管如此，本研究在阿可替尼在我国上市之初、临床应用经验十分有限的情况下，仍可为临床安全用药提供参考依据。

参考文献

[1] JAIN P, WANG M. Mantle cell lymphoma：2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(6)：710-725.

[2] ARMITAGE J O, LONGO D L. Mantle-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(26)：2495-2506.

[3] SILKENSTEDT E, DREYLING M. Mantle cell lymphoma-advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches[J]. Hematol Oncol, 2021, 39(Suppl 1)：31-38.

[4] MADDOCKS K. Update on mantle cell lymphoma[J].

Blood，2018，132(16)：1647-1656.

[5] DONG R，YAN Y Y，ZENG X K，et al. Ibrutinib-associated cardiotoxicity：from the pharmaceutical to the clinical[J]. Drug Des Devel Ther，2022，16：3225-3239.

[6] SUN C，NIERMAN P，KENDALL E K，et al. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib[J]. Blood，2020，136(1)：93-105.

[7] SHADMAN M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia：a review[J]. JAMA，2023，329(11)：918-932.

[8] 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.

[9] 黄玲，王凤玲，陈力，等. 基于美国FAERS数据库的利培酮不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房，2023，34(3)：350-354.
HUANG L，WANG F L，CHEN L，et al. Mining and analysis of risperidone adverse event signals based on FAERS database[J]. China Pharm，2023，34(3)：350-354.

[10] 雷静，刘耀，熊瑞，等. 基于FAERS数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号[J]. 现代药物与临床，2024，39(1)：224-230.
LEI J，LIU Y，XIONG R，et al. Mining of adverse drug event risk signals of olmesartan based on FAERS database [J]. Drugs Clin，2024，39(1)：224-230.

[11] 梁翠绿，张吟，陈琪莹. 基于FAERS数据库的阿卡替尼不良反应事件信号挖掘[J]. 肿瘤防治研究，2022，49(11)：1168-1174.
LIANG C L ZHANG Y，CHEN Q Y. Data mining for adverse events signals of acalabrutinib based on FAERS database[J]. Cancer Res Prev Treat，2022，49(11)：1168-1174.

[12] 薛淑一，尹桂森，崔晓，等. 基于OpenFDA对3种BTK抑制剂的不良事件信号分析[J]. 中国现代应用药学，2023，9(12)：1630-1636.
XUE S Y，YIN G S，CUI X，et al. Adverse event signal analysis of three BTK inhibitors based on OpenFDA[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2023，9(12)：1630-1636.

[13] BYRD J C，WOYACH J A，FURMAN R R，et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood，2021，137(24)：3327-3338.

[14] HALLEK M，SHANAFELT T D，EICHHORST B. Chronic lymphocytic leukaemia[J]. Lancet，2018，391(10129)：1524-1537.

[15] SINGH N，SINGH LUBANA S，DABROWSKI L，et al. Leukostasis in chronic lymphocytic leukemia[J]. Am J Case Rep，2020，21：e924798.

[16] CRAMER P，FÜRSTENAU M，ROBRECHT S，et al. Obinutuzumab，acalabrutinib，and venetoclax，after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia（CLL2-BAAG）：a multicentre，open-label，phase 2 trial[J]. Lancet Haematol，2022，9(10)：e745-e755.

（收稿日期：2023-08-17　修回日期：2024-02-22）
（编辑：胡晓霖）