伊立替康在成人和儿童中的ADE信号差异分析Δ

李　芳[1*]，杜小焕[1]，尚　翔[2]，王文娟[1]，周　密[1]，朱增燕[1#]（1.苏州大学附属儿童医院药剂科，江苏 苏州 215002；2.苏州市广济医院药剂科，江苏 苏州　215003）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）11-1369-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.15

摘　要　目的　挖掘和分析伊立替康上市后在成人和儿童群体中的药物不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　提取美国FDA不良事件报告系统数据库中2004年第1季度至2023年第1季度的伊立替康ADE报告，采用报告比值比法和比例报告比值比法挖掘该药的风险信号，分别对患者年龄＜18岁（儿童）和≥18岁（成人）的ADE报告及信号进行统计分析。**结果**　共挖掘到8 013份以伊立替康为首要怀疑药物的ADE报告，其中成人与儿童ADE报告分别有7 656、357份，分别挖掘出518、75个ADE信号，主要累及胃肠系统疾病、血液及淋巴系统疾病和全身性疾病及给药部位各种反应等系统器官分类。信号频度排前20位的ADE信号在伊立替康的药品说明书中大部分有记载；周围神经病、口腔黏膜炎、肺栓塞、表皮痣综合征、生殖毒性等是成人中新的ADE信号，而高血压、进展性肿瘤、肿瘤溶解综合征、栓塞等是儿童中新的ADE信号。**结论**　临床应用伊立替康时应警惕说明书未提及的上述新的可疑高风险信号。

关键词　伊立替康；药物不良事件；FAERS数据库；风险信号；儿童

Difference analysis of ADE signal for irinotecan in adults and children

LI Fang[1], DU Xiaohuan[1], SHANG Xiang[2], WANG Wenjuan[1], ZHOU Mi[1], ZHU Zengyan[1] (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215002, China; 2. Dept. of Pharmacy, Suzhou Guangji Hospital, Jiangsu Suzhou 215003, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine and analyze the post-marketing adverse drug event (ADE) signals of irinotecan in adults and children populations, and to provide a reference for clinical safe medication. **METHODS** ADE reports of irinotecan from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2023 in the US FDA adverse event reporting system database were extracted and the risk signals of irinotecan were detected through the reporting odds ratio and proportional reporting ratio. Statistical analysis was performed for ADE reports and signals of patients aged＜18 years (children) and ≥18 years (adults). **RESULTS** A total of 8 013 ADE reports with irinotecan as the primary suspect drug were identified, including 7 656 and 357 ADE reports in adults and children, respectively. A total of 518 and 75 ADE signals were detected in the adults and children, and the mainly involved systems and organs including gastrointestinal disorders, blood and lymphatic system disorders, systemic disorders and various reactions at the administration site, etc. Most of the top 20 ADE signals in terms of frequency were documented in the drug instructions of irinotecan. New ADE signals in adults included peripheral neuropathy, oral mucosal inflammation, pulmonary embolism, epidermal nevus syndrome and reproductive toxicity, while hypertension, progressive neoplasms, tumor lysis syndromes, and embolism were new ADE signals in children. **CONCLUSIONS** The above new suspected high-risk signals not mentioned in the instructions should raise a high level of alertness in clinical practice of irinotecan.

KEYWORDS　irinotecan; drug adverse events; FAERS database; risk signals; children

伊立替康（irinotecan，IRI）是一种半合成水溶性喜树碱类衍生物，通过特异性地作用于拓扑异构酶Ⅰ，可抑制肿瘤细胞复制和转录过程（主要作用于细胞周期的S期和G_2期），是一种有效的、经典的抗肿瘤药物。2000年，美国FDA批准IRI用于晚期转移性结直肠癌的一线治疗[1]。2022年4月，盐酸IRI脂质体注射液在我国获批上市，与5-氟尿嘧啶（5-FU）和亚叶酸（leucovorin，LV）联合用于吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者的治疗[2]。IRI需要转化为活性代谢产物SN-38才能发挥作用，然而SN-38的细胞毒作用是IRI的100～1 000倍，IRI的主要药物不良事件（adverse drug event，ADE）也是由SN-38所导致[3]。随着IRI在临床的广泛使用，其导致的严重胃肠道、皮肤及血液系统等ADE被广泛关注和报道[4－5]。

因儿童身体发育未完全、代谢和循环系统未完善，药物在其体内的处置过程及可能导致的ADE与成人存在一定的差异。然而，由于上市前临床试验具有严格的试验设计和纳排标准导致研究人群受限（很少包括儿童患者），使得药品说明书中的常见不良反应可能不能反映药物在真实世界的应用情况，尤其是在儿童群体中的

Δ**基金项目**　苏州市科技计划项目（No.SLJ2021015）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：sudalifang@126.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：医院药学。E-mail：zhuzengyan7676@suda.edu.cn

应用情况。IRI上市后，其成人群体的ADE报告数量较大，为避免因ADE信号挖掘规则而遗漏儿童群体的可疑高风险ADE信号，全面、系统地研究和区分IRI在成人和儿童群体中可能导致的ADE十分必要。

美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库是一个于2004年建立的公开、自愿呈报的药物警戒数据库，收录了所有FDA批准药物上市后的安全性监测数据，可用于挖掘药物上市后的潜在ADE，是监测药品不良反应的重要数据来源。本文基于FAERS数据库对IRI的ADE信号进行挖掘，并对该药在成人和儿童群体中的ADE进行差异性分析，以期为临床药物管理和合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的数据来自FAERS数据库中的ADE报告。以药品通用名“伊立替康”“irinotecan”为检索词，搜索FAERS数据库中首要怀疑药物为伊立替康的ADE报告。由于伊立替康最初于1994年在日本上市，故本研究检索时限为FAERS数据库建库（2004年第1季度）至2023年第1季度。

1.2 数据清洗和处理

根据FDA推荐的去除重复报告的方法[6]，对数据进行清洗和去重。按《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）对去重后报告中的ADE信号进行分类和描述；再以患者年龄＜18岁（儿童）和≥18岁（成人）为标准，对成人和儿童ADE报告分别进行统计分析。

1.3 信号挖掘

本研究采用国内外常用的挖掘ADE信号的比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）法进行数据挖掘。2种分析方法均基于四格表[7]，当ROR法和PRR法的95%置信区间下限＞1且报告数≥3时，则提示生成1个风险信号。所有数据通过SAS 9.4和Microsoft Excel 2016软件完成分析。

2 结果

2.1 伊立替康ADE报告的基本情况及人口学特征

提取FAERS数据库中2004年第1季度至2023年第1季度（共77个季度）的ADE报告，删除重复报告后，检索到以IRI为首要怀疑药物的ADE报告共8 013份，其中成人与儿童分别有7 656、357份。成人ADE报告最多的年份是2019年（974份，占12.72%），而儿童ADE报告最多的年份是2018年（69份，占19.33%）。IRI的ADE大都发生在用药后0～30 d，该期间成人和儿童发生的ADE占比分别为15.41%和32.22%。目前IRI的临床使用剂型主要为注射剂和脂质体，其ADE报告以注射剂为主，分别占成人和儿童ADE报告的92.66%和96.08%，脂质体仅分别占成人和儿童ADE报告的7.34%和3.92%。IRI的ADE报告基本信息详见表1。

表1 IRI的ADE报告基本信息

项目	成人（n=7 656）		儿童（n=357）	
	项目分类	报告数/份（%）	项目分类	报告数/份（%）
性别	女	3 053（39.88）	女	162（45.38）
	男	4 356（56.90）	男	181（50.70）
	不详	247（3.23）	不详	14（3.92）
年龄	18～＜45岁	737（9.63）	＜18岁	357（100）
	45～＜65岁	3 481（45.47）	－	－
	65～＜75岁	2 469（32.25）	－	－
	≥75岁	969（12.66）	－	－
报告国家（前5位）	美国	978（12.77）	美国	151（42.30）
	意大利	820（10.71）	西班牙	39（10.92）
	法国	704（9.20）	荷兰	22（6.16）
	日本	661（8.63）	加拿大	20（5.60）
	德国	456（5.96）	英国	19（5.32）
ADE转归情况[a]	住院	3 441（44.95）	住院	115（32.21）
	危及生命	581（7.59）	危及生命	30（8.40）
	残疾	120（1.57）	残疾	0（0）
	死亡	1 364（17.82）	死亡	60（16.81）
	其他严重的重要医疗事件	4 097（53.51）	其他严重的重要医疗事件	230（64.43）

a：同一份报告可能包含多种ADE转归情况。

2.2 ADE信号分析

2.2.1 IRI的ADE累及SOC

经ROR和PRR法筛选后发现，IRI导致成人与儿童相关ADE的PT数分别为17 779、721个，分别累及24、14个SOC。按照报告数排序，成人和儿童中排前3位的均是胃肠系统疾病、血液及淋巴系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应（图1）。按照ADE风险信号数排序，排前3位的重点SOC中，成人为胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病、各类检查（图2），其主要ADE信号包括腹泻、脓毒症和血红蛋白降低；儿童中风险信号数最多的SOC是血液及淋巴系统疾病，其次是良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状），胃肠系统疾病和感染及侵染类疾病并列第3位，其主要ADE信号包括中性粒细胞减少症、恶性肿瘤进展、腹泻和感染，与IRI说明书基本一致。

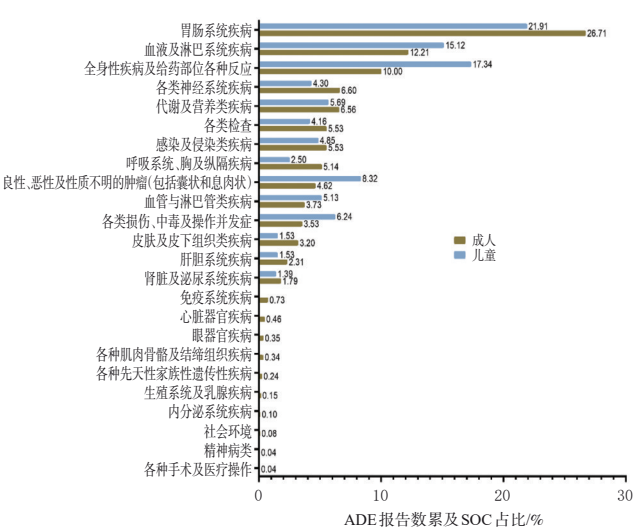
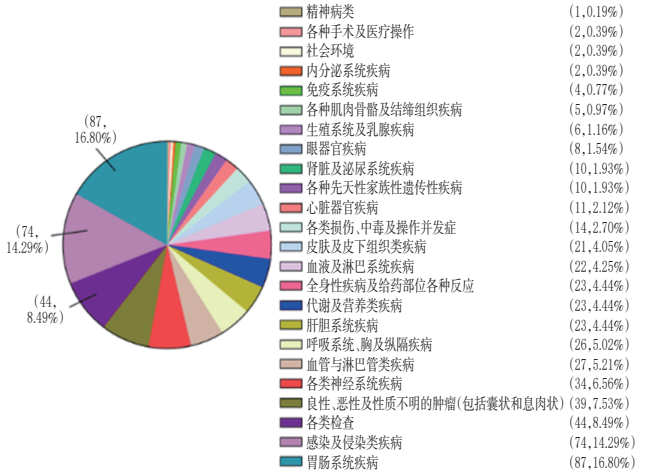
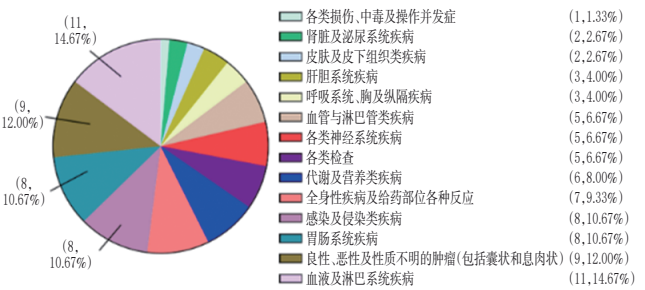


图1 IRI在成人和儿童群体中的相关ADE报告数累及SOC占比



A. 成人(n=518)



B. 儿童(n=75)

注：括号中的数据分别表示风险信号数(个)及其占比(%)。

图2　IRI在成人和儿童群体中相关ADE风险信号数累及SOC及占比

2.2.2　IRI的ADE发生频率

IRI在成人和儿童患者中ADE报告数排前20位的PT分别见表2、表3。其中，超说明书使用、疾病进展、脱水和进展性肿瘤是成人和儿童群体中均未在IRI说明书中出现的ADE。周围神经病、口腔黏膜炎和肺栓塞是成人中特有的新的ADE；高血压、恶性肿瘤进展和肿瘤溶解综合征是儿童群体中特有的新的ADE。

2.2.3　IRI的ADE信号强度

经ROR和PRR法信号筛选和删除与药物无关以及受原发疾病影响的ADE后，成人和儿童中分别得到了518和75个风险信号。成人和儿童中ADE信号强度排前20位的PT分别见表4、表5。其中，表皮痣综合征是成人中新发现的异常高风险信号，累及各种先天性家族性遗传性疾病这一SOC，但相关ADE报告仅有4份。此外，生殖毒性、低铁蛋白血症、肢端型脱皮综合征、大血管错位、血管通路部位肿胀、右心室射血分数降低、脾动脉血栓症、黏膜感觉异常和出血性口腔黏膜炎也是在成人中新发现的高风险信号，累及生殖系统及乳腺疾病，代谢及营养类疾病，各种先天性家族性遗传性疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，各类检查，血液及淋巴系统疾病，各类神经系统疾病，胃肠系统疾病等SOC。在儿童中挖掘到的新的高风险信号排前3位的分别是神经压迫、黏膜毒性和尿白细胞阳性，分别累及各类神经系统

表2　成人中IRI的ADE报告数排前20位的PT

PT	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	SOC
腹泻	1 330	4.69(4.44,4.96)	4.51(4.28,4.75)	胃肠系统疾病
恶心	720	1.91(1.78,2.06)	1.89(1.76,2.03)	胃肠系统疾病
中性粒细胞减少症	657	10.92(10.10,11.80)	10.68(9.90,11.53)	血液及淋巴系统疾病
呕吐	620	2.85(2.63,3.08)	2.80(2.59,3.03)	胃肠系统疾病
超说明书使用[a]	437	1.58(1.44,1.74)	1.57(1.43,1.72)	各类损伤、中毒及操作并发症
乏力	361	1.89(1.70,2.10)	1.88(1.69,2.08)	全身性疾病及给药部位各种反应
发热	360	2.07(1.87,2.30)	2.06(1.86,2.28)	全身性疾病及给药部位各种反应
食欲减退	352	2.98(2.68,3.31)	2.95(2.66,3.28)	代谢及营养类疾病
疾病进展[a]	345	7.09(6.37,7.89)	7.01(6.31,7.79)	全身性疾病及给药部位各种反应
腹痛	325	2.79(2.50,3.12)	2.77(2.49,3.09)	胃肠系统疾病
血小板减少症	293	5.40(4.82,6.07)	5.36(4.78,6.01)	血液及淋巴系统疾病
周围神经病[a]	280	7.10(6.31,7.99)	7.04(6.26,7.91)	各类神经系统疾病
贫血	274	2.68(2.38,3.02)	2.67(2.37,3.00)	血液及淋巴系统疾病
全身状况恶化	265	5.11(4.53,5.77)	5.07(4.50,5.72)	全身性疾病及给药部位各种反应
发热性中性粒细胞减少症	259	8.90(7.87,10.06)	8.83(7.81,9.97)	血液及淋巴系统疾病
脱水[a]	250	3.53(3.12,4.00)	3.51(3.10,3.97)	代谢及营养类疾病
白细胞减少症	248	9.99(8.81,11.33)	9.91(8.75,11.23)	血液及淋巴系统疾病
口腔黏膜炎[a]	206	7.56(6.59,8.68)	7.52(6.56,8.62)	胃肠系统疾病
进展性肿瘤[a]	198	10.46(9.09,12.04)	10.39(9.04,11.95)	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)
肺栓塞[a]	192	3.72(3.23,4.29)	3.70(3.21,4.26)	呼吸系统、胸及纵隔疾病

a：IRI说明书未提及的ADE。

表3　儿童中IRI的ADE报告数排前20位的PT

PT	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	SOC
腹泻	53	7.58(5.75,9.98)	7.30(5.60,9.50)	胃肠系统疾病
呕吐	45	2.98(2.21,4.02)	2.91(2.18,3.88)	胃肠系统疾病
超说明书使用[a]	45	1.70(1.26,2.29)	1.68(1.26,2.23)	各类损伤、中毒及操作并发症
治疗产品效果不全	44	40.07(29.54,54.34)	38.69(28.83,51.92)	全身性疾病及给药部位各种反应
发热	31	2.16(1.51,3.08)	2.13(1.50,3.02)	全身性疾病及给药部位各种反应
中性粒细胞减少症	28	8.55(5.87,12.45)	8.38(5.80,12.10)	血液及淋巴系统疾病
疾病进展[a]	24	17.07(11.37,25.63)	16.76(11.25,24.97)	全身性疾病及给药部位各种反应
恶心	23	2.67(1.77,4.03)	2.64(1.76,3.96)	胃肠系统疾病
高血压[a]	23	7.92(5.24,11.97)	7.79(5.19,11.69)	血管与淋巴管类疾病
骨髓功能衰竭	19	20.48(12.98,32.31)	20.18(12.87,31.63)	血液及淋巴系统疾病
恶性肿瘤进展[a]	17	26.47(16.33,42.91)	26.13(16.22,42.07)	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)
腹痛	16	2.59(1.58,4.25)	2.57(1.58,4.19)	胃肠系统疾病
进展性肿瘤[a]	16	44.19(26.79,72.88)	43.63(26.62,71.52)	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)
血小板减少症	14	5.54(3.27,9.38)	5.48(3.25,9.24)	血液及淋巴系统疾病
脱水[a]	13	5.82(3.37,10.07)	5.77(3.36,9.93)	代谢及营养类疾病
发热性中性粒细胞减少症	11	3.19(1.76,5.78)	3.17(1.76,5.72)	血液及淋巴系统疾病
便秘	11	4.41(2.29,8.51)	4.39(2.29,8.43)	胃肠系统疾病
难受	9	1.93(1.00,3.73)	1.93(1.00,3.70)	全身性疾病及给药部位各种反应
血红蛋白降低	9	6.08(3.15,11.74)	6.05(3.15,11.61)	各类检查
肿瘤溶解综合征[a]	9	35.54(18.30,69.00)	35.29(18.26,68.20)	代谢及营养类疾病

a：IRI说明书未提及的ADE。

疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查等SOC。此外，肿瘤溶解综合征、栓塞、2型糖尿病、肾盂肾炎和急性呼吸衰竭也是在儿童中新挖掘到的值得临床注意的高风险信号，主要累及代谢及营养类疾病，血管与淋巴管类疾病，感染及侵染类疾病，呼吸系统、胸及纵隔疾病等SOC。本研究挖掘到的ADE信号强度排前20位的PT大部分未在IRI说明书中提及。

表4　成人中IRI的ADE信号强度排前20位的PT

PT	n	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	SOC
表皮痣综合征[a]	4	2 171.23(397.66,11 854.92)	2 170.91(397.63,11 852.22)	各种先天性家族性遗传性疾病
生殖毒性[a]	3	542.79(135.74,2 170.46)	542.73(135.74,2 170.01)	生殖系统及乳腺疾病
低铁蛋白血症[a]	3	407.09(107.99,1 534.58)	407.05(107.99,1 534.25)	代谢及营养类疾病
细胞介导的细胞毒性	5	258.49(97.46,685.57)	258.44(97.46,685.34)	代谢及营养类疾病
肢端型脱皮综合征[a]	3	250.52(71.38,879.18)	250.49(71.38,879.98)	各种先天性家族性遗传性疾病
胸膜痿	4	197.38(68.01,572.83)	197.36(68.01,572.67)	呼吸系统、胸及纵隔疾病
大血管错位[a]	3	180.93(53.29,614.27)	180.91(53.29,614.13)	各种先天性家族性遗传性疾病
血管通路部位肿胀[a]	3	148.03(44.30,494.62)	148.02(44.30,494.51)	各类损伤、中毒及操作并发症
成团泛菌感染	3	141.60(42.51,471.63)	141.58(42.51,471.52)	感染及侵染类疾病
右心室射血分数降低[a]	3	135.70(40.86,450.67)	135.68(40.86,450.57)	各类检查
胆碱能综合征	35	126.38(89.03,179.38)	126.22(88.96,179.08)	各类神经系统疾病
脾动脉血栓症[a]	4	120.62(42.93,338.92)	120.61(42.93,338.82)	血液及淋巴系统疾病
颈静脉压降低	3	120.62(36.59,397.63)	120.61(36.59,397.54)	各类检查
缺血性神经病	4	105.91(37.93,295.71)	105.90(37.93,295.63)	各类神经系统疾病
吻合失败	7	102.70(47.31,222.96)	102.68(47.31,222.87)	各类损伤、中毒及操作并发症
坐骨神经麻痹	4	98.69(35.46,274.69)	98.68(35.46,274.61)	各类神经系统疾病
有核红细胞检出	3	98.69(30.26,321.81)	98.68(30.27,321.73)	各类检查
黏膜感觉异常[a]	4	74.87(27.18,206.24)	74.86(27.18,206.18)	各类神经系统疾病
胰腺痿	5	70.50(28.53,174.20)	70.48(28.53,174.14)	胃肠系统疾病
出血性口腔黏膜炎[a]	4	70.04(25.48,192.53)	70.03(25.48,192.47)	胃肠系统疾病

a：IRI说明书未提及的ADE。

表5　儿童中IRI的ADE信号强度排前20位的PT

PT	n	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	SOC
胆碱能综合征	7	291.78(129.36,658.15)	290.14(129.12,651.96)	各类神经系统疾病
神经压迫[a]	6	150.80(64.95,350.13)	150.07(64.21,347.17)	各类神经系统疾病
黏膜毒性[a]	3	128.31(39.36,418.32)	128.00(39.31,416.23)	全身性疾病及给药部位各种反应
尿白细胞阳性[a]	3	94.84(29.46,305.34)	94.61(29.69,303.80)	各类检查
芽孢杆菌感染	4	90.96(33.07,250.16)	90.67(33.49,248.60)	感染及侵染类疾病
肿瘤出血	4	78.67(28.72,215.49)	78.42(28.77,214.14)	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)
治疗产品效果不全	44	40.07(29.54,54.34)	38.69(29.54,51.92)	全身性疾病及给药部位各种反应
胃肠道毒性	3	37.29(11.84,117.45)	37.20(11.10,116.85)	胃肠系统疾病
肿瘤溶解综合征[a]	9	35.54(18.30,69.00)	35.29(18.83,68.20)	代谢及营养类疾病
真菌血症	3	34.90(11.09,109.83)	34.82(11.12,109.27)	感染及侵染类疾病
栓塞[a]	3	32.55(10.35,102.36)	32.48(10.13,101.84)	血管与淋巴管类疾病
皮肤毒性	3	28.14(8.97,88.34)	28.08(8.14,87.90)	皮肤及皮下组织类疾病
骨髓功能衰竭	19	20.48(12.98,32.31)	20.18(12.92,31.63)	血液及淋巴系统疾病
2型糖尿病[a]	3	20.01(6.39,62.61)	19.96(6.16,62.30)	代谢及营养类疾病
疾病进展	24	17.07(11.37,25.63)	16.76(11.11,24.97)	全身性疾病及给药部位各种反应
肾盂肾炎[a]	3	16.91(5.41,52.84)	16.87(5.20,52.58)	感染及侵染类疾病
急性呼吸衰竭[a]	7	16.33(7.74,34.48)	16.25(7.15,34.15)	呼吸系统、胸及纵隔疾病
菌血症	6	13.05(5.83,29.21)	12.99(5.18,28.97)	感染及侵染类疾病
中性粒细胞减少症	28	8.55(5.87,12.45)	8.38(5.18,12.10)	血液及淋巴系统疾病
腹泻	53	7.58(5.75,9.98)	7.30(5.20,9.50)	胃肠系统疾病

a：IRI说明书未提及的ADE。

3　讨论

3.1　伊立替康ADE报告的基本情况

虽然本研究检索到IRI的成人ADE报告数量远多于儿童群体，但目前IRI在儿童中的临床应用越来越广泛，故应加强该药在儿童群体中的ADE监测。本研究发现，美国是最主要的ADE呈报国家，中国呈报数量较少，尤其是针对儿童群体的IRI的ADE报告仅有8份(2.24%)，这可能与我国药物警戒工作起步晚、国内学者对FAERS数据库使用率不高有关。从ADE的发生时间来看，成人和儿童中IRI的ADE均大都发生在用药后0～30 d，提示临床应用IRI后应及时监测其ADE。

3.2　伊立替康新的ADE信号

本研究中信号频度(ADE报告数)排前20位的ADE大部分在IRI说明书中有记载，说明IRI在上市后临床应用中的常见ADE发生情况与说明书基本一致。超说明书用药是成人和儿童共有的ADE，这可能是由于除说明书上的结直肠癌和胰腺癌外，2009年版美国国立综合癌症网发布的相关指南还将IRI作为非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食管癌等的一线治疗药物[8]；同时，IRI在临床中也常用于儿童实体瘤(如横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤等)的治疗[9－10]。此外，在成人群体的ADE中，周围神经病、口腔黏膜炎虽未被IRI说明书记载，但却是IRI用于FOLFIRINOX联合化疗方案在临床应用中常见的不良反应，已被多个文献报道[11－12]。本研究挖掘出的新的ADE信号肺栓塞，国内尚未见报道，但在近年来IRI用于FOLFOXIRI方案治疗转移性结直肠癌的国外多项临床试验中被报道，是一种易引起患者死亡的严重ADE[13－14]，因此IRI诱导的肺栓塞应引起国内临床关注。高血压和肿瘤溶解综合征是儿童群体中特有的未在IRI说明书中出现的ADE。笔者查阅相关ADE报告后发现，高血压是IRI与贝伐珠单抗合用治疗脑胶质瘤等儿童恶性肿瘤时才出现的ADE，IRI单药治疗后儿童出现高血压的ADE尚未见报道，而高血压是贝伐珠单抗最常见的毒性反应之一[15]，因此该ADE可能是合并用药所致。肿瘤溶解综合征是一种危及生命的血液学急症。血液恶性肿瘤患者在接受细胞毒药物治疗后或可自发出现肿瘤溶解综合征；此外，晚期实体瘤患者也会出现肿瘤溶解综合征[16]。鉴于此，儿童血液恶性肿瘤或实体瘤患者接受IRI治疗时应先评估发生肿瘤溶解综合征的风险水平，及时采取预防措施。

在信号强度排前20位的ADE中，成人中表皮痣综合征、生殖毒性、低铁蛋白血症、出血性口腔黏膜炎等10种ADE在IRI的说明书中未被提及，提示其为可疑的高风险信号，但ADE报道例数较少，还需临床持续关注，尤其是生殖毒性、脾动脉血栓症等较为危险的严重ADE。在儿童患者群体中，除肿瘤溶解综合征外，栓塞、2型糖尿病以及肾盂肾炎也是新挖掘出的ADE，国内临床应予以密切关注，以免造成严重后果。

胃肠道毒性是IRI说明书中最常见的ADE之一，其中迟发型(用药24 h后)腹泻是IRI的剂量限制性毒性反应。本研究也发现，IRI的ADE信号在成人中累及胃肠道系统的数量最多，其中成人腹泻发生例次为1 330，有235例成人患者因此死亡；儿童腹泻发生例次为53，有6例儿童患者因此死亡；儿童和成人腹泻发生时间均大部分在用药后30 d以内。同时，本研究发现，45岁以上成人腹泻患者在所有腹泻患者中占比93.91%，这跟With等[17]研究结果一致——年龄较大与所有级别腹泻相关。此外，IRI的ADE信号在儿童中数量最多的SOC是血液及淋巴系统疾病，以中性粒细胞减少症为主要ADE。因此，儿童使用IRI治疗期间应定期监测血常规，出现中性

粒细胞减少时应及时使用升白药物治疗，出现粒细胞缺乏症特别是伴发热或腹泻时应预防性使用抗生素。

3.3 研究局限性

本研究存在一定的局限性：一方面，本研究采用的信号挖掘方法——比例失衡法中的ROR法和PRR法反映的是所研究药物与ADE之间的关联强度，并不能直接反映药物与ADE的因果关系和发生概率；另一方面，本研究中ADE报告主要来自美国、意大利、法国等西方国家，中国上报的ADE报告占比极少，尤其是儿童群体，这可能使本研究结果对中国人群的参考价值降低。

4 结语

本研究基于FAERS数据库分析了IRI上市后的安全性情况，发现FAERS数据库报告的ADE与IRI说明书大部分一致，证实了本研究的可靠性。此外，本研究还发现IRI在成人中可能存在超说明书使用、疾病进展、周围神经病、脱水、口腔黏膜炎、肺栓塞、表皮痣综合征、生殖毒性和低铁蛋白血症等新的ADE风险，而在儿童中可能存在超说明书使用、疾病进展、高血压、恶性肿瘤进展、脱水、肿瘤溶解综合征、神经压迫、黏膜毒性、急性呼吸衰竭和栓塞等新的ADE风险，应引起临床医生和药师的关注和重视。考虑到我国药物ADE警戒系统起步较晚，IRI上市后在中国成人和儿童群体中的ADE监测还有待更深入的研究。

参考文献

[1] PAULÍK A，NEKVINDOVÁ J，FILIP S. Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer：focus on pharmacogenomics and personalized medicine[J]. Tumori，2020，106(2)：87-94.

[2] JAAKS P，COKER E A，VIS D J，et al. Effective drug combinations in breast，colon and pancreatic cancer cells [J]. Nature，2022，603(7899)：166-173.

[3] LEE Y M，CHEN Y H，OU D L，et al. SN-38，an active metabolite of irinotecan，enhances anti-PD-1 treatment efficacy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Pathol，2023，259(4)：428-440.

[4] HAHN R Z，ANTUNES M V，VERZA S G，et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic markers of irinotecan toxicity[J]. Curr Med Chem，2019，26(12)：2085-2107.

[5] GLIMELIUS B，GARMO H，BERGLUND A，et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer[J]. Pharmacogenomics J，2011，11(1)：61-71.

[6] 高鹃，程峰. 基于FAERS数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(3)：337-340.
GAO K，CHENG F. Research progress in drug safety study based on FAERS data-mining[J]. Chin J Hosp Pharm，2023，43(3)：337-340.

[7] 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.

[8] 王密，李海波. 伊立替康联合奈达铂对比联合顺铂二线治疗复发或难治性小细胞肺癌的疗效及毒副作用回顾分析[J]. 系统医学，2018，3(22)：34-35，38.
WANG M，LI H B. Retrospective analysis of curative effect and side and toxic effect of irinotecan combined with nedaplatin and irinotecan combined with cisplatin in the second-line therapy of recurrent or refractory small cell lung cancer[J]. Syst Med，2018，3(22)：34-35，38.

[9] METTS J L，TRUCCO M，WEISER D A，et al. A phase Ⅰ trial of metformin in combination with vincristine，irinotecan，and temozolomide in children with relapsed or refractory solid and central nervous system tumors：a report from the National Pediatric Cancer Foundation[J]. Cancer Med，2023，12(4)：4270-4281.

[10] LERMAN B J，LI Y M，CARLOWICZ C，et al. Progression-free survival and patterns of response in patients with relapsed high-risk neuroblastoma treated with irinotecan/temozolomide/dinutuximab/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. J Clin Oncol，2023，41(3)：508-516.

[11] AL-AZRI A R，GIBSON R J，BOWEN J M，et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) in the pathogenesis of irinotecan-induced oral mucositis [J]. J Oral Pathol Med，2015，44(6)：459-467.

[12] CONROY T，CASTAN F，LOPEZ A，et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer：a randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol，2022，8(11)：1571-1578.

[13] CREMOLINI C，ANTONIOTTI C，ROSSINI D，et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2)：a multicentre，open-label，phase 3，randomised，controlled trial[J]. Lancet Oncol，2020，21(4)：497-507.

[14] BOND M J G，BOLHUIS K，LOOSVELD O J L，et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5)：an open-label，multicentre，randomised，controlled，phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. Lancet Oncol，2023，24(7)：757-771.

[15] XU Y，LI Q，MA H Y，et al. Therapeutic effect and side effects of bevacizumab combined with irinotecan in the treatment of paediatric intracranial tumours：meta-analysis and systematic review[J]. J Clin Pharm Ther，2020，45(6)：1363-1371.

[16] BARBAR T，JAFFER SATHICK I. Tumor lysis syndrome [J]. Adv Chronic Kidney Dis，2021，28(5)：438-446.e1.

[17] WITH M D，VAN DOORN L，KLOET E，et al. Irinotecan-induced toxicity：a pharmacogenetic study beyond UGT1A1[J]. Clin Pharmacokinet，2023，62(11)：1589-1597.

（收稿日期：2023-10-13　修回日期：2024-04-14）
（编辑：胡晓霖）