瑞卢戈利心血管安全风险信号的挖掘与评价Δ

林永春[1*]，蒙　龙[2]，郑佳峻[3]，蒋慧明[2#]（1.湛江中心人民医院临床药学科，广东 湛江　524037；2.重庆医科大学附属第一医院药学部，重庆　400016；3.重庆大学大数据与软件学院，重庆　401331）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2278-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.15

摘　要　目的　挖掘瑞卢戈利的心血管安全风险信号，为该药在我国上市及未来的临床安全用药评估提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）中2021年第1季度至2023年第3季度以瑞卢戈利为主要/次要怀疑药物的不良事件（AE）报告，采用报告比值比（ROR）法进行数据挖掘。利用《国际医学用语词典》（MedDRA）24.0版中的首选术语（PT）对药物AE名称进行编码；采用狭义标准MedDRA查询（SMQ）术语和高位语（HLT）术语定义和分析目标AE。分别通过以瑞卢戈利为主要/次要怀疑药物或与药物相互作用、伴随使用药物有关的AE和广义SMQ术语进行敏感性分析。**结果**　共得到瑞卢戈利AE报告4 354份。得到狭义SMQ术语9个，含异常血脂症、高血糖症/新发糖尿病2个阳性信号；得到HLT术语11个，含胆固醇各项分析、甘油三酯分析和各种高血糖状况（不另分类）3个阳性信号。敏感性分析结果显示，上述研究结果可靠。**结论**　瑞卢戈利存在高血脂和高血糖风险信号，但未发现高血压、心脏病和脑卒中等风险信号。临床在使用瑞卢戈利时，需关注患者的高血脂、高血糖AE。

关键词　瑞卢戈利；促性腺激素释放激素拮抗剂；不良事件；心血管事件；高血脂；高血糖

Mining and evaluation of relugolix-related cardiovascular safety signals

LIN Yongchun[1], MENG Long[2], ZHENG Jiajun[3], JIANG Huiming[2] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Central People's Hospital of Zhanjiang, Guangdong Zhanjiang 524037, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. School of Big Data & Software Engineering, Chongqing University, Chongqing 401331, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the cardiovascular safety signal of relugolix, and provide a reference for the listing of this drug in China and future clinical safety drug evaluation. **METHODS** The adverse event (AE) report data of relugolix, as the primary or secondary suspected drug, was collected from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2021 to the third quarter of 2023. The reporting odds ratio (ROR) method was used for data mining. The AEs in the FAERS database were identified and coded using preferred terms (PT) stated in version 24.0 of the *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA). The AEs of the target drug were identified by the narrow standardized MedDRA query (SMQ) terms and high-level term (HLT). Sensitivity analysis was conducted using AEs suspected to be primarily or secondarily related to relugolix or related to drug interaction and concomitant drug, and broad SMQ terms. **RESULTS** A total of 4 354 relugolix-related AE reports were extracted. In the primary analysis, nine SMQ terms were analyzed, involving 2 positive signals such as dyslipidemia and hyperglycemia/new onset diabetes mellitus. Eleven HLTs were analyzed, and three positive signals were detected for three terms including cholesterol analyses, triglyceride analyses and hyperglycemia conditions (non-alternative analysis). Sensitivity analysis results indicated the reliability of the study findings. **CONCLUSIONS** Relugolix may induce risk signals related to high blood lipids and high blood glucose, but no moderate risk signals such as hypertension, heart disease, and stroke are found. During relugolix treatment in clinical practice, attention must be paid to hyperlipidemia and hyperglycemia-related AE.

KEYWORDS　relugolix; gonadotropin-releasing hormone antagonist; adverse event; cardiovascular event; hyperlipidemia; hyperglycemia

Δ**基金项目** 重庆市科卫联合医学科研项目（No.2023QNXM039）

＊ **第一作者** 主管药师。研究方向：临床药学。E-mail：13434689122@139.com

通信作者 主管药师，硕士。研究方向：临床药学、医院药学。E-mail：3942020@qq.com

前列腺癌是一种常见的激素敏感性恶性肿瘤。雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy，ADT）是目前临床治疗前列腺癌的重要方法之一。虽然ADT可明显延长患者的生存期，改善预后，但可导致心血管不良

反应发生[1]。有研究指出，在50万例美国前列腺癌患者中，因前列腺癌死亡的患者占比为17.6%，而因心血管疾病死亡的患者占比则高达16.6%[2]。随着前列腺癌治疗水平的提高，患者生存期的延长，相关心血管疾病在前列腺癌患者中的管理也变得越来越重要。

促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）类似物包括GnRH激动剂和GnRH拮抗剂两类，是ADT的重要药物之一。临床研究证实，GnRH激动剂会显著增加前列腺癌患者心血管疾病（如冠心病、心肌梗死、心源性猝死）的发生风险[3]，而GnRH拮抗剂的心血管安全性则优于GnRH激动剂[4]；但也有部分研究认为，GnRH拮抗剂的心血管风险和致死率与GnRH激动剂相当[5-6]。瑞卢戈利为GnRH拮抗剂，于2020年12月在美国获批上市，用于前列腺癌的治疗。由于该药上市时间短，其在心血管方面的安全性尚不完全清楚；此外，瑞卢戈利虽未在我国获批上市，但相关企业已获得原料药备案和临床试验登记[7]，故有必要对该药的心血管安全性进行分析、评估。

美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）是一个面向全球的药物不良事件（adverse event，AE）自发上报系统，该系统收集了用药相关的自发性安全报告和上市后的临床研究报告，已被广泛用于药物的安全性评价。对我国未上市的药品进行安全性评价，不仅可为药品监管机构和临床提供参考，而且可为相关临床试验设计和科学决策提供重要依据[8]。为此，本研究基于FAERS数据库，对瑞卢戈利的心血管安全风险信号进行挖掘与分析，以期为该药在我国上市及未来的临床安全用药评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究通过药物通用名（relugolix）及WHO解剖学治疗学及化学（anatomical therapeutic chemical，ATC）分类系统编码（L02BX04）确定目标药物，以“relugolix”为检索词，收集FAERS数据库中2021年第1季度至2023年第3季度以瑞卢戈利为主要/次要怀疑药物的AE报告。为保证数据分析质量，本研究排除了患者性别为女性的瑞卢戈利AE报告。

1.2 数据处理

参考《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*，MedDRA）24.0版中的首选术语（preferred term，PT）对药物AE名称进行编码；同时，为保证研究结果的可靠性，本研究参考相关文献[9-10]，依次采用狭义标准MedDRA查询（standardized MedDRA queries，SMQ）术语和高位语（high-level term，HLT）术语定义和分析目标AE（若两者的分析结果一致，则表示研究结果可靠）。每个狭义SMQ术语和HLT术语均含有多个PT，能提高AE报告检索的准确性和全面性[9]。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法进行挖掘，同时计算ROR值及其95%置信区间（confidence interval，CI）。当AE报告数≥3、ROR值的95%CI下限＞1时，表示生成1个阳性信号；同时，ROR值越大，表示信号越强，即目标药物与AE的关联性越强[11]。各参数的具体计算公式见相关文献[12]。

1.4 敏感性分析

为保证研究结果的可靠性，本研究分别采用以下两种方法进行敏感性分析——（1）方法一：由于瑞卢戈利为新药，其安全性尚未完全明确，AE上报者在判断究竟是由哪个药物引起AE时可能存在偏倚，因此选择以瑞卢戈利为主要/次要怀疑药物或与药物相互作用、伴随使用药物有关的AE进行分析，以评估研究结果的可靠性。（2）方法二：SMQ术语包括狭义SMQ术语和广义SMQ术语，狭义SMQ术语与目标SMQ事件高度相关，而广义SMQ术语则涵盖了更多可能与目标SMQ事件相关的AE。为验证狭义SMQ术语分析结果的稳健性，本研究选择以广义SMQ术语定义的目标AE进行分析，以评估研究结果的可靠性。

2 结果

2.1 AE报告的基本情况

共检索到4 354份AE报告。在已报告的AE中，患者年龄以≥75岁居多（17.59%），报告结局以非严重AE为主（87.83%），上报年份集中于2022年（52.14%）。结果见表1。

2.2 基于狭义SMQ术语的AE检测结果

共得到9个狭义SMQ术语，涉及365份AE报告；发现2个阳性信号，分别为异常血脂症、高血糖症/新发糖尿病，结果见图1。

由于狭义SMQ术语中的“异常血脂症”描述较笼统，为详细了解瑞卢戈利对患者血脂的影响，本研究进一步对40份异常血脂症的AE报告进行分析，结果显示，患者血脂异常以血甘油三酯升高、血胆固醇升高为主，各有16份AE报告提及。结果见表2。

2.3 基于HLT术语的AE检测结果

共得到11个HLT术语，涉及229份AE报告；发现3个阳性信号，分别为胆固醇各项分析、甘油三酯分析和各种高血糖状况（不另分类）。该结果与基于狭义SMQ术语的AE检测结果基本一致，提示本研究结果可靠。结果见图2。

表1　瑞卢戈利AE报告的基本情况

项目	报告数/例	占比/%
年龄/岁		
<18	2	0.05
18～34	40	0.92
35～64	302	6.94
65～74	660	15.16
≥75	766	17.59
不详	2 584	59.34
报告结局[a]		
住院或住院时间延长	309	7.10
致残	11	0.25
危及生命	5	0.11
死亡	228	5.24
非严重AE	3 824	87.83
上报年份		
2021年	410	9.42
2022年	2 270	52.14
2023年	1 674	38.44

a：同一报告可能同时包含多种结局，故该项合计值>4 354。

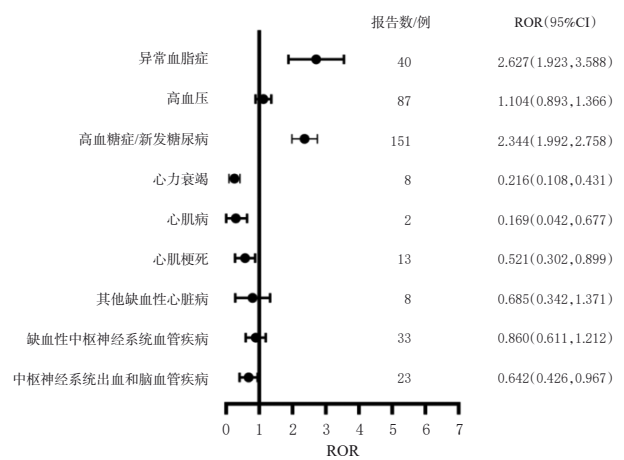


图1　基于狭义SMQ术语的AE检测结果

表2　涉及狭义SMQ术语中异常血脂症的AE报告分析

PT	报告数[a]	PT	报告数[a]
高脂血症	1	血胆固醇升高	16
血甘油三酯异常	3	高胆固醇血症	1
血甘油三酯升高	16	低密度脂蛋白降低	1
高甘油三酯血症	1	低密度脂蛋白升高	3
血胆固醇异常	1	高密度脂蛋白降低	2

a：同一报告可能涉及多种血脂异常，故合计值>40。

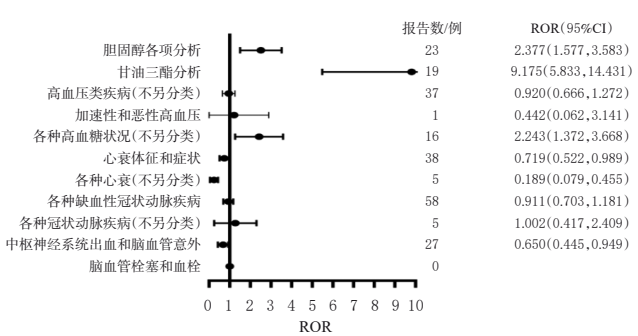


图2　基于HLT术语的AE检测结果

2.4　敏感性分析结果

两种方法的敏感性分析结果均显示，其分析结果与基于狭义SMQ术语的分析结果基本一致，提示本研究结果可靠。结果见图3。

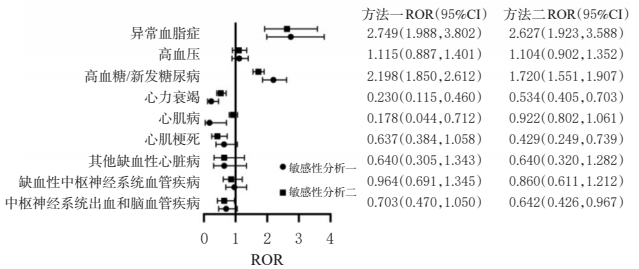


图3　敏感性分析结果

3　讨论

3.1　研究结果解读

本研究发现，在纳入的AE报告中，患者以≥75岁居多，这与前列腺癌的发病特点有关，提示老年人是AE的高危人群。基于狭义SMQ术语和HLT术语的分析结果均显示存在高血脂和高血糖的阳性信号，但未发现高血压、心脏病和脑卒中的阳性信号，且敏感性分析结果证实本研究结果可靠。瑞卢戈利的药品说明书记载了高甘油三酯、高胆固醇血症、高血糖的AE，与本研究结果基本一致。有研究发现，0.3%的患者使用瑞卢戈利后发生了心力衰竭以及心肌梗死[4]，但药品说明书并没有指出这些AE与瑞卢戈利相关。值得注意的是，虽然本研究没有发现高血压、心脏病和脑卒中的阳性信号，但是高血脂和高血糖是心血管疾病的前驱因素，其可通过损伤血管内皮、诱发慢性炎症等途径来增加心血管疾病的发生风险。基于此，笔者建议，临床在使用该药前应衡量患者的受益与风险，对于接受瑞卢戈利治疗且伴有心血管疾病风险的患者，需定期评估其血脂、血糖等情况，同时做好患者管理，包括控制血糖和血脂水平、均衡饮食、适度运动、戒烟限酒等，以保障患者的用药安全。

3.2　瑞卢戈利致心血管风险的临床研究现状

部分临床研究也验证了本研究的结果，相较于其他ADT药物，瑞卢戈利或GnRH拮抗剂的心血管风险更小：一项研究比较了瑞卢戈利和亮丙瑞林的安全性，在纳入的930例前列腺癌患者中，瑞卢戈利组患者的主要心血管事件发生率为2.9%，而亮丙瑞林组为6.2%（$P<0.05$）[4]。在一项基于前列腺癌患者的研究中，9 158例患者接受GnRH激动剂治疗，627例患者接受GnRH拮抗剂治疗，两组患者的心血管事件发生率分别为8.8%和6.2%（$P<0.05$），且在既往未发生心血管事件的亚组人群中也得到了类似的分析结果[12]。一项系统综述研究

发现，在合并前列腺癌和心血管疾病的患者中，使用GnRH拮抗剂的患者在治疗后1年内的心血管事件发生率显著低于使用GnRH激动剂的患者（$P<0.05$）[13]。

3.3 GnRH拮抗剂低心血管风险的原因分析

有学者对GnRH拮抗剂的低心血管风险进行了解释：人体内较高水平的黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和睾酮会使血液处于高凝状态，从而诱发心血管疾病，而GnRH拮抗剂可直接减少LH和卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）的释放，继而降低睾酮水平，且不会出现其他ADT致LH、睾酮水平激增的现象[14—15]。另有研究指出，FSH会刺激炎症因子分泌增加、脂肪重新分布，从而诱发动脉粥样硬化、冠心病和心肌梗死等心血管事件[16]。而GnRH拮抗剂可抑制体内FSH分泌，这可能是该类药物心血管风险较低的原因之一[17]。T淋巴细胞上的GnRH受体被激活后，会刺激细胞分泌炎症因子，造成动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂，从而诱发心血管事件[18]。而GnRH拮抗剂可阻断T淋巴细胞上的GnRH受体，抑制T淋巴细胞的活化和增殖，从而降低纤维化加重和斑块不稳定等心血管事件的发生风险[19]。

3.4 本研究的意义与局限性

尽管瑞卢戈利尚未在我国上市，但该药作为前列腺癌的最新治疗方法已在美国、加拿大、欧盟等国家/地区获批上市并得以应用[20]。为了推动瑞卢戈利在我国的上市，基于我国人群的临床试验已于2018年正式登记并开始招募受试者[7]。本研究通过评价瑞卢戈利的心血管安全性，可为该药在我国上市提供临床参考，有助于我国药品监管机构更好地掌握全球药品安全信息，为我国人群提供更安全、有效的用药指导。此外，与瑞卢戈利同为GnRH拮抗剂的地加瑞克已在我国获批用于前列腺癌的治疗，对瑞卢戈利的安全性评价也可从侧面帮助医务人员了解GnRH拮抗剂的安全性，从而促进临床安全用药。

本研究的局限性包括：（1）FAERS数据库为自发上报系统，发现的信号不代表药物与不良反应之间存在因果联系；（2）一些心血管疾病的潜伏期较长，而瑞卢戈利上市时间较短，可能并未积累到足够的AE数据，使得强度较弱的信号未被检出；（3）人种的差异使得基于FAERS数据库的分析结果能否外推到我国人群尚无法确定，但目前并无证据表明ADT导致的心血管风险在亚洲人群和其他人群中存在明显差异[21]。

综上所述，瑞卢戈利存在高血脂和高血糖风险信号，但是并没有发现高血压、心脏病和脑卒中等风险信号。未来需更多高质量的循证医学证据，特别是基于我国人群的循证医学证据来确认瑞卢戈利的心血管安全性。

参考文献

[1] KIM D K, LEE H S, PARK J Y, et al. Does androgen-deprivation therapy increase the risk of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with prostate cancer? A nationwide population-based cohort study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(4): 1217-1226.

[2] STURGEON K M, DENG L, BLUETHMANN S M, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients[J]. Eur Heart J, 2019, 40(48): 3889-3897.

[3] GEORGE G, GARMO H, SCAILTEUX L M, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases[J]. Int J Cancer, 2021, 148(9): 2203-2211.

[4] SHORE N D, SAAD F, COOKSON M S, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(23): 2187-2196.

[5] SUN Y H, XIE L P, XU T, et al. Efficacy and safety of degarelix in patients with prostate cancer: results from a phase Ⅲ study in China[J]. Asian J Urol, 2020, 7(3): 301-308.

[6] AXCRONA K, AALTOMAA S, DA SILVA C M, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide[J]. BJU Int, 2012, 110(11): 1721-1728.

[7] 陈本川. 靶向激素依赖性失衡所致晚期前列腺癌治疗新药：瑞卢戈利（relugolix）[J]. 医药导报，2021，40(7)：984-990，Ⅰ.
CHEN B C. Relugolix, a new drug for the treatment of advanced prostate cancer caused by hormone-dependent imbalance[J]. Her Med, 2021, 40(7): 984-990, Ⅰ.

[8] 何家汝，卢伟涛，黄雅焱，等. 基于FAERS数据库的特立帕肽与阿巴洛肽不良事件信号挖掘[J]. 中国现代应用药学，2023，40(7)：956-963.
HE J R, LU W T, HUANG Y Y, et al. Adverse drug events signal mining of teriparatide and abaloparatide based on FAERS database[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(7): 956-963.

[9] PEARSON R K, HAUBEN M, GOLDSMITH D I, et al.

Influence of the MedDRA hierarchy on pharmacovigilance data mining results[J]. Int J Med Inform, 2009, 78(12): e97-e103.

[10] HUANG J, ZHAO Y B, CAO Y N, et al. Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors associated gastrointestinal obstruction, perforation, and ulceration: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database (FAERS) [J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(4): 993-1003.

[11] 彭媛,王程程,唐利,等. 西格列汀上市后致皮肤不良反应的信号挖掘与评价[J]. 中国药房, 2014, 25(2): 156-158.
PENG Y, WANG C C, TANG L, et al. Signal excavation and evaluation of sitagliptin induced skin ADR after going public[J]. China Pharm, 2014, 25(2): 156-158.

[12] PERRONE V, DEGLI ESPOSTI L, GIACOMINI E, et al. Cardiovascular risk profile in prostate cancer patients treated with GnRH agonists versus antagonists: an Italian real-world analysis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 393-401.

[13] ALBERTSEN P C, KLOTZ L, TOMBAL B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist[J]. Eur Urol, 2014, 65(3): 565-573.

[14] ELAGIZI A, KÖHLER T S, LAVIE C J. Testosterone and cardiovascular health[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(1): 83-100.

[15] 徐涛,韩敬丽,姚伟娟. 雄激素剥夺治疗相关心血管疾病的机制与临床对策[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(4): 607-609.
XU T, HAN J L, YAO W J. Mechanism and clinical countermeasures of androgen deprivation in the treatment of cardiovascular diseases[J]. J Peking Univ Health Sci, 2020, 52(4): 607-609.

[16] WANG Q, ZHOU J, YAO W, et al. 54-Follicle-stimulating hormone is responsible for androgen deprivation therapy associated atherosclerosis by exaggerating endothelial inflammation[J]. Eur Urol Suppl, 2019, 18(1): e72.

[17] CRAWFORD E D, TOMBAL B, MILLER K, et al. A phase Ⅲ extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer [J]. J Urol, 2011, 186(3): 889-897.

[18] MEIROW D, ASSAD G, DOR J, et al. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice[J]. Hum Reprod, 2004, 19(6): 1294-1299.

[19] KNUTSSON A, HSIUNG S, CELIK S, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE$^{-/-}$ mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26220.

[20] ARJONA FERREIRA J C, MIGOYA E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis [J]. F S Rep, 2022, 4(Suppl. 2): 73-82.

[21] FRADIN J, KIM F J, LU-YAO G L, et al. Review of cardiovascular risk of androgen deprivation therapy and the influence of race in men with prostate cancer[J]. Cancers, 2023, 15(8): 2316.

（收稿日期：2024-04-10　修回日期：2024-08-22）
（编辑：陈　宏）