

基于 FAERS 数据库挖掘曲拉西利的不良事件及分析

叶鸣, 朱和平, 汪江涛, 蒋慧莲

芜湖市中医医院 药剂科, 安徽 芜湖 241001

摘要: 目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 收集曲拉西利的不良事件报告, 挖掘新的严重的不良事件, 为临床安全用药提供参考。方法 获取 FAERS 中 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度曲拉西利相关的不良事件报告, 采取报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比 (PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法与多项式伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 联用对不良事件报告进行数据挖掘与分析。结果 共获得与曲拉西利相关的不良事件报告 457 例次, 在已知性别、年龄或地区的不良事件报告中, 男女比例相近, 45~65 岁不良事件报告数占比最大。曲拉西利的不良事件报告涉及 19 个系统器官分类 (SOC), 包括全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、精神类疾病等, 阳性信号主要包括超说明书使用、骨髓抑制呼吸困难、体力状态下降低等。结论 曲拉西利不良事件信号有效与说明书基本一致, 同时还发现了一些新的潜在曲拉西利信号, 如焦虑、心境抑郁、神经紧张不安等, 值得临床关注。

关键词: 曲拉西利; 不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘与分析; 超说明书使用; 骨髓抑制呼吸困难; 体力状态下降低

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)05-1314-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.039

Mining adverse events and analysis of trilaciclib based on FAERS database

YE Ming, ZHU Heping, WANG Jiangtao, JIANG Huilian

Department of Pharmacy, Wuhu Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuhu 241001, China

Abstract: Objective To collect adverse drug event reports of trilaciclib based on FAERS database, explore new and serious adverse events, and provide reference for clinical safe drug use. **Method** Obtaining adverse event reports related to trilaciclib in FAERS from Q1 2004 to Q4 2023, and use a combination of ROR, PRR, BCPNN, and MGPS to mine and analyze adverse event reports. **Results** A total of 457 adverse drug event reports related to trilaciclib were obtained. Among trilaciclib reports of known gender, age, or region, the male to female ratio was similar, with the highest proportion of ADE reports occurring between the ages of 45 and 65. Adverse drug event report of trilaciclib involves 19 SOC, including systemic diseases and various reactions at the site of administration, various examinations, psychiatric disorders, etc. Positive signals mainly include use beyond the instructions and bone marrow suppression difficulty breathing, decreased physical condition, etc. **Conclusion** The adverse event signals of trilaciclib are effectively consistent with the instructions, and some new potential signals have been discovered, such as anxiety, mood depression, and nervousness, which are worthy of clinical attention.

Key words: trilaciclib; adverse events; FAERS database; data mining and analysis; beyond the instructions; bone marrow suppression difficulty breathing; decreased physical condition

曲拉西利是一种短效、选择性、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂, 2021 年 2 月在美国首次被批准上市, 用于在化疗前给药通过将骨髓细胞暂时停滞在 G₁ 期减轻骨髓抑制^[1]。同时, 曲拉西利能够促进增强抗肿瘤免疫反应, 进一步提升肿瘤治疗效果^[2]。本研究通过提取美国食品

药品管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中药品不良事件报告数据, 对曲拉西利的不良事件信号进行挖掘和分析, 为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在 FAERS 数据库以“trilaciclib”为检索词进行

收稿日期: 2024-02-21

基金项目: 芜湖市卫生健康委员会华佗计划高层次人才分层培养项目 (芜卫组[2023]111 号)

作者简介: 叶鸣, 副主任药师。E-mail: 47470897@qq.com

检索, 筛选 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度共 80 个季度曲拉西利所有不良事件报告, 去重后得到所需数据集。

1.2 方法

本研究通过国际医学用语词典 (MedDRA) 24.0 版中的系统器官分类 (SOC) 及首选语 (PT) 对不良事件进行标准化阐述和分类。为了确保安全信号的准确性, 本研究采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR)^[3]、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法^[4]与多项式伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法^[5]同时检测不良事件的信号。

2 结果

2.1 曲拉西利的不良事件报告基本情况

去重后得到以曲拉西利为首要怀疑药物的不良事件报告共 158 例, 所涉患者的性别、年龄、国家等基本信息见表 1。

表 1 基本情况

Table 1 Basic situation

	指标	n/例 (占比/%)
性别	女	24 (15.19)
	男	25 (15.82)
	未提及	109 (68.99)
年龄	>18 岁	0 (0.00)
	≥18~<45 岁	4 (2.53)
	≥45~<65 岁	18 (11.39)
	≥65~<75 岁	7 (4.43)
	≥75 岁	5 (3.17)
	未提及	124 (78.48)
	报告年份	2021 年
	2022 年	55 (34.81)
	2023 年	76 (48.10)
发生国家	美国	130 (82.28)
	中国	18 (11.39)
	西班牙	6 (3.79)
	波兰	2 (1.27)
	法国	2 (1.27)
严重报告	严重报告	83 (52.53)
	非严重报告	75 (47.47)

2.2 不良事件风险信号累及系统器官分类

在所纳入的 457 例次曲拉西利不良事件报告中; 这些信号被映射到 19 个 SOC 中。按不良事件相关例数进行排序后, 映射到前 3 位的 SOC 依次为

全身性疾病及给药部位各种反应 (112 例)、各类检查 (60 例)、精神病类 (45 例), 见表 2。

表 2 曲拉西利不良事件在不同系统器官中的分布情况

Table 2 Distribution of trilaciclib adverse drug events in different system organs

SOC	信号		不良事件	
	PT 种类数	占比/%	例次	占比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	8	23.53	112	24.51
各类检查	6	17.65	60	13.13
精神病类	5	14.71	45	9.85
各类损伤、中毒及操作并发症	1	2.94	41	8.97
血液及淋巴系统疾病	3	8.82	40	8.75
感染及感染类疾病	3	8.82	38	8.31
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	8.82	30	6.56
各类神经系统疾病	1	2.94	22	4.81
血管与淋巴管类疾病	2	5.89	19	4.16
胃肠道系统疾病	0	0.00	15	3.28
皮肤及皮下组织类疾病	1	2.94	10	2.19
社会环境	1	2.94	8	1.75
代谢及营养类疾病	0	0.00	5	1.09
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	0	0.00	4	0.88
免疫系统疾病	0	0.00	2	0.44
肾脏及泌尿系统疾病	0	0.00	2	0.44
心脏器官疾病	0	0.00	2	0.44
肝胆系统疾病	0	0.00	1	0.22
眼器官疾病	0	0.00	1	0.22
总计	34	100.00	457	100.00

2.3 不良事件风险信号挖掘结果分析

对以曲拉西利为首要怀疑药物的不良事件进行筛选, 报告总数为 457 例次; 采取 ROR、PRR、BCPNN 与 MGPS 法联用进行筛选。在有信号的 PT 中, 按照发生频率和信号强度对不良事件分别进行排序, 前 30 位见表 3、4。在阳性信号中, 报告数较多的不良事件为超说明书用药、骨髓抑制、呼吸困难等, 而相关性较高的不良事件为体力状态下降、死亡恐惧、骨髓抑制等。

3 讨论

根据 FAERS 数据库, 曲拉西利 2021 年上市至

表 3 曲拉西利频率最高的前 30 位不良事件
Table 3 Top 30 most frequent adverse events of trilaciclib

SOC	PT	频次	ROR (95%CI 下限)	PRR (Chi-Square)	IC-2SD	EBGM05
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书使用	25	4.71 (3.15)	4.51 (69.14)	1.41	3.01
血液及淋巴系统疾病	骨髓抑制	18	127.76 (79.72)	122.76 (2172.24)	3.37	76.52
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	16	3.89 (2.36)	3.79 (33.14)	0.99	2.30
全身性疾病及给药部位各种反应	体力状态下降	14	401.79 (235.80)	389.51 (5 406.91)	3.10	227.81
各类检查	白细胞计数降低	14	17.81 (10.46)	17.29 (215.22)	2.29	10.15
各类检查	血小板计数降低	14	18.09 (10.63)	17.57 (219.12)	2.30	10.32
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	13	2.08 (1.20)	2.05 (7.13)	0.15	1.18
感染及侵染类疾病	感染性肺炎	12	4.85 (2.73)	4.75 (35.67)	1.07	2.67
血液及淋巴系统疾病	贫血	12	8.46 (4.77)	8.26 (76.84)	1.59	4.66
感染及侵染类疾病	感染	11	11.02 (6.06)	10.78 (97.77)	1.72	5.92
血管与淋巴管类疾病	出血	11	14.65 (8.05)	14.32 (136.49)	1.92	7.87
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适	10	13.72 (7.33)	13.44 (115.37)	1.78	7.18
感染及侵染类疾病	脓毒症	10	12.16 (6.50)	11.92 (100.20)	1.70	6.37
各类检查	红细胞计数下降	10	47.36 (25.30)	46.34 (443.68)	2.30	24.75
全身性疾病及给药部位各种反应	疼痛	9	1.94 (1.00)	1.92 (4.00)	-0.11	0.99
胃肠系统疾病	恶心	9	1.55 (0.80)	1.54 (1.71)	-0.38	0.79
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳	9	1.59 (0.82)	1.58 (1.95)	-0.35	0.82
精神病类	心境抑郁*	8	21.17 (10.52)	20.82 (151.02)	1.73	10.34
全身性疾病及给药部位各种反应	难受	8	2.40 (1.19)	2.37 (6.39)	0.07	1.18
精神病类	神经紧张不安*	8	19.37 (9.63)	19.05 (136.89)	1.69	9.46
精神病类	精神病学症状*	8	144.31 (71.70)	141.81 (1 117.24)	2.12	70.36
精神病类	焦虑*	8	3.70 (1.84)	3.65 (15.47)	0.52	1.81
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽	8	4.01 (1.99)	3.96 (17.75)	0.60	1.97
社会环境	日常活动自理能力丧失*	8	16.47 (8.19)	16.20 (114.20)	1.62	8.05
各类神经系统疾病	嗜睡*	8	5.38 (2.67)	5.30 (28.03)	0.87	2.64
全身性疾病及给药部位各种反应	输液部位疼痛	7	83.64 (39.63)	82.37 (562.37)	1.85	39.00
各类检查	体质量降低*	7	3.39 (1.61)	3.35 (11.61)	0.34	1.59
精神病类	死亡恐惧*	7	425.54 (201.43)	419.04 (2 908.54)	1.94	197.62
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱*	7	2.52 (1.19)	2.49 (6.30)	0.04	1.18
皮肤及皮下组织类疾病	脱发*	7	4.78 (2.27)	4.72 (20.62)	0.66	2.24

*代表未在曲拉西利说明书中出现的 PT。

* represents PT that does not appear in the trilaciclib specification.

2024 年第 4 季度的不良事件信号显示，主要上报国家为美国，在我国上市时间短，上报 18 例；除去未提及性别，男女比例相近，不良事件与性别无一定相关性；45~65 岁患者居多，这与患者患病年龄有较大相关性；严重报告与非严重报告占比相近。

经过 4 种方式筛选，发现不良事件主要涉及各类损伤、中毒及操作并发症、血液及淋巴系统疾病、

呼吸系统、胸及纵隔疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查等方面，其中包括超说明书使用、骨髓抑制、呼吸困难、体力状态下降、白细胞计数降低、血小板计数降低等症状。这些与说明书上不良反应报道一致。化疗前使用曲拉西利可使骨髓造血干/祖细胞短暂阻滞在 G₁ 期，从而避免化疗药物的损伤，保护骨髓造血功能及免疫细胞功能。

表 4 曲拉西利信号强度排名前 30 位不良事件

Table 4 Top 30 adverse events signal strength ranking of trilaciclib

SOC	PT	频次	ROR (95%CI 下限)	PRR (Chi-Square)	IC-2SD	EBGM05
全身性疾病及给药部位各种反应	体力状态下降	14	401.79 (235.80)	389.51 (5 406.91)	3.10	227.81
精神病类	死亡恐惧*	7	425.54 (201.43)	419.04 (2 908.54)	1.94	197.62
血液及淋巴系统疾病	骨髓抑制	18	127.76 (79.72)	122.76 (2 172.24)	3.37	76.52
精神病类	精神病学症状*	8	144.31 (71.70)	141.81 (1 117.24)	2.12	70.36
血管与淋巴管类疾病	静脉炎	5	125.58 (51.99)	124.22 (610.51)	1.34	51.37
全身性疾病及给药部位各种反应	输液部位疼痛	7	83.64 (39.63)	82.37 (562.37)	1.85	39.00
各类检查	红细胞计数下降	10	47.36 (25.30)	46.34 (443.68)	2.30	24.75
各类检查	血小板计数降低	14	18.09 (10.63)	17.57 (219.12)	2.30	10.32
精神病类	心境抑郁*	8	21.17 (10.52)	20.82 (151.02)	1.73	10.34
各类检查	白细胞计数降低	14	17.81 (10.46)	17.29 (215.22)	2.29	10.15
精神病类	神经紧张不安*	8	19.37 (9.63)	19.05 (136.89)	1.69	9.46
各类检查	中性粒细胞计数降低	6	21.23 (9.49)	20.96 (114.10)	1.34	9.36
社会环境	日常活动自理能力丧失*	8	16.47 (8.19)	16.20 (114.20)	1.62	8.05
血管与淋巴管类疾病	出血	11	14.65 (8.05)	14.32 (136.49)	1.92	7.87
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适	10	13.72 (7.33)	13.44 (115.37)	1.78	7.18
感染及侵染类疾病	脓毒症	10	12.16 (6.50)	11.92 (100.20)	1.70	6.37
感染及侵染类疾病	感染	11	11.02 (6.06)	10.78 (97.77)	1.72	5.92
血液及淋巴系统疾病	贫血	12	8.46 (4.77)	8.26 (76.84)	1.59	4.66
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高	4	8.55 (3.20)	8.48 (26.43)	0.47	3.17
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书使用	25	4.71 (3.15)	4.51 (69.14)	1.41	3.01
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位反应	4	7.92 (2.96)	7.86 (23.98)	0.43	2.94
感染及侵染类疾病	感染性肺炎	12	4.85 (2.73)	4.75 (35.67)	1.07	2.67
各类神经系统疾病	嗜睡*	8	5.38 (2.67)	5.30 (28.03)	0.87	2.64
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	16	3.89 (2.36)	3.79 (33.14)	0.99	2.30
皮肤及皮下组织类疾病	脱发*	7	4.78 (2.27)	4.72 (20.62)	0.66	2.24
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	5	5.23 (2.17)	5.18 (16.91)	0.42	2.15
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽	8	4.01 (1.99)	3.96 (17.75)	0.60	1.97
精神病类	焦虑*	8	3.70 (1.84)	3.65 (15.47)	0.52	1.81
各类检查	体质量降低*	7	3.39 (1.61)	3.35 (11.61)	0.34	1.59
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺栓塞	3	4.04 (1.30)	4.02 (6.82)	-0.25	1.29

*代表未在曲拉西利说明书中出现的 PT。

* represents PT that does not appear in the trilaciclib specification.

2022 年 7 月, 国家药品监督管理局也批准曲拉西利用于既往未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌患者, 在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前预防性骨髓保护^[6], 国内外目前还进行涉及非小细胞肺癌、三阴乳腺癌、结直肠癌的临床试验, 故超说明书用药的不良事件相对较多^[7-8]。骨髓抑制、白细胞计数、血小板计数等不良事件主要与联合化疗药物引起有关, 1 项评估曲拉西利安全性及有效性的 II 期临床试验(NCT02514447)^[9]纳入广泛期小细胞肺癌患者, 曲拉西利组 ≥ 3 级血液学不良事件发生比例明显低于安慰剂组, 但中性粒细胞减少仍占

75.0%和贫血 28.1%。另有研究显示受试者在所有剂量下耐受性良好, 最常见的治疗突发不良事件为头痛和恶心, 所有中度症状均可在 24 h 内自发缓解, 没有严重或危及生命的^[10], 与本数据报道一致。主要机制与抑制周期素依赖性激酶 2 (CDK2) 有关, 虽然曲拉西利是高选择 CDK4/6 抑制剂, 但对 CDK2 也有一定抑制作用, 使细胞停滞在 S 期, 导致胃肠道毒性^[11]。1 项随机、双盲、安慰剂对照 II 期研究的结果研究中, 使用曲拉西利出现严重不良事件如呼吸衰竭、急性呼吸衰竭、脑血管意外等^[12], 但研究表明与曲拉西利无关。

在报告的 PT 中挖掘到多个在药物说明书中未曾提及的不良事件,如焦虑、心境抑郁、神经紧张不安等共 45 例次,涉及 9 名患者,主要用于预防骨髓抑制,除 1 名患者为谵妄、精神错乱和定向障碍外,其余 8 名患者均有焦虑、心境抑郁、神经紧张不安症状,其中还有患者分别出现死亡恐惧、失眠、应激、越激等精神症状。用药期间出现焦虑和精神紧张,它们是常见的心理现象,可能由多种因素引起,如压力、担忧、恐惧等。目前没有直接的科学证据表明曲拉西利会导致焦虑或精神紧张,但研究表明曲拉西利有免疫调节作用^[13],在体外实验中曲拉西利能够通过增加活化 T 细胞核因子的转录活性促进 CD⁺ T 细胞活化并分泌更高水平白细胞介素-2,作为维持内部环境稳态的重要组成部分,免疫系统通常保护人类对抗感染和恶性肿瘤等;但它对中枢神经系统并非没有影响,它会导致情绪、认知和行为的变化^[14],这与曲拉西利导致的神经类疾病有一定相关性;另 1 项研究中肿瘤患者化疗诱导骨髓抑制参与者强调,化疗引起的骨髓抑制及其症状,特别是疲劳,严重影响了他们正常生活的能力,疲劳和对感染的恐惧让他们感到焦虑、孤立和害怕未来^[15],所以任何药物都可能对个体产生不同的反应,包括心理反应。对于这些新出现的信号,临床应予以高度重视,并进一步研究和关注。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库,采用 4 种方法对曲拉西利不良事件进行信号挖掘,发现一些新的不良事件,探讨了其可能的机制,以期更全面而系统地研究曲拉西利的安全性提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李庚,白秋江,朱慧东. 首个骨髓保护药: 曲拉西利 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(4): 225-228.
 [2] 黄豪杰,陈韬,谢晓原,等. 曲拉西利预防肺癌化疗引起的骨髓抑制 1 例及文献分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(1): 68-72.
 [3] 谈军涛. 基于 FAERS 数据库的 ACEI 类药物不良反应信号挖掘与分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
 [4] 王红力,张妮,钟贵遵,等. 基于数据挖掘法对 β 受体

阻滞剂药物相关急性肾衰竭信号的分析 [J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1380-1385.
 [5] 高雯,张鹤,魏来,等. 基于 FAERS 数据库尼达尼布心血管不良事件信号挖掘及分析 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2024, 62(3): 47-53.
 [6] 宋德旭,高萱,窦鹏挥. 曲拉西利的临床研究进展 [J]. 广东化工, 2023, 50(16): 92-93.
 [7] 顾媛媛,张晓静,杨磊,等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床效果及安全性 [J]. 中国医药, 2022, 17(6): 867-870.
 [8] Thoma O M, Neurath M F, Waldner M J. Cyclin-dependent kinase inhibitors and their therapeutic potential in colorectal cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 757120.
 [9] Qiu J Y, Sheng D D, Lin F, et al. The efficacy and safety of Trilaciclib in preventing chemotherapy-induced myelosuppression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1157251.
 [10] He S H, Roberts P J, Sorrentino J A, et al. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion [J]. *Sci Transl Med*, 9(387): eaal3986.
 [11] 郑雪晴,张力,张晓彤. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂曲拉西利抗肿瘤作用机制及临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(23): 2329-2338.
 [12] Hart L L, Ferrarotto R, Andric Z G, et al. Myelopreservation with trilaciclib in patients receiving topotecan for small cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 350-365.
 [13] Deng J H, Wang E S, Jenkins R W, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216-233.
 [14] Chen Z N, Huang Y R, Wang B Q, et al. T cells: An emerging cast of roles in bipolar disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 153.
 [15] Epstein R S, Basu Roy U K, Aapro M, et al. Cancer patients' perspectives and experiences of chemotherapy-induced myelosuppression and its impact on daily life [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2021, 15: 453-465.

[责任编辑 高源]