

基于 FAERS 数据库的镱^[177Lu]氧奥曲肽不良事件信号挖掘与分析

朱宇轩^{1,2}, 吴楠¹, 黄凌莉^{1*}

1. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院 江苏省恶性肿瘤先进诊疗重点实验室, 江苏南京 210009
2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 江苏南京 211198

摘要: **目的** 挖掘肽受体放射性核素治疗药物镱^[177Lu]氧奥曲肽在真实世界中的不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库 (FAERS) 中 2017 年第 4 季度—2026 年第 1 季度以“镱^[177Lu]氧奥曲肽”为首要怀疑药物的不良事件, 采用报告比值法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 和多项伽马泊松估计器 (MGPS) 4 种检测方法进行数据挖掘, 并采用韦伯分布检验分析不良事件的发生时间特征。**结果** 共纳入 5 274 份有效报告, 挖掘出 128 个阳性信号, 经二次筛选剔除无效及不相关不良事件后得到 85 个有效信号, 分布于 13 个系统器官分类。信号频数排序前 10 位的是全身状况恶化、死亡、血小板计数降低、实验室检查异常、血小板减少症、腹痛、贫血、腹水、白细胞计数降低、血红蛋白降低。信号强度排序前 10 位的是类癌性心脏病、类癌危象、类癌综合征、血嗜铬粒蛋白 A 升高、5-羟色胺升高、辐射暴露、单核细胞百分比升高、全身状况恶化、血清五羟色胺升高和骨髓浸润。不良事件发生的中位时间为 77.50 d, 韦伯分布分析呈现出早期失效型曲线特征。**结论** 临床应用镱^[177Lu]氧奥曲肽期间, 需重点关注血液系统毒性、胃肠道反应及肾功能相关风险, 警惕说明书未提及的不良事件信号, 强化用药前风险评估与治疗期间动态监测。

关键词: 镱^[177Lu]氧奥曲肽; 肽受体放射性核素治疗; 胃肠胰神经内分泌肿瘤; FAERS 数据库; 不良事件; 血小板计数降低; 血小板减少症; 贫血

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)08-2400-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.034

Mining and analysis of adverse event signals of lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide based on FAERS database

ZHU Yuxuan^{1,2}, WU Nan¹, HUANG Lingli¹

1. Jiangsu Key Laboratory of Innovative Cancer Diagnosis & Therapeutics, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China
2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To identify adverse drug events signals of lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide in the real-world setting, and to provide evidence for its clinical safety. **Methods** Adverse drug events reports with “lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide” as the primary suspected drug were extracted from the FAERS database from Q4 2017 to Q1 2026. Four disproportionality analysis methods, including ROR, PRR, BCPNN, and MGPS were employed for signal detection. The time-to-onset characteristics of adverse drug events were further analyzed using Weibull distribution. **Results** A total of 5 274 reports were included, and 146 positive signals were identified. After secondary screening to exclude invalid and irrelevant adverse drug events, 85 valid signals remained, involving 13 system organ classes. The top 10 signals by frequency were general condition aggravated, death, platelet count decreased, abnormal laboratory tests, thrombocytopenia, abdominal pain, anemia, ascites, white blood cell count decreased, and hemoglobin decreased. The top 10 signals by signal strength were carcinoid heart disease, carcinoid crisis, carcinoid syndrome, elevated serum chromogranin A, elevated 5-hydroxyindoleacetic acid, radiation exposure, elevated monocyte percentage, deteriorating general condition, elevated serum serotonin,

收稿日期: 2026-04-10

基金项目: 江苏省肿瘤医院科技发展基金项目 (ZYGL202502)

作者简介: 朱宇轩, 男, 硕士研究生。E-mail: yuxuanzhu_123@163.com

*通信作者: 黄凌莉, 女, 主管药师, 硕士。E-mail: huang_lingli@163.com

and bone marrow infiltration. The median time to onset was 77.5 days, and Weibull analysis indicated an early failure-type hazard pattern. **Conclusion** During treatment with lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide, particular attention should be paid to hematological toxicity, gastrointestinal reactions, and renal function-related risks. Clinicians should also remain vigilant for adverse drug events signals not listed in the drug label and strengthen pre-treatment risk assessment and dynamic monitoring during therapy. **Key words:** lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide; peptide receptor radionuclide therapy; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; FAERS database; adverse events; decreased platelet count; thrombocytopenia; anemia

胃肠胰神经内分泌肿瘤是一类起源于胃肠道及胰腺神经内分泌细胞的异质性肿瘤，涵盖从分化良好的神经内分泌瘤到分化差的神经内分泌癌等多个亚型^[1-2]。胃肠胰神经内分泌肿瘤具有高度异质性，可发生于胃、小肠、结直肠及胰腺等多个部位，其中小肠和胰腺为常见原发部位^[3]。其临床表现多样，既可因激素分泌异常导致类癌综合征、低血糖或胃泌素相关症状等功能性表现，也可表现为腹痛、消瘦性梗阻或肝转移等非特异性症状^[4]。相当比例患者在确诊时已存在远处转移，尤以肝转移最为常见，提示其潜在的恶性生物学行为^[5]。对于晚期或转移性患者，治疗策略包括生长抑素类似物、分子靶向治疗、化疗及肽受体放射性核素治疗（PRRT）等^[1]。由于大多数分化良好的胃肠胰神经内分泌肿瘤高表达生长抑素受体，为肽受体放射性核素治疗的精准靶向提供了分子基础^[6]。

随着放射性核素标记药物在临床中的应用日益广泛，其安全性与不良反应谱的系统评估亦成为研究重点。镥^[177Lu]氧奥曲肽是一种放射性核素偶联药物。它由放射性同位素镥-177 和靶向分子氧奥曲肽组成。该药于 2017 年 10 月在欧洲药品管理局获批上市，随后于 2018 年 1 月获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，用于治疗患有胃肠胰神经内分泌肿瘤。本研究拟基于 FAERS 数据库，对镥^[177Lu]氧奥曲肽相关不良事件进行系统分析，以期

为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源和筛选

本研究的数据来源自 FAERS，提取以“镥^[177Lu]氧奥曲肽”为首要怀疑药品的药物不良事件报告。检索时间范围为 2017 年第 4 季度—2026 年第 1 季度。不良事件的规范化描述与分类参照《国际医学用语词典》（25.0 版），采用系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）进行编码。

1.2 数据处理和分析

依据 FAERS 官网推荐流程进行数据清洗，采用报告比值比法（ROR）、比例报告比值法（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）和多项伽马泊松缩估计器（MGPS）4 种方法联合筛选阳性信号。阳性信号判定需同时满足各项算法的预设标准，具体阈值条件见表 1^[7]。计算不良事件发生时间，以中位数及四分位数间距进行描述；同时应用韦伯分布模型对时间分布特征进行拟合，通过尺度参数 α 和形状参数 β 评估风险变化趋势：若 $\beta < 1$ 且其 95% CI 上限 < 1 ，提示早期失败型；若 β 的 95% CI 包含 1，提示随机失败型；若 $\beta > 1$ 且其 95% CI 下限 > 1 ，提示磨损失败型^[8]。采用 R 软件 4.5.1 版本对数据进行分析。

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

共收集到镥^[177Lu]氧奥曲肽相关不良事件报告 5 274 份，其中女性 782 例（14.83%），男性 775 例

表 1 信号检测的 4 种方法标准
Table 1 Four methods used for signal detection

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = ad/bc$	$a \geq 3$, 95% CI 下限 > 1
PRR 法	$PRR = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$ $\chi^2 = \sum [(O-E)^2/E]$ $O = a, E = (a+b)(a+c)/(a+b+c+d)$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
BCPNN 法	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$	$IC025 > 0$
MGPS 法	$EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$	$a > 0$, $EBGM05 > 2$

(14.69%), 但大多数患者的年龄缺失 (70.83%)。美国不良事件上报比例最高 (4 164 例, 78.95%), 其次为日本、英国、法国。镱[¹⁷⁷Lu]氧奥曲肽相关性死亡人数为 660 例, 占比 12.51%。2021 年的上报例数最高 (1 231 例), 见表 2。

表 2 镱[¹⁷⁷Lu]氧奥曲肽相关不良事件报告基本特征

Table 2 Basic characteristics of adverse events related to lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide

	类别	报告例数	构成比/%
性别	女	782	14.83
	男	775	14.69
	未知	3 717	70.48
年龄/岁	<18	9	0.17
	18~64	371	7.03
	65~85	413	7.83
	>85	15	0.28
	未知	4 466	84.69
上报国家	美国	4 164	78.96
	日本	306	5.80
	英国	190	3.60
	法国	165	3.13
	其他	449	8.51
结局	死亡	660	12.51
	残疾	11	0.21
	住院	461	8.74
	危及生命	58	1.10
	其他	4 084	77.44
上报年份	2017 年	1	0.02
	2018 年	27	0.51
	2019 年	81	1.54
	2020 年	120	2.28
	2021 年	1 231	23.34
	2022 年	781	14.81
	2023 年	911	17.27
	2024 年	1 056	20.02
	2025 年	878	16.65
	2026 年	188	3.56

表 3 镱[¹⁷⁷Lu]氧奥曲肽相关不良事件信号的 SOC 分布

Table 3 SOC distribution of adverse event signals related to lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide

SOC	PT	报告数量	报告频次
全身性疾病及给药部位各种反应	全身状况恶化#, 阻塞#, 体力状态下降低#, 全身性水肿#, 死亡	5	1 554
各类检查	血清铬粒蛋白 A 升高#, 5-羟基吲哚乙酸升高#, 单核细胞百分比升高#, 血清五羟色胺升高#, 血尿素降低#, 实验室检查异常, 淋巴细胞百分比降低, 血胆红素降低, 血氯化物升高#, 血氯化物降低#, 白蛋白降低, 凝血酶原时间缩短#, 单核细胞计数升高#, 总蛋白降低, 激素水平异常#, 血小板计数降低, 血尿素升高#, 淋巴细胞计数降低, 检查异常, 舒张压升高#, 平均细胞血红蛋白升高#, 平均细胞血红蛋白浓度降低#, 肾肌酐清除率降低, 血小板计数异常, 总蛋白升高, 血肌酐降低#, 全血细胞计数减少, 中性粒细胞计数升高#, 红细胞压积降低#, 肾小球滤过率降低, 红细胞体积分布宽度增加#, 血碱性磷酸	41	897

2.2 不良事件挖掘结果

共检出同时满足 4 种检测方法的不良事件信号 128 个, 涉及 14 个 SOC。二次筛选剔除无效及不相关的不良事件信号 (如产品问题、社会环境、疾病诊断、疾病进展等), 得到 85 个有效信号, 分布于 13 个 SOC, 其中说明书未提及的不良事件信号有 50 个, 见表 3。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、胃肠系统疾病和肝胆系统疾病涉及的报告频次和不良事件数量均较高。

2.3 报告频次及信号强度排序居前 10 位的不良事件信号

信号频数排序居前 10 位的 PT 是全身状况恶化、死亡、血小板计数降低、实验室检查异常、血小板减少症、腹痛、贫血、腹水、白细胞计数降低和血红蛋白降低, 见表 4。根据信号强度排序居前 10 位的 PT 是类癌性心脏病、类癌危象、类癌综合征、血清铬粒蛋白 A 升高、5-羟基吲哚乙酸升高、辐射暴露、单核细胞百分比升高、全身状况恶化、血清五羟色胺升高、骨髓浸润, 见表 5。其中全身状况恶化、腹水、类癌性心脏病、类癌危象、类癌综合征、血清铬粒蛋白 A 升高、5-羟基吲哚乙酸升高、单核细胞百分比升高、血清五羟色胺升高是镱[¹⁷⁷Lu]氧奥曲肽说明书中未提及的不良事件。

2.4 不良事件发生时间分析

报告不良事件发生时间的共 500 份, 中位发生时间为 77.50 d (31.75~181.25 d)。韦伯分布分析表明, 发生时间尺度参数 α 为 153.23 (131.68~174.78), 形状参数 β 为 0.66 (0.62~0.70), 呈现出早期失效型曲线特征, 不良事件随时间递减。

表 3 (续)

SOC	PT	报告数量	报告频次
各类检查	酶升高, 红细胞计数下降 [#] , 血液检查异常, 肝功检查异常, 血胆红素升高, 门冬氨酸氨基转移酶升高, 血肌酐升高, 血红蛋白降低, 中性粒细胞计数降低, 白细胞计数降低	41	897
血液及淋巴系统疾病	骨髓浸润, 巨红细胞性贫血 [#] 、淋巴细胞减少症, 血毒性, 弥散性血管内凝血 [#] , 血小板减少症, 全血细胞减少症, 贫血	8	305
胃肠系统疾病	肠缺血, 食管静脉曲张出血 [#] , 腹水 [#] , 胃肠穿孔 [#] , 不完全性肠梗阻(机能性) [#] , 小肠梗阻 [#] , 肠梗阻 [#] , 肠梗阻(机能性) [#] , 肠炎 [#] , 腹痛	10	248
肝胆系统疾病	肝病损, 肝坏死 [#] , 胆管炎 [#] , 急性胆囊炎 [#] , 胆管阻塞 [#] , 肝衰竭 [#] , 肝肿大 [#] , 肝痛 [#] , 黄疸 [#]	9	92
内分泌系统疾病	类癌危象 [#] , 类癌综合征 [#]	2	44
代谢及营养类疾病	发育停滞 [#] , 肿瘤溶解综合征 [#] , 低白蛋白血症	3	34
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	第二种原发性恶性肿瘤	1	19
各类神经系统疾病	肝性脑病 [#]	1	17
心脏器官疾病	类癌性心脏病 [#]	1	12
肾脏及泌尿系统疾病	肾盂肾盏扩张 [#] , 肾积水 [#]	2	9
感染及侵染类疾病	肝脓肿 [#]	1	4
各类损伤、中毒及操作并发症	辐射暴露	1	3

[#]表示药品说明书中未提及的不良事件。

[#] indicates adverse events not mentioned in the drug instructions.

表 4 报告频次排序前 10 位的不良事件信号

Table 4 Top 10 adverse drugs events signals ranked by number of reports

PT	报告频次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
全身状况恶化 [#]	1 108	59.63 (56.01, 63.49)	53.53 (56 339.51)	52.71 (49.51)	5.72 (5.56)
死亡	423	2.88 (2.61, 3.17)	2.80 (497.63)	2.80 (2.54)	1.49 (1.34)
血小板计数降低	215	12.20 (10.66, 13.97)	11.97 (2 158.14)	11.93 (10.42)	3.58 (3.31)
实验室检查异常	167	31.11 (26.68, 36.27)	30.64 (4 747.38)	30.37 (26.05)	4.92 (4.47)
血小板减少症	112	6.17 (5.12, 7.44)	6.12 (479.74)	6.11 (5.07)	2.61 (2.27)
腹痛	99	2.75 (2.25, 3.35)	2.73 (108.89)	2.73 (2.24)	1.45 (1.13)
贫血	85	2.97 (2.40, 3.68)	2.95 (110.13)	2.95 (2.39)	1.56 (1.22)
腹水 [#]	53	11.88 (9.07, 15.57)	11.83 (523.67)	11.79 (9.00)	3.56 (2.90)
白细胞计数降低	52	2.73 (2.08, 3.59)	2.72 (56.72)	2.72 (2.07)	1.44 (1.00)
血红蛋白降低	49	5.58 (4.21, 7.39)	5.56 (183.12)	5.55 (4.19)	2.47 (1.94)

[#]表示药品说明书中未提及的不良事件。

[#] indicates adverse events not mentioned in the drug instructions.

表 5 信号强度排序前 10 位的不良事件信号

Table 5 Top 10 adverse drugs events adverse drugs events signals ranked by signal strength

PT	报告频次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
类癌性心脏病 [#]	12	785.68 (419.29, 1 472.24)	784.80 (7 632.30)	637.84 (340.39)	9.32 (2.80)
类癌危象 [#]	27	621.99 (412.53, 937.80)	620.41 (14 121.15)	524.85 (348.10)	9.04 (4.15)
类癌综合征 [#]	17	319.92 (194.52, 526.17)	319.41 (4 932.77)	292.07 (177.58)	8.19 (3.38)
血清铬粒蛋白 A 升高 [#]	10	128.45 (68.30, 241.59)	128.33 (1 217.46)	123.70 (65.77)	6.95 (2.46)
5-羟基吡啶乙酸升高 [#]	3	125.99 (39.79, 398.91)	125.96 (358.61)	121.49 (38.37)	6.92 (0.49)
辐射暴露	3	118.67 (37.52, 375.27)	118.63 (338.13)	114.67 (36.26)	6.84 (0.49)
单核细胞百分比升高 [#]	7	60.31 (28.56, 127.36)	60.27 (400.89)	59.24 (28.05)	5.89 (1.81)
全身状况恶化 [#]	1 108	59.63 (56.01, 63.49)	53.53 (56 339.51)	52.71 (49.51)	5.72 (5.56)
血清五羟色胺升高 [#]	3	51.28 (16.40, 160.39)	51.27 (145.67)	50.52 (16.15)	5.66 (0.46)
骨髓浸润	3	33.57 (10.76, 104.69)	33.56 (93.85)	33.24 (10.66)	5.05 (0.42)

[#]表示药品说明书中未提及的不良事件。

[#] indicates adverse events not mentioned in the drug instructions.

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库对镱^[177Lu]氧奥曲肽在真实世界中的不良事件信号进行了系统的挖掘与分析。共获得 5 274 份以该药为首要怀疑药物的不良事件报告,通过 4 种方法联合筛选,最终确定 85 个有效阳性信号,分布于 13 个 SOC。研究结果不仅验证了该药已知的安全性特征,还发现 50 个说明书中未提及的潜在风险信号,为临床个性化监测与风险管理提供了重要的真实世界证据。

本研究中,类癌性心脏病(ROR=785.68)、类癌危象(ROR=621.99)和类癌综合征(ROR=319.92)不仅是信号强度排名前 3 位的 PT,且均为说明书中未收录的新信号。这些不良事件都与神经内分泌肿瘤的疾病特征密切相关^[9-10],类癌综合征及其相关的心脏病变(主要特征为三尖瓣关闭不全等右心瓣膜病变)本质上是胃肠胰神经内分泌肿瘤分泌过量 5-羟色胺等生物活性物质所导致的远期并发症,而非典型的药物毒性^[11]。然而,从病理生理机制角度而言,肽受体放射性核素治疗过程中肿瘤细胞的急性大量裂解,理论上存在诱发生物活性物质急剧释放、从而触发类癌危象的潜在风险^[12]。因此,临床实践中,对于基线存在类癌综合征症状的患者,在肽受体放射性核素治疗给药前后应密切监测生命体征及症状变化,必要时联合短效生长抑素类似物进行预处理,以预防类癌危象的发生;对于类癌性心脏病,基线超声心动图筛查及定期随访至关重要。

血液系统毒性是镱^[177Lu]氧奥曲肽最为常见的不良事件之一,与其放射性核素特性直接相关。本研究在“血液及淋巴系统疾病”SOC 中检测到血小板减少症、贫血、全血细胞减少症、淋巴细胞减少症及骨髓抑制等多个阳性信号,与关键临床试验 NETTER-1 的结果高度一致^[13]。在报告频次排序中,血小板计数降低(215 例)、血小板减少症(112 例)、贫血(85 例)、白细胞计数降低(52 例)和血红蛋白降低(49 例)均位居前列。这凸显了骨髓抑制(尤其是血小板减少)是临床实践中需重点监测的指标。放射性核素 ¹⁷⁷Lu 发射的 β 射线可对骨髓造血干细胞产生非特异性损伤,导致“三系减少”[白细胞减少(感染风险↑)、贫血(乏力、苍白)、血小板减少(出血倾向)],其中血小板因其半衰期短、更新快,常最先受累^[14-15]。本研究还挖掘出“单核细胞百分比升高”这一说明书未提及的信号,单核

细胞增多可能反映了骨髓受抑后的代偿性增生,也与肿瘤治疗相关髓系增生有关,其临床意义尚需进一步研究验证。建议临床在每周治疗前后 2~4 周监测全血细胞计数,对于 2 级及以上血小板减少或中性粒细胞减少,应严格按照方案延迟治疗或降低剂量,必要时给予生长因子支持或输注血小板。

胃肠系统相关不良事件也是本研究关注的重点,腹痛(99 例)是发生最频繁的胃肠系统相关不良事件,关键 III 期研究 NETTER-2 中腹痛的发生率约为 20%^[16]。此外,本研究还检测到多个信号强度较高的严重胃肠道事件,如肠缺血、胃肠穿孔、小肠梗阻、腹水等,其中腹水、肠梗阻(机能性)及不完全性肠梗阻等均为说明书未提及的信号。这些事件的发生可能与多重因素有关:肿瘤病灶对肠道本身具有压迫或浸润,肽受体放射性核素治疗后肿瘤坏死、水肿也可能加重原有梗阻或诱发穿孔,放射性肠炎也是潜在诱因之一^[17-18]。尤其值得警惕的是腹水信号,其可能是肿瘤腹膜转移、门脉高压、低蛋白血症或药物性肝损伤共同作用的结果。全身状况恶化(1 108 例)作为报告频次最高的 PT,是一个复合性终点,通常涵盖体能状态下降、恶病质、乏力加重等,往往提示疾病进展或严重毒性的累积效应。临床实践中,若患者短期内出现明显的全身状况恶化,应优先排查疾病进展、严重感染或重要脏器功能衰竭,而非简单归因于药物不良反应。此外,本研究还发现部分与肾功能异常相关的信号,在关键 III 期研究 NETTER-2 中也出现肾毒性相关不良反应^[16]。考虑到镱^[177Lu]氧奥曲肽经肾脏排泄,且放射性物质可能在肾小管重吸收部位沉积,对肾功能造成潜在影响,因此治疗前后监测血肌酐及肾小球滤过率具有重要意义^[19-20]。

值得注意的是,本研究“各类检查”这一 SOC 中,贡献了数量最多的 PT(41 个),其中多个信号为说明书未提及,包括嗜铬粒蛋白 A 升高、5-羟基吲哚乙酸升高。嗜铬粒蛋白 A 和 5-羟基吲哚乙酸是神经内分泌肿瘤常用的循环生物标志物,分别反映神经内分泌细胞的总体分泌功能及 5-羟色胺的代谢水平^[21]。其水平“升高”被报告为不良事件,实质上更可能是疾病进展、肿瘤负荷增加的体现,而非药物的直接不良效应^[22]。然而,这一现象提示临床医生,在解读嗜铬粒蛋白 A 或 5-羟基吲哚乙酸变化时需结合影像学进行综合判断,避免将标志物升高误判为药物毒性而错误地终止有效治疗。

本研究中,不良事件发生中位时间为 77.50 d,韦伯分布形状参数 β 为 0.66,呈现早期失效型特征。这一结果表明,镥[^{177}Lu]氧奥曲肽相关的不良事件主要集中在治疗初期,尤其是第 1 个治疗周期内,随着治疗延续或药物清除,风险逐渐降低。这与肽受体放射性核素治疗通常每 8~12 周给药 1 次、累积骨髓毒性在后期可能显现的经典认知有所不同,提示急性毒性(如恶心呕吐、输注相关反应、早期血液学波动)是临床管理的首要关注点。然而,对于迟发型毒性(如骨髓增生异常综合征、肾衰竭),由于本研究观察期相对有限且 FAERS 数据库在长潜伏期事件报告上存在固有延迟,仍需通过长期随访研究加以证实^[23]。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库系统分析了镥[^{177}Lu]氧奥曲肽的真实世界不良事件信号,结果显示其安全性特征总体可控,但需重点关注血液系统毒性、胃肠道反应及肾功能相关风险,警惕说明书未提及的不良事件。临床应用过程中应强化用药前风险评估及治疗期间的动态监测,以提高治疗安全性并优化患者获益。同时,未来仍需开展更高质量的临床研究和长期随访,以进一步明确其长期安全性谱。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州) [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87.
- [2] Vijayvergia N, Lee L S, Katona B W. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Gastroenterology*, 2026, 170(1): 34-49.
- [3] Kyriakopoulos G, Mavroei V, Chatzellis E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(12): 252.
- [4] Zhang X B, Ma L, Bao H D, et al. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: A retrospective study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 54.
- [5] Wang S C, Parekh J R, Zuraek M B, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases [J]. *Arch Surg*, 2010, 145(3): 276-280.
- [6] Kuiper J, Zoetelief E, Brabander T, et al. Current status of peptide receptor radionuclide therapy in grade 1 and 2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours [J]. *J Neuroendocrinol*, 2025, 37(3): e13469.
- [7] Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases [J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 39-56.
- [8] Chen H, Liu S X, Gao S, et al. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18063.
- [9] Laskaratos F M, Davar J, Toumpanakis C. Carcinoid heart disease: A review [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(4): 48.
- [10] Delhomme C, Walter T, Arangalage D, et al. Carcinoid heart disease in patients with midgut neuroendocrine tumours [J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(4): e13262.
- [11] Barakat M T, Meeran K, Bloom S R. Neuroendocrine tumours [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(1): 1-18.
- [12] Bardasi C, Benatti S, Luppi G, et al. Carcinoid crisis: A misunderstood and unrecognized oncological emergency [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 662.
- [13] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135.
- [14] Blakkisrud J, Peterson A B, Wildermann S J, et al. SPECT/CT image-derived absorbed dose to red marrow correlates with hematologic toxicity in patients treated with [^{177}Lu]Lu-dotatate [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(5): 753-760.
- [15] Bergsma H, Konijnenberg M W, Kam B L R, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with ^{177}Lu -DOTA-octreotate: Prognostic factors, incidence and course [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 453-463.
- [16] Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): An open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2024, 403(10446): 2807-2817.
- [17] Strosberg J R, Al-Toubah T, Pellè E, et al. Risk of bowel obstruction in patients with mesenteric or peritoneal disease receiving peptide receptor radionuclide therapy [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 69-72.
- [18] Pelle E, Al-Toubah T, El-Haddad G, et al. Risk of bowel ischemia in patients with mesenteric neuroendocrine tumors after treatment with ^{177}Lu -dotatate [J]. *Endocr Oncol*, 2025, 5(1): e250033.
- [19] Larsson M, Bernhardt P, Svensson J B, et al. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment

- with ^{177}Lu -octreotate: Comparison between methods based on planar scintigraphy [J]. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 49.
- [20] Taylor C A, Shankar A, Gaze M N, *et al.* Renal protection during ^{177}Lu lutetium DOTATATE molecular radiotherapy in children: A proposal for safe amino acid infusional volume during peptide receptor radionuclide therapy [J]. *Nucl Med Commun*, 2022, 43(2): 242-246.
- [21] Oberg K, Modlin I M, De Herder W, *et al.* Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e435-e446.
- [22] Komarnicki P, Musiałkiewicz J, Stańska A, *et al.* Circulating neuroendocrine tumor biomarkers: Past, present and future [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5542.
- [23] Sabet A, Ezziddin K, Pape U F, *et al.* Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -octreotate [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1857-1861.

【责任编辑 高源】