

基于 FAERS 数据库的度维利塞不良反应信号挖掘与分析

刘 鑫¹, 冯思琦²

1. 郑州市第七人民医院, 河南 郑州 450016

2. 郑州大学 药学院, 河南 郑州 450001

摘要: **目的** 利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据, 采用报告比值比法 (ROR) 和联合综合标准法 (MHRA) 挖掘度维利塞相关不良反应信号, 为临床安全用药提供参考。 **方法** 从 OenFDA API 采集自 2020 年 1 月—2025 年 12 月的 FAERS 数据, 采用 ROR 联合 MHRA 法进行信号检测, 采用 SPSS 26.0 和 Excel 16.65 软件对相关数据进行分析。 **结果** 共获取度维利塞相关不良反应报告 2 241 例, ROR 法和联合 MHRA 法获得的度维利塞不良反应风险信号基本一致, 共获得不良反应信号 41 个, 其中胃肠道系统疾病不良反应信号最强, 其中憩室炎和周围神经病变 2 个症状为说明书中未收录或强调不充分的潜在新信号, 同时有心肺基础疾病和肠道炎病症的患者应需重点监测。 **结论** 利用 FAERS 数据库可对度维利塞的不良反应信号进行挖掘与分析, 全面了解其安全性特征, 发现潜在的、特别是说明书中未明确记载的不良事件风险信号, 为临床安全用药提供参考。

关键词: 度维利塞; FAERS 数据; 报告比值比法; 综合标准法; 胃肠道系统疾病; 憩室炎

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)09-2680-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.031

Mining and analysis of dvelisib related adverse events based on FAERS

LIU Xin¹, FENG Siqu²

1. Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450016, China

2. Pharmacy College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: **Objective** To utilise data from the FAERS to investigate adverse drug reaction signals associated with dvelisib using ROR ombined with MHRA, providing references for safe clinical use. **Methods** FAERS data from January 2020 to December 2025 were collected via the openFDA API, and signal detection was conducted using the ROR combined with the MHRA method. Related data were analysed using SPSS 26.0 and Excel 16.65 software. **Results** A total of 2 241 adverse drug reaction reports related to duvelisib were obtained, ROR and MHRA algorithms produced largely concordant results, identifying 41 duvelisib-associated adverse drug reaction signals after false-positive filtering, among which gastrointestinal system disorders showed the strongest adverse drug reaction signals. Diverticulitis and peripheral neuropathy were identified as two potential new signals either not included or insufficiently emphasised in the drug label, and patients with underlying cardiopulmonary disease and intestinal inflammation should be closely monitored. **Conclusion** The FAERS database can be used to explore and analyse adverse drug reaction signals of duvelisib, providing a comprehensive understanding of its safety profile and identifying potential risk signals, particularly those not clearly documented in the drug label, thus providing references for safe clinical use.

Key words: duvelisib; FAERS; reporting odds ratio; comprehensive standard method; gastrointestinal system diseases; diverticulitis

度维利塞作为一种口服的磷脂酰肌醇 3 激酶- δ (PI3K- δ) 和磷脂酰肌醇 3 激酶- γ 双重抑制剂^[1], 自问世以来为复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤患者带来

了新的曙光。然而, 其独特的双重抑制机制在发挥抗癌活性的同时, 也引发了一系列复杂且具有潜在致命风险的不良反应^[2]。度维利塞在抗肿瘤的同时, 也不可避免地干扰了正常免疫细胞稳态^[3]。如 PI3K-

收稿日期: 2026-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104279)

作者简介: 刘 鑫, 男, 药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 1412869380@qq.com

δ 在调节性 T 细胞中高表达, 抑制该靶点会导致效应 T 细胞失去抑制, 这种“免疫刹车”的失灵被认为是引发免疫相关不良反应(如结肠炎、肺炎和皮疹)的核心机制。此外, 度维利塞对 B 细胞受体的干扰也增加了感染与血液学毒性的风险。美国食品药品监督管理局(FDA)甚至针对其发出了包含感染、腹泻/结肠炎、皮肤反应和肺炎 4 项黑框警告^[4]。已有研究表明, 接受度维利塞治疗的患者中, 有 65% 报告了严重不良反应, 8% 末次给药后 30 d 内发生致死性不良事件^[5], 因此度维利塞的安全性问题极为严峻。随着度维利塞临床应用的扩大, 上市后真实世界的不良反应谱可能比临床试验更复杂, 或出现罕见或新的不良反应信号。本研究旨在基于 FAERS 数据库, 采用报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA), 对度维利塞上市后不良反应报告进行数据挖掘与信号检测, 以全面了解其安全性特征, 发现潜在的、特别是说明书中未明确记载的不良反应风险信号, 深入剖析度维利塞的不良反应谱, 探讨其管理策略, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

多项基于 FAERS 的不成比例分析法方法学文献建议排除新药上市后首个完整日历年的报告, 以减少上市初期报告失真及重复报告的偏倚^[5-6]。同时本研究在预提取中发现, 自发报告量自 2020 年第四季度起出现了明显的拐点, 可能与度维利塞 2019 年 9 月开始加大商业推广提高认知度有关。综合考量, 最终提取度维利塞 FAERS 数据库中 2020 年 1 月—2025 年 12 月的数据, 选择其中的人口学信息(DEMO)、不良事件信息(REAC)、药品信息(DRUG)和诊断/适应证(INDI)4 个子数据库进行后续的数据研究分析。

1.2 数据筛选

选取度维利塞(duvelisib)的商品名和通用名作为药品名称为检索词, 筛选出度维利塞相关的不良反应事件, 并根据 FAERS 说明去除 DEMO 重复报告, 选取以度维利塞为首要怀疑药品的数据作为初始研究数据。

1.3 数据标准化

使用 ICH《国际医学用语词典》(MedDRA)对不良反应术语进行标准化, 将原始报告术语映射到首选术语(PT)和系统器官分类(SOC), 并进行中英文映射。

1.4 信号检测方法

采用频数法中的报告比值比法(ROR)联合综合标准法(MHRA)进行信号检测, 见表 1、2, 信号值越大表明不良反应与对应的药品的统计学关联越强。

表 1 频数法四表格

Table 1 Four-fold table of frequency method

药品	目标不良反应	其他不良反应	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 计算公式

Table 2 Calculation formula

方法	计算公式	阳性判定标准
ROR 法	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a \geq 3$ 且 $95\% CI$ (下限) > 1
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$; $a \geq 3$

1.5 数据处理

对度维利塞为首要怀疑药物的不良反应事件高危信号进行提取, 据文献建议^[7], 以度维利塞为首要怀疑药物提取 FAERS 中相关不良反应报告, 依次采用报 ROR 法与 MHRA 法进行比例失衡分析, 以同时满足 ROR 95%CI 下限 > 1 且报告数 ≥ 3 及 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 且报告数 ≥ 3 作为初步信号阈值, 产生候选信号。在此基础上, 通过以下 3 个步骤进行逐步筛选。

第 1 步: 排除非不良反应类 PT。依据 MedDRA SOC, 剔除属于“用药错误”“产品问题”“损伤、中毒及操作并发症”等类别的 PT, 如剂量遗漏、产品储存错误、产品混淆等。此类事件反映药品处理或质量问题, 而非药物内在药理毒性, 不纳入临床不良反应信号集。

第 2 步: 排除缺乏特异性的宽泛 PT。剔除需结合患者基础疾病、合并用药或叙事文本才能判断病因的宽泛术语, 如心脏骤停、心律失常(未特指类型)、孤立性实验室异常等。

第 3 步: 结合说明书、临床药理机制及既往文献进行假阳性甄别。将剩余信号与度维利塞说明书

不良反应章节进行比对, 区分已知不良反应与潜在新信号; 同时排除与慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤疾病进展高度重叠的事件 (如疾病相关感染), 以及与其他常用合并用药 (如利妥昔单抗、苯达莫司汀等) 毒性谱显著重叠的信号。

2 结果

2.1 不良反应的基本情况

经过数据清洗后, 共检索到首要怀疑药物不良反应记录了 10 487 244 份报告, 其中 603 例患者 2 241 份不良反应报告与度维利塞相关。其中男性 335 例 (55.56%), 女性 193 例 (32.01%), 75 例 (12.44%) 性别相关信息缺失。603 例患者中, 平均年龄为 65 岁, 中位年龄为 67 岁; 报告上报国家美国报告占比 92.87%, 俄罗斯占比 1.66%, 中国占比 1.16%。2020 年与 2025 年其相关不良反应病例占比较多。在适应证上主要用于未特别指明的外周 T 细胞淋巴瘤 (57 例, 9.50%) 和慢性淋巴细胞性白血病 (55 例, 9.06%), 见表 3。

2.2 不良反应信号分析结果

经甄别后, 最终保留 41 个具有统计学意义且提示潜在药物因果关联的不良反应信号, 列出排名前 10 位不良反应信号, 其中信号强度排名前 3 位的不良反应分别为腹泻 (ROR=15.58)、结肠炎 (ROR=11.98)、皮肤反应 (ROR=8.33)。其中 2 个不良反应尚未在说明书上收录, 分别为憩室炎和周围神经病, 见表 4。

2.3 SOC 不良反应报告及高危信号分类情况分布

利用 MedDRA 26.1 对度维利塞产生高危信号

表 3 度维利塞相关不良反应报告基本信息

Table 3 Primary information on adverse drug reaction reports related to duvelisib

	项目	n/例	构成比/%
年龄/岁	18~65	168	27.86
	>65	372	61.69
	不明	63	10.45
性别	男	335	55.56
	女	193	32.01
	不明	75	12.44
适应证 (前 5 位)	外周 T 细胞淋巴瘤	57	9.50
	慢性淋巴细胞性白血病	55	9.06
	非霍奇金淋巴瘤	41	6.83
	B 细胞淋巴瘤	38	6.34
	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	24	4.06
年份	2020	1 038	46.32
	2021	203	9.06
	2022	236	10.53
	2023	206	9.19
	2024	191	8.52
	2025	367	16.38
报告结局	其他	185	30.68
	住院	235	38.97
	危及生命	104	17.25
	死亡	79	13.10
报告国家	美国	560	92.87
	俄罗斯	10	1.66
	中国	7	1.16
	其他	26	4.31

表 4 度维利塞挖掘信号排序 (信号强度)

Table 4 Duvelisib mining signal ranking (signal strength)

序号	PT	SOC	报告例数	占比/%	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)	说明书收录
1	腹泻	胃肠系统疾病	71	11.77	15.58 (5.02)	15.56 (40.83)	是
2	结肠炎	胃肠系统疾病	56	9.29	11.98 (6.43)	11.91 (99.95)	是
3	皮疹	皮肤及皮下组织疾病	19	3.15	8.33 (2.68)	9.62 (23.16)	是
4	肌肉疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	16	2.65	8.21 (4.41)	8.32 (19.32)	是
5	中性粒细胞降低	各类检查	19	3.15	7.02 (2.63)	8.17 (62.89)	是
6	肺炎	呼吸系统疾病	27	4.48	6.77 (3.04)	7.01 (20.61)	是
7	代谢及营养类疾病	代谢及营养类疾病	35	5.81	6.75 (2.81)	6.75 (29.38)	是
8	肝功能异常	肝胆系统疾病	18	2.99	6.17 (3.58)	6.74 (24.43)	是
9	周围神经病变	神经系统疾病	7	1.16	5.68 (1.83)	6.13 (55.92)	否
10	憩室炎	胃肠系统疾病	9	1.49	5.42 (2.71)	5.68 (11.55)	否

的 PT 进行 SOC 映射分类，共累及器官系统 12 个，在生成信号的总计 568 例报告中，报告例数位居前 5 位的器官系统包括全身性疾病及给药部位各种反应（6 个信号，200 例，占比 35.21%）、胃肠系统疾病（10 个信号，182 例，占比 32.04%）、各类检查（6 个信号，39 例，占比 6.87%），呼吸系统、胸及纵隔疾病（4 个信号，37 例，占比 6.51%），代谢及营养类疾病（3 个信号，35 例，占比 6.16%）。SOC 下度维利塞的不良反应信号具体分布情况见表 5。

3 讨论

本研究通过 ROR 联合 MHRA 法从 FAERS 数据库中挖掘出 41 个度维利塞阳性不良反应信号，累及的主要器官系统包括：全身性疾病及给药部位各种反应（6 个信号，200 例）、胃肠系统疾病（10 个信号，182 例）、呼吸系统、胸及纵隔疾病（4 个信号，37 例）。其中 39 个信号为说明书中已收录的已知风险，2 个为说明书中未收录或强调不充分的潜在新信号（憩室炎和周围神经病变）。

度维利塞在老年患者中不良反应报告数高于中青年，是由“暴露人群基数”“治疗特征”和“生理与合并症状态”三大核心因素共同决定^[8-9]，这与度维利塞常用于复发/难治性淋巴瘤老年患者群体的临床现状相符。这个年龄段的患者通常接受最积极、最完整的治疗方案。这一数据并不意味着度维利塞对老年人群的毒性更强，而更可能是该药在其最主要的目标患者群中真实世界使用情况的直接反映。这一结果提示，度维利塞治疗老年患者相关疾病时，临床医生更要注重基线评估，同时要在治疗期间进行密切监测以及合并用药评估^[10]。男性患者占比高于女性患者这一结果与血液恶性肿瘤在男性中的发病率略高于女性这一现状一致。美国度维利塞不良反应报告量占据了主导地位，可能是该药物在美国上市较早，且美国 FDA 的 FAERS 运行成熟，医务人员和药企的上报流程更为完善。值得注意的是，度维利塞不良反应报告中死亡病例有 79 例，占比 13.1%，这一比例结果在肿瘤药物的真实世界不良反应监测中属于较高水平，这一结果也为度维利塞的临床使用敲响警钟。因此，在高危人群使用时要进行严密的实验室监测。

度维利塞不良反应报告逐年报告数量呈现明显的分阶段趋势：2020 年是快速积累期，是度维利塞在 2019 年加大商业推广后的典型现象；2021—2024 年进入一个相对平稳的阶段；2025 年至今，结

表 5 各系统器官分类中度维利塞的不良反应报告例数

Table 5 Number of adverse reaction reports of duvelisib by organ system category

序号	PT	SOC	报告数
1	膀胱炎	肾脏及泌尿系统疾病	3
2	肝衰竭	肝胆系统疾病	3
3	周围神经病变	各类神经系统疾病	7
4	口腔念珠菌病	感染及侵袭类疾病	3
5	带状疱疹	感染及侵袭类疾病	5
6	出血	血管与淋巴管类疾病	11
7	盗汗	皮肤及皮下组织类疾病	4
8	斑状皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	6
9	瘙痒性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	9
10	寒战	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6
11	肌肉疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7
12	骨骼疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11
13	电解质、维生素等缺乏	代谢及营养类疾病	13
14	吸收不良	代谢及营养类疾病	3
15	食欲减退	代谢及营养类疾病	19
16	结节病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4
17	上呼吸道感染	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4
18	呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	6
19	肺炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	23
20	肝脏功能检查值升高	各类检查	3
21	体质量降低	各类检查	3
22	丙氨酸氨基转移酶升高	各类检查	3
23	血小板计数降低	各类检查	5
24	白细胞计数降低	各类检查	6
25	中性粒细胞降低	各类检查	19
26	腹泻	胃肠系统疾病	71
27	结肠炎	胃肠系统疾病	56
28	憩室炎	胃肠系统疾病	9
29	干呕	胃肠系统疾病	3
30	小肠结肠炎	胃肠系统疾病	4
31	便秘	胃肠系统疾病	4
32	胃肠胀气	胃肠系统疾病	6
33	食欲减退	胃肠系统疾病	9
34	功能性消化不良	胃肠系统疾病	10
35	腹痛	胃肠系统疾病	10
36	困倦	全身性疾病及给药部位各种反应	13
37	发热	全身性疾病及给药部位各种反应	17
38	疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	29
39	虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	30
40	脱水	全身性疾病及给药部位各种反应	32
41	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	79

束平台期，再次进入增长通道。分析原因为 2020 年后，度维利塞处于新药上市后的集中使用，处于新

药上市严格上报的监测期。病例数相对较低,而报告数较高,表明存在大量重复上报或轻微事件上报。报告数从 2021 年开始逐年下降,并且报告数与病例数的比例大幅缩小,这表明当前的报告更倾向于独立的严重不良事件,而非初期的过度报告。2025 年报告数显著上升,与其增加新的适应证与用药人群基数扩大有关,同时也是持续完善的监测体系和加深的临床认知的共同作用,确保了这些新增病例中的不良反应被有效识别和报告。随着用药人群变大,罕见或迟发性严重不良反应开始集中出现。这一趋势并非意味着药物安全性下降,而是其临床广泛应用和安全监测成熟的必然结果,为全面评估其风险获益比提供了至关重要的真实世界数据^[1]。

本研究关于度维利塞消化道反应呈现的阳性信号也与临床试验结果和说明书内容一致,证实了本研究的可信度与真实度。其中腹泻是信号最强的不良反应(ROR=15.58),这是度维利塞干扰肠道内的细胞生长与免疫平衡,进而引发继发性感染,可导致严重的自发性免疫性结肠炎,需密切监测,并及时给予糖皮质激素和抗生素支持治疗。皮肤反应(ROR=8.33)是第 3 强信号,度维利塞本身就是一种强效的光敏剂,用药期间,如果患者皮肤暴露于紫外线,药物会被激活并产生毒性,引发严重的光敏性皮炎。临床研究发现,部分患者在停用度维利塞后,反而会突发严重的皮疹,这种现象被称为“免疫反弹效应”。因此,患者停药后的 1~2 周内仍需严密监测皮肤状态,警惕迟发性皮肤反应。同时建议患者用药期间必须严格做好物理防晒。

值得注意的是,本研究挖掘出了 2 个度维利塞药品说明书中尚未收录的相关不良反应,分别为憩室炎和周围神经病变。憩室炎可能与度维利塞的不良反应肠道腹泻有关。周围神经病变是一个关键的潜在新信号。由于度维利塞本身神经毒性不明确,但临床常与其它神经毒性化疗药联用。此信号提示在联合方案中,需注意鉴别和监测神经毒性,区分是度维利塞的直接效应还是合并用药的毒性。

综上,本研究基于 FAERS 数据库联合 ROR 和 MHRA 法对不良反应信号进行挖掘,为度维利塞的上市后安全性再评价提供了真实世界数据支持,有

助于完善说明书,促进临床安全合理用药,保障患者的切身利益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ramadas P, Master S R. Comparing the PI3K Inhibitors in hematological malignancies: Review of FAERS [J]. *Blood*, 2021, 138(S1): 4508.
- [2] Lin X R, Zhang Y M, Huang H Y, *et al.* Post-marketing safety concern of PI3K inhibitors in cancer therapies: An 8-year disproportionality analysis from the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(8): 925-936.
- [3] Aljohar H I, Al-Abdullah E, Alzoman N Z, *et al.* Duvelisib: A comprehensive profile [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2024, 49: 19-40.
- [4] Danilov A V, Flinn I W, Davids M S, *et al.* The phase III DUO trial of PI3K inhibitor duvelisib versus ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Final analysis including overall survival [J]. *Blood*, 2018, 132(23): 2446-2455.
- [5] Hoffman KB, Dimbil M, Erdman C B, *et al.* The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010 [J]. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 283-294.
- [6] Gu S. Adverse events associated with tirzepatide: Updated pharmacovigilance analysis using FAERS (2022 Q1-2025 Q1) with an adapted time-to-onset method [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2026, 18: 556918.
- [7] Carnovale C, Mazhar F, Pozzi M, *et al.* A characterization and disproportionality analysis of medication error related adverse events reported to the FAERS database [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(12): 1161-1169.
- [8] 美国警示度维利塞的死亡和严重不良反应风险 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(10): 1160.
- [9] 陈丹, 王美懿, 田晨. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤靶向治疗的最新研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(2): 643-646.
- [10] Frustaci A M, Tedeschi A, Deodato M, *et al.* Duvelisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(11): 1299-1309.
- [11] 郁莉, 蒋颖敏, 许磊, 等. 分子对接与分子动力学模拟法探究 PI3K δ /度维利塞 (Duvelisib) 的选择性结合 [J]. *化学研究与应用*, 2022, 34(2): 341-348.

【责任编辑 高源】