

基于FAERS数据库的奥曲肽不良反应信号挖掘与分析

舒亚民^{1, 2, 3}, 丁玉峰³, 张琪琳⁴, 刘艳鑫⁵, 何绪成⁶, 吴攀⁷, 陈力^{1, 2*}

1. 四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心, 四川 成都 610041
2. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030
4. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022
5. 彭州市人民医院, 四川 彭州 611930
6. 彭州市第二人民医院, 四川 彭州 611934
7. 邛崃市妇幼保健计划生育服务中心, 四川 邛崃 611530

摘要: 通过对奥曲肽不良反应信号的挖掘分析, 以期为临床安全合理用药提供参考。采用比例失衡法中的比例报告比值法 (PRR) 和报告比值法 (ROR) 对2018年1季度至2020年4季度美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中奥曲肽的不良反应报告进行数据挖掘及分析。检索到148 469个以奥曲肽为首要怀疑药品的不良反应作为原始研究数据, 分析处理数据后共得到786个有效信号, 主要集中在各类检查 (29.57%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (13.01%) 和胃肠系统疾病 (12.89%) 等方面, 发现说明书中未出现的信号累及器官系统有8个。使用奥曲肽前应做好用药评估, 尤其当患者存在内分泌疾病、心血管疾病、胃肠系统疾病等基础疾病时, 建议临床用药时定期监测相关指标, 并注意给药部位反应, 如发生不良反应或疾病进展, 应及时采取相关干预措施, 以确保安全合理用药。

关键词: 奥曲肽; 比例失衡法; 不良事件报告系统; 数据挖掘

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 12-2705-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.025

Data mining of adverse drug reactions of octreotide based on FAERS database

SHU Yamin^{1,2,3}, DING Yufeng³, ZHANG Qilin⁴, LIU Yanxin⁵, HE Xucheng⁶, WU Pan⁷, CHEN Li^{1,2}

1. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China
3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
4. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China
5. Pengzhou People's Hospital, Pengzhou 611930, China
6. Pengzhou Second People's Hospital, Pengzhou 611934, China
7. Qionglai Maternal & Child Health and Family Planning Service Center, Qionglai 611530, China

Abstract: To provide the basis for rational and safe drug use in clinic, through the mining and analysis of adverse drug reaction (ADR) signals of Octreotide. The reporting odds ratio method (ROR) and proportional reporting ratio method (PRR) were used to mine and analyze the adverse reaction reports of octreotide which included 12 quarter from the first quarter of 2018 to the fourth quarter of 2020 of FDA adverse events reporting system (FAERS). Totally 148 469 ADRs with octreotide as the primary suspected drug were retrieved as the original data. After analyzing and processing the data, 786 effective signals were obtained, mainly focused on examination (29.57%), systemic diseases and administration site reactions (13.01%), gastrointestinal (12.89%) diseases and so on, and eight organ systems that did not appear in the instruction. Before using octreotide, drug evaluation should be performed well,

收稿日期: 2020-07-28

基金项目: 四川省科技厅项目 (2019JDR0163)

第一作者: 舒亚民 (1990—), 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物经济学。Tel: (027)85726073 E-mail: shuyamin1990hust@163.com

*通信作者: 陈力, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学与医院合理用药。Tel: (028)88570426 E-mail: 13674852@qq.com

especially when patients have basic diseases such as endocrine disease, cardiovascular disease, and gastrointestinal diseases. Indexes of correlation should be monitored on a regular basis. It was advised to take timely intervention measures when ADR or disease progression occurs so as to ensure safe and rational drug use.

Key words: octreotide; measures of disproportionality; ADR signals; data mining

生长抑素自20世纪70年代被发现后,在临床上发挥了重要作用,对肝硬化食管静脉曲张破裂出血和急性胰腺炎两大急、重症有显著的疗效。奥曲肽是人工合成的八肽衍生物,其药理作用机制和生长抑素相似,但持续时间较长^[1]。1988年奥曲肽经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准后上市,并于1994年在中国上市。奥曲肽临床广泛用于治疗肢端肥大症、上消化道出血、急性胰腺炎、预防手术后并发症、化疗相关性腹泻等^[2]。奥曲肽说明书记载其不良反应(advers drug reaction, ADR)主要为胃肠道疾病、肝胆疾病、神经系统疾病以及代谢和营养疾病,表现为恶心、胀气、腹泻、腹痛、胆石症、头痛、便秘等。

美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库是一个免费公开的自发报告系统,已上报了全球上千万份关于不良事件(adverse drug event, ADE)的病例报告,用于评估药物上市后的安全性^[3]。目前国内关于奥曲肽ADR的研究主要局限于临床观察,尚缺乏系统全面的基于真实世界和大数据的不良反应研究。因此,本研究拟通过数据挖掘的方法,对奥曲肽上市后真实世界中的ADR信号进行统计与分析,旨在为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所用数据基于FAERS数据库,即通过报告人自发向数据库上报药品不良事件信息,FAERS数据文件包含人口统计学和管理信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、不良反应事件(REAC)、患者结局(OUTC)、报告来源(RPSR)、已报告药物的治疗开始日期和结束日期(THER)、适应症(INDI)和删除病例。为取得近3年数据,限定研究区间为2018年第1季度至2020年第4季度,共12个季度的数据。将数据导入MySQL软件后,以“octreotide”“bynfezia pen”“mycapssa”“octreotide acetate”和“sandostatin”为药品名在DRUG数据表中进行模糊匹配,根据个人信息记录(DEMO)数据表和删除病例进行去重,共得到“首要怀疑药物”的ADE报告16 686 905例次,再限定首要怀疑药物为奥曲肽的ADE报告,得到11 928例患者,共148 469例次。

1.2 方法

1.2.1 标准化 通过特定的字典或术语集将ADE报告重新编码,使复杂多样的ADR描述用语规范化,以便统计研究。本研究通过国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regular Activities, MedDRA 24.0)的系统器官分类(system organ class, SOC)及首选术语(preferred term, PT)对ADE进行标准化阐述和分类,以SOC和PT为研究的对象。

1.2.2 计算公式 比例失衡法中报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)^[4]和比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)^[5]是国内外应用最广泛的数据挖掘分析方法,其本质是通过比较特定药物不良反应在整个数据库中报告相同药物不良反应的比例,当特定药物发生某个事件的频率高于数据库背景频率,且强度在设定的阈值之上,就认为产生了1个信号。两种方法具有计算方法简单、可减少由于对照组选择所带来的误差、能估计相对危险度、计算结果一致性较好的特点^[6]。比例失衡法见四格表(表1),通过相关计算公式得出ROR与PRR值,该数值越大,信号强度就越强,表明目标药物和目标ADE之间的统计学关联越强。

表1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药品	目标ADR报告数	非目标ADR报告数	共计
目标药物	a	b	a+b
非目标药物	c	d	c+d
共计	a+c	b+d	a+b+c+d

$ROR = (ad)/(bc)$; ROR的95%置信区间(95%CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$, $a \geq 3$ 。当同时满足ROR > 2且ROR的95%CI下限 > 1,提示形成1个信号。

$PRR = a(c+d)/c(a+b)$; PRR的95%CI = $e^{\ln(PRR) \pm 1.96(1/a-1/(a+b)+1/c-1/(c+d))^{0.5}}$, $a \geq 3$ 。当同时满足PRR > 2且PRR的95%CI下限 > 1,提示形成1个信号。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

提取FAERS数据库2018年第1季度至2020年

第4季度,共12个季度的不良事件数据,在剔除重复报告后,得到“首要怀疑药物”的ADE相关背景信号16 686 905例次,其中以奥曲肽为首要怀疑药物的ADE报告11 928例,ADE共148 469例次。上报患者年龄中位数为63.02岁,平均年龄64.00岁。奥曲肽ADE的性别、年龄、国家等基本信息见表2。

2.2 ADE信号累及系统器官分类

根据需满足的条件,将再次筛选后的奥曲肽ADE信号进行统计分析,使用MedDRA系统器官分

类将有信号的PT进行分类,去除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题和社会环境等与药品无关的信号,最终得到有效的信号PT和对应的SOC。

共筛选出奥曲肽ADE信号786个,来自51 724例次ADE报告,涉及22个SOC,见图1、表3。结果显示,SOC“各类检查”项下ADE累计报告例次最多,共15 294例,占29.57%,其次为全身性疾病及给药部位各种反应(6 731例,13.01%)、胃肠系统疾病(6 666例,12.89%)。将各SOC下信号种类(PT)数从高到低进行排序,排前3的是良性、恶性及性质不明的肿瘤(127个信号)、胃肠系统疾病(94个信号)和各类检查(94个信号)。与善宁(醋酸奥曲肽注射液)中国上市说明书对比,说明书中未出现的ADR信号累及器官系统有8个。

2.3 前20位ADE报告与信号情况

对奥曲肽的ADE信号进行分析,为获得前20位报告率较高,信号较强的信号,将有效信号根据PT报告数和ROR 95%CI下限值来进行降序排列,见表4。因PRR值与ROR值排序一致,故信号强度分析仅比较ROR 95%CI下限值^[7]。

将筛选后得到的信号PT和奥曲肽说明书比较,发现新的ADE较多。报告数前20位的首选术语中未在说明书中出现的信号有5个,信号强度前20位的首选术语中未在说明书中出现的信号有6个。该结果为进一步更新奥曲肽说明书中的ADR提供参考。

3 讨论

3.1 奥曲肽ADE发生的人口学特征

本研究对奥曲肽的ADE报告进行数据挖掘,得

表2 奥曲肽ADE报告的基本信息

Table 2 Basic information of ADE reports about octreotide

基本信息	分类	ADE例数	构成比/%
性别	男/例	4 973	41.69
	女/例	5 918	49.61
	未知	1 037	8.70
年龄段	<18岁	19	0.62
	18~64岁	4 345	36.43
	≥65岁	3 573	29.95
	未知	3 936	33.00
国家	加拿大	3 600	30.18
	美国	1 618	13.56
	巴西	511	4.28
	英国	484	4.06
	以色列	182	1.53
	其他国家	4 570	38.31
年份	2018年	4 209	35.29
	2019年	3 514	29.46
	2020年	4 205	35.25
合计		11 928	100.00

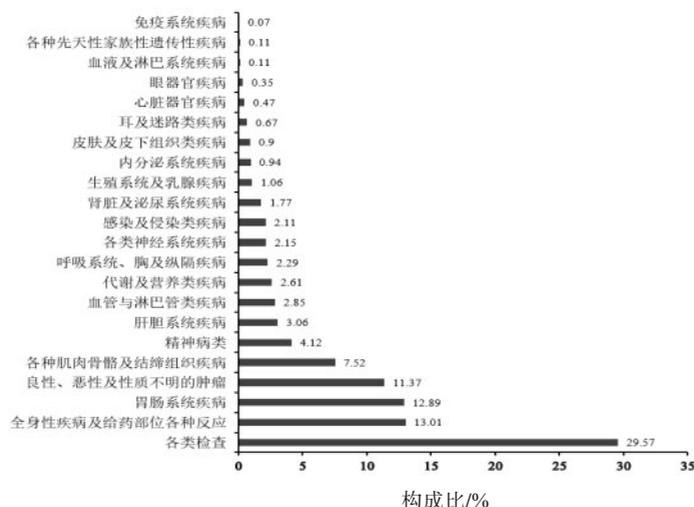


图1 奥曲肽累及系统ADE数构成比

Fig. 1 Constituent ratio of octreotide involving systemic ADE

表3 奥曲肽累及系统信号数与ADE构成比
Table 3 Proportion of octreotide involving system signals and ADE

SOC	奥曲肽 ADE		
	信号数	例次	构成比/%
1 各类检查	94	15 294	29.57
2 全身性疾病及给药部位反应	70	6 731	13.01
3 胃肠系统疾病	94	6 666	12.89
4 良性、恶性及性质不明的肿瘤*	127	5 882	11.37
5 各种肌肉骨骼及结缔组织病*	55	3 890	7.52
6 精神病类	22	2 133	4.12
7 肝胆系统疾病	26	1 583	3.06
8 血管与淋巴管类疾病	22	1 475	2.85
9 代谢及营养类疾病	24	1 349	2.61
10 呼吸系统、胸及纵隔疾病	24	1 182	2.29
11 各类神经系统疾病	23	1 112	2.15
12 感染及侵染类疾病*	53	1 089	2.11
13 肾脏及泌尿系统疾病*	16	915	1.77
14 生殖系统及乳腺疾病*	34	549	1.06
15 内分泌系统疾病	19	489	0.94
16 皮肤及皮下组织类疾病	21	468	0.90
17 耳及迷路类疾病*	12	344	0.67
18 心脏器官疾病	14	242	0.47
19 眼器官疾病*	16	183	0.35
20 血液及淋巴系统疾病	6	56	0.11
21 先天性家族性遗传性疾病*	10	55	0.11
22 免疫系统疾病	4	37	0.07
总计	786	51 724	100

*为说明书中未提及的器官系统分类

*means SOC not mentioned in instruction

到首要怀疑药物为奥曲肽的报告 11 928 份,报告主要来自加拿大和美国。在患者性别方面,女性患者使用奥曲肽的不良事件发生比例多于男性,提示奥曲肽的不良反应可能存在性别相关性。本研究纳入的报告,年龄小于 18 岁的比例不到 1%,这可能与奥曲肽说明书适应症的患者年龄有一定的相关性。由于 2016 年和 2017 年数据较少,和 2018—2020 年相比,不具有明显大数据特征,故未纳入后续研究中。

3.2 奥曲肽 ADE 累及系统器官及特点

分析奥曲肽 ADE 累及系统器官及特点可以为临床合理用药提供参考。说明书中提到的不良反应累及的系统疾病如全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、肝胆疾病等,在本研究中都有相应的信号

检出,验证了本研究数据的可靠性。因奥曲肽能引起甲状腺释放激素、胰岛素、生长素、肾素等一些激素的分泌失调,提示临床用药时应定期监测相关指标,同时关注给药部位反应。恶心、腹泻及腹部不适等消化道症状,可能是由于奥曲肽抑制胃肠道蠕动和胆囊收缩所致^[8]。

由于奥曲肽临床广泛用于肢端肥大症和胃肠胰、内分泌肿瘤的治疗,故不能判断良性、恶性及性质不明的肿瘤和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 ADE 是否由奥曲肽直接引起。排除与原发疾病相关的信号,感染及侵染类疾病,肾脏及泌尿系统疾病,生殖系统及乳腺疾病,耳及迷路类疾病,眼器官疾病和各种先天性家族性遗传性疾病均未在药品说明书中提及,且在本研究中的报告次数和信号强度也不高。有研究表明奥曲肽在临床使用过程中存在不合理现象,超说明书用药达到 73.08%^[9],药物的不合理使用可能与感染类不良反应有着一定的关系。说明书未累及肾脏及泌尿系统疾病,但有研究显示奥曲肽在这部分患者中半衰期延长,清除率约降为正常的 50%,提示临床要注意特殊人群的奥曲肽用量,在肾功能损伤的患者中应适当调整剂量^[10]。因比例失衡法具有较高的灵敏性,易出现假阳性结果,耳及迷路类疾病(0.67%),眼器官疾病(0.35%)和各种先天性家族性遗传性疾病(0.11%)的信号数、报告例数、背景数都很低,可能为假阳性结果。

3.3 奥曲肽 ADE 信号分析

奥曲肽引起的心脏疾病(如血压升高、收缩压升高、心率降低、血压降低、舒张压降低)和皮肤及皮下组织类疾病(如注射部位痛、注射部位肿块)信号报告数显著,和说明书记录一致,故在临床使用中需关注其潜在风险,进行定期监测。剔除与原发疾病相关的信号,奥曲肽 ADE 报告数前 20 位的 PT 有 3 个(针头问题、体温下降和产品给予时间表不当),报告数显著,但说明书中并未记载。奥曲肽微球为白色粉末含有注射设备,包括注射器和 2 个针头,其针头所带来的 ADE 报告数仅次于血压升高和收缩压升高,提示生产厂家应该对针头进行优化,否则会进一步加剧注射部位的不良反应。在临床实际使用过程中注射部位不适(过敏、疼痛、炎症等)虽不是临床停药的主要原因,但本研究结果提示,对有既往病史或现病史的患者仍要警惕使用奥曲肽。奥曲肽引起的体温降低,可能和奥曲肽对生长激素、胰高血糖素具有抑制作用,从而影响体内

表4 奥曲肽 ADE 报告数和信号强度前20的PT

Table 4 Top 20 PT of octreotide ADE frequency and signal strength

序号	ADE 报告数前20位的PT			ADE 信号强度前20位的PT		
	PT	报告数	ROR 95%CI下限	PT	ROR 95%CI下限	报告数
1	血压升高	2 888	7.29	血生长激素升高	153.18	246
2	收缩压升高	2 151	33.72	类癌瘤	138.97	160
3	针头问题*	2 030	31.22	血生长激素异常	114.14	51
4	注射部位痛	1 821	3.40	肌肉肿瘤*	106.41	19
5	腹痛	1 740	3.19	血嗜铬粒蛋白A升高*	95.11	100
6	体温降低*	1 562	41.30	甲状旁腺激素相关蛋白异常	90.47	9
7	恶性肿瘤进展*	1 498	4.88	5-羟基吲哚乙酸升高*	86.10	18
8	产品给予时间表不当*	1 479	2.79	膀胱憩室炎*	80.99	7
9	体质量降低	1 464	1.97	转移性类癌瘤	74.38	32
10	背痛	1 316	2.18	类癌危象	73.83	65
11	心率降低	1 003	10.25	神经内分泌肿瘤	67.27	247
12	腹胀	865	3.47	类癌综合征	66.29	46
13	应激	738	3.73	家族性低尿钙性高钙血症*	65.07	5
14	血压降低	723	4.46	输卵管转移*	57.07	7
15	舒张压降低	704	33.45	多发性内分泌瘤I型	54.03	5
16	注射部位肿块	685	6.75	经前期头痛	53.34	9
17	肠胃气胀	648	4.89	类癌性心脏病	53.11	14
18	骨骼肌肉疼痛	617	3.31	血生长激素降低	51.57	35
19	挫伤*	586	2.36	胰腺神经内分泌肿瘤	46.91	69
20	潮红	585	2.80	小肠类癌瘤	46.63	19

*为说明书中未提及的 ADE

*means ADE not mentioned in the instruction

能量代谢有关。关于奥曲肽产品给予时间表不当,无相关文献报道,机制不详,可能和奥曲肽的给药途径相关,采取24 h持续泵入给药比常规静脉给药能显著降低血清白细胞介素(IL)-1、IL-8和肿瘤坏死因子水平^[11]。

信号强度前20位的PT主要是血生长激素异常、类癌瘤和内分泌肿瘤等。奥曲肽为生长抑素,从而应激性影响体内生长激素异常。关于类癌瘤和内分泌肿瘤等相关肿瘤较强的ADE信号,如肿瘤转移、恶性肿瘤进展等,可能是原发疾病的影响,如血嗜铬粒蛋白A升高、5-羟基吲哚乙酸升高均是相关肿瘤诊断指标^[12]。需引起重视的是,癌症患者在临床使用奥曲肽进行辅助治疗时,可能出现肿瘤转移与肿瘤进展等ADE,但恶性肿瘤本身具有局部浸润和向远处转移的特点^[13],故不能单凭药品ADE信号判断肿瘤转移与肿瘤进展是否因使用奥曲肽引起。

3.4 本研究局限性

本研究通过FAERS大数据进行分析,获得真实世界下的用药数据,外推性较强,能有效解决临床

试验样本量少,观察时间短等问题。但仍存在一定的局限性,由于FAERS数据库的报告来源几乎都是欧美国家,因存在种族、地域等差异,故本研究分析结果不能准确反映中国患者用药后的ADE发生情况,应尽快建立科学规范化的基于中国人群的不良反应数据库,为正确评估中国药品上市后的药品不良反应,做好药物安全警戒,促进合理用药,提供真实世界的的数据。其次,由于FAERS是ADE自发上报系统,不可避免会出现随意性、漏报、少报和报告不准确等现象,都可能使研究结果产生偏差,因缺乏所有用药患者的信息,不能计算奥曲肽ADE发生率^[14]。最后,ROR和PRR法虽然灵敏度高,计算方法简单,但在特定条件下易出现假阳性,比例失衡法计算所得到的ADE信号表示目标药物与目标ADE在统计学上有关联,而非生物学关联,并不能证明目标药物与目标ADE有必然的因果关系^[15-16],其关联性还需进一步的临床研究评估加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rai U, Thrimawithana T R, Valery C, et al. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 98-110.
- [2] Lamberts S W J, Hofland L J. Anniversary review: Octreotide, 40 years later [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5): R173-R183.
- [3] 胡晓雯, 刘璐, 冉怡雯, 等. 基于FAERS的铂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(5): 608-616.
Hu X W, Liu L, Ran Y W, et al. Signal detection of adverse reaction associated with platinum drugs based on FDA adverse events reporting system [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2020, 10(5): 608-616.
- [4] Tuccori M, Lapi F, Testi A, et al. Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting [J]. *Drug Saf*, 2011, 34(10): 849-859.
- [5] Waller P, Heeley E, Moseley J. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse drug reaction reporting data [J]. *Drug Saf*, 2005, 28(10): 843-850.
- [6] Ooba N, Kubota K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(11): 1159-1165.
- [7] 伏箫燕, 陈力, 陈成, 等. 基于FAERS数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(18): 1957-1961.
Fu X Y, Chen L, Chen C, et al. Mining and analysis of ADR signals induced by liraglutide based on FAERS database [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(18): 1957-1961.
- [8] 曹冉华, 苏乌云, 呼群, 等. 曲妥珠单抗联合SOX方案治疗HER-2阳性晚期胃癌的临床疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 680-683.
Cao R H, Su W Y, Hu Q, et al. Clinical observation of trastuzumab combined with SOX regimen in the treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer [J]. *Progr Mod Biomed*, 2017, 17(4): 680-683.
- [9] 曹伟, 卢志品. 奥曲肽临床应用分析与评价[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(20): 7-10.
Cao W, Lu Z P. The analysis and evaluation of clinical application of octreotide [J]. *Chin J Clin Rat Drug Use*, 2016, 9(20): 7-10.
- [10] 孙宝, 白延宁, 张媛媛, 等. 110例奥曲肽不良反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(4): 253-257, 286.
Sun B, Bai Y N, Zhang Y Y, et al. Literature review on 110 cases of adverse reaction induced by octreotide [J]. *Chin J Drug Appl Monit*, 2020, 17(4): 253-257, 286.
- [11] 郭占方, 王朝晖. 不同奥曲肽给药方式治疗急性胰腺炎患者的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(4): 7-8.
Guo Z F, Wang Z H. Clinical observation of different octreotide administration methods in patients with acute pancreatitis [J]. *Guid China Med*, 2019, 17(4): 7-8.
- [12] Pavel M E, Phan A T, Wolin E M, et al. Effect of lanreotide depot/autogel on urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and plasma chromogranin A biomarkers in nonfunctional metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Oncologist*, 2019, 24(4): 463-474.
- [13] Kim J Y, Hong S M. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(5): 437-448.
- [14] De B S, Coloma P M, Ferrajolo C, et al. The role of electronic healthcare record databases in paediatric drug safety surveillance: a retrospective cohort study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(2): 304-314.
- [15] 尚鹏辉, 詹思延. 数据挖掘在药品不良反应信号检出和分析中的应用(下)——药物流行病学研究新方法系列讲座(三)[J]. *中国药物应用与监测*, 2009, 6(3): 187-190.
Shang P H, Zhan S Y. Application of data mining in detection and analysis of adverse drug reaction signals (Part II)-lectures on new methods of drug epidemiology research (3)[J]. *Chin J Drug Appl Monitor*, 2009, 6(3): 187-190.
- [16] 罗博文, 李善瑞, 宋钰琚, 等. 基于美国FAERS数据库的尼拉帕利不良事件数据挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(3): 313-319.
Luo B W, Li S R, Song Y J, et al. Data mining for adverse events of niraparib based on FAERS Database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2020, 10(3): 313-319.

[责任编辑 李红珠]