

基于FAERS数据库的白消安不良事件信号挖掘与分析



王广飞¹, 张俊琦¹, 黄怡蝶¹, 王月玥², 翟晓文³, 李智平¹

1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部 (上海 201102)
2. 复旦大学附属儿科医院启东分院/启东市妇幼保健院药学部 (江苏启东 226299)
3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院血液科 (上海 201102)

【摘要】目的 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库对白消安的药品不良事件 (ADE) 进行研究, 挖掘潜在的 ADE 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度的数据, 通过数据清洗、目标药物名称标准化, 获得以白消安为首要怀疑药物的 ADE 记录。采用报告比值比法、比例报告比值法和综合标准法挖掘白消安 ADE 信号, 并利用信息成分法进行信号强弱判断。以《国际医学用语词典》对 ADE 进行系统器官分类 (SOC), 并按照 ADE 发生频次和信号强度分别排序。**结果** 共获得 20 326 份以白消安为首要怀疑药物的 ADE 报告, 涉及患者 5 615 例, 男性患者比例高于女性 (40.71% vs. 30.74%); 年龄小于 18 岁占 31.56%; 上报人群主要为医师 (33.71%)、其他健康专业人员 (24.35%) 以及药师 (23.86%); 上报国家主要为美国 (29.69%)、日本 (15.78%)、法国 (11.79%)。共挖掘出白消安相关 ADE 信号 556 个, 其中 117 个 ADE 信号未被药品说明书收录。556 个 ADE 信号中, 发生频次前五位 ADE 分别为产品用于未经批准的适应证、肝小静脉闭塞症、黏膜炎症、巨细胞病毒感染和移植物抗宿主病; 信号强度排名前五位 ADE 分别为肝小静脉闭塞症、急性移植物抗宿主病、静脉闭塞性疾病、移植物抗宿主病以及慢性移植物抗宿主病。挖掘的 ADE 信号共累及 23 个 SOC, 数量排名前三的 SOC 分别为感染及侵染类疾病, 各类检查, 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)。**结论** 白消安临床应用中, 应警惕肝小静脉闭塞症、感染、移植物抗宿主病、神经相关毒性和血栓性微血管病等易造成严重后果的 ADE, 临床药师协助医师做好 ADE 的预防方案, 提高白消安的使用安全性。

【关键词】 白消安; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

Mining and analysis of busulfan adverse drug events signals based on FAERS database

WANG Guangfei¹, ZHANG Junqi¹, HUANG Yidie¹, WANG Yueyue², ZHAI Xiaowen³, LI Zhiping¹

1. Department of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center / Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

2. Department of Pharmacy, Qidong Branch, Children's Hospital of Fudan University / Qidong

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306156

基金项目: 上海青年药学历学人才能力提升项目 (沪药会字 [2023]04 号); 上海市医药卫生发展基金会项目 (20221128)

通信作者: 翟晓文, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zhaixiaowendy@163.com

李智平, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: zpli@fudan.edu.cn

Women's and Children's Health Hospital, Qidong 226299, Jiangsu Province, China

3. Department of Hematology, National Children's Medical Center / Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: ZHAI Xiaowen, Email: zhaixiaowendy@163.com; LI Zhiping, Email: zpli@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To study adverse drug events (ADEs) of busulfan the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to mine the potential ADE signals, so as to provide reference for the safe drug use in clinical practice. **Methods** Data from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2023 were retrieved from the FAERS database, and ADE records for busulfan as a primary suspect drug were obtained through data cleaning and standardization of target drug names. Risk signals for busulfan ADEs were mined based on the reporting odds ratio method, the proportional reporting ratio method, and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency method. The information component method was used to assess the intense of the risk signals. The ADEs were systematically classified according to *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), and two ranking sequence of busulfan ADEs were generated by signal occurrence frequency and signal intense, respectively. **Results** A total of 20 326 ADE records were collected, involving 5 615 patients with 556 related ADE signals, of which 117 were newly reported as compared to those in the drug instruction of busulfan. Male patients accounted for a higher proportion than female patients (40.71% vs. 30.74%). The main population of patients were younger than 18 years old (31.56%). The reports were most reported by physicians (33.71%) and other health professionals (24.35%) as well as pharmacists (23.86%), mainly from the United States (29.69%), Japan (15.78%), and France (11.79%). The top five ADEs in terms of occurrence frequency were busulfan use in unapproved indications, hepatic veno-occlusive disease (HVOD), mucosal inflammation, cytomegalovirus infection, and graft versus host disease. The top five ADEs in terms of signal intense were HVOD, acute graft versus host disease, veno-occlusive disease, graft versus host disease, and chronic graft versus host disease. The ADE signals involves 23 system organ classes. The top three SOCs in terms of the number of ADE signals were infections/infestations, investigations and neoplasms benign/malignant/unspecified (include cysts and polyps). **Conclusion** When busulfan is used in clinic, attention should be paid to its adverse events in hepatic veno-occlusive disease, infections, graft versus host disease, neurotoxicity, and venous thromboembolism, which are likely to cause serious consequences. The clinical pharmacists can assist clinicians to make prevention plans in case of busulfan ADEs, so as to improve the safety of busulfan use in clinic.

【Keywords】 Busulfan; FAERS database; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance

白消安 (busulfan, BU) 是一种常见的抗肿瘤烷化剂, 于 1954 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗慢性粒细胞白血病。1999 年其静脉剂型被批准上市。与其他抗肿瘤烷化剂不同, BU 对淋巴细胞毒性有

限, 主要表现为骨髓作用^[1]。基于该特异性, 临床上将 BU 与环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 或氟达拉滨 (fludarabine, FLU) 联合用于造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 的预处理。BU 的治疗窗窄、不良反应明

显、药动学个体差异大,虽然可通过针对 BU 的治疗药物监测来优化给药方案,但其安全性仍备受关注。研究^[1-3]显示, BU 在患者体内低药物暴露量与受者移植失败或疾病复发的风险增加具有相关性,而高药物暴露量会增加肝毒性发生率,尤其是肝小静脉闭塞症(hepatic veno-occlusive disease, HVOD)。此外,有研究^[2]指出 BU 具有神经毒性,可能会导致惊厥发生。BU 在临床 HSCT 前预处理过程中可能会出现相关药品不良事件(adverse drug event, ADE),且临床干预不及时可能导致严重 ADE。目前, BU 相关 ADE 研究多基于临床数据,样本量较小,且设定了明确的纳排标准和随访时间,其结果可能不足以代表 BU 上市后真实世界的安全性评价结果。因此本研究利用比例失衡法对美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中 BU 的相关 ADE 进行信号挖掘与分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度上报的 ADE 数据。

1.2 数据提取与筛选

首先通过 PubMed 数据库主题词检索“Busulfan”,获得 BU 英文所有词条,删除重复以及非英文药品名称,最终限定目标药物名称包括 Busulfan、Busulphan、Busulfex、Myleran、Myelosan、Mylecylan、n-Butane-1,3-di(methylsulfonate)、Glyzophrol。根据 FDA 推荐的去除重复报告方法,采用 SAS 9.4 软件对下载的美国信息交换标准代码(American standard code for information interchange, ASCII)数据包中 DEMO 表的字段 CASEID、FDA_DT 和 PRIMARYID 进行排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最近或最新的报告;如果 CASEID 和 FDA_DT 字段相同则保留 PRIMARYID 值最大的报告。自 2019 年第 1 季度后的数据,每个季度的数据包中均存在删除报告列表,数据去重后,需要根据删除报告列表中的 CASEID 进行剔除。再通过 DRUGNAME 为上述目标药物名称筛选出首要怀疑药物的 ADE 报告,根据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*,

MedDRA) 26.0 版中的首选语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)对 ADE 进行分类整理。

1.3 数据挖掘

参考已发表文献^[4-5],为降低假阳性信号概率采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法和英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA 法”)对 BU 的 ADE 信号进行数据挖掘^[6-7],同时采用信息成分(information component, IC)法进行信号强弱判断^[7-9]。当 ROR 法满足目标药物的目标 ADE 报告数(a) ≥ 3 、ROR 95% 置信区间(confidence interval, CI)下限 > 1 时,提示检出 1 个信号;当 PRR 法满足 $a \geq 3$ 且 PRR 95%CI 下限 > 1 时,则提示检出 1 个信号;当 MHRA 法满足 $a \geq 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时,提示检出 1 个信号^[6-7]。IC 法以 IC 的 95%CI 下限(IC₀₂₅)为信号强弱判断指标,IC₀₂₅ 值越大,信号越强,表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联强度越强。信号强弱判断标准:IC₀₂₅ ≤ 0 ,判断为无信号(-); $0 < IC_{025} \leq 1.5$,判断为信号弱(+); $1.5 < IC_{025} \leq 3$,判断为信号中(++); $IC_{025} > 3$,判断为信号强(+++) ^[7-9]。本研究要求同时满足 ROR 法、PRR 法和 MHRA 法 3 种算法判断阈值标准,确认为生成 1 个信号^[4-8],同时利用 IC 法对信号强弱进行排序。说明书中未收录的 ADE 判断标准:由 2 名药师将挖掘的 ADE 信号与 BU 说明书进行单独对比,取两者的交集。统计分析采用 SAS 9.4 软件以及 Microsoft Excel 2016 软件完成。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共获得 20 326 份以白消安为首要怀疑药物的 ADE 报告,涉及患者 5 615 例。男性患者比例高于女性(40.71% vs. 30.74%);从分布年龄来看,18 岁以下人群占 31.56%;绝大部分的 ADE 是由医师、药师以及其他健康专业人员上报,比例为 81.92%;BU 最常用的给药途径为静脉注射和口服给药。上报 ADE 报告前 5 位的国家分别是美国、日本、法国、加拿大、中国,其中美国上报数量最多。见表 1。

表1 BU相关ADE报告的基本信息 (n=5 615)
Table 1. Basic information of busulfan-related ADE reports (n=5 615)

项目	例数	构成比 (%)
性别		
男性	2 286	40.71
女性	1 726	30.74
未知	1 603	28.55
年龄 (岁)		
0~	1 772	31.56
18~	924	16.46
45~	1 035	18.43
65~	195	3.47
≥75	37	0.66
未知	1 652	29.42
报告者		
医师	1 893	33.71
其他健康专业人员	1 367	24.35
药师	1 340	23.86
消费者	279	4.97
未知	736	13.11
给药途径		
静脉注射 ^a	2 246	40.00
口服	241	4.29
未知或其他途径	3 128	55.71
报告国家 (前5位)		
美国	1 667	29.69
日本	886	15.78
法国	662	11.79
加拿大	451	8.03
中国	275	4.90

注：^a不包括局部给药。

2.2 ADE信号的检测结果

共挖掘出BU相关ADE信号556个，其中BU说明书未收录的ADE信号117个，信号强(+++)的信号有131个。ADE报告频次数前3位的PT分别为产品用于未经批准的适应证、HVOD以及黏膜炎症，信号强度排名前3位的PT分别为HVOD、急性移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 及静脉闭塞性疾病。将556个ADE信号按照报告数、信号强度进行排序，前25位BU相关ADE的PT层级检测结果中，有1个ADE信号未被说明书收录，见表2、表3。

2.3 ADE信号的SOC分布

挖掘的ADE信号共累及23个SOC。BU相关ADE信号数量最多的SOC为感染及感染类疾病，共有157个ADE信号，ADE报告数为3 273份，信号数构成比为28.24%，上报频次最高的PT为巨细胞病毒感染(300份)；另外，挖掘ADE信号排名第2~5的SOC分别为各类检查 (PT层级信号42个，7.55%)，良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) (PT层级信号40个，7.19%)，呼吸系统、胸及纵膈疾病 (PT层级信号37个，6.65%)，血液及淋巴系统疾病 (PT层级信号33个，5.94%)。见表4。

3 讨论

BU是一种双甲基磺酸酯类的烷化剂，为细胞周期非特异性药物，其骨髓抑制作用强、淋巴毒性较弱，常与CTX、FLU等药物组成各种预处理方案，广泛应用于临床。目前BU主要有口服剂型和注射剂型，说明书中载明的不良反应主要包括黏膜炎、肺毒性、HVOD、神经毒性、GVHD、脱发、全血细胞减少、贫血、闭经、精子发生受损以及恶性肿瘤风险增加等，由于相关的不良反应多且可能导致严重后果，因此临床在使用过程中需要多学科治疗团队，临床医师、护士以及临床药师等共同参与患者BU的药物治疗。有研究^[3,10-11]表明，BU引起的HVOD不良反应与其在患者体内暴露量有关，BU的暴露量维持在78~101 mg·h⁻¹·L⁻¹可增加患者的无事件生存期。

本研究基于FAERS数据库的数据挖掘BU相关ADE信号，共获得556个ADE信号，BU说明书未收录的ADE信号117个，强信号131个。从上报国家来看，中国进入上报排名前五位，说明我国对该药物安全性较为关注。同时，上报ADE人员主要为医师、药师以及其他健康专业人员，说明本研究数据来源于专业人员，具有可靠性。上报的ADE涉及到BU最常用的给药途径为静脉注射和口服给药，研究^[12-13]表明BU静脉剂型相比口服剂型能降低口腔黏膜炎、胃肠道反应等预处理相关的不良反应，且静脉滴注BU给药剂量精确，能减少个体差异，提高HSCT耐受性。

BU相关ADE信号按报告数和信号强度排序，前25位的信号中多数在药品说明书中有提及，其中信号为干细胞移植、骨髓移植以及脐带血移植

表2 BU相关ADE信号的检测结果 (按报告数排序, 前25位)

Table 2. Detection results of busulfan-related ADE signals (sorted by number of reports, top 25)

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	MHRA法 χ^2
1	产品用于未经批准的适应证	679	10.82 (10.03, 11.69)	10.50 (9.75, 11.30)	5 826.98
2	HVOD	391	285.24 (256.63, 317.04)	279.77 (252.17, 310.40)	97 195.80
3	黏膜炎症	326	39.27 (35.17, 43.85)	38.65 (34.68, 43.09)	11 771.67
4	巨细胞病毒感染	300	57.47 (51.21, 64.50)	56.64 (50.55, 63.46)	16 020.41
5	GVHD	291	123.74 (109.90, 139.32)	121.98 (108.51, 137.12)	33 219.69
6	急性GVHD	279	196.66 (173.93, 222.36)	193.98 (171.83, 218.98)	49 531.19
7	口腔黏膜炎	277	14.54 (12.91, 16.37)	14.35 (12.76, 16.14)	3 423.96
8	发热性中性粒细胞减少症	252	12.39 (10.94, 14.03)	12.25 (10.83, 13.85)	2 591.99
9	脓毒症	251	6.76 (5.96, 7.65)	6.68 (5.91, 7.56)	1 212.15
10	静脉闭塞性疾病	196	268.29 (231.32, 311.16)	265.71 (229.40, 307.78)	46 500.22
11	食欲减退	192	2.42 (2.10, 2.79)	2.41 (2.09, 2.77)	158.46
12	多器官功能不全综合征	186	12.47 (10.79, 14.41)	12.36 (10.71, 14.27)	1 933.86
13	呼吸衰竭	174	6.98 (6.01, 8.10)	6.93 (5.97, 8.04)	881.22
14	慢性GVHD	170	156.66 (134.06, 183.06)	155.35 (133.11, 181.32)	24 475.46
15	出血性膀胱炎	168	136.51 (116.78, 159.56)	135.39 (115.97, 158.06)	21 205.79
16	血栓性微血管病	167	59.94 (51.37, 69.93)	59.45 (51.02, 69.28)	9 364.75
17	血小板减少症	166	4.59 (3.94, 5.34)	4.56 (3.92, 5.30)	460.74
18	感染	146	3.27 (2.77, 3.84)	3.25 (2.76, 3.82)	227.52
19	皮肤急性GVHD	140	179.65 (151.21, 213.42)	178.41 (150.34, 211.73)	22 977.80
20	巨细胞病毒血症	131	113.10 (94.87, 134.84)	112.38 (94.37, 133.83)	13 809.87
21	药品给药错误和问题	130	7.22 (6.08, 8.59)	7.18 (6.05, 8.53)	690.62
22	中性粒细胞减少症	115	2.75 (2.29, 3.31)	2.74 (2.29, 3.29)	127.53
23	全血细胞减少症	112	6.22 (5.16, 7.49)	6.19 (5.14, 7.45)	486.55
24	BK病毒感染	109	126.02 (103.89, 152.87)	125.35 (103.44, 151.91)	12 774.34
25	移植物失败	104	135.76 (111.37, 165.49)	135.07 (110.91, 164.49)	13 097.24

表3 BU相关ADE信号的检测结果 (按IC₀₂₅排序, 前25位)

Table 3. Detection results of busulfan-related ADE signals (sorted by IC₀₂₅, top 25)

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	MHRA法 χ^2	IC ₀₂₅
1	HVOD	391	285.24 (256.63, 317.04)	279.77 (252.17, 310.40)	97 195.80	7.10
2	急性GVHD	279	196.66 (173.93, 222.36)	193.98 (171.83, 218.98)	49 531.19	6.60
3	静脉闭塞性疾病	196	268.29 (231.32, 311.16)	265.71 (229.40, 307.78)	46 500.22	6.54
4	GVHD	291	123.74 (109.90, 139.32)	121.98 (108.51, 137.12)	33 219.69	6.21
5	慢性GVHD	170	156.66 (134.06, 183.06)	155.35 (133.11, 181.32)	24 475.46	6.07
6	皮肤急性GVHD	140	179.65 (151.21, 213.42)	178.41 (150.34, 211.73)	22 977.80	6.00
7	出血性膀胱炎	168	136.51 (116.78, 159.56)	135.39 (115.97, 158.06)	21 205.79	5.96
8	巨细胞病毒血症	131	113.10 (94.87, 134.84)	112.38 (94.37, 133.83)	13 809.87	5.64
9	移植物失败	104	113.10 (94.87, 134.84)	112.38 (94.37, 133.83)	13 097.24	5.57
10	BK病毒感染	109	135.76 (111.37, 165.49)	135.07 (110.91, 164.49)	12 774.34	5.56
11	巨细胞病毒感染再激活	100	140.97 (115.17, 172.55)	140.28 (114.71, 171.55)	13 059.73	5.55

续表3

序号	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	MHRA法 χ^2	IC ₀₂₅
12	骨髓移植排斥	64	126.02 (103.89, 152.87)	125.35 (103.44, 151.91)	48 424.43	5.49
13	肠急性GVHD	78	192.76 (152.98, 242.87)	192.02 (152.52, 241.75)	13 715.99	5.44
14	巨细胞病毒感染	300	120.15 (97.41, 148.21)	119.61 (97.06, 147.41)	16 020.41	5.38
15	干细胞移植	92	134.30 (106.71, 169.03)	133.80 (106.40, 168.25)	10 303.90	5.38
16	骨髓移植	77	57.47 (51.21, 64.50)	56.64 (50.55, 63.46)	9 609.26	5.26
17	血栓性微血管病	167	128.23 (100.78, 163.15)	127.79 (100.52, 162.47)	9 364.75	5.21
18	急性髓系白血病复发	70	59.94 (51.37, 69.93)	59.45 (51.02, 69.28)	8 357.53	5.14
19	卵巢衰竭	50	312.36 (232.54, 419.57)	311.59 (232.12, 418.28)	13 688.26	5.00
20	血卵泡刺激素增高 ^a	48	397.70 (292.89, 540.00)	396.76 (292.39, 538.40)	16 241.81	4.98
21	皮肤GVHD	66	100.27 (78.35, 128.32)	99.95 (78.16, 127.81)	6 204.90	4.95
22	黏膜炎症	326	87.09 (68.58, 110.59)	86.79 (68.40, 110.12)	11 771.67	4.93
23	腺病毒感染	70	258.22 (187.75, 355.14)	257.69 (187.48, 354.19)	5 727.63	4.92
24	白血病复发	55	509.16 (358.61, 722.91)	508.21 (358.14, 721.17)	4 923.71	4.73
25	病毒性出血性膀胱炎	42	95.34 (72.79, 124.87)	95.08 (72.65, 124.45)	9 690.29	4.72

注：^a说明书未收录。

表4 BU相关ADE信号的SOC分布

Table 4. SOC of busulfan-related ADE signals

SOC分类	排名前5位的信号 (报告数)	报告数	信号数	信号数 构成比 (%)
感染及侵染类疾病	巨细胞病毒感染 (300)、脓毒症 (251)、感染 (146)、 巨细胞病毒血症 (131)、BK病毒感染 (109)	3 273	157	28.24
各类检查	血胆红素升高 (75)、血小板计数降低 (74)、血卵泡刺激素 增高 ^a (48)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (45)、丙氨酸氨基 转移酶升高 (43)	609	42	7.55
良性、恶性及性质不明的 肿瘤 (包括囊状和息肉状)	移植后淋巴增生性疾病 (77)、急性髓系白血病复发 (70)、 急性髓系白血病 (68)、白血病复发 (55)、骨髓异常增生综 合征 (50)	579	40	7.19
呼吸系统、胸及纵膈疾病	呼吸衰竭 (167)、急性呼吸窘迫综合征 (81)、胸腔积液 (80)、间质性肺疾病 (60)、肺性高血压 (55)	1 149	37	6.65
血液及淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少症 (252)、血栓性微血管病 (167)、 血小板减少症 (166)、中性粒细胞减少症 (115)、全血细胞 减少症 (112)	1 279	33	5.94
各类神经系统疾病	神经毒性 (32)、大脑出血 (28)、可逆性后部脑病综合征 ^a (26)、颅内出血 (21)、脑病 (20)	258	25	4.50
心脏器官疾病	心力衰竭 (54)、心包积液 (36)、心脏毒性 (26)、右心室 衰竭 (17)、心肌病 (13)	268	23	4.14
免疫系统疾病	GVHD (291)、急性GVHD (279)、慢性GVHD (170)、皮 肤GVHD (140)、肠急性GVHD (78)	1 389	23	4.14
肝胆系统疾病	HVOD (391)、肝衰竭 (59)、肝功能异常 (47)、肝脏疾 病 (46)、肝脏毒性 (39)	797	22	3.96

续表4

SOC分类	排名前5位的信号 (报告数)	报告数	信号数	信号数 构成比 (%)
全身性疾病及给药部位 各种反应	黏膜炎症 (326)、多器官功能不全综合征 (186)、疾病复发 (60)、黏膜疾病 (30)、全身性水肿 (15)	706	21	3.78
胃肠系统疾病	口腔黏膜炎 (277)、腹水 (94)、胃肠道毒性 (54)、呕血 (21)、黑便 (16)	569	21	3.78
各类损伤、中毒及操作 并发症	产品用于未经批准的适应证 (679)、用药错误 (130)、移植物失败 (104)、(移植植物)植入失败 (20)、骨髓移植并发症 (18)	1 043	17	3.06
肾脏及泌尿系统疾病	出血性膀胱炎 (168)、肾衰 (102)、肾功能损伤 (59)、血尿症 (33)、中毒性肾病 (25)	457	16	2.88
内分泌系统疾病	原发性性腺功能减退症 (27)、甲状腺功能减退症 ^a (22)、抗利尿激素分泌失调 ^a (14)、尿崩症 ^a (10)、生长激素缺乏症 ^a (10)	129	14	2.52
各种手术及医疗操作	干细胞移植 (92)、骨髓移植 (77)、血液透析 (23)、脐带血移植疗法 (22)、输血 (11)	262	12	2.16
代谢及营养类疾病	食欲减退 (192)、低白蛋白血症 (22)、高钙血症 ^a (18)、低蛋白血症 (10)、电解质失衡 (9)	298	12	2.16
皮肤及皮下组织类疾病	中毒性皮疹 (19)、皮肤毒性 (16)、皮肤色素过度沉着 (14)、大疱性皮炎 (9)、白癜风 (4)	77	10	1.80
各种先天性家族性遗传疾病	发育不全 (23)、牙齿发育不良 (10)、异源嵌合型 ^a (6)、缺牙 (5)、脑白质营养不良 ^a (3)	56	8	1.44
生殖系统及乳腺疾病	卵巢衰竭 (50)、过早绝经 (27)、卵巢萎缩 (23)、卵巢疾病 (7)、宫颈非典型增生 ^a (5)	119	7	1.26
血管与淋巴管类疾病	静脉闭塞性疾病 (196)、休克 ^a (18)、毛细血管渗漏综合征 ^a (12)、出血性休克 (11)、血液动力学不稳定 (6)	252	7	1.26
眼器官疾病	眼眶周围水肿 (6)、角膜炎 (5)、出血性视网膜病 ^a (4)、皮质盲 ^a (3)、瞳孔反射受损 ^a (3)	21	5	0.90
各种肌肉骨骼及结缔组织 疾病	生长迟缓 ^a (5)、身材矮小 ^a (3)、多发性肌炎 ^a (3)	11	3	0.54
产品问题	药品沉积 ^a (5)	5	1	0.18
合计		13 606	556	100.00

注：^a说明书未收录。

属于BU的适应证，血卵泡刺激素增高在说明书中未收录，可能与BU抑制卵巢功能有关^[14]。此外，其导致HVOD的信号最强，研究^[15-16]报道HSCT患者使用BU后导致HVOD的发病机制与预处理药物的毒性有关，BU和CTX的代谢途径均涉及谷胱甘肽和谷胱甘肽S-转移酶，可诱导氧化应激降低肝细胞中的谷胱甘肽水平，从而损伤肝窦状隙内皮细胞，故有国外学者推荐将谷胱甘肽S-转移酶的基因多态性纳入儿童HSCT中BU的剂

量调整方案^[17]，从而减少BU相关ADE的发生。另有文献^[18]报道了BU和铁过载引起氧化应激反应，导致严重肝细胞损伤死亡的案例，提示临床还应关注患者移植前血清铁蛋白水平，必要时可考虑对患者进行HFE基因检测。《造血干细胞移植后肝窦阻塞综合征诊断与治疗中国专家共识（2022年版）》^[19]指出，HVOD发病危险因素主要包括年龄、体能状况、移植前肝病或肝功能异常、疾病进展状态、地中海贫血、铁过载、

腹部放疗史、应用吉妥珠单抗或奥加伊妥珠单抗、异基因 HSCT、HLA 不合/单倍型移植、二次移植、移植非去 T 细胞、含 BU 或全身放疗预处理、FLU、钙调神经磷酸酶抑制剂联合西罗莫司预防 GVHD 等。最新的研究^[20]表明, HSCT 患者血浆中早期透明质酸水平明显增加与患者后期诊断为 HVOD 有显著关联, 提示未来透明质酸可能成为临床 HVOD 的疾病生物标志物。因此 HSCT 人群中早期识别危险因素或构建 HVOD 的风险评估模型, 有利于临床对 HVOD 的早期预测和预防, 降低严重 ADE 的发生率^[19,21-22]。

本研究挖掘的 ADE 信号共累及 23 个 SOC, ADE 信号数量最多的 SOC 是感染及侵染类疾病 (157 个信号), 报告数排名前 5 位的 PT 为巨细胞病毒感染、脓毒症、感染、巨细胞病毒血症以及 BK 病毒感染, 有文献^[23-24]报道巨细胞病毒感染是 HSCT 后最常见的病毒感染类型, 与本研究结果一致。病毒感染性疾病是 HSCT 患者常见的并发症, 包括巨细胞病毒感染、EB 病毒感染、单纯疱疹病毒感染、呼吸道合胞病毒感染、腺病毒感染和 BK 病毒感染等, HSCT 患者移植后免疫抑制低下, 病毒性感染或潜伏病毒可能再激活, 可迅速复制导致器官组织特异性损伤, 甚至危及生命, 因此 HSCT 后病毒感染的预防与治疗至关重要^[23,25-26]。随着宏基因组二代测序和基于聚合酶链式反应的分子诊断技术发展应用^[27-28], 进一步缩短了临床 HSCT 患者的病毒感染诊断时间, 为预防及抢先治疗感染提供了技术支撑。另外, 所获得的 ADE 信号中, 说明书未收录的有 117 个, SOC 分类中排名前 5 位的 ADE 信号未被 BU 说明书收录的占 17.1% (20/117), 提示临床使用 BU 时也需要关注说明书之外的 ADE。

此外挖掘 BU 的 ADE 信号还涉及 GVHD、神经相关毒性以及血栓性微血管病。尽管在过去几十年里免疫抑制药物防治 GVHD 取得了较大进展, 但该疾病的发病率和死亡率仍较高^[29], 故 GVHD 的预防和治疗对于 HSCT 的成功至关重要。各类神经系统疾病 ADE 信号主要涉及神经毒性、大脑出血、可逆性后部脑病综合征、颅内出血、脑病, 文献^[30-31]报道神经系统疾病 ADE 可能与 BU 能透过血脑屏障以及免疫抑制剂环孢素诱导神经元凋亡、选择性少突胶质细胞死亡、内皮损伤、颅脑血管肾上腺素能受体相互作用、低镁血

症有关。血栓性微血管病也是 HSCT 的一类严重并发症, 可累及多个系统器官, 目前普遍认为其发病机制与预处理方案、免疫抑制剂、感染、移植抗宿主病以及炎症细胞因子等因素引起血管内皮细胞损伤有关, 从而导致微血栓形成, 死亡率较高^[32]。

综上所述, BU 作为 HSCT 的预处理药物之一, 临床应用过程中应警惕其在 HVOD、病毒性感染、口腔黏膜炎、胃肠道反应、GVHD、神经相关毒性以及血栓性微血管病等易造成严重后果的 ADE, 同时注重对休克、毛细血管渗漏综合征、出血性视网膜病、血卵泡刺激素升高以及生长迟缓等说明书未收录的 ADE 进行监测。此外, 本研究也存在一定局限性: ①在 FAERS 数据库上报 ADE (包含药品不良反应、用药错误等) 数据时不要求提交 ADE 与药品之间的因果关系证明, 且报告中不包含评估 ADE 的细节信息, 因此发现的信号尤其是未知信号需要临床研究进一步验证; ② FAERS 数据库属于自发呈报系统, 不能收集某个药品所有的 ADE; ③在判断检出的 ADE 信号是否为新的 ADE 时, 本研究通过 2 名药师分别与 BU 说明书对比后取交集, 可能存在一定的误差。

参考文献

- 1 Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing busulfan-based conditioning: considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11): 1915-1925. DOI: [10.1016/j.bbmt.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.07.013).
- 2 Geddes M, Kangaroo SB, Naveed F, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(2): 220-228. DOI: [10.1016/j.bbmt.2007.10.028](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.028).
- 3 Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 25(1): 55-61. DOI: [10.1007/bf00694339](https://doi.org/10.1007/bf00694339).
- 4 宋敏, 张子雨, 张宏伟, 等. 基于 FAERS 数据库的伊布替尼不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药学*, 2021,

- 11(4): 406–412. [Song M, Zhang ZY, Zhang HW, et al. Data mining for adverse events signals of ibrutinib based on FAERS database[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(4): 406–412.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2021.04.04](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2021.04.04).
- 5 王华玲, 胡巧织, 徐琰. 基于 FAERS 的小剂量甲氨蝶呤药品不良事件信号挖掘研究 [J]. *中国药业*, 2021, 30(8): 88–91. [Wang HL, Hu QZ, Xu T. Data-mining of adverse drug event signals induced by low-dose methotrexate based on FAERS[J]. *China Pharmaceuticals*, 2021, 30(8): 88–91.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.027).
- 6 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412–416. [Zhang JY, Bai YX, Han S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2016, 18(6): 412–416.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003).
- 7 陈友生, 缪健, 梁义敏, 等. 常用药品不良反应信号检测方法研究进展 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2014, 23(2): 89–92. [Chen YS, Miao J, Liang YM, et al. Research progress on detection methods of common adverse drug reaction signals[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2014, 23(2): 89–92.] DOI: [10.13936/j.cnki.cjdd1992.2014.02.015](https://doi.org/10.13936/j.cnki.cjdd1992.2014.02.015).
- 8 谈军涛. 基于 FAERS 数据库的 ACEI 类药品不良反应信号挖掘与分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021. <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/D02446570>.
- 9 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- 10 Feng X, Wu Y, Zhang J, et al. Busulfan systemic exposure and its relationship with efficacy and safety in hematopoietic stem cell transplantation in children: a meta-analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 176. DOI: [10.1186/s12887-020-02028-6](https://doi.org/10.1186/s12887-020-02028-6).
- 11 Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(11): e526–e536. DOI: [10.1016/s2352-3026\(16\)30114-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30114-4).
- 12 肖浩文, 肖扬, 蒋祖军, 等. 不同剂型白消安联合环磷酰胺预处理方案在异基因造血干细胞移植中严重毒副反应观察 [J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(5): 493–494. [Xiao HW, Xiao Y, Jiang ZJ, et al. Observe the severe adverse drug reactions of different dosage forms of busulfan combined with cyclophosphamide regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2009, 22(5): 493–494.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2806.2009.05.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2806.2009.05.016).
- 13 冀冰心, 苏力, 赵弘, 等. 异基因造血干细胞移植患者白消安每日一次静脉滴注联合环磷酰胺预处理方案的疗效及安全性 [J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(3): 132–135. [Ji BX, Su L, Zhao H, et al. Efficacy and safety of pretransplant conditioning regimens with intravenous infusion of busulfan once daily and cyclophosphamide in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2013, 15(3): 132–135.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.004).
- 14 Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Protective effects ROS up-regulation on premature ovarian failure by suppressing ROS-TERT signal pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6198–6204. DOI: [10.26355/eurrev_201810_16025](https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16025).
- 15 潘焕玉, 朱康儿, 张涛, 等. 白消安-氟达拉滨预处理方案对异基因造血干细胞移植后肝静脉闭塞症的影响 [J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2013, 34(2): 195–197. [Pan HY, Zhu KE, Zhang T, et al. Impact of busulfan-fludarabine conditioning regimen on hepatic veno-occlusive disease (HVOD) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition)*, 2013, 34(2): 195–197.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-9965.2013.02.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-9965.2013.02.015).
- 16 DeLeve LD, Wang X Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes[J]. *Pharmacology*, 2000, 60(3): 143–154. DOI: [10.1159/000028359](https://doi.org/10.1159/000028359).
- 17 Nava T, Rezgui MA, Uppugunduri CRS, et al. GSTA1 genetic variants and conditioning regimen: missing key factors in dosing guidelines of busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(11): 1918–1924. DOI: [10.1016/j.bbmt.2017.07.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.022).

- 18 Chen S, Osborn JD, Chen X, et al. Subacute hepatic necrosis mimicking veno-occlusive disease in a patient with *HFE H63D* homozygosity after allogeneic hematopoietic cell transplantation with busulfan conditioning[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(6): 729-731. DOI: [10.1007/s12185-015-1878-x](https://doi.org/10.1007/s12185-015-1878-x).
- 19 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后肝窦隙阻塞综合征诊断与治疗中国专家共识(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(3): 177-183. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.001).
- 20 De Ramón Ortiz C, Justo Sanz R, Beauverd Y, et al. Low plasma levels of hyaluronic acid might rule out sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Dis Markers*, 2023, 2023: 7589017. DOI: [10.1155/2023/7589017](https://doi.org/10.1155/2023/7589017).
- 21 Strouse C, Zhang Y, Zhang MJ, et al. Risk score for the development of veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(10): 2072-2080. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.06.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.013).
- 22 Brice K, Valerie B, Claire G, et al. Risk-adjusted monitoring of veno-occlusive disease following Bayesian individualization of busulfan dosage for bone marrow transplantation in paediatrics[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17(2): 135-143. DOI: [10.1002/pds.1504](https://doi.org/10.1002/pds.1504).
- 23 杨漾, 张义成. 异基因造血干细胞移植后病毒感染的防治进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(2): 101-105. [Yang Y, Zhang YC. Progress of prevention and treatment for viral infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2023, 29(2): 101-105.] DOI: [10.11768/nkjwzzzz20230203](https://doi.org/10.11768/nkjwzzzz20230203).
- 24 Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1619-1629. DOI: [10.1182/blood.2019000956](https://doi.org/10.1182/blood.2019000956).
- 25 秦菁, 张素平, 李丽, 等. 异基因造血干细胞移植后带状疱疹病毒感染的危险因素分析[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(33): 5292-5297. [Qin J, Zhang SP, Li L, et al. Analysis of risk factors for varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2023, 27(33): 5292-5297.] DOI: [10.12307/2023.728](https://doi.org/10.12307/2023.728).
- 26 Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-prevention of cytomegalovirus infection and disease after hematopoietic cell transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(9): 707-719. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.001).
- 27 Qu Y, Ding W, Liu S, et al. Metagenomic next-generation sequencing vs. traditional pathogen detection in the diagnosis of infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 868160. DOI: [10.3389/fmicb.2022.868160](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.868160).
- 28 Inazawa N, Hori T, Hatakeyama N, et al. Large-scale multiplex polymerase chain reaction assay for diagnosis of viral reactivations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8): 1427-1435. DOI: [10.1002/jmv.24161](https://doi.org/10.1002/jmv.24161).
- 29 Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 605726. DOI: [10.3389/fimmu.2021.605726](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.605726).
- 30 Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(11): 1439-1446. DOI: [10.1016/j.bbmt.2009.07.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.013).
- 31 夏凡, 刘明红, 于迪, 等. 静脉滴注白消安致急性精神异常[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(17): 1902-1903. [Xia F, Liu MH, Yu D, et al. Acute mental disorder caused by intravenous busulfan[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(17): 1902-1903.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.17.21](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.17.21).
- 32 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(3): 177-184. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.001).

收稿日期: 2023年06月16日 修回日期: 2023年11月20日
本文编辑: 杨燕 周璐敏