

· 论著 · 一次研究 ·

基于真实世界数据的氟尿嘧啶注射剂不良反应信号挖掘与分析



王蓓丽^{1,2}, 赵丽², 张雪琴³, 徐巍², 王慧²

1. 华中科技大学医药卫生管理学院 (武汉 430030)
2. 湖北省药品 (医疗器械) 不良反应监测中心 (武汉 430071)
3. 武汉市东西湖区人民医院妇科 (武汉 430040)

【摘要】目的 挖掘并分析真实世界中氟尿嘧啶注射剂的不良反应 (ADR) 信号, 为医疗机构安全用药以及药品上市许可持有人开展上市后安全性研究提供参考依据。**方法** 调取国家药品不良反应监测系统湖北省数据库中 2004 年 1 月—2024 年 4 月的氟尿嘧啶注射剂 ADR 报告, 对患者的基本情况、使用药品与 ADR 发生情况等信息进行回顾性分析, 运用报告比值比 (ROR) 法、综合标准 (MHRA) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法对 ADR 信号进行挖掘与分析。**结果** 以氟尿嘧啶注射剂为怀疑药品的 ADR 报告共有 1 292 份, 涉及氟尿嘧啶注射剂 1 429 例次, ADR 表现 1 901 例次, 累及系统 / 器官分类 18 个。报告涉及的男性患者多于女性, 年龄集中在 45~64 岁 (61.07%), 原患疾病主要为消化系统恶性肿瘤 (73.37%), ADR 诱导时间主要集中在用药后 5 d 内 (77.17%), 85.84% 患者的 ADR 转归良好。ROR 法挖掘出 35 个 ADR 信号, 新的 ADR 信号 15 个; MHRA 法挖掘出 33 个 ADR 信号, 新的 ADR 信号 14 个; BCPNN 法挖掘出 19 个 ADR 信号, 新的 ADR 信号 6 个。天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高是上述 3 种方法挖掘信号强度较高的新的 ADR。**结论** 氟尿嘧啶注射剂常见 ADR 信号与说明书基本一致, 但也应加强对其说明书中未记载的肝胆系统疾病等 ADR 的关注, 提高用药安全性。

【关键词】 氟尿嘧啶注射剂; 药品不良反应; 信号挖掘; 药物警戒

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Mining and analysis of adverse reaction signal of fluorouracil injection based on real-world data

WANG Beili^{1,2}, ZHAO Li², ZHANG Xueqin³, XU Wei², WANG Hui²

1. School of Medicine and Health Management, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

2. Hubei Center for ADR Monitoring, Wuhan 430071, China

3. Department of Gynecology, Wuhan Dongxihu District People's Hospital, Wuhan 430040, China

Corresponding author: WANG Hui, Email: 332703057@qq.com

【Abstract】Objective To mine and analyze adverse drug reaction (ADR) signals of fluorouracil injections within real-world settings, and to offer a reference for the safe use of medications in clinical practice and for post-marketing safety assessments by pharmaceutical

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408046

基金项目: 湖北省药品 (医疗器械) 不良反应监测中心基金项目 (20240123)

通信作者: 王慧, 硕士, 工程师, Email: 332703057@qq.com

license holders. **Methods** The ADR reports for fluorouracil injections extracted from the database of the National Adverse Drug Reaction Monitoring System of Hubei province were collected from January 2004 to April 2024. The retrospective review was used to analyze the basic information, medication details and ADR manifestations of the patient. The ADR signals were mined and analyzed by using the reporting odds ratio (ROR) method, the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method, and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method. **Results** The study identified 1,292 ADR reports involving fluorouracil injections, encompassing 1,429 instances of the drug and 1,901 ADR manifestations across 18 system-organ classes. The demographic analysis revealed a male predominance and a peak proportion (61.07%) among patients aged 45 to 64 years. The majority of the underlying diseases were digestive system malignancies, accounting for 73.37% of the cases. ADRs were predominantly reported within the first 5 days post-administration (77.17%), with a favorable outcome in 85.84% of the patients. The ROR method identified 35 risk signals, including 15 novel signals, while the MHRA method identified 33 signals, with 14 being novel. The BCPNN method detected 19 signals, of which 6 were novel. Notably, elevated aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels emerged as novel ADRs with significant signal strength across all three detection methods. **Conclusion** The common ADR signals of fluorouracil injections are consistent with instruction. However, it is essential to increase vigilance regarding ADRs such as liver and gallbladder system diseases, which are not recorded in the drug instruction, to bolster the safety profile of fluorouracil injections in clinical use.

【Keywords】 Fluorouracil injection; Adverse drug reactions; Signal mining; Pharmacovigilance

氟尿嘧啶是一种嘧啶类抗肿瘤药物，通过在体内转化为 5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸，能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶进而抑制 DNA 的合成，主要针对肿瘤细胞增殖期的 S 期，同时对其他周期的细胞也同样具有杀灭作用，能有效抑制肿瘤细胞生长和增殖^[1]。1962 年 4 月 25 日，氟尿嘧啶注射剂首次获得美国食品药品监督管理局批准用作抗癌药物。1967 年，原上海市卫生局批准我国企业生产氟尿嘧啶注射液。目前，氟尿嘧啶注射剂在我国是作为处方药、国家基本药物^[2]、医保甲类品种^[3]进行管理。氟尿嘧啶注射剂因其快速起效和易于控制剂量的特点，在结直肠癌、胃癌、头颈部肿瘤和乳腺癌等常见癌症的治疗中具有显著疗效^[4-6]，但氟尿嘧啶注射剂的使用并非没有风险，目前对其不良反应（adverse drug reaction, ADR）的研究已取得一定进展，但仍存在一些局限性和挑战。不少研究者基于临床用药的个案对氟尿嘧啶注射剂 ADR 进行研究^[7-9]，也有研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库对氟尿嘧啶联合用药不良事件进行信号挖掘^[10-12]，提示其可能伴随骨髓抑制、胃肠道反应、皮肤毒性、耳石症、心脏毒性、心源性休克、死亡等风险，但尚未有基于我国 ADR 监测数据

对氟尿嘧啶注射剂 ADR 进行信号挖掘分析的报道。因此，本研究拟对国家药品不良反应监测系统湖北省数据库中氟尿嘧啶注射剂 ADR 报告进行回顾性分析，挖掘并分析其风险信号，识别基于湖北省数据的真实世界中氟尿嘧啶注射剂潜在的 ADR 信号，以期为后续氟尿嘧啶注射剂在临床安全应用提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

国家药品不良反应监测系统湖北省数据库（以下简称“数据库”）自 2004 年起正式启用并开始系统化收集数据，本研究的数据来源为该数据库中 2004 年 1 月 1 日—2024 年 4 月 30 日收集的所有 ADR。研究的数据包含报告信息、患者信息、用药情况与 ADR 发生情况与转归等信息。

1.2 处理方法

删除重复 ADR 报告、ADR 信息缺失、因果关联不明确的报告。经过初步筛选后，以《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA）26.1 版作为规范术语集进行标准化处理，采用 MedDRA 中的首选术语（preferred terms, PT）对 ADR 进行编

码,同时自动匹配系统/器官分类(system-organ class, SOC)^[13]。

以通用名称“氟尿嘧啶”为检索词在数据库进行模糊检索,其注射剂型包括“氟尿嘧啶注射液”“注射用氟尿嘧啶”“复方氟尿嘧啶注射液”“氟尿嘧啶植入剂”,再以这4种药品为检索对象,从数据库中筛选出氟尿嘧啶注射剂为怀疑药品的ADR报告作为研究组,其他ADR报告作为参照组。

1.3 统计学分析

1.3.1 描述性分析

对以氟尿嘧啶注射剂作为怀疑药品的ADR报告,提取其中患者基本信息(性别、年龄、原患疾病)、药品情况(药品通用名称、给药时间)和ADR信息(名称、累及SOC、诱导时间、转归、是否为新的或严重的ADR)进行描述性分析。

1.3.2 信号挖掘分析

采用比例失衡测量法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、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”)、贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法进行信号挖掘^[14-16],并对3种检测方法的结果进行比较。ROR法阳性信号的判定标准:目标药物的ADR报告数量(A)≥3且ROR的95%置信区间(confidence interval, CI)下限>1^[17];MHRA法阳性信号的判定标准:同时满足A≥3、比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)≥2且 $\chi^2 \geq 4$ ^[18];BCPNN法阳性信号的判定标准:信息成分(information component, IC)值95%CI下限(IC₀₂₅)>0,IC₀₂₅值越大,表示信号越强^[19-21]。采用Microsoft Excel 2019软件进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR报告基本情况

共获得ADR报告757 148份,涉及ADR表现1 128 831例次(1份报告可能含多个ADR症状),以氟尿嘧啶注射剂为怀疑药品的ADR报告共有1 292份,其中严重ADR报告409份,占31.66%,涉及氟尿嘧啶注射剂1 429例次(1份报告中可多次使用该药),ADR表现1 901例

次。氟尿嘧啶注射剂ADR报告来自医疗机构(1 290份,99.85%)和药品经营企业(2份,0.15%)。

ADR报告涉及的男性患者多于女性,男女比例为1.12:1。年龄主要集中在45~64岁,65岁及以上的次之。原患疾病方面,除6例与肿瘤无关外,99.54%的患者原患疾病为恶性肿瘤,其中消化系统恶性肿瘤最多。在涉及的品种方面,氟尿嘧啶注射液的报告最多,注射用氟尿嘧啶次之,复方氟尿嘧啶注射液和氟尿嘧啶植入剂涉及的报告数较少。在给药时间方面,主要为1d,12例用药超过10d。在ADR诱导时间方面,用药当天发生ADR占21.21%,1~5d内发生ADR占55.96%,超过30d发生ADR占1.78%。在ADR转归方面,除163例报告的转归为不详外,绝大多数患者为好转或者痊愈,20例患者在干预治疗后未发生好转。见表1。

表1 氟尿嘧啶注射剂ADR报告的基本信息

Table 1. Basic information of ADR report of fluorouracil injection

项目	报告数	构成比(%)
性别		
男性	683	52.86
女性	609	47.14
年龄(岁)		
1~4	8	0.62
5~14	4	0.31
15~44	156	12.07
45~64	789	61.07
65岁及以上	324	25.08
不详	11	0.85
原患疾病		
消化系统恶性肿瘤	948	73.37
未明确的恶性肿瘤	158	12.23
女性生殖系统恶性肿瘤	138	10.68
呼吸系统恶性肿瘤	28	2.17
其他疾病 ^a	6	0.46
颈部恶性肿瘤	5	0.39
皮肤及其附件恶性肿瘤	5	0.39
免疫系统恶性肿瘤	4	0.31
涉及品种		
氟尿嘧啶注射液	1 173	82.09
注射用氟尿嘧啶	249	17.42
复方氟尿嘧啶注射液	5	0.35
氟尿嘧啶植入剂	2	0.14
给药时间		
1d	1 251	96.83
2d	15	1.16

续表1

项目	报告数	构成比 (%)
3~10 d	14	1.08
10 d以上	12	0.93
ADR诱导时间		
用药当天	274	21.21
1~5 d	723	55.96
6~10 d	139	10.76
11~30 d	143	11.07
30 d以上	13	1.01
转归		
好转	854	66.10
痊愈	255	19.74
未好转	20	1.55
不详	163	12.62

注：^a包括结肠炎、肝功能不全、急性肠炎等。

2.2 ADR累及的SOC分布

氟尿嘧啶注射剂 ADR 共累及 18 个 SOC，其中胃肠系统疾病 ADR 上报数量最多，有 873 例次，占比 45.92%，主要临床表现为恶心、呕吐、

腹泻、口腔溃疡等。各类检查的数量次之，有 364 例次，占比 19.15%，主要临床表现为白细胞计数降低、血小板计数降低、血红蛋白降低等。耳及迷路类疾病的数量最少，仅有 1 例次，表现为耳鸣。见表 2。

2.3 ADR信号检测结果

ROR 法挖掘出 35 个 ADR 信号，涉及 7 个 SOC；MHRA 法挖掘出 33 个 ADR 信号，涉及 6 个 SOC；BCPNN 法挖掘出 19 个 ADR 信号，涉及 5 个 SOC。各类检查 SOC 层级的 ADR 信号数最多，胃肠系统疾病 SOC 层级的 ADR 信号数次之。ROR 法、MHRA 法和 BCPNN 法分别挖掘出新的 ADR 信号 15、14、6 个。3 种方法共同挖掘的新的 ADR 信号有 6 个：胃肠疾病、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、食欲障碍、肝功能异常、肝损伤，其中食欲障碍、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高的信号强度相对较高，胃肠疾病的报告例数最多。见表 3。

表2 氟尿嘧啶注射剂ADR累及SOC及主要临床表现

Table 2. ADR of fluorouracil injection involved SOC and main clinical manifestations

SOC	ADR 例次	构成比 (%)	主要临床表现
胃肠系统疾病	873	45.92	恶心、呕吐、胃肠疾病、腹泻、口腔溃疡、便秘、腹痛、腹胀、胃食管反流病、腹部不适
各类检查	364	19.15	白细胞计数降低、血小板计数降低、血红蛋白降低、中性粒细胞计数降低、红细胞计数下降、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、血胆红素升高、γ-谷氨酰转氨酶升高
血液及淋巴系统疾病	304	15.99	骨髓抑制、贫血、淋巴细胞减少症、粒细胞减少症、血小板减少症、粒细胞缺乏症、红细胞异常
代谢及营养类疾病	72	3.79	食欲障碍、食欲减退、低钾血症
全身性疾病及给药部位各种反应	72	3.79	虚弱、发热、胸部不适、寒战、疼痛、外周肿胀、高热
皮肤及皮下组织类疾病	56	2.95	皮疹、瘙痒、脱发、红斑、药疹、荨麻疹
肝胆系统疾病	47	2.47	肝功能异常、肝损伤、肝细胞损伤
各类神经系统疾病	43	2.26	感觉减退、头晕、意识丧失、四肢瘫痪、头痛、精神损害
血管与淋巴管类疾病	18	0.95	静脉炎、低血压
心脏器官疾病	14	0.74	心悸、心脏毒性、心律失常、心绞痛、心肌缺血
呼吸系统、胸及纵隔疾病	13	0.68	呼吸困难、呃逆、喉部不适、咳嗽、口咽疼痛
精神病类	7	0.37	抽动、睡眠障碍、烦躁不安、失眠、进食障碍
免疫系统疾病	7	0.37	超敏反应、类过敏反应、过敏性休克
肾脏及泌尿系统疾病	4	0.21	肾功能损伤、急性肾损伤
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	0.11	肌痛、背痛
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	2	0.11	直肠癌、皮肤乳头状瘤
感染及侵染类疾病	2	0.11	胃肠炎、疱疹病毒感染
耳及迷路类疾病	1	0.05	耳鸣

表3 3种信号检测方法挖掘的氟尿嘧啶注射剂所有ADR信号
Table 3. All ADR signals of fluorouracil injection excavated by three signal detection methods

SOC	ADR信号	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC ₀₂₅	
胃肠系统疾病	恶心	346	2.69 (2.39, 3.02)	2.38 (298.56)	0.85	
	呕吐	297	3.18 (2.81, 3.60)	2.84 (371.92)	1.07	
	胃肠疾病 ^a	65	2.06 (1.61, 2.65)	2.03 (34.35)	0.16	
	腹泻	65	1.77 (1.38, 2.27)	-	-	
	口腔溃疡	20	25.54 (16.29, 40.04)	25.28 (447.50)	2.03	
	便秘 ^a	18	2.09 (1.31, 3.33)	2.08 (10.08)	-	
	胃食管反流病 ^a	8	3.36 (1.68, 6.75)	3.35 (13.16)	-	
	口腔黏膜炎	3	18.55 (5.87, 58.60)	18.53 (48.23)	-	
	各类检查	白细胞计数降低	167	21.37 (18.19, 25.11)	19.58 (2 864.19)	3.56
血小板计数降低		42	10.60 (7.79, 14.43)	10.39 (351.10)	2.04	
血红蛋白降低		41	36.94 (26.87, 50.80)	36.17 (1 322.25)	3.19	
中性粒细胞计数降低		31	27.02 (18.80, 38.83)	26.59 (731.29)	2.64	
红细胞计数下降		20	34.03 (21.64, 53.52)	33.68 (600.34)	2.19	
天冬氨酸转氨酶升高 ^a		15	23.77 (14.16, 39.90)	23.59 (312.13)	1.56	
丙氨酸转氨酶升高 ^a		15	19.52 (11.65, 32.71)	19.37 (253.20)	1.46	
血胆红素升高 ^a		7	12.97 (6.13, 27.47)	12.93 (75.41)	-	
γ -谷氨酰转氨酶升高 ^a		6	29.49 (12.97, 67.01)	29.40 (156.82)	-	
红细胞压积降低		4	66.00 (23.47, 185.62)	65.87 (229.99)	-	
血碱性磷酸酶升高 ^a		3	45.67 (14.10, 147.92)	45.60 (121.52)	-	
胆汁酸增多 ^a		3	29.20 (9.15, 93.14)	29.15 (77.75)	-	
单核细胞计数降低		3	34.25 (10.69, 109.78)	34.20 (91.42)	-	
血液及淋巴系统疾病		骨髓抑制	252	16.38 (14.32, 18.72)	14.34 (3 082.05)	3.29
		贫血	14	18.70 (10.96, 31.89)	18.57 (225.71)	1.33
		淋巴细胞减少症	12	15.66 (8.81, 27.83)	15.57 (159.45)	0.98
	粒细胞减少症	12	10.84 (6.11, 19.22)	10.78 (104.61)	0.74	
	血小板减少症	4	45.69 (16.51, 126.47)	45.60 (162.03)	-	
	粒细胞缺乏症	4	16.61 (6.15, 44.92)	16.58 (56.98)	-	
	红细胞异常	3	14.02 (4.46, 44.10)	14.00 (35.39)	-	
代谢及营养类疾病	食欲障碍 ^a	41	10.81 (7.91, 14.77)	10.60 (350.92)	2.04	
	食欲减退	23	5.92 (3.92, 8.95)	5.86 (92.03)	0.90	
	低钾血症 ^a	4	2.76 (1.03, 7.39)	2.76 (4.47)	-	
肝胆系统疾病	肝功能异常 ^a	32	3.13 (2.21, 4.45)	3.10 (45.42)	0.37	
	肝损伤 ^a	13	10.76 (6.20, 18.65)	10.69 (112.22)	0.85	
全身性疾病及给药部位	虚弱 ^a	26	1.68 (1.14, 2.48)	-	-	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 ^a	3	7.24 (2.32, 22.62)	7.23 (15.91)	-	

注：^a未被药品说明书记载的新的ADR；“-”表示未检测到阳性信号。

3 讨论

3.1 ADR报告信息分析

本研究结果显示，氟尿嘧啶注射剂 ADR 报告涉及的男性患者多于女性。根据国家癌症中心发布 2022 年中国恶性肿瘤疾病负担数据，男性新发恶性肿瘤明显高于女性，胃癌、结直肠癌等消化系统肿瘤排前 3^[22]，氟尿嘧啶注射剂 ADR 报告涉及患者的性别分布与该药治疗疾病易患人群的特征一致。

ADR 报告涉及的患者以 45~64 岁最多，65

岁及以上的次之。郭佳栋等^[23]研究表明，40 岁以上患者使用氟尿嘧啶注射剂后出现 ADR 的例数最多，与本研究结果一致。该年龄段患者 ADR 构成比较高可能与恶性肿瘤患病率密切相关，相较于青壮年患者，恶性肿瘤好发于中年及以上的人群^[24]，此外，随着患者身体机能的减退，药物代谢能力下降，导致药物在体内蓄积，可能会增加 ADR 发生风险^[25]。

刘国彬等^[8]研究中提到，消化道肿瘤是一种发病率和致死率高的恶性肿瘤。氟尿嘧啶是结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等

恶性肿瘤常用的静脉化疗药物。本研究结果显示, 73.37% 的患者原发疾病为消化系统恶性肿瘤, 主要包括直肠恶性肿瘤、结肠恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、乳腺恶性肿瘤、食管恶性肿瘤等, 可能与氟尿嘧啶注射剂在消化系统恶性肿瘤患者中使用的数量较多有关。

本研究结果显示, 用药为 1 d 的患者占比 96.83%, 可能是发生 ADR 后立即填写个例药品 ADR 报告表并上报。21.21% 的患者在用药当天发生 ADR, 77.17% 的患者在用药 1~5 d 内发生 ADR, 说明氟尿嘧啶注射剂可能迅速引起身体反应, 在治疗初期需密切监测患者的反应和用药安全性。用药早期 ADR 报告构成比较高提示对药物剂量、用药频率或给药方案可能需要重新评估, 以降低 ADR 的风险。因此, 在临床使用氟尿嘧啶注射剂时, 建议医护人员在患者使用药物时进行更加密切地观察, 并定期复查血常规和生化指标。一旦出现 ADR, 应立即采取干预措施。

在 ADR 转归方面, 有 163 例转归不详的报告, 可能与患者原患疾病的严重性、复杂性以及 ADR 的恢复时间较长有关, 需要加强对患者的长期监测, 以确保能够及时发现并处理 ADR, 同时需要更多的医疗资源和关注, 以确保患者能够得到适当的照顾和支持。20 例患者的 ADR 未发生好转, 这可能反映了氟尿嘧啶注射剂在某些患者中的 ADR 较为严重或难以控制, 也可能是常见的已知 ADR, 通常在停药后会自行好转。其余患者的 ADR 均好转或痊愈。

3.2 信号挖掘分析

目前国际上并没有统一的风险信号挖掘方法的金标准^[18], 一些学者对不同 ADR 信号的挖掘方法开展了比较和评估工作。Subeesh 等^[26]研究发现 ROR 法的灵敏度高于 MHRA 法, BCPNN 法具有较高的特异度和灵敏度。本研究使用 3 种信号检测方法对氟尿嘧啶注射剂进行信号挖掘, ROR 法挖掘出的 ADR 信号最多。有研究^[27]显示, ROR 法随着研究的样本数量增加, 其信号检测的灵敏度会随之升高, 能够较早发现新的 ADR 信号, 但可能存在一定假阳性; MHRA 法的灵敏度则次之; BCPNN 法特异度高, 信号稳定, 误判概率小, 是一种更谨慎的方法^[28]。

本研究中 ROR 法、MHRA 法和 BCPNN 法分别挖掘出 35、33、14 个 ADR 信号, 3 种方法

同时挖掘出的信号强度较高的 ADR 是天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高, 共涉及 20 份报告, 其中 8 例患者原患疾病为结肠恶性肿瘤, 6 例为直肠恶性肿瘤, 3 例胃恶性肿瘤, 还有鼻恶性肿瘤、胆囊恶性肿瘤和肝恶性肿瘤各 1 例, 除 2 例原患疾病与 ADR 发生可能有关外, 其余 18 例均无明显关系。结果提示该 ADR 信号与氟尿嘧啶注射剂的关联性较强。有研究^[29]发现, 氟尿嘧啶主要在肝脏中代谢, 其药物或代谢产物可能对肝脏造成损伤, 影响肝功能, 从而导致碱性磷酸酶升高; 其次, 如果患者存在肿瘤肝脏转移, 肝脏受肿瘤影响也可能引起碱性磷酸酶升高; 此外, 氟尿嘧啶可能影响骨转移的肿瘤细胞, 进而影响骨骼代谢, 也会引起碱性磷酸酶升高。天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、肝功能异常、肝损伤为 3 种检测方法同时挖掘出较强的信号, 与基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库的研究结果相呼应^[12], 提示肝功能异常的患者应当谨慎使用氟尿嘧啶注射液, 以免加重病情, 同时避免与其他容易导致肝损伤的药物合用。

氟尿嘧啶注射剂的生产厂家有天津金耀药业有限公司、山西普德药业有限公司和上海旭东海普药业有限公司等 36 家企业, 目前在生产的共涉及 9 家上市许可持有人。其中上海旭东海普药业有限公司的药品说明书 ADR 项下风险描述较为完善, 因此本研究选取该公司的氟尿嘧啶注射剂说明书与本研究挖掘出的信号进行对比分析。本研究运用 3 种方法挖掘出新的 ADR 信号分别为 15、14、6 个, 分别占信号总数的 42.86%、42.42%、17.14%, 平均值为 34.14%, 说明氟尿嘧啶注射剂说明书记载的 ADR 仅占 65.86%, 该品种说明书的 ADR 项有待进一步分析完善。

建议药品上市许可持有人对胃肠疾病、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、食欲障碍、肝功能异常、肝损伤等新的 ADR 进行临床论证, 将经过科学验证确认具有因果关系的 ADR 信息及时更新补充至药品说明书中, 对于严重的 ADR 或可能加剧患者原有疾病的情况, 应在说明书的【禁忌】或【注意事项】部分进行明确标注, 以便医疗专业人员和患者能够及时获知这些潜在的风险, 在临床使用氟尿嘧啶注射剂时做出更加合理的决策, 确保治疗的安全性和有效性。

3.3 临床用药建议

在使用氟尿嘧啶注射剂时, 鉴于其可能导致的 ADR 覆盖了广泛的系统/器官, 并且临床表现具有复杂性, 医疗专业人员在临床应用中必须采取严格的用药指导原则确保患者安全。首先, 详尽的药物过敏史询问是必不可少的步骤, 医疗人员需要全面了解患者的过敏背景, 对那些记录有过敏史的患者, 应更加慎重地考虑药物使用, 并在必要时提供替代治疗选项。其次, 为了避免加剧患者的病情, 必须谨慎考虑药物配伍, 避免氟尿嘧啶与其他可能引起相似 ADR 的药物联合使用。此外, 治疗期间需要医护人员进行严密地监测和观察, 定期对患者进行血常规和生化指标检测, 以便及时发现任何潜在的异常变化。

同时, 患者教育和沟通也是至关重要的环节。在用药前, 医护人员有责任确保患者充分理解氟尿嘧啶注射剂的潜在风险, 包括可能发生的 ADR。通过告知患者仔细阅读药品说明书, 确保他们对药物的作用原理、可能产生的 ADR 以及如何应对和预防有充分的理解。患者可以在出现 ADR 时立即采取适当的措施, 从而最大限度地减少风险并保障自己的健康安全。

3.4 局限性

由于 ADR 报告上报程序复杂、对上市许可持有人声誉以及个人绩效的影响, 医疗机构、药品上市许可持有人及上报人员在上报时可能部分会存在错报、漏报以及瞒报部分内容的情况^[30-31]。因此在收集到的数据中, 存在报告信息缺失的现象, 如患者年龄、性别、用法用量、合并用药、用药时长、ADR、转归等信息。这将直接影响 ADR 信号挖掘结果的准确性和可信度。同时, 由于报告人员的专业水平、认知能力和语言表达习惯等存在差异, 可能对同一 ADR 报告的描述和侧重点存在偏差。这些个体差异可能导致药品批准文号不准确、ADR 信息描述不规范等问题, 最终影响 ADR 信号挖掘结果的准确性, 降低数据分析的可靠性和信号检测的有效性^[32]。因此, 为提高 ADR 监测和信号挖掘的质量, 需要对报告人员进行专业培训, 规范报告流程, 并确保信息的准确录入和标准化处理。同时, 还需要采用先进的数据处理技术, 对不规范的数据及时进行清洗和校正, 以提高信号挖掘的准确性和可靠性。

尽管本研究采用了 3 种信号检测方法对湖北

省 ADR 报告数据进行信号挖掘与分析, 但这些方法仍存在一定的局限性, 并不能完全排除假阳性信号的可能性, 同时某些真实的信号也有可能未被检测到。本研究揭示的信号挖掘结果仅表明 ADR 与药物在统计学层面上存在一定的关联性, 并不足以确立氟尿嘧啶注射剂与特定 ADR 之间在生物学层面的直接因果关系。为了验证这种关联性, 需要开展进一步的临床研究, 通过严谨的科学实验和详细的数据分析, 以探究氟尿嘧啶注射剂与 ADR 之间的生物学机制, 从而为临床用药提供更准确和可靠的依据。

综上, 本研究采用 ROR 法、MHRA 法和 BCPNN 法挖掘氟尿嘧啶注射剂的 ADR 信号, 新发现的 ADR 信号共 15 个, 包括胃食管反流病、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高, 此外, 还识别出 6 个共同的 ADR 信号, 其中天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高的信号强度较高, 均与肝脏功能密切相关。这些信号可为临床使用氟尿嘧啶注射剂的安全性提供重要参考依据。通过深入研究氟尿嘧啶注射剂 ADR 风险信号, 为药品上市许可持有人开展上市后安全性研究工作提供了参考依据, 有助于提高氟尿嘧啶注射剂临床使用的安全性, 保障公众用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Etienne-Grimaldi MC, Pallet N, Boige V, et al. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 181: 3-17. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.11.028.
- 2 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL]. (2018-09-30) [2025-01-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435470.htm.
- 3 国家医疗保障局. 国家医保局 人力资源社会保障部印发 2022 年版国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录[EB/OL]. (2023-01-20) [2025-01-12]. https://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/dongtaixinwen/buneyiaowen/rsxw/202301/t20230120_493778.html.
- 4 梁家青, 侯黎莉. 紫杉类-顺铂-氟尿嘧啶诱导化疗治疗头颈部肿瘤的系统评价再评价[J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2023, 9(7): 22-29. [Liang JQ, Hou LL. Docetaxel-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy for head and neck cancer: an overview of systematic reviews[J]. *Journal of Clinical*

- Nursing in Practice, 2023, 9(7): 22–29.] DOI: [10.11997/nitcwm.202307004](https://doi.org/10.11997/nitcwm.202307004).
- 5 刘传亮. 氟尿嘧啶注射剂联合紫杉醇注射液治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1428–1430. [Liu CL. Clinical trial of fluorouracil injection combined with paclitaxel injection in the treatment of advanced gastric cancer[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(15): 1428–1430.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.15.014](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.15.014).
 - 6 宋岩, 李伟伟, 黄镜. FOLFOXIRI 方案治疗中国晚期结直肠癌患者的疗效和安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(5): 380–383. [Song Y, Li WW, Huang J. Safety and efficacy of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) in Chinese patients with advanced colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2017, 39(5): 380–383.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.05.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.05.012).
 - 7 李伟. 1 例氟尿嘧啶毒性反应致死案例药理学分析 [J]. 医药导报, 2021, 40(11): 1595–1597. [Li W. Pharmacological analysis of a case of death due to fluorouracil toxicity[J]. Herald of Medicine, 2021, 40(11): 1595–1597.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2021.11.023](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2021.11.023).
 - 8 刘国彬, 王俊. 氟尿嘧啶致心源性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(10): 713–715. [Liu GB, Wang J. A case of cardiogenic shock caused by fluorouracil[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(10): 713–715.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.013](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.013).
 - 9 樊宗兵, 苏颖杰, 肖秀英, 等. 5-氟尿嘧啶致耳石症不良反应 1 例 [J]. 中南药学, 2020, 18(1): 174–175. [Fan ZB, Su YJ, Xiao XY, et al. A case of otolith reaction caused by 5-fluorouracil[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(1): 174–175.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2020.01.038](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2020.01.038).
 - 10 唐平秀, 张询研, 杨强. 基于美国 FAERS 的 5-氟尿嘧啶和卡培他滨致心脏毒性的风险分析 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(6): 499–503. [Tang PX, Zhang YX, Yang Q. Analysis of the risks of cardiotoxicity induced by 5-FU and capecitabine based on FAERS database[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2023, 26(6): 499–503.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202306004](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202306004).
 - 11 吴相雷, 戚晨冬, 顾圣莹, 等. 基于 FDA 不良事件数据库对伊立替康和氟尿嘧啶安全信号的挖掘与分析 [J]. 世界临床药物, 2023, 44(3): 268–274. [Wu XL, Qi CD, Gu SY, et al. Mining and analysis of safety signals for irinotecan and fluorouracil based on the FDA adverse event database[J]. World Clinical Drugs, 2023, 44(3): 268–274.] DOI: [10.13683/j.wph.2023.03.012](https://doi.org/10.13683/j.wph.2023.03.012).
 - 12 陈佳, 陈力, 普燕芳, 等. 基于 FAERS 数据库的氟尿嘧啶和卡培他滨不良事件信号挖掘研究 [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 632–639. [Chen J, Chen L, Pu YF, et al. Research on signal mining of fluorouracil and capecitabine adverse events based on FAERS database[J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 632–639.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.12).
 - 13 Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375–1385. DOI: [10.1007/s40264-018-0706-7](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0706-7).
 - 14 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864–870. [Zhou RS, Lu PW, Chen JH, et al. Application of adverse drug reaction of data mining in pharmacovigilance[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2024, 41(6): 864–870.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224098](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224098).
 - 15 Jiao XF, Pu L, Lan S, et al. Adverse drug reaction signal detection methods in spontaneous reporting system: a systematic review[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2024, 33(3): e5768. DOI: [10.1002/pds.5768](https://doi.org/10.1002/pds.5768).
 - 16 侯永芳, 刘红亮, 漆燕. 欧盟药品安全监测系统概述及启示 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1058–1061, 1065. [Hou YF, Liu HL, Qi Y. An overview of EudraVigilance and implications for China[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2021, 18(11): 1058–1061, 1065.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2021.11.13](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2021.11.13).
 - 17 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](https://doi.org/10.1002/pds.1001).
 - 18 Puijtenbroek EPV, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3–10. DOI: [10.1002/pds.668](https://doi.org/10.1002/pds.668).
 - 19 代菲, 舒丽芯, 储藏, 等. 简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(5): 380–383. [Dai F, Shu LX, Chu Z, et al. Brief analysis of several signal monitoring methods in the application of drug adverse events[J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2012, 30(5): 380–383.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.018).
 - 20 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).
 - 21 Bate A. Bayesian confidence propagation neural network[J]. Drug Saf, 2007, 30(7): 623–625. DOI: [10.2165/00002018-200730070-00011](https://doi.org/10.2165/00002018-200730070-00011).
 - 22 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221–231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(3): 221–231.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035).
 - 23 郭佳栋, 张雪梅, 刘影, 等. 8 种治疗胃癌常用抗肿瘤药物致不良反应病例报告分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4627–4630. [Guo JD, Zhang XM, Liu Y, et al. Adverse drug reaction analysis for eight kinds of antitumor drugs in the treatment of gastric cancer[J]. China Pharmacy, 2016, 27(33): 4627–4630.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.07](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.07).
 - 24 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析 [J]. 中国肿瘤, 2024, 33(3): 165–174. [Wang SM, Zheng RS, Han BF, et al. Age distribution of cancer incidence and mortality in China in 2022[J]. China Cancer, 2024, 33(3): 165–174.] DOI: [10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A001](https://doi.org/10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A001).

- 25 费春晓, 胡松, 侯新月, 等. 老年人多重用药与衰弱的相关性研究进展 [J]. 青岛大学学报 (医学版), 2020, 56(3): 327-330. [Fei CX, Hu S, Hou XY, et al. Research advances in multiple drug use and asthenia in the elderly[J]. Journal of Qingdao University (Medical Sciences), 2020, 56(3): 327-330.] DOI: [10.11712/jms.2096-5532.2020.56.074](https://doi.org/10.11712/jms.2096-5532.2020.56.074).
- 26 Subeesh V, Maheswari E, Saraswathy GR, et al. A comparative study of data mining algorithms used for signal detection in FDA AERS Database[J]. J Young Pharmacists, 2018, 10(4): 444-449. DOI: [10.5530/jyp.2018.10.97](https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.97).
- 27 罗宝章, 钱铁峰, 叶小飞, 等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260. [Luo BZ, Qian YF, Ye XF, et al. Present status and future prospect of signal detection methods for adverse drug reaction[J]. Pharmaceutical Care and Research, 2009, 9(4): 255-260.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2838.2009.04.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2838.2009.04.018).
- 28 Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385. DOI: [10.1007/s40264-018-0706-7](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0706-7).
- 29 杨贤, 葛卫红. 5-氟尿嘧啶剂量选择研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3838-3840. [Yang X, Ge WH. Research progress on dose selection of 5-fluorouracil[J]. China Pharmacy, 2013, 24(40):3838-3840.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.33](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.33).
- 30 武应山. 浅谈基层医院在开展药品不良反应监测工作中存在的问题及改进对策 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(3): 129-130. [Wu YS. A brief discussion on the problems in drug adverse reaction monitoring work in grassroots hospitals and countermeasures for improvement[J]. Contemporary Medical Symposium, 2020, 18(3): 129-130.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-7629.2020.03.097](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-7629.2020.03.097).
- 31 何金, 赵寿宁, 袁珺. 浅谈基层医院药品不良反应监测中存在的问题 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2): 103-104. [He J, Zhao SN, Yuan J. Problems of adverse drug reaction monitoring in primary hospital[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2010, 7(2): 103-104.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8629.2010.02.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8629.2010.02.011).
- 32 夏旭东, 程伟高, 周明, 等. 基于真实世界数据的清开灵注射液不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1220-1227. [Xia XD, Cheng WG, Zhou M, et al. Mining and analysis of adverse reaction signal of Qingkailing injection based on real world data[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(4):1220-1227.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.022](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.022).

收稿日期: 2024 年 08 月 16 日 修回日期: 2024 年 12 月 07 日
本文编辑: 杨 燕 洗静怡