

基于openFDA对地加瑞克安全信号的挖掘与分析

周芙蓉, 张 蓓, 李惠香, 吴庆娜, 郭晨煜

烟台毓璜顶医院药学部 (山东烟台 264001)

【摘要】目的 挖掘和评价前列腺癌治疗药物地加瑞克上市后的安全信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索美国食品药品监督管理局公共数据开放项目 (openFDA) 2004年1月1日—2021年11月4日收录的地加瑞克不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比法和信息成分法对 ADE 信号进行检测, 利用国际医学用语词典对 ADE 进行系统归类和安全评估。**结果** 在限定的检索时间段内, 共提取到以地加瑞克为怀疑药物的 ADE 报告 4 663 份, 其中严重 ADE 占 51.30%。挖掘出阳性风险信号 35 个, 共涉及 9 个系统 / 器官。基于系统 / 器官分类, 全身性及给药部位 ADE 产生的阳性信号最多, 占 57.14%。比例失衡测量法显示, 全身性及给药部位, 各类检查以及各类肌肉骨骼和结缔组织疾病相关 ADE 产生的信号强度均较高。**结论** 应用地加瑞克时, 应警惕严重 ADE 的发生, 重点关注给药部位 ADE, 同时还应关注前列腺特异性抗原及 ALT 升高, 肌肉骨骼疼痛以及心血管事件的发生。

【关键词】 地加瑞克; 美国食品药品监督管理局公共数据开放项目; 药品不良事件; 信号检测; 数据挖掘

Data mining and analysis for safety signals of degarelix based on openFDA

Fu-Rong ZHOU, Bei ZHANG, Hui-Xiang LI, Qing-Na WU, Chen-Yu GUO

Department of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264001, Shandong Province, China

Corresponding author: Chen-Yu GUO, Email: shgcy@vip.qq.com

【Abstract】Objective To provide reference for clinical drug safety, the postmarketing safety signals of degarelix for prostate cancer were explored and evaluated. **Methods** Adverse drug events (ADE) reports of degarelix from January 1, 2004 to November 4, 2021 were extracted from the database of the US Food and Drug Administration Public Data Open Project (openFDA). ADE signals were detected and analyzed by using reporting odds ratio (ROR) and information component (IC). The systems involved in ADEs were classified and evaluated through *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA). **Results** During the limited search period, 4 663 ADE reports with degarelix as the suspected drug were extracted, and serious adverse events accounted for 51.30%. 35 ADE risk signals related to degarelix were mined, involving 9 organs or systems. Based on system organ classification (SOC), the number of positive signals exerted by general disorders and administration site ADE was largest and accounted for 57.14%. Disproportionality analyses showed ADEs induced by general disorders

and administration site, investigations, and musculoskeletal and connective tissue disorders exhibited high signal strength. **Conclusion** When took degarelix, more attention should be paid to the serious ADEs, especially the ADEs for the administration site. Meanwhile, the attention should also be paid to the increase of PSA and ALT, musculoskeletal pain and cardiovascular events.

【Keywords】 Degarelix; OpenFDA; Adverse drug event; Signal detection; Data mining

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。世界卫生组织（WHO）国际癌症研究机构发表的全球癌症统计报告显示，2020 年全球前列腺癌的发病率居第 3 位，仅次于乳腺癌和肺癌，死亡率居第 8 位。2019 年 1 月我国国家癌症中心公布了 2015 年我国恶性肿瘤的发病率和死亡率情况，其中前列腺癌的发病率居男性恶性肿瘤的第 6 位，死亡率居第 10 位^[1]。前列腺癌已严重威胁我国男性人群的身心健康，是我国重要的公共卫生问题之一。

目前，雄性激素剥夺疗法（androgen-deprivation therapy, ADT）是治疗前列腺癌的主要手段，其又被称为去势疗法，包括手术去势与药物去势。促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone, GnRH）激动药和拮抗药是近年来发展较为迅速的去势治疗药物^[2]。2008 年第三代 GnRH 拮抗药地加瑞克被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，并于 2018 年在我国上市，因其组胺释放效应极少而被广泛应用于临床^[3]。地加瑞克是一种选择性的 GnRH 拮抗药^[4]，通过抑制血清睾酮水平，进而抑制前列腺恶性肿瘤细胞的增生和转移^[5]。该药在美国和欧洲被批准用于（激素依赖型）晚期前列腺癌患者的治疗，在日本被批准用于前列腺癌患者的治疗^[6]，是雄激素敏感的晚期前列腺癌一线治疗药物^[5]。在我国，地加瑞克适用于需要雄激素去势治疗的前列腺癌患者，是目前我国唯一获批用于前列腺癌治疗的 GnRH 拮抗药^[7]。因为作用机制不同，地加瑞克相关的不良事件（adverse drug events, ADE）明显低于 GnRH 激动药，然而目前尚未有研究对该药所致 ADE 进行全面系统地评价。

美国 FDA 公共数据开放项目（US Food and Drug Administration Public Data Open Project, openFDA）是美国 FDA 于 2014 年启动的一项在线公众健康项目，其 ADE 数据来源于美国 FDA 不良事件报告系统（FDA adverse event reporting

system, FAERS）。通过在应用程序中写入基于 openFDA 的 API 查询式，用户可直接访问 openFDA，查询 ADE 统计数据^[8]。本文基于美国 openFDA，检索地加瑞克相关 ADE 数据并挖掘其风险信号，以期为临床安全用药提供参考，降低用药风险。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究以通用名“Degarelix”为关键词，限定检索时间为 2004 年 1 月 1 日—2021 年 11 月 4 日。编辑 API 查询式在 openFDA 平台中检索，提取以地加瑞克为怀疑药物的 ADE 报告。采用国际医学用语词典（*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA）^[9]23.0 版的首选语（preferred terms, PT）和系统/器官分类（system organ class, SOC）对提取到的 ADE 术语集进行描述和归类。由于 MedDRA 是多轴的 ADE 分类系统，同一个 PT 可能同时存在于多个 SOC 中，但 MedDRA 定义了每一个 PT 的主 SOC。对于对应多个 SOC 名称的 PT 统一选择主要 SOC 进行归类，以避免 PT 的重复纳入^[10]。

1.2 研究方法

比例失衡测量法是国际上常用的 ADE 信号定量检测方法。为减少单独使用一种信号检测方法带来的结果偏倚，本研究采用报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）和信息成分法（information component, IC）两种风险信号检测方法对地加瑞克相关 ADE 进行量化分析。ROR 法是暴露于某一药物的 ADE 比值与在没有暴露于该药的情况下出现的 ADE 比值之比。IC 是用来测量两个变量在某一具体组合状态下的关联强度，在药品不良事件信号检测中，IC 指报告中可疑药物与可疑不良事件同时出现的关联强度。上述两种信号检测方法的计算公式见文献^[11]。

1.3 信号检测标准

若 ADE 报告数较少, 则信号准确性会降低。根据国内外研究文献^[11-12], 将同时满足目标药物的目标 ADE 报告 (a) > 3 且 ROR 的 95% 置信区间(CI)下限 > 1 及 IC 的 95%CI 下限 > 0 的信号, 视为阳性信号。ROR 及 IC 值越大, 表示药物与 ADE 的关联性越强。

2 结果

2.1 基本情况

本研究共检索到以地加瑞克为怀疑药物的 ADE 报告 4 663 份。自 2013 年开始, 地加瑞克相关 ADE 的上报数量迅速攀升, 并于 2016—2021 年间趋于稳定。在所有 ADE 报告中, 以男性老年患者为主, 年龄 ≥ 60 岁的患者占 72.87%。ADE 报告主要来源于美国和日本, 分别占 37.27% 和 25.24%。导致死亡、出生缺陷、失能、危及生命及住院或住院时间延长的严重 ADE 占 51.30%。ADE 报告的基本情况见表 1。

2.2 信号挖掘结果

根据风险信号的检测标准, 从地加瑞克相关的 ADE 中挖掘出阳性风险信号 35 个。利用 MedDRA 的 SOC 分类对 35 个阳性风险信号进行

归纳统计, 并根据 ROR 及 IC 对不同 SOC 中的风险信号强度进行排序。

本研究识别出的 ADE 风险信号共涉及 9 个 SOC, 分别是全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、良性、恶性及性质不明的肿瘤、代谢及营养类疾病、胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、心脏器官疾病。全身性疾病及给药部位反应的阳性信号最多, 占 57.14%。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的阳性信号数量次之, 分别占 11.43% 和 8.57%。地加瑞克 ADE 涉及的 SOC 分布如图 1 所示, 其中柱高代表 ADE 的频次。

在全身性疾病及给药部位相关 ADE 中, 注射部位蜂窝织炎的信号强度最高 (ROR=98.88, IC=6.59), 而注射部位疼痛、红斑和疲乏的上报数量最多, 均超过 200 例。在各类检查相关 ADE 中, 前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 升高的风险信号最强 (ROR=65.02, IC=5.94), 上报数量为 119 例。在 35 个阳性信号中, 20 个未在说明书中提及, 占 57.14%。各系统器官的阳性风险信号情况见表 2。

表1 地加瑞克不良事件报告的基本情况

Table 1. General characteristics on adverse drug event reports of degarelix

| 变量 | 报告例数 (n=4 663) | 构成比 (%) |
|-------------|----------------|---------|
| 年龄 (岁) | | |
| <60 | 853 | 18.29 |
| 60~80 | 2 386 | 51.17 |
| >80 | 1 012 | 21.70 |
| 不详 | 412 | 8.83 |
| ADE结局 | | |
| 导致住院或住院时间延长 | 1 601 | 34.44 |
| 死亡 | 535 | 11.47 |
| 危及生命 | 160 | 3.43 |
| 失能 | 95 | 2.04 |
| 出生缺陷 | 1 | 0.02 |
| 其他 | 2 271 | 48.70 |
| 报告国家 | | |
| 美国 | 1 738 | 37.27 |
| 日本 | 1 177 | 25.24 |
| 加拿大 | 357 | 7.66 |
| 法国 | 290 | 6.22 |
| 英国 | 96 | 2.06 |
| 荷兰 | 96 | 2.06 |
| 其他 | 909 | 19.49 |

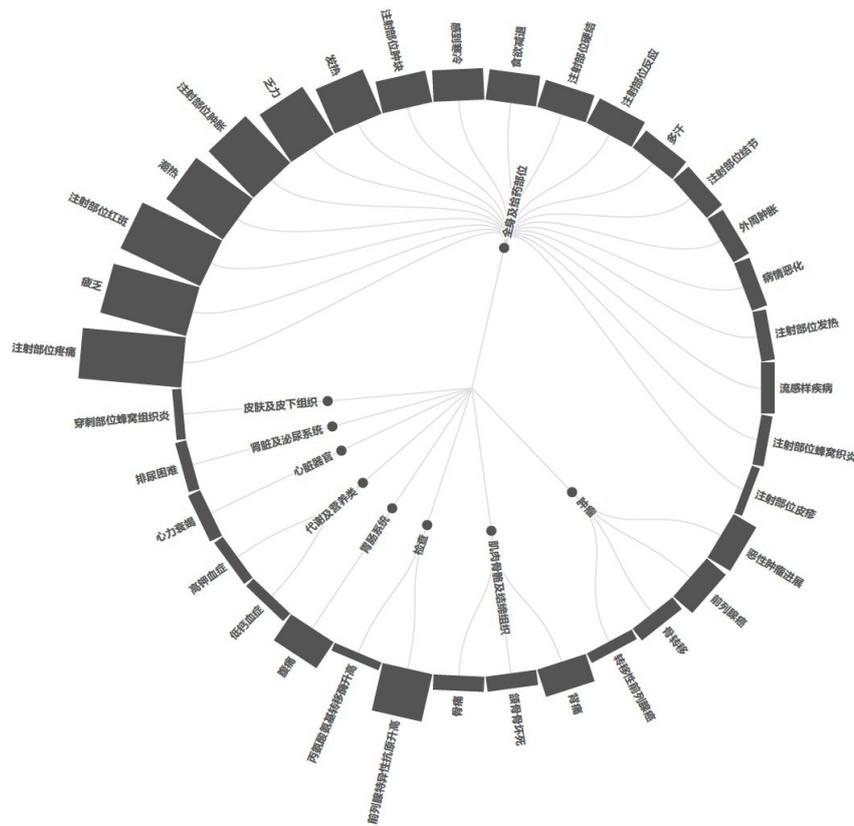


图1 地加瑞克不良事件的SOC分布

Figure 1. SOC distribution of adverse drug events of degarelix

表2 地加瑞克不良事件信号检测结果

Table 2. Detection results of adverse drug event signal of degarelix

| SOC分类/PT | 事件数 | ROR值 (95%CI) | IC值 (95%CI) | 说明书是否记载 |
|----------------|-----|-----------------------|-------------------|---------|
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | | | | |
| 注射部位蜂窝织炎 | 27 | 98.88 (67.44, 144.99) | 6.59 (5.32, 7.85) | 否 |
| 注射部位硬结 | 69 | 34.37 (27.04, 43.67) | 5.06 (4.25, 5.87) | 是 |
| 注射部位结节 | 49 | 29.03 (21.87, 38.53) | 4.83 (3.87, 5.78) | 是 |
| 潮热 | 170 | 18.65 (15.97, 21.79) | 4.13 (3.60, 4.67) | 是 |
| 注射部位肿块 | 79 | 16.75 (13.39, 20.95) | 4.02 (3.26, 4.79) | 是 |
| 注射部位肿胀 | 158 | 16.49 (14.04, 19.36) | 3.96 (3.41, 4.52) | 是 |
| 注射部位红斑 | 215 | 12.68 (11.03, 14.57) | 3.56 (3.07, 4.04) | 是 |
| 注射部位发热 | 33 | 9.88 (7.01, 13.93) | 3.29 (2.13, 4.44) | 否 |
| 注射部位疼痛 | 252 | 7.03 (6.18, 8.00) | 2.70 (2.25, 3.15) | 是 |
| 注射部位反应 | 68 | 6.85 (5.38, 8.71) | 2.74 (1.93, 3.56) | 是 |
| 注射部位皮疹 | 20 | 5.15 (3.32, 8.00) | 2.36 (0.90, 3.82) | 否 |
| 感到寒冷 | 77 | 4.68 (3.73, 5.87) | 2.19 (1.42, 2.97) | 否 |
| 多汗 | 53 | 2.78 (2.12, 3.64) | 1.46 (0.53, 2.38) | 是 |
| 病情恶化 | 39 | 2.75 (2.01, 3.77) | 1.45 (0.38, 2.51) | 否 |
| 乏力 | 139 | 2.66 (2.25, 3.16) | 1.37 (0.78, 1.96) | 是 |
| 食欲减退 | 75 | 2.45 (1.95, 3.08) | 1.27 (0.49, 2.05) | 否 |
| 发热 | 118 | 2.44 (2.03, 2.93) | 1.25 (0.62, 1.88) | 是 |
| 流感样疾病 | 31 | 2.38 (1.67, 3.39) | 1.24 (0.06, 2.43) | 否 |
| 外周肿胀 | 43 | 2.24 (1.65, 3.02) | 1.15 (0.13, 2.17) | 否 |
| 疲乏 | 217 | 2.15 (1.87, 2.45) | 1.04 (0.56, 1.53) | 是 |

续表2

| SOC分类/PT | 事件数 | ROR值 (95%CI) | IC值 (95%CI) | 说明书是否记载 |
|---------------|-----|----------------------|-------------------|---------|
| 各类检查 | | | | |
| 前列腺特异性抗原升高 | 119 | 65.02 (54.10, 78.15) | 5.94 (5.32, 6.57) | 否 |
| 丙氨酸氨基转移酶升高 | 20 | 2.12 (1.37, 3.30) | 1.72 (0.26, 3.18) | 是 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | | | | |
| 颌骨骨坏死 | 37 | 9.05 (6.54, 12.52) | 3.16 (2.07, 4.25) | 否 |
| 骨痛 | 37 | 4.33 (3.13, 5.99) | 2.10 (1.01, 3.19) | 是 |
| 背痛 | 70 | 2.11 (1.66, 2.67) | 1.06 (0.25, 1.86) | 是 |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤 | | | | |
| 转移性前列腺癌 | 26 | 58.73 (39.83, 86.60) | 5.85 (4.56, 7.14) | 否 |
| 骨转移 | 36 | 18.17 (13.07, 25.26) | 4.16 (3.06, 5.27) | 否 |
| 前列腺癌 | 61 | 5.92 (4.59, 7.63) | 2.54 (1.68, 3.40) | 否 |
| 恶性肿瘤进展 | 64 | 5.07 (3.95, 6.49) | 2.31 (1.47, 3.16) | 否 |
| 代谢及营养类疾病 | | | | |
| 低钙血症 | 25 | 9.43 (6.36, 13.99) | 3.22 (1.91, 4.54) | 否 |
| 高钾血症 | 25 | 4.94 (3.33, 7.33) | 2.29 (0.98, 3.61) | 否 |
| 胃肠道系统疾病 | | | | |
| 腹痛 | 76 | 2.32 (1.85, 2.92) | 1.19 (0.42, 1.97) | 否 |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | | | | |
| 排尿困难 | 27 | 4.91 (3.36, 7.18) | 2.28 (1.02, 3.55) | 否 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | | | | |
| 穿刺部位蜂窝组织炎 | 22 | 2.92 (1.92, 4.44) | 1.54 (0.14, 2.93) | 否 |
| 心脏器官疾病 | | | | |
| 心力衰竭 | 32 | 2.81 (1.98, 3.98) | 1.48 (0.31, 2.65) | 否 |

3 讨论

3.1 注射部位反应

本研究发现注射部位 ADE 的阳性风险信号最多,是地加瑞克最常见的不良反应,这也与药品说明书相吻合。在一项为期 12 个月的 III 期开放性随机对照试验中^[13],409 例接受地加瑞克皮下给药的前列腺癌患者有超过半数发生过注射部位不良反应 (injection site reactions, ISRs),其中初次接受地加瑞克治疗的患者发生率更高。尽管亚洲人群的皮下脂肪厚度小于西方人群,但有研究表明体脂指数及皮下脂肪厚度与 ISRs 的发生无关,不同种族人群间 ISRs 的发生差异也无统计学意义。此外,ISRs 的发生可能与给药方式有关,皮下注射比肌肉注射更容易发生 ISRs^[14]。

对于初次使用地加瑞克治疗的患者,尤其是采用皮下注射的给药方式,医务人员应告知患者可能发生 ISRs,并可采取一定措施预防其发生。一方面需考虑患者的耐受程度,选择不同的皮下给药部位,如大腿或臀部等。另一方面因为 ISRs 是一种

异物反应,因此可以考虑通过口服抗组胺药、糖皮质激素及脱敏处理预防 ISRs 的发生。一般而言,地加瑞克所致 ISRs 为轻度或中度反应(1 级或 2 级),且通常在两个月内自行缓解,无需特殊处理^[14]。

3.2 血清转氨酶升高

肝功能异常是地加瑞克常见的不良反应之一。本研究挖掘到 ALT 升高的阳性风险信号,提示地加瑞克所致的血清转氨酶升高较其他药物更为常见。地加瑞克是一种十肽,能被许多组织代谢成单个氨基酸,对细胞色素 P450 的活性无影响,不影响其他药物的代谢^[13,15-17]。目前地加瑞克引起肝损伤的机制尚不明确。多个关于地加瑞克的多中心随机对照试验^[15-19]表明,在接受地加瑞克治疗的患者中,约 1/3 会出现 ALT 水平升高,但 ALT 值高于正常值上限 3 倍的患者不到 1%,偶有患者因血清转氨酶升高而停药,未出现急性肝损伤或伴有黄疸的肝损伤病例。美国的一项研究纳入了 2004—2013 年的 899 例药物性肝损伤病例,没有 1 例与 GnRH 类似物如地加瑞克有关^[18]。综上,在给予地加瑞克的过程中,若出现血清转

氨酶升高, 通常症状较轻且具有自限性, 无需停药或调整给药剂量。因此, 在使用该药时, 不建议常规监测肝功能, 除非患者既往患有肝脏疾病^[4]。

3.3 心血管事件

本研究发现心血管事件的阳性风险信号为血压升高和心力衰竭。血压升高在说明书中有所提及, 发生率为 6%, 而心力衰竭却未被提及。癌症患者, 尤其是膀胱癌、肾癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌和睾丸癌患者, 发生或死于心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 的风险更高, 其 10 年动脉粥样硬化风险比一般人群高 2.72~10.47 倍^[19]。睾酮是一种合成代谢激素, 能够促进肌肉质量的提高和脂肪的减少, 低水平的睾酮与代谢综合征有关, 如肥胖和高血压^[20]。与年龄相关的男性睾酮水平降低也是血压升高及 CVD 风险增加的危险因素。一些观察性研究也显示, 睾酮血清水平降低与血压升高或 CVD 的发生有关^[21-22], 且这一关联在年龄 > 65 岁和体重指数 > 24 kg·m⁻² 的人群中更为显著^[23]。地加瑞克作为前列腺癌患者药物去势治疗的 GnRH 拮抗药, 会增加心血管疾病的风险, 其原因可能与上述两个方面有关。然而也有文献指出, 与 GnRH 激动药相比, 拮抗药使血清睾酮水平迅速下降而不引起初始爆发, 可能会降低新的心血管事件发生^[24], 这些均需要进一步的研究证实。

3.4 前列腺特异性抗原水平升高

本研究的信号挖掘结果显示, PSA 水平升高的信号较强, 且在药品说明书中未被提及。PSA 是激肽释放酶家族中的一种糖蛋白, 主要由前列腺泡和导管上皮细胞合成, 是目前诊断前列腺癌和评估其预后的一个可靠的肿瘤标志物。正常情况下, PSA 以非常高的浓度存在于精液中, 主要作用是液化精液中的凝块, 同时以极低浓度的结合或游离的形式在血清中循环。某些前列腺疾病, 如前列腺炎、前列腺增生以及前列腺癌会破坏正常的前列腺腺体而导致血清 PSA 水平升高^[25]。使用 GnRH 激动药会导致血清睾酮水平激增, 进而引起 PSA 水平飙升。相反, 当使用 GnRH 拮抗药进行去势治疗时, PSA 水平通常会下降, 且 PSA 倍增时间及无进展生存期延长^[25-26]。

本研究中有 119 例患者在使用地加瑞克后出现血清 PSA 水平升高, 与上述机制矛盾。有文献指出, 转移性前列腺癌患者在使用地加瑞克治疗

后, 尽管血清睾酮水平达到了去势水平, 且肿瘤的临床表现及对放疗反应良好, 但是 PSA 水平仍显著升高, 考虑可能与肿瘤组织的迅速收缩及肿瘤细胞溶解有关, 即发生了肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS)^[27]。TLS 是一种大量癌细胞在短时间内死亡, 释放其内容物到血液中的现象, 是以高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症为特征的肿瘤急症。那些肿瘤负荷大, 罹患细胞增殖迅速的肿瘤, 如急性白血病或高级淋巴瘤, 以及对肿瘤治疗有良好反应的患者, 发生 TLS 的风险最高^[28]。尽管 TLS 在实体肿瘤中较为少见, 但近年来不断有前列腺癌患者发生 TLS 的病例报道^[29-33]。此外, 本研究中挖掘出的高钾血症、低钙血症、脱水等提示代谢紊乱的阳性信号, 也可能与 TLS 的发生相关。

3.5 其他方面

本研究挖掘出的其他 ADE 累及肌肉骨骼系统、神经系统、肿瘤系统、肾脏及泌尿系统, 且多数未在说明书中提及。一方面可能与药物本身的不良反应有关, 如骨痛、背痛均在说明书中有所提及。另一方面可能与患者的药物去势治疗方案有关, 部分患者的治疗方案在调整为 GnRH 拮抗药之前通常会使用 GnRH 激动药, 后者会引起睾酮水平的突然上升, 引起“闪烁反应”, 刺激前列腺癌的生长, 并引起骨痛、膀胱出口梗阻或脊髓神经压迫等症状加重^[1]。此外, 由于各种因素导致的患者本身疾病进展, 前列腺癌发生远处转移, 包括骨转移或其他器官转移, 同样会诱发上述症状的加重。

3.6 研究的局限性

本研究首次利用 openFDA 平台对 FAERS 数据库中地加瑞克相关 ADE 进行了分析和评价, 尽管取得了一定的成果, 但仍存在局限性: ① FAERS 数据库的 ADE 报告多来源于欧美人群, 与我国存在种族人群差异, 不能完全代表我国人群; ② ADE 上报主观性较强, 可能存在漏报误报的情况, 即存在选择偏倚和报告偏倚, 最终分析获得的结果可能与真实世界存在一定的差异; ③比例失衡测量法得到的结果只能代表目标药物与目标 ADE 在统计上是否存在关联性, 无法获得明确的因果关系。另外, 该方法不能校正混杂因素, 因此在数据分析过程中可能存在混杂偏倚, 导致假阳性或假阴性结果的出现。

3.7 小结

本研究利用 openFDA 平台对 FAERS 数据库中地加瑞克相关 ADE 进行了分析与评价。地加瑞克 ADE 涉及的系统 / 器官较多, 严重 ADE 占比较大, 在临床使用中应得到重视。尽管研究存在一定的局限性, 但结果仍可为临床用药提供一定的参考, 医护人员应当熟悉地加瑞克所致的各类 ADE 及其预防处理措施, 保障患者用药安全。

参考文献

- 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国前列腺癌筛查与早诊早治指南 (2022, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 29-53. [He J, Chen WQ, Li N, et al. China guideline for the screening and early detection of prostate cancer (2022, Beijing)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(1): 29-53.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211226-00975.
- 姚远兵, 王玲, 夏悦, 等. 治疗前列腺癌的新型 GnRH 拮抗剂地加瑞克 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(3): 179-183. [Yao YB, Wang L, Xia Y, et al. Degarelix: a new generation GnRH-antagonist for treating prostate cancer[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2010, 19(3): 179-183.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLtIOAiTRKgchrJ08w1e7_IFawAif0mwmclFjMRc9fJ3z1xPpf6MQsiop9V6bJGUlka0nE5ca59mcFiuFnFqU&uniplatform=NZKPT.
- 李华福, 谢群, 叶啸, 等. 地加瑞克和 GnRH 激动剂用于治疗进展型前列腺癌疗效及安全性的对比: Meta 分析 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2017, 9(3): 160-166. [Li HF, Xie Q, Ye X, et al. Curative effect and drug safety of degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer: a meta-analysis[J]. Journal of Contemporary Urologic and Reproductive Oncology, 2017, 9(3): 160-166.] DOI: 10.3870/j.issn.1674-4624.2017.03.008.
- Degarelix. In: LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury[R]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.
- 方程. GnRH 拮抗剂地加瑞克治疗前列腺癌的安全性及有效性的 Meta 分析 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017. [Fang C. The efficacy and safety of GnRH antagonist degarelix for the treatment of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2017.]
- Carter NJ, Keam SJ. Degarelix: a review of its use in patients with prostate cancer[J]. Drugs, 2014, 74(6): 699-712. DOI: 10.1007/s40265-014-0211-y.
- 中国临床肿瘤学会工作委员会, 主编. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 21-22.
- 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍 [J]. 中国执业药师, 2015, 12(10): 18-22. [Bao X. An introduction of American OpenFDA of public health project[J]. China Licensed Pharmacist, 2015, 12(10): 18-22.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2015.10.005.
- Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)[J]. Drug Saf, 1999, 20(2): 109-117. DOI: 10.2165/00002018-199920020-00002.
- 张秋珍, 郑淑芬, 钟诗龙, 等. 基于 FAERS 数据库挖掘质子泵抑制剂相关不良事件分析 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(4): 52-59. [Zhang QZ, Zheng SF, Zhong SL, et al. Analysis of proton pump inhibitor related adverse events based on FAERS database[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2021, 37(4): 52-59.] DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2021042502.
- Montastruc J, Sommet A, Bagheri H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(6): 905-908. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x.
- 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008. [Li CJ. Researches on Theory and Application of Adverse Drug Reaction Signal Detection[D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2008.]
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer[J]. BJU Int, 2008, 102(11): 1531-1538. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- Maeda T, Kosaka T, Honda A, et al. Evaluation of histopathological findings at the injection site following degarelix administration[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(5): 1377-1381. DOI: 10.1007/s00520-014-2483-x.
- Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker--results from a 1-yr, multicentre, randomised,

- phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(4): 805–813. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.065.
- 16 Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, et al. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America[J]. *J Urol*, 2008, 180(5): 1986–1992. DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.033.
- 17 Crawford ED, Shore ND, Moul JW, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix[J]. *Urology*, 2014, 83(5): 1122–1128. DOI: 10.1016/j.urology.2014.01.013.
- 18 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340–1352.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- 19 Sciarra A, Busetto GM, Salciccia S, et al. Does exist a differential impact of degarelix versus LHRH agonists on cardiovascular safety? Evidences from randomized and real-world studies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 695170. DOI: 10.3389/fendo.2021.695170.
- 20 Zhang X, Pawlikowski M, Olivo-Marston S, et al. Ten-year cardiovascular risk among cancer survivors: The National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e247919. DOI: 10.1371/journal.pone.0247919.
- 21 Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease[J]. *J Endocrinol*, 2013, 217(3): R25–R45. DOI: 10.1530/JOE-12-0455.
- 22 Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: Meta-analysis of observational studies[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(9): 1260–1271. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
- 23 Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship[J]. *J Hypertens*, 1988, 6(4): 329–332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3379300/>.
- 24 Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer[J]. *J Urol*, 2011, 186(3): 889–897. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083.
- 25 陈坦, 赵硕, 温儒民, 等. 前列腺特异性抗原水平变化对接受联合疗法的去势敏感性前列腺癌患者预后的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(5): 400–404. [Chen T, Zhao S, Wen RM, et al. Effects of prostate-specific antigen changes on the prognosis of castration-sensitive prostate cancer patients receiving combination therapy[J]. *Journal of Modern Urology*, 2021, 26(5): 400–404.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2021.05.008.
- 26 Masson-Lecomte A, Guy L, Pedron P, et al. A switch from GnRH agonist to GnRH antagonist in castration-resistant prostate cancer patients leads to a low response rate on PSA[J]. *World J Urol*, 2013, 31(2): 339–343. DOI: 10.1007/s00345-012-0841-1.
- 27 Ammannagari N, Javvaji C, Danchavijitr P, et al. Dramatic PSA increase with tumor shrinkage after initiating degarelix in advanced prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(1): e123–e125. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.09.012.
- 28 Gupta A, Moore JA. Tumor lysis syndrome[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6): 895. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0613.
- 29 Bhardwaj S, Varma S. Rare incidence of tumor lysis syndrome in metastatic prostate cancer following treatment with docetaxel[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(2): 153–155. DOI: 10.1177/1078155217694492.
- 30 Oshima M, Mayumi S, Yazaki K, et al. Tumor lysis syndrome following cabazitaxel administration for metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report[J]. *IJU Case Rep*, 2019, 2(4): 179–182. DOI: 10.1002/iju5.12070.
- 31 Yamamoto Y. Editorial comment to tumor lysis syndrome following cabazitaxel administration for metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report[J]. *IJU Case Rep*, 2019, 2(4): 183. DOI: 10.1002/iju5.12080.
- 32 Gongora A, Canedo F, de Melo A, et al. Tumor lysis syndrome after platinum-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer with a BRCA2 mutation: A case report[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(1): e61–e64. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.09.001.
- 33 Pina CJ, Coelho J, Fortuna J, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in prostate cancer[J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e18078. DOI: 10.7759/cureus.18078.

收稿日期: 2022 年 07 月 29 日 修回日期: 2022 年 11 月 13 日