

基于FAERS数据库的沙利度胺不良反应信号挖掘与分析



叶定勋¹, 狄 伟²

1. 贵州中医药大学第一临床医学院 (贵阳 550025)
2. 贵州中医药大学第一附属医院皮肤科 (贵阳 550001)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘沙利度胺不良事件风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 通过 Open Vigil 2.1 数据平台, 收集 2019 年第一季度至 2024 年第三季度 FAERS 数据库中沙利度胺的药品不良事件报告。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 和比例报告比值比 (PRR) 进行信号挖掘。**结果** 共检索到沙利度胺相关不良事件报告 1 469 份, 数据整体男女报告平均; 年龄分布主要集中于 18~64 岁和 ≥65 岁两个年龄段; 主要上报区域为美国 (82.64%)。挖掘到有效不良事件 19 类, 信号数 1 360 个, 以各类损伤、中毒及操作并发症的信号数最多 (39.85%)。按报告频次与信号强度排序, 前 20 位首选术语 (PT) 中周围神经病均上榜。发现 8 个未在药品说明书内记载的新信号。**结论** 基于 FAERS 数据库对沙利度胺数据挖掘分析显示, 大部分与药品说明书相符。沙利度胺不良事件涉及范围较广, 尤其关注周围神经病相关监测, 同时临床需特别注意超药品说明书使用时, 易发生不良反应。2019 新型冠状病毒 (COVID-19) 和外周肿胀是沙利度胺新的、潜在性的不良事件, 但需在临床中进一步验证。

【关键词】 沙利度胺; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库; 药物不良事件; 信号挖掘

【中图分类号】 R962

【文献标识码】 A

Mining and analysis of thalidomide adverse reaction signals based on FAERS database

YE Dingxun¹, DI Wei²

1. First Clinical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China
 2. Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China
- Corresponding author: DI Wei, Email: diwei203@163.com

【Abstract】Objective To explore the risk signals for adverse events of thalidomide based on the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and provide reference for clinical safe medication. **Methods** Through the Open Vigil 2.1 data platform, the adverse drug event reports of thalidomide in the FAERS database from the first quarter of 2019 to the third quarter of 2024 were collected. The report odds ratio (ROR) and proportional report odds ratio (PRR) in the proportional imbalance method were used for signal mining. **Results** A total of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504038

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2022-330); 贵州中医药大学第一附属医院博士启动基金项目 (GYZYFY-BS-2023-12)

通信作者: 狄伟, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: diwei203@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

1 469 reports of thalidomide-related adverse events were retrieved, and the data were reported equally for male and female. The age distribution was mainly concentrated in 18-64 years old and ≥ 65 years old. The main reporting area was the United States (82.64%). There were 19 types of effective adverse events with 1 360 signals, and the number of signals of various types of injury, poisoning and operation complications was the highest (39.85%). According to the frequency of reports and signal intensity, peripheral neuropathy was listed in the top 20 preferred terms (PT). Eight new signals were found that were not recorded in the drug report. **Conclusion** Data mining analysis of thalidomide based on FAERS database shows that most of them are consistent with the drug instructions. Thalidomide adverse events involve a wide range, with particular attention to peripheral neuropathy-related monitoring. At the same time, clinical attention should be paid to the use of off-label drugs, which is prone to adverse reactions. Corona virus disease 2019 (COVID-19) and peripheral swelling are new and potential adverse events of thalidomide, but need to be further verified in clinical practice.

【Keywords】 Thalidomide; FDA adverse event reporting system database; Adverse drug events; Signal mining

沙利度胺属于一种谷氨酸衍生物，因其结构包括了两种旋光异构体，可发挥镇静催眠的作用，能够抑制妊娠反应，1957年作为一种镇静、止吐药物于德国上市，成为抗妊娠反应药物中孕妇的理想选择^[1]。1961年由于沙利度胺严重的不良反应与致畸风险导致其从全球范围内撤市^[2]。研究人员发现，沙利度胺可有效改善麻风结节性红斑患者的皮损，1998年美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）批准沙利度胺用于治疗麻风红结节性斑^[3]。2006年因研究显示，沙利度胺与地塞米松联合使用对多发性骨髓瘤有较好的疗效，FDA批准了这一新适应证^[4]。近来研究发现，沙利度胺具有抗肿瘤、抗炎、调节免疫、抗癫痫多种药理活性，故被超说明书使用于系统性红斑狼疮、白塞病等疾病中^[5-6]。鉴于沙利度胺上市后在临床的使用范围越来越广，本文旨在深入分析美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System Database, FAERS）中沙利度胺相关的不良事件，评估其在真实医疗环境中的安全性，以期发现潜在安全风险，为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究原始数据来源于FAERS数据库中上报的药物不良事件报告，利用在线药物警戒工具Open Vigil 2.1对数据进行提取和筛选，Open Vigil 2.1是开放获取的药物警戒工具，能够自动删除重复报告并进行比例失衡分析，多

个研究已证实Open Vigil 2.1的可靠性^[7-9]。检索时段为2019第一季度至2024第三季度，检索词为目标药物的通用名“thalidomide”及商品名“thalamid”，限定报告怀疑程度为首要怀疑（primary suspect, PS）。

1.2 数据处理

本研究数据以个案安全报告进行计数，即1个安全报告为1例药物不良反应报告。FAERS数据库中涉及的不良事件名称根据《国际医学用语词典》（Med DRA）26.0版进行编码^[10]。采用Med DRA药品不良反应术语集中系统器官分类（system organ class, SOC）和首选术语（preferred terms, PT）层级对不良事件名称进行分类和描述，将属于同一个PT的不良事件报告合并，按照SOC对PT进行分类并整理。

1.3 数据分析

本研究主要应用FDA推荐的比例失衡法中报告比值比（reporting odds ratio, ROR）和比例报告比值比（proportional reporting ratio, PRR）进行信号挖掘^[11]，两者均是国内外应用最广泛的数据挖掘分析方法，具有计算结果一致性良好、方法简单、误差较少的特点，具体见表1和表2。ROR和PRR的数值越大则表示信号强度越强^[12]。统计方法的计算均基于比例失衡测量法四格表。本研究采用ROR法与PRR法联用的方式，即不良事件报告数 ≥ 3 、ROR值的95%CI下限 >1 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ ，以此来减少出现假阳性信号所带来的偏差。采用Microsoft Excel 2021软件进行数据清洗、PT映射及统计分析。

2 结果

2.1 沙利度胺不良事件报告基本信息

本研究通过 FAERS 数据库共获得相关不良事件报告 1 469 份。数据整体男女比列平均（47.79%

vs. 50.58%）；年龄分布主要集中于 18~64 岁（28.93%）和 ≥65 岁（33.76%）两个区段；上报区域涵盖全球五大洲，其中报告数量排名前 5 名的为美国、英国、澳大利亚、法国、加拿大；在统计时间段内以 2019 年占比最高，为 21.72%，具体见表 3。

表1 比例失衡法四表格

Table 1. Four grid table of proportional imbalance method

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 信号挖掘计算方法及阈值标准

Table 2. Signal mining calculation method and threshold standard

算法	公式	阈值
ROR	$ROR=(a/c)/(b/d)$ $95\% \text{ 置信区间(CI)}=e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	ROR法报告数 $a \geq 3$ ，ROR值的95%CI下限 >1
PRR	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2=(ad-bc)^2(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	PRR法报告数 $a \geq 3$ ， $PRR \geq 2$ ， $\chi^2 \geq 4$

表3 沙利度胺不良事件报告的基本情况
Table 3. Basic information of adverse event reports of thalidomide

特征	报告数量（例）	构成比（%）
性别		
男	702	47.79
女	743	50.58
不详	24	1.63
年龄（岁）		
<18	67	4.56
18~64	425	28.93
≥65	496	33.76
不详	481	32.74
报告区域		
美国	1 214	82.64
英国	51	3.47
澳大利亚	40	2.72
法国	29	1.97
加拿大	16	1.09
其他	119	8.10
报告时间		
2019年	319	21.72
2020年	308	20.97
2021年	296	20.15
2022年	254	17.29
2023年	165	11.23
2024年	127	8.65

2.2 沙利度胺不良事件累及的SOC分类

将挖掘到的不良事件进行 SOC 分类，共涉及 26 类 SOC，判定为有效不良事件的有 19 类，信号数 1 360 个，以各类损伤、中毒及操作并发症包含的信号数最多（542 个），其次分别为各类

神经系统疾病信号数 164 个（12.06%），良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）信号数 117 个（8.60%），感染及侵染类疾病信号数 115 个（8.46%），胃肠系统疾病信号数 93 个（6.84%）等。具体见表 4。

2.3 沙利度胺不良事件发生频次及信号强度前20位的PT

用 ROR 法和 PRR 法将 1 469 份报告进行筛选，共挖掘到 61 个有效不良事件信号。对有效不良事件发生频次进行降序排列，前 20 位信号中，以超说明书使用、周围神经病、故意导致的产品使用问题、便秘、感染性肺炎、浆细胞骨髓瘤、外周肿胀为主（表 5）。按照 PRR 对有效不良事件信号强度进行降序排列，前 20 位的信号中，以经由体液暴露、髓母细胞瘤、2 型麻风反应、麻风、假性近视、人绒毛膜促性腺激素增加、肢体缩短缺陷为主（表 6）。

在排除与药物不良反应无关的信号，以及剔除适应证及疾病相关的 PT 后，发生频次排名前 20 的 PT 中外周肿胀、恶心肿瘤进展在药品说明书未有记载，信号强度排名前 20 的 PT 中髓母细胞瘤、人绒毛促性腺激素增加、骨髓纤维化在药品说明书未有记载。

2.4 新发现可疑不良事件

根据不良事件信号的发生频率分级准则，对经过二次筛选得到的 61 个有效不良事件信号进行系统分类，然后排除与药物不良反应无关的信

号，以及为减少适应症偏倚而把麻风结节性红斑在类的各型麻风反应、多发性骨髓瘤作为不良事件报告的数据，共得到 45 个有效不良事件信号。

与沙利度胺药品说明书进行比对显示，除说明书中已记录的不良反应外，本研究还挖掘出 8 项新的可疑药物不良反应。具体见表 7。

表4 沙利度胺不良事件信号的SOC分类

Table 4. SOC classification of thalidomide adverse event signals

SOC	信号数（个）	信号数占比（%）	报告数（例）	报告数占比（%）
各类损伤、中毒及操作并发症	542	39.85	778	19.54
各类神经系统疾病	164	12.06	424	10.65
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	117	8.60	182	4.57
感染及侵染类疾病	115	8.46	369	9.27
胃肠系统疾病	93	6.84	313	7.86
全身性疾病及给药部位各种反应	92	6.76	719	18.06
各类检查	63	4.63	209	5.25
血管与淋巴管类疾病	49	3.60	200	5.02
妊娠期、产褥期及围产期状况	42	3.09	53	1.33
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	17	1.25	175	4.39
皮肤及皮下组织类疾病	16	1.18	163	4.09
呼吸系统、胸及纵隔疾病	13	0.96	133	3.34
产品问题	9	0.66	19	0.48
眼器官疾病	8	0.59	40	1.00
免疫系统疾病	6	0.44	34	0.85
代谢及营养类疾病	4	0.29	64	1.61
心脏器官疾病	4	0.29	89	2.24
各种先天性家族性遗传性疾病	3	0.22	7	0.18
社会环境	3	0.22	11	0.28

表5 沙利度胺发生频次排名前 20位的不良事件

Table 5. Top 20 adverse events with the frequency of thalidomide

PT	SOC	PRR (χ^2)	ROR (95%CI)	频次
超说明书使用	各类损伤、中毒及操作并发症	3.316 (623.250)	3.802 (3.397, 4.255)	367
周围神经病	各类神经系统疾病	10.393 (814.211)	10.844 (8.841, 13.300)	97
故意导致的产品使用问题	各类损伤、中毒及操作并发症	7.648 (526.354)	7.950 (6.449, 9.800)	92
便秘	胃肠系统疾病	4.009 (165.313)	4.118 (3.265, 5.194)	74
感染性肺炎	感染及侵染类疾病	2.251 (39.546)	2.287 (1.761, 2.969)	58
浆细胞骨髓瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	11.546 (537.277)	11.838 (9.093, 15.411)	57
外周肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	3.578 (102.082)	3.648 (2.797, 4.759)	56
经由体液暴露	各类损伤、中毒及操作并发症	706.616 (20 246.530)	719.520 (500.297, 1 034.804)	38
不良事件	全身性疾病及给药部位各种反应	4.12 (72.661)	4.168 (2.939, 5.911)	32
感觉减退	各类神经系统疾病	2.954 (39.571)	2.984 (2.104, 4.231)	32
异常感觉	各类神经系统疾病	2.246 (17.514)	2.262 (1.547, 3.307)	27
脓毒症	感染及侵染类疾病	3.243 (38.209)	3.271 (2.221, 4.816)	26
恶性肿瘤进展	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	2.124 (12.634)	2.136 (1.416, 3.223)	23
血栓形成	血管与淋巴管类疾病	2.929 (26.116)	2.949 (1.937, 4.490)	22
妊娠过程中暴露	各类损伤、中毒及操作并发症	3.442 (32.296)	3.465 (2.230, 5.384)	20
血红蛋白降低	各类检查	2.463 (15.126)	2.477 (1.576, 3.892)	19
避孕器使用下怀孕	妊娠期、产褥期及围产期状况	34.170 (539.510)	34.455 (21.596, 54.970)	18
全血细胞计数减少	各类检查	7.211 (84.676)	7.261 (4.502, 11.711)	17
深静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	4.919 (46.091)	4.949 (3.025, 8.097)	16
产品处方问题	各类损伤、中毒及操作并发症	4.777 (41.081)	4.804 (2.890, 7.987)	15

表6 沙利度胺信号强度排名前 20 位的不良事件
Table 6. Top 20 adverse events ranked by thalidomide signal strength

PT	SOC	PRR (χ^2)	ROR (95%CI)	频次
经由体液暴露	各类损伤、中毒及操作并发症	706.616 (20 246.530)	719.520 (500.297, 1 034.804)	38
髓母细胞瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	409.094 (726.129)	409.673 (120.583, 1 391.835)	3
2 型麻风反应	感染及侵染类疾病	350.652 (634.74)	351.148 (104.66, 1 178.147)	3
麻风	感染及侵染类疾病	153.410 (296.071)	153.627 (47.814, 493.606)	3
假性近视	眼器官疾病	153.410 (296.071)	153.627 (47.814, 493.606)	3
人绒毛膜促性腺激素增加	各类检查	97.881 (1 107.465)	98.480 (56.479, 171.716)	13
肢体短缩缺陷	各种先天性家族性遗传性疾病	92.046 (180.017)	92.175 (29.087, 292.104)	3
伴侣怀孕	社会环境	58.442 (114.073)	58.524 (18.609, 184.053)	3
正常新生儿	妊娠期、产褥期及围产期状况	36.480 (441.774)	36.716 (21.623, 62.343)	14
避孕器使用下怀孕	妊娠期、产褥期及围产期状况	34.170 (539.510)	34.455 (21.596, 54.970)	18
浆细胞瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	23.377 (43.412)	23.409 (7.503, 73.031)	3
复发性浆细胞骨髓瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	20.627 (166.274)	20.720 (11.103, 38.666)	10
异位妊娠	妊娠期、产褥期及围产期状况	17.205 (30.799)	17.228 (5.530, 53.672)	3
骨髓纤维化	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	14.831 (38.458)	14.857 (5.555, 39.741)	4
水痘带状疱疹病毒性感染	感染及侵染类疾病	14.188 (24.626)	14.207 (4.563, 44.230)	3
移植抗宿主病	免疫系统疾病	12.283 (51.167)	12.315 (5.515, 27.498)	6
浆细胞骨髓瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	11.546 (537.277)	11.838 (9.093, 15.411)	57
周围神经病	各类神经系统疾病	10.393 (814.211)	10.844 (8.841, 13.300)	97
疾病并发症	全身性疾病及给药部位各种反应	9.664 (22.920)	9.680 (3.623, 25.866)	4
活产	妊娠期、产褥期及围产期状况	9.258 (43.480)	9.285 (4.415, 19.527)	7

表7 新发现沙利度胺可疑不良反应
Table 7. Newly discovered suspicious adverse reactions of thalidomide

SOC	PT (报告数)
代谢及营养类疾病	高钙血症 (4)
感染及侵染类疾病	感染性肺炎 (58)、脓毒症 (26)、COVID-19 肺炎* (8)、巨细胞病毒感染再激活 (4)、细菌性肺炎 (4)、中性粒细胞减少性脓毒症 (3)、葡萄球菌菌血症 (3)、水痘带状疱疹病毒性感染 (3)
各类检查	血红蛋白降低 (19)、全血细胞计数减少 (17)、人绒毛膜促性腺激素增加* (13)、实验室检查异常 (10)、血铁降低 (4)
各类神经系统疾病	周围神经病 (97)、感觉减退 (32)、异常感觉 (27)、脑雾 (5)、外周感觉神经病 (3)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体不适 (9)、系统性红斑狼疮* (8)、肢体短缩缺陷 (3)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺水肿 (9)、肺血栓形成 (4)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤进展* (23)、急性髓系白血病 (11)、骨髓异常增生综合征 (6)、骨髓纤维化* (4)、髓母细胞瘤* (3)、浆细胞瘤 (3)
免疫系统疾病	移植抗宿主病 (6)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤病变 (8)、皮肤病损 (8)
全身性疾病及给药部位各种反应	外周肿胀* (56)
妊娠期、产褥期及围产期状况	异位妊娠* (3)
胃肠系统疾病	便秘 (74)、胃肠出血 (14)、牙病 (5)
心脏器官疾病	窦性心动过缓 (4)
血管与淋巴管类疾病	血栓形成 (22)、深静脉血栓形成 (16)、全血细胞减少症 (11)
眼器官疾病	复视 (5)、假性近视 (3)

注：*为说明书未报告的不良反应；COVID-19为2019新型冠状病毒（corona virus disease 2019）。

3 讨论

2018 年 FDA 颁布的《电子提交强制规范》要求所有不良事件报告必须通过 ESG (Electronic Submission Gateway) 系统提交, 并于 2019 年完成 HL7 标准的结构化数据改造, 以提高术语标准率、降低重复率^[13]。基于对多发性骨髓瘤药物市场的研究发现, 沙利度胺的临床应用在 2019 年后多发性骨髓瘤超说明书使用率、联合用药使用率显著提升; 同时 2019 年至 2024 年覆盖沙利度胺在现代多发性骨髓瘤治疗中的主流联用方案^[14-15]。基于此, 本研究选取 2019 年至 2024 年数据进行挖掘。

本研究挖掘到的 1 469 份沙利度胺不良事件报告人群中男性患者 702 例 (47.79%), 女性患者 743 例 (50.58%), 男女构成比上无明显差异, 基本符合各型麻风反应、多发性骨髓瘤的发病规律。年龄分布方面, 主要集中于 65 岁以上, 有 496 例 (33.76%), 这可能与多发性骨髓瘤多发于老年人有关。在 18 岁及以上年龄段总共 921 例 (62.69%), 可以看出沙利度胺不良事件在年龄方面分布较广。这一现象可能与沙利度胺还与多种药物联用广泛应用于其他免疫系统疾病、运用范围广相关^[16]。在报告区域中, 前 5 位上报国家中均以西方国家为主, 这一现象可能与我国对 FAERS 数据库应用不普遍等多重因素有关。

本次研究数据显示沙利度胺不良事件信号所累及的 SOC 有 26 类, 其中有效不良事件 SOC 的有 19 类。所有相关的有效不良事件 SOC 与 FDA 批准的药品说明书所提及的不良反应具有一致性, 这也证实了本研究的可靠性。在发生频次排名前 20 位 PT 中, 位于首位的是超说明书使用, 这与 FDA 批准沙利度胺超说明书治疗白塞病及新诊断的多发性骨髓瘤高度相关。一项对于沙利度胺治疗白塞病的临床研究中, 参考组 (沙利度胺组) 治疗期间出现 3 例皮肤红疹、4 例皮肤瘙痒、2 例头痛、1 例头晕、3 例血小板减少, 不良反应发生率达 32.50%, 与治疗组比较差异有统计学意义^[17], 也证实了超说明用药这一观点。表明该类不良反应事件在临床中的普遍性与重要性, 因此在超药品说明书使用沙利度胺的临床诊治过程中, 应当特别注意其极易产生不良反应, 并且产生了何种不良反应, 在数据库中应给予补充。故

意导致的产品使用问题、经由体液暴露发生频次中排名靠前, 后者在信号强度排名中频数最高, 可能是该药自身特有, 或属于应予以整合的不规范描述。

根据挖掘出的有效不良事件, 剔除与药物不良反应无关、适应症偏倚的数据, 在发生频次及信号强度前 20 的 PT 中均有周围神经病。一项研究表明, 沙利度胺能抑制血管生成, 导致神经组织血供不足或影响维生素 B 族代谢, 导致能量代谢障碍和营养缺乏, 从而发生周围神经病变^[18]。因此对于使用沙利度胺的患者, 尤其需关注手指和足趾的感觉异常, 特别是在累及剂量较大的情况下。

本研究发现, 沙利度胺药品说明书中未提及的有效不良反应事件包括外周肿胀、人绒毛膜促性腺激素增加、异位妊娠、COVID-19 肺炎、骨髓纤维化、髓母细胞瘤、恶性肿瘤进展、系统性红斑狼疮。COVID-19 肺炎、外周肿胀未被药品说明书收录, 但 COVID-19 可归属于呼吸道感染, 外周肿胀可归属于水肿。对于具有心血管疾病及肾脏系统疾病, 如高血压病、心功能不全、肾功能不全的患者, 应监测体内液体情况, 若出现体重突然增加、脚踝肿胀或颜面肿胀, 需警惕沙利度胺相关性外周水肿的可能。

骨髓纤维化、髓母细胞瘤、系统性红斑狼疮三者也是未在沙利度胺说明书中提及的有效不良事件。已有研究表明, JAK 激酶抑制剂联合免疫调节剂, 可改善三分之一骨髓纤维化患者的贫血、血小板减少及脾肿大等症状^[19]; 另一个研究发现, 沙利度胺可通过抑制白细胞在炎症部位的趋化反应, 抑制分叶核的中心粒细胞吞噬能力, 抑制白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-10 及 IL-12 产生发挥抗炎与调节免疫的作用^[20]; 麦迪等^[21]通过临床试验也证实沙利度胺在治疗系统性红斑狼疮方面具有良好的疗效; 沙利度胺的药品说明书中孤儿药认定治疗原发性脑恶性肿瘤; 由此骨髓纤维化、髓母细胞瘤、系统性红斑狼疮作为新的不良事件, 不能排除是因为沙利度胺超说明书使用而出现的适应症偏移, 这需要临床上进一步进行监测与验证。

人绒毛膜促性腺激素是一种主要由人体胎盘滋养层细胞产生的蛋白类激素, 某些低分化的肿瘤细胞也可少量合成。考虑免疫抑制存在, 一

定的第二原发性恶性肿瘤风险, 因此人绒毛促性腺激素增加与恶性肿瘤进展可能是相关恶性肿瘤的生化表征^[22]。FDA 警告如在怀孕期间服用沙利度胺, 即使 1 次, 可导致严重的先天性缺陷或者胎儿死亡, 这里出现异位妊娠, 不能排除患者在妊娠期间使用此药, 或患者在服用此药时怀孕所致, 因此在临床用药必须严格遵循治疗开始 4 周、服用沙利度胺期间、用药中断期间以及治疗结束后 4 周内采取必要的避孕措施^[23]。

本文存在的不足在于 FAERS 数据库主要是源于患者及医务人员等主动上报, 故存在上报信息不完整、不规范等情况, 特别是对不良反应的相关情况做不到统一描述。因此下一步应当对多个国家数据库进行信号挖掘并比对得到更准确的数据, 从而指导临床安全用药。

综上所述, 对 FAERS 数据库挖掘的沙利度胺相关不良事件风险信号中, 其阳性信号主要集中在超说明书使用、周围神经病、便秘、感染性肺炎等方面, 因此在沙利度胺超说明书使用时需密切关注。同时新的、潜在性的不良事件需在未来的临床中持续关注和进一步验证。

参考文献

- Huang X, Dixit VM. Drugging the undruggables: exploring the ubiquitin system for drug development[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4): 484–498. DOI: [10.1038/cr.2016.31](https://doi.org/10.1038/cr.2016.31).
- Duong VH, Komrokji RS, List AF. Efficacy and safety of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion[J]. *Ther Adv Hematol*, 2012, 3(2): 105–116. DOI: [10.1177/2040620711435659](https://doi.org/10.1177/2040620711435659).
- 陈公琰, 王磊. 沙利度胺—绝境逢生的科学故事[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2014, 1(2): 6–10. [Chen GY, Wang L. Thalidomide—a scientific story of extinction[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2014, 1(2): 6–10.] DOI: [10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2014.02.012](https://doi.org/10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2014.02.012).
- 吴思, 韩娜, 殷军, 等. 沙利度胺的结构修饰与生物活性研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2024, 41(9): 1109–1127. [Wu S, Han N, Yin J, et al. Advances in the study of structural modification of thalidomide and its biological activities[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2024, 41(9): 1109–1127.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.1114](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.1114).
- 陈立慧, 李电东. 沙利度胺及其衍生物临床及作用机制研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, (14): 1141–1145. [Chen LH, Li DD. The clinical application and mechanisms evolution of thalidomide and its derivatives[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2006, 15(14): 1141–1145.] DOI: [10.3321/j.issn:1003-3734.2006.14.005](https://doi.org/10.3321/j.issn:1003-3734.2006.14.005).
- Melchert M, List A. The thalidomide saga[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(7/8): 1489–1499. DOI: [10.1016/j.biocel.2007.01.022](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.022).
- Jiao XF, Li HL, Jiao XY, et al. Ovary and uterus related adverse events associated with statin use: an analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11955. DOI: [10.1038/s41598-020-68906-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68906-2).
- Neha R, Beulah E, Anusha B, et al. Aromatase inhibitors associated osteonecrosis of jaw: signal refining to identify pseudo safety signals[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(2): 721–727. DOI: [10.1007/s11096-020-01018-z](https://doi.org/10.1007/s11096-020-01018-z).
- Ji HH, Tang XW, Dong Z, et al. Adverse event profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 monoclonal antibodies alone or in combination: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. *Clin Drug Invest*, 2019, 39(3): 319–330. DOI: [10.1007/s40261-018-0735-0](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0735-0).
- Zhao B, Zhang XH, Chen ML, et al. A real-world data analysis of acetylsalicylic acid in FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(6): 381–387. DOI: [10.1080/17425255.2023.2235267](https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2235267).
- 骆云霞, 李魏麟, 陈新玉, 等. 基于 FAERS 数据库的瑞派替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(10): 2671–2675. [Luo YX, Li WL, Chen XY, et al. Mining and analysis of adverse event signals of ripretinib based on FAERS database[J]. *Modern Medicine and Clinical*, 2024, 39(10): 2671–2675.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.038](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.038).
- 王潺潺, 刘梦颖, 汪思亮, 等. 基于真实世界数据艾伏尼布不良事件和超说明书信号挖掘[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(11): 2964–2969. [Wang CC, Liu MY, Wang SL, et al. Based on real-world data ivosidenib adverse events and off-label signal mining[J]. *Drugs & Clinic*, 2024, 39(11): 2964–2969.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.038](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.038).
- Standardized Format for Electronic Submission of NDA and BLA Content for the Planning of Bioresearch Monitoring (BIMO) Inspections for CDER Submissions Guidance for Industry[EB/OL]. (2024-12-06)[2024-12-13]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standardized-format-electronic-submission-nda-and-bla-content-planning-bioresearch-monitoring-bimo>.
- Morris JLM, Webster RM. The multiple myeloma drug market[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24: 244–245. DOI: [10.1038/d41573-025-00017-x](https://doi.org/10.1038/d41573-025-00017-x).
- 张丽琼, 林柳任. 沙利度胺超适应证应用价值分析[J]. *中国处方药*, 2024, 22(6): 52–55. [Zhang LQ, Lin LR. The value of off-indication use of thalidomide[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2024, 22(6): 52–55.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2024.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2024.06.016).
- Gandhi AK, Kang J, Havens G, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide costimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors ikaros and aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4CRBN[J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(6): 811–821. DOI: [10.1111/bjh.12708](https://doi.org/10.1111/bjh.12708).

- 17 Noonan K, Colson K. Immunomodulatory agents and proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3): 279–291. DOI: [10.1016/j.soncn.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.005).
- 18 翟小琳, 徐晓燕, 袁毅. 小剂量沙利度胺治疗白塞病的临床价值分析[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(27): 149–150. [Zhai XL, Xu XY, Yuan Y. Analysis of the clinical value of low-dose thalidomide in the treatment of Behcet's disease[J]. *China Practical Medical*, 2014, 9(27): 149–150.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.27.341](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.27.341).
- 19 张小东, 韩孟汝, 董春霞, 等. JAK 抑制剂在骨髓纤维化治疗中的应用进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(12): 111–115. [Zhang XD, Han MR, Dong CX, et al. Application progress of JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis[J]. *Shandong Medical Journal*, 2024, 64(12): 111–115.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2024.12.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2024.12.027).
- 20 Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations[J]. *Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*, 2001, 15(3): 163–172. DOI: [10.2165/00063030-200115030-00003](https://doi.org/10.2165/00063030-200115030-00003).
- 21 麦迪, 贺镜宇, 贾祎鹏, 等. 沙利度胺联合胸腺肽对系统性红斑狼疮患者免疫功能及 Th1/Th2 平衡的影响[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(33): 55–60. [Mai D, He JY, Jia YP, et al. Effect of thalidomide combined with thymopeptides on immune function and Th1 /Th2 balance in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Medical Innovation of China*, 2022, 19(33): 55–60.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2022.33.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2022.33.013).
- 22 蔡峥, 门鹏, 宋再伟, 等. 基于真实世界数据的 3 种免疫调节药药品不良反应信号挖掘研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(6): 909–913. [Cai Z, Men P, Song ZW, et al. Adverse drug reaction signals mining of three immunomodulatory drugs based on real-world data[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2024, 40(6): 909–913.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.06.026](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.06.026).
- 23 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 2086.

收稿日期: 2025 年 04 月 12 日 修回日期: 2025 年 05 月 17 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮