

# 结合FAERS数据库和网络毒理学对奥曲肽不良事件和毒理学机制的有效分析



王昌文<sup>1</sup>, 王慧如<sup>1</sup>, 徐士博<sup>1</sup>, 孙凡凡<sup>1</sup>, 严俊珍<sup>2</sup>

1. 大理大学药学院 (云南大理 671000)

2. 香港中文大学 (深圳) 附属第二医院深圳市龙岗区人民医院药学部 (广东深圳 518000)

**【摘要】目的** 结合美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库和网络毒理学方法, 系统分析奥曲肽相关不良事件 (ADE) 及潜在毒性机制, 为临床药物安全性评估提供参考。**方法** 从 FAERS 数据库中提取奥曲肽自 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度的全部 ADE 报告数据, 运用报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR) 和贝叶斯可信区间神经网络 (BCPNN) 等方法开展信号挖掘。评估其跟 ADE 存在的关联性, 分析信号特征及分布, 借助 MedDRA 词典中的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对 ADE 信号归类。运用网络毒理学方法对筛选出的关键 SOC 开展分析, 借助 PharmMapper 和 SwissTargetPrediction 对奥曲肽潜在靶标进行预测, 结合 GeneCards 数据库得到 SOC 相关靶点, 依靠 STRING 进行蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析, 在 DAVID 数据库中进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。**结果** 共检索到 21 430 个以奥曲肽为首要怀疑药品的 ADE, 信号累及 27 个 SOC, 分析处理数据后共得到 921 个有效信号, 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应 (19.52%)、胃肠系统疾病 (12.25%) 和各类检查 (11.50%), 说明书中未出现的信号累及 16 个 SOC。对参与 ADE 阳性信号的 11 种 SOC 的毒理学机制分析发现, 其关键靶点包括肿瘤蛋白 p53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、胰岛素 (INS)、表皮生长因子受体 (EGFR)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )、SRC 原癌基因 (SRC) 等, 关键通路包括 TNF 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路、耻骨松弛激素信号通路、雌激素信号通路等。**结论** 药物警戒分析发现了奥曲肽一些新的潜在 ADE, 网络毒理学分析显示, 奥曲肽的毒性作用可能与 TNF 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路、耻骨松弛激素信号通路、雌激素信号通路等通路有关。使用前应做好用药评估, 尤其当患者存在全身性疾病、胃肠系统疾病、神经系统等基础疾病时, 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 ADE 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; 药品不良事件; 网络毒理学; 信号挖掘; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 肿瘤坏死因子; 转化生长因子; 蛋白质-蛋白质相互作用

**【中图分类号】** R969

**【文献标识码】** A

Effective analysis of adverse drug events and toxicological mechanisms of octreotide based on the FAERS database and network toxicology

WANG Changwen<sup>1</sup>, WANG Huiru<sup>1</sup>, XU Shibo<sup>1</sup>, SUN Fanfan<sup>1</sup>, YAN Junzhen<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Hong Kong University of Science and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504044

通信作者: 严俊珍, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: yanjunzhen@cuhk.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

Technology, Shenzhen Longgang District People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Corresponding author: YAN Junzhen, Email: yanjunzhen@cuhk.edu.cn

**【Abstract】Objective** Combining the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the network toxicology approach, to conduct a systematic analysis on the adverse drug events (ADE) related to octreotide and the potential toxic mechanisms, and provide a reference for clinical drug safety assessment. **Methods** All ADE reports data of octreotide was extracted from the FAERS database from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2024. The signals mining was conducted using report odds ratio (ROR), proportion report ratio (PRR), and Bayesian credible interval neural network (BCPNN) methods. Evaluate its association with ADE, analyze the signal characteristics and distribution, and classify ADE signals using the preferred terms (PT) and system organ classification (SOC) from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) dictionary. Use network toxicology methods to analyze the key SOC selected, predict the potential targets of octreotide with PharmMapper and SwissTargetPrediction, obtain SOC-related targets from the GeneCards database, and conduct protein-protein interaction (PPI) network analysis with STRING. Perform GO function and KEGG pathway enrichment analysis in the DAVID database. **Results** A total of 21,430 adverse events involving octreotide as the primary suspected drug were retrieved. The signals affected 27 different SOC. After analyzing and processing the data, a total of 921 valid signals were obtained, mainly concentrated in systemic diseases and various reactions at the administration site (19.52%), gastrointestinal system diseases (12.25%), and various examinations (11.50%). Signals not mentioned in the instructions affected 16 different SOC. The analysis of the toxicological mechanisms of the 11 SOC involved in positive ADE signals revealed that the key targets included TP53, tumor necrosis factor (TNF), insulin (INS), epidermal growth factor receptor (EGFR), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), SRC proto-oncogene (SRC), and the key pathways included TNF signaling pathway, TGF- $\beta$  signaling pathway, puborectalis relaxin signaling pathway, estrogen signaling pathway. **Conclusion** The pharmacovigilance analysis identifies some new potential ADEs of octreotide. The network toxicology analysis indicates that the toxic effects of octreotide may be related to pathways such as the TNF signaling pathway, TGF- $\beta$  signaling pathway, puborectalis hormone signaling pathway, and estrogen signaling pathway. A medication assessment should be conducted before administration, especially when patients have systemic diseases, gastrointestinal system diseases, neurological disorders, and other underlying diseases. It is recommended that during clinical use, relevant indicators should be monitored regularly, and attention should be paid to the reaction at the administration site. In case of adverse drug events or disease progression, relevant intervention measures should be taken promptly to ensure safe and rational drug use.

**【Keywords】** Octreotide; Adverse drug events; Network toxicology; Signal mining; FAERS; Tumor necrosis factor; Ransforming growth factor  $\beta$ ; Protein-protein interaction

奥曲肽是美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准的首个生长抑素类似物, 具有较长的半衰期和对生长抑素受体 2 (somatostatin receptor 2, SSTR2) 的高亲和力<sup>[1-2]</sup>。奥曲肽可有效控制过多的激素分泌, 从而显著改善患者的生活质量<sup>[3]</sup>。但其在胃肠道、营养代谢及神经系统方面的安全性问题引起了很多关注<sup>[4]</sup>。

根据药品说明书及既往文献报道, 奥曲肽的药物不良事件 (adverse drug events, ADE) 以胃肠道症状和胆囊病变为主。其胃肠道症状包括腹

痛、恶心、腹胀与腹泻等; 胆结石及胆囊功能异常的报告亦较常见; 部分患者可引起心动过缓、血糖波动及注射部位不适, 个别病例出现胰腺炎、皮疹、脱发及过敏样反应。虽然药物在上市均都已进行了临床安全性评估和毒理学相关研究, 但由于样本量、给药时间以及患者等因素, 仍存在一些罕见或延迟的 ADE 未被及时发现。基于此便可通过大量的真实世界数据评估药物上市后的安全性, 其中 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 是世界

上最大的药物警戒数据库之一，可促进 FDA 对药物和治疗产品的上市后安全监测，为研究药物潜在的 ADE 提供了更优的选择<sup>[5]</sup>。由于伦理的限制，目前对于药物的毒理学研究大多数均通过动物实验或体外试验进行，研究方法很受限，且还会导致与在人体中产生的毒理学结果存在一定的偏差，虽然在临床上也可观察到很多 ADE，但其毒理学机制并不清楚，为应对这一挑战，研究人员提出了网络毒理学的概念<sup>[6]</sup>。网络毒理学通过构建化合物、靶点与疾病之间的多维网络，探讨毒物引发疾病的潜在机制。该方法依托大数据平台，预测已知化合物的潜在靶点，从系统层面揭示毒性产生的通路与靶向特异性，为毒理学机制研究提供了新的视角<sup>[7]</sup>。

基于此，为进一步探究奥曲肽 ADE 的毒理学机制，本研究综合采用药物警戒和网络毒理学方法，系统分析其潜在毒性网络，以期帮助科研人员和临床人员全面了解奥曲肽安全性，快速有效探讨其毒理学机制提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 ADE资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度的数据，每个季度的数据文件包含人口统计学信息、药物信息、用药适应证、不良反应事件、报告来源及患者结局等内容。

### 1.2 数据清洗与提取

使用 SAS 9.4 软件从 FAERS 数据库中筛选出以奥曲肽为首要怀疑药物（primary suspect drug, PS）的相关信息。检索关键词为“Octreotide”“Sandostatin”和“Somatostatin analog”，剔除原始数据中的重复报告，并依据官方提供的“Deleted 文件”删除错误事件，确保仅保留 PS 为奥曲肽的不良反应报告。具体步骤如下：首先从 FAERS 数据库中下载最新的“Deleted 文件”，该文件包含所有被官方标记为错误或无效的数据记录，可能包括报告信息不完整、重复报告、不符合质量控制标准的数据。其次根据 FDA 提供的标准，对“Deleted 文件”中列出的错误事件进行标记，并将其从研究数据中删除。接着在删除错误事件后，进行数据清洗与验证。通过与其他数据源（如文献或其他药品安全报告）进行对比检查，确保删除的事件确实

属于错误报告，且不会影响整体数据分析的结果。最后通过 FAERS 数据库中的 ADE 报告使用《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA）（25.0 版）中的 ADE 首选术语（preferred terms, PT）和系统器官分类（system organ class, SOC）对提取的相关不良事件报告进行编码。所有数据均以 SOC 和 PT 为研究对象进行分析<sup>[8]</sup>。

### 1.3 网络毒理学分析

网络毒理学是基于系统生物学分析药物的干预和潜在的疾病治疗靶点，强调了从当前的“一个靶点一种药物”策略到“网络靶点多组分”策略的新模式转变，目前已成为被广泛关注的研究药物毒理学机制的一种方法<sup>[9]</sup>。本研究从 PharmMapper 数据库（<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>）、SwissTargetPrediction 数据库（<http://www.swisstargetprediction.ch/>）中预测奥曲肽的潜在靶点，并通过 GeneCards（<https://www.genecards.org/>）收集关键 SOC 的相关靶点。使用维恩图来确定奥曲肽预测靶点和 SOC 相关靶点的交集，这些靶点作为奥曲肽相关 SOC 的潜在毒性靶点。利用 STRING 数据库（<https://string-db.org/>）和 Cytoscape 3.7.2 软件构建潜在毒性靶点的蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络图，识别关键靶点。利用 DAVID 数据库（<https://david.ncifcrf.gov/>）对关键 SOC 潜在毒性靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

### 1.4 数据处理分析

比较奥曲肽发生 ADE 的风险，信号挖掘采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）、比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）和贝叶斯置信递进神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）法对筛选出的有效数据进行信号检测。为探讨奥曲肽的相关 ADE 发生的毒理学机制，设定 PT 数>3 且 ADE 报告数>10 作为 SOC 纳入标准，旨在排除稀有、随机报告所引起的伪信号，确保所选 SOC 在统计与机制层面具备足够代表性和生物学解释基础。其中，当  $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$  和 ROR 95%CI 的下限>1 且至少有 3 个相关的 ADE 报告，以及信息成分（information component, IC）的 95%CI 下限（ $IC_{025}$ ）> 0<sup>[10]</sup>，3 种算法中至少有 1 种符合标准，可被视为药物相关 ADE 的



阳性信号，若符合 3 种算法标准则 ADE 的关联性强。ROR 和 PRR 值参照表 1，采用 R 4.4.3 软件进行数据提取、整理及分析。GO 和 KEGG 富集

分析中的 *P* 值使用 R 4.4.3 语言中的 clusterProfiler 获得，网络分析中的拓扑参数使用 Cytoscape 3.7.2 软件中的 CytoNCA 插件计算。

表1 信号检测方法  
Table 1. Signal detection methods

算法	公式	筛选标准
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$	95%CI (下限) > 1, $a \geq 3$
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$ 、95%CI (下限) > 1且 $PRR \geq 2$
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a+b} + \frac{1}{c+d}}}$	$IC_{025} > 0$

## 2 结果

### 2.1 一般情况

在 FAERS 数据库中共检索到奥曲肽相关 ADE 报告 21 430 份。各项除去未知数据，女性例数（10 227 例）高于男性（8 475 例），18~64 岁患者的报告占比最高（24.56%）。在报告结局中，其他严重的重要医疗事件占比最大（5 653 例，26.38%），其次是死亡（5 415 例，25.27%）和住院或住院时间延长（4 844 例，22.60%）。报告例数排名前 5 的国家分别为美国（4 394 份，20.50%）、加拿大（4 309 份，20.11%）、英国（764 份，3.57%）、巴西（556 份，2.59%）和以色列（535 份，2.50%）。服用奥曲肽后发生 ADE 的时间在 360 d 后的占比最大（11.50%），其次是 0~30 d 占比为 3.28%（表 2）。奥曲肽 ADE 报告数量在前 8 年内变化趋势大致相同，而呈逐年持续增加趋势主要集中在 2011—2021 年（图 1）。

### 2.2 ADE 信号挖掘结果

研究共获得 9 217 有效信号，主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应（19.52%）、胃肠道系统疾病（12.25%）、各类检查（11.58%）等方面，累及 27 个 SOC，说明书中未出现信号累及 16 个 SOC（图 2）。奥曲肽报告数排前 10 的 ADE 信号见表 3。其中 ADE 报告数最多的是死亡，其次是腹泻、难受、疲劳、针头问题等，信号强度最强的是多发性内分泌瘤 1 型，其次为胃肠胰神经内分泌瘤病、5-羟基吲哚乙酸升高等 PT。其中，多发性内分泌瘤 1 型、血生长激素升高、转移性类癌瘤、类癌危象、甲状旁腺激素相关蛋白异常、血嗜铬粒蛋白 A 升高、类癌性心脏病等 ADE 信号均未被药品说明书收录（表 4）。

表2 奥曲肽相关ADE特征

Table 2. Characteristics of ADEs related to octreotide

项目	报告数（例）	构成比（%）
性别		
男	8 475	39.55
女	10 227	47.72
未知	2 728	12.73
年龄（岁）		
<18	72	0.36
18~<65	5 263	24.56
65~85	4 915	22.94
>85	395	1.84
未知	10 785	50.33
上报国家（前5）		
美国	4 394	20.50
加拿大	4 309	20.11
英国	764	3.57
巴西	556	2.59
以色列	535	2.50
上报者		
消费者	12 392	57.83
医疗专业人员	1 747	8.15
药师	673	3.14
医师	3 563	16.63
未知	503	2.35
律师	1	0.00
其他上报者	2 551	11.90
报告结局		
死亡	5 415	25.27
残疾	114	0.53
住院或住院时间延长	4 844	22.60
危及生命	407	1.90
其他严重的医疗事件	5 653	26.38
未知	4 988	23.28
出生缺陷	6	0.00
需医疗干预以防止永久性损害	3	0.00
ADE诱发时间（d）		
0~30	702	3.28
31~60	358	1.67
61~90	237	1.11
91~120	195	0.91
121~150	139	0.65
151~180	128	0.60
181~360	568	2.65
>360	2 465	11.50
未知	16 638	77.64

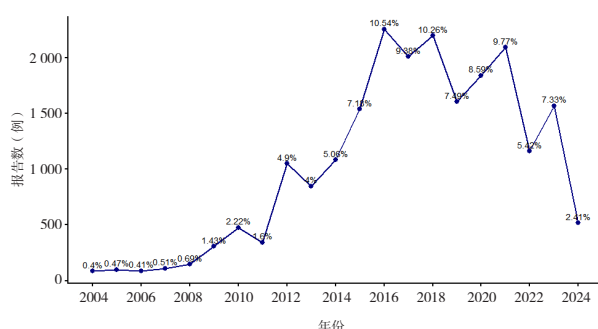


图1 奥曲肽相关ADE上报年份折线图

Figure 1. Line chart showing the years of reported ADEs related to octreotide

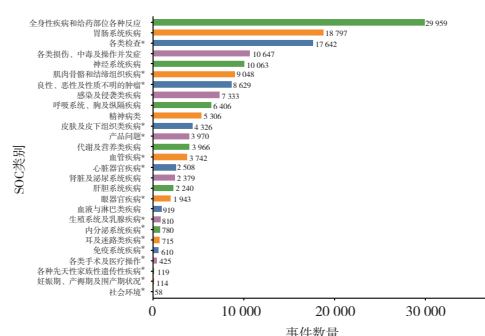


图2 奥曲肽相关不良事件在SOC水平上分布情况

Figure 2. Distribution of octreotide-related adverse events at the SOC level

注：\*表示说明书中未出现信号累及SOC。

表3 奥曲肽药物ADE报告数排前10的信号

Table 3. Signals of the top 10 ADE reports of octreotide drugs

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC <sub>025</sub> )
死亡	4 101	1.96 (1.90, 2.02)	1.93 (1 858.78)	0.95 (-0.72)
腹泻	3 215	2.01 (1.94, 2.08)	1.99 (1 590.02)	0.99 (-0.68)
难受	2 467	2.17 (2.08, 2.26)	2.15 (1 516.06)	1.10 (-0.57)
疲劳	2 462	1.24 (1.20, 1.30)	1.24 (115.95)	0.31 (-1.36)
针头问题	2 378	40.82 (39.11, 42.60)	40.20 (81 539)	5.18 (3.51)
血压升高	2 321	5.93 (5.69, 6.18)	5.85 (9 211.04)	2.53 (0.86)
疼痛	2 062	1.28 (1.23, 1.34)	1.28 (127.21)	0.36 (-1.31)
恶性肿瘤进展	1 894	7.85 (7.50, 8.22)	7.77 (10 942.38)	2.93 (1.26)
注射部位疼痛	1 889	2.64 (2.52, 2.76)	2.62 (1 887.14)	1.38 (-0.28)
腹痛	1 834	3.13 (2.99, 3.28)	3.11 (2 606.35)	1.63 (-0.04)

表4 奥曲肽PT水平相关ADE信号分析

Table 4. Analysis of ADE signals related to octreotide PT levels

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC <sub>025</sub> )
多发性内分泌瘤1型	12	597.77 (235.34, 1 518.37)	597.73 (2 633.75)	7.79 (6.00)
胃肠胰神经内分泌瘤病	58	459.79 (310.72, 680.38)	459.62 (11 449.45)	7.64 (5.95)
5-羟基吲哚乙酸升高	24	363.89 (205.39, 644.71)	363.83 (4 249.66)	7.48 (5.76)
血生长激素升高	243	279.15 (235.81, 330.46)	278.71 (37 370.36)	7.28 (5.61)
转移性类癌瘤	34	160.24 (106.76, 240.51)	160.20 (3 685.66)	6.78 (5.09)
类癌危象	68	156.05 (117.24, 207.72)	155.99 (7 234.86)	6.76 (5.08)
甲状旁腺激素相关蛋白异常	4	154.97 (47.72, 503.24)	154.97 (423.62)	6.75 (4.91)
类癌瘤	225	146.31 (125.21, 170.96)	146.09 (22 849.15)	6.69 (5.02)
嗜铬粒蛋白A升高	121	143.61 (116.21, 177.48)	143.50 (12 130.31)	6.67 (5.00)
类癌性心脏病	23	143.23 (88.15, 232.73)	143.21 (2302.30)	6.67 (4.97)

## 2.3 奥曲肽关键SOC毒性靶点的PPI网络分析

本研究从3个数据库中共收集了328个奥曲肽的预测靶点，从GeneCards数据库中收集了11个关键SOC的相关靶点，并通过维恩图确定了与奥曲肽的共同靶点，这些靶点可能是奥曲肽ADE发生的潜在毒性靶点（图3）。通过STRING数据库Cytoscape软件进一步构建PPI网络，通过拓扑分析发现11个SOC具有相似的关键节点，包括肿瘤蛋白p53（tumor protein p53, TP53）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、胰岛素（insulin, INS）、表皮生长因子受体（epidermal

growth factor receptor, EGFR）、类胰岛素生长因子1（insulin-like growth factor 1, IGF-1）、转化生长因子 $\beta$ （transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ）、SRC原癌基因（SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase, SRC）等（图4）。奥曲肽在肿瘤细胞（如人胆囊癌GBCSD细胞）处理中可下调TP53表达并诱导典型凋亡特征，同时，其在炎症模型（大鼠结肠炎和肠系膜再灌注损伤）中可显著抑制TNF- $\alpha$ 及核因子 $\kappa$ B（nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）/白细胞介素-17（interleukin-17, IL-17）表达，并发挥免疫调节作用。此外，奥曲肽作为SSTR2高亲和配体，可通过SSTR2与Scr同源

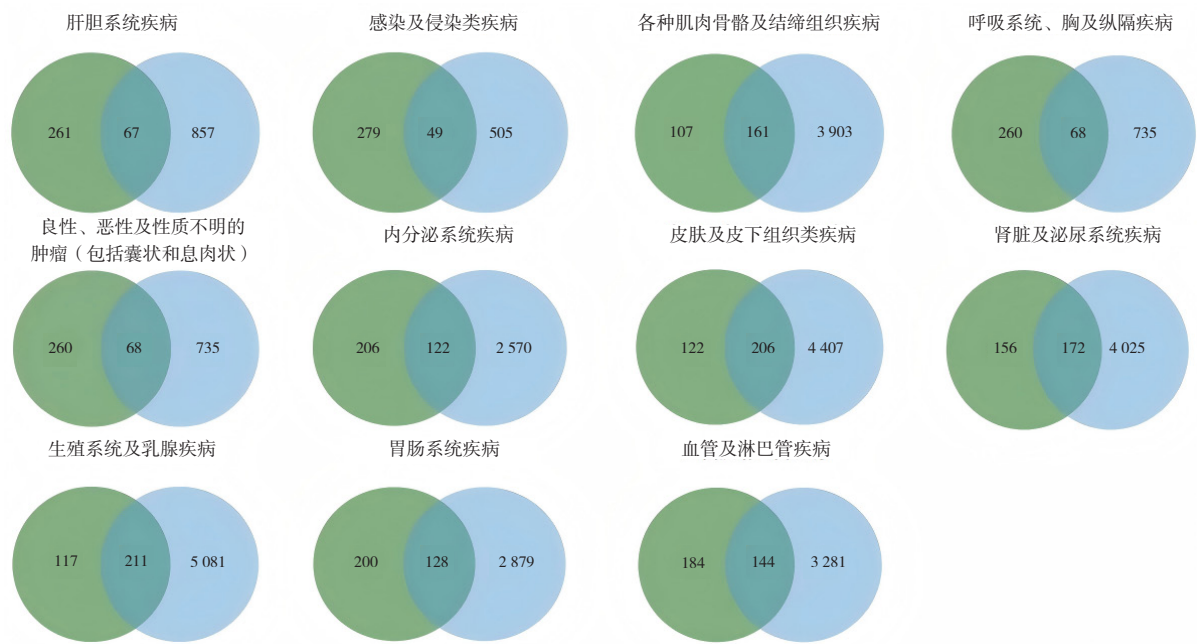


图3 奥曲肽预测靶点各关键SOC的维恩图

Figure 3. Venn diagram of key SOC at octreotide prediction targets

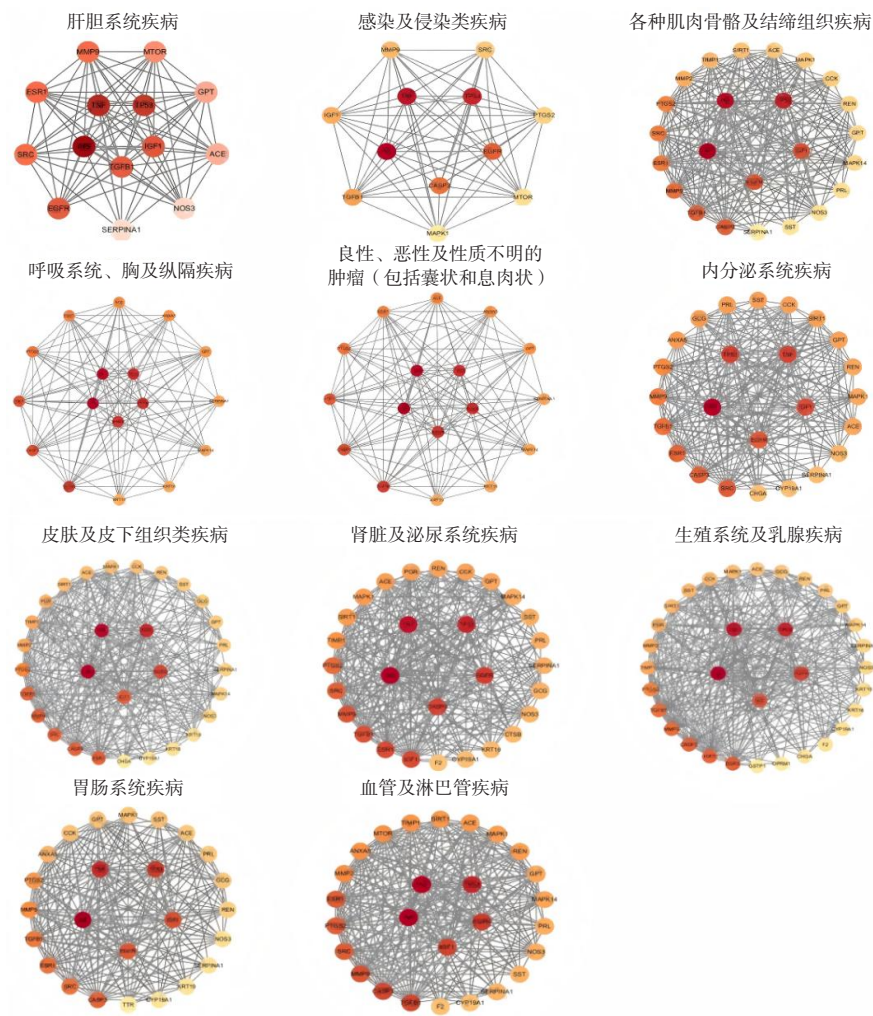


图4 奥曲肽共同靶点和11个关键SOC的PPI网络图

Figure 4. PPI networks of octreotide common targets and 11 key SOC



区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶-1 蛋白通路引发细胞周期阻滞和凋亡,且该路径与 TP53 独立相关<sup>[11-13]</sup>。

## 2.4 奥曲肽关键SOC潜在毒性靶点的GO和KEGG富集分析

为了进一步探索奥曲肽的关键 SOC 毒性靶点在调节细胞生命过程中的作用,本研究通过 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析。在 11 种关键 SOC 毒性靶点的 GO 富集分析中,排名前 10 的生物过程包括:平滑肌细胞增殖的正向调控、对化学应激的细胞反应、磷脂酰肌醇激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (AKT serine, AKT) 信号转导的正向调控等。在

毒性靶点的 KEGG 富集分析中,11 个关键 SOC 的显著通路相似,主要包括细胞衰老/凋亡、TNF 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路等 (图 5)。由于 KEGG 通路之间通常存在交叉调节,本研究绘制了 11 个关键 SOC 的前 20 个重要通路之间的 KEGG 通路网络。结果显示, TNF 信号通路的度值最高,其次是 TGF- $\beta$  信号通路、耻骨松弛激素信号通路等 (图 6)。研究表明, TNF 信号通路与多种促炎因子的释放密切相关,在肠道毒性、免疫性炎症等疾病模型中发挥重要调控作用; TGF- $\beta$  通路则广泛参与细胞凋亡、组织纤维化及基质重构,与肝胆系统和泌尿系统毒性密切相关<sup>[14]</sup>。

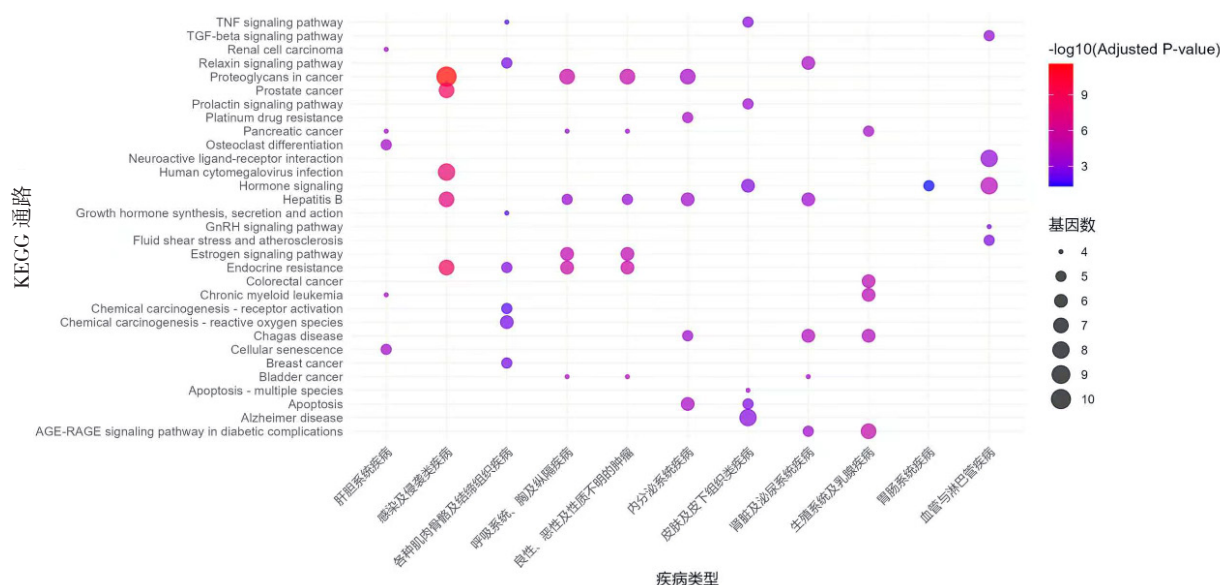


图5 KEGG通路富集分析关键SOC的潜在关键毒性靶点

Figure 5. Potential key toxicity targets of key SOC for enrichment analysis by KEGG pathway

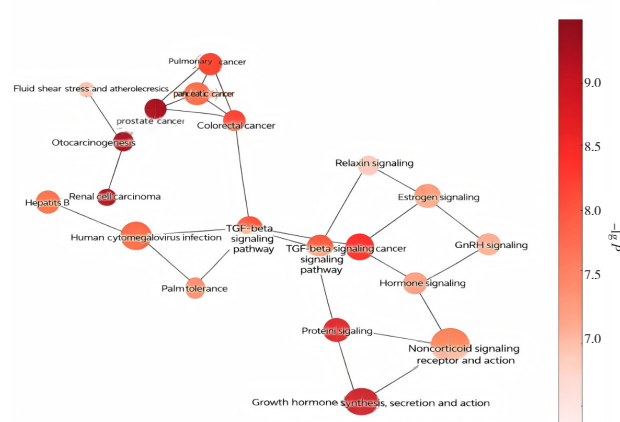


图6 KEGG通路交叉调控网络图

Figure 6. Cross Cross-regulatory network diagram of KEGG channels

## 2.5 SOC-通路-靶点网络构建及关键毒性靶点识别

为了准确识别与 11 个关键 SOC 相关的 4 个关键 KEGG 通路中的核心靶点,利用 Cytoscape 软件构建了 SOC 通路-靶点网络。对 SOC-通路-靶点网络进行拓扑分析,发现了 3 个度值为 2 的靶点,分别是促分裂原活化的蛋白质激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、AKT1,这些靶点与 4 个关键 KEGG 通路相关,表明其可能是奥曲肽的关键毒性靶点。

## 3 讨论

### 3.1 药物警戒信号分析

本次挖掘奥曲肽 ADE 信号共累及 27 个

SOC, 其中根据信号强度排名累及最多的良恶性及性质不明的肿瘤、各种先天性家族性遗传性疾病, 上报最多的为分泌促甲状腺激素的垂体瘤、多发性内分泌瘤 1 型等; 累及报告次数最多 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道疾病、各类检查等, 其中腹泻、难受报告例数较高, 这需要医师在用药前充分告诉患者并确认其已知晓 ADE, 若在服药后此类情况严重应及时告诉医师, 避免处理不当造成更严重的不良反应。奥曲肽用药方式多为注射给药, 在临床应用过程中很可能出现注射部位不良反应, 主要表现为局部或红肿疼痛及注射部位疼痛等, 使患者用药依从性降低。同时药品的正确使用与否及患者的用药依从性很大程度上会影响 ADE 的发生, 也提示临床药师对患者进行用药安全宣教至关重要。腹泻、恶心、腹痛、呼吸困难、头痛、心动过缓、皮疹、皮肤瘙痒、注射部位疼痛红肿等 ADE 风险信号与药品说明书收录的 ADE 基本一致, 说明本研究结果具有较好的可信度。

本研究挖掘到说明书中未记载的 ADE 信号主要集中在各类损伤中毒及操作并发症、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、良恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)、感染及侵袭类疾病、精神类疾病以及某些特殊风险信号死亡。在一项 MPOWERED 试验开放标签扩展研究中, 口服奥曲肽胶囊治疗肢端肥大症的长期疗效和安全性数据<sup>[15]</sup>显示, 奥曲肽可引起感染及侵袭类疾病(病毒性肺炎、慢性鼻窦炎等), 其原因可能是奥曲肽作为一种合成的生长激素释放抑制剂, 可抑制某些免疫细胞的活性, 从而降低机体对感染的抵抗力, 并且可抑制多种激素的分泌, 包括 INS、胃泌素等, 而这些激素的变化可能间接影响身体对感染的反应<sup>[3]</sup>; 同时也可引起各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(关节炎 5.0%、关节痛 5.0% 等), 发生率均为 16.7%, 虽然奥曲肽主要用于治疗特定的内分泌疾病, 其长期或高剂量使用可能会引起身体的非特异性炎症反应。在另一项口服奥曲肽胶囊治疗肢端肥大症的持久生化反应和安全性研究中<sup>[16]</sup>也出现了相似的不良反应, 同时也产生了囊性淋巴瘤, 有研究表明其原因可能是由于中性粒细胞外杀菌网络中 SSTRs 的强过表达为放射性标记肽提供了一个潜在的有用靶标, 特别是肿瘤中 SSTRs 的浓度远高于正常组织, 放射

性肽结合 SSTR-2 并被内化, 因此将放射性物质输送到肿瘤细胞和邻近的肿瘤细胞, 促进淋巴管内皮细胞的增生, 引发或加重现有的囊性淋巴瘤<sup>[17]</sup>, 但具体的毒性作用机制尚不明确。建议临床及时奥曲肽时监测患者感染指标和患者关节情况, 并进行相应处理。

本研究在 FAERS 数据当中发现了若干奥曲肽药品说明书未记录的罕见 ADE 信号, 诸如放射性白细胞减少症、维生素 A 缺乏、类癌性心脏病等, 虽说这些 ADE 的报告数量不多, 或许与奥曲肽适应症患者群体的基础病背景或联合治疗存在关联。接受肿瘤放疗或化疗的患者本身实际上存在骨髓抑制风险, 类癌患者也容易伴随出现维生素吸收障碍和心脏方面的损害, 这些 ADE 的出现还不能完全把其原因归结为奥曲肽本身, 还得结合具体的临床人群与背景资料, 进一步评估其因果关系以及临床显著性。死亡是本研究中一个特殊风险信号, 也是未被药品说明书收录的一个严重不良反应, 在临床上应予以重视。用药可能增加死亡风险一直是奥曲肽药物备受争议的问题, 尤其是危险性消化道出血造成的死亡, 且与服用奥曲肽后出现的死亡不良反应之间存在一定的联系, 但也有区别。首先, 奥曲肽可用于治疗急性上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB), UGIB 是一种常见的医疗急症, 成人年发病率约为 50/100 000~150/100 000, 尽管目前 UGIB 的诊断和治疗取得了显著进展, 但仍存在高发病率和死亡率, 据统计 UGIB 住院的总体死亡率约为 8%~10%, 高危患者高达 40%<sup>[18]</sup>。在临床上使用奥曲肽止血时, 如出现死亡病例, 应区分是药物引起还是病情严重程度所致, 对于急危重患者, 应先及时进行止血处理, 避免耽误病情。但也有相关病例报告提到了奥曲肽相关的严重并发症, 甚至导致死亡的情况, 例如少数患者可能对奥曲肽产生过敏反应, 尤其是注射后可能出现急性过敏反应或过敏性休克, 导致严重的循环衰竭, 若未能及时干预可能导致死亡, 此类反应可能与特异体质有关。或某些长期使用奥曲肽的患者肝功能可能出现衰竭, 特别是肝脏已有损伤的患者, 若未得到及时治疗, 发生肝衰竭可能导致死亡, 所以在临床使用奥曲肽时要密切重视药物的不良反应, 避免产生严重后果, 更不能单凭药品 ADE 信号判断死亡是因使用奥曲肽引起。



### 3.2 ADE潜在毒理学机制分析

在以上奥曲肽 ADE 的基础上,进一步探讨其毒理学机制,包括说明书中已记载的 ADE 信号和本研究新发现的 ADE 信号。PPI 网络分析反映了感相关 SOC 可能涉及的毒性靶点,其中 TP53、TNF、INS、EGFR、IGF-1、TGFB、SRC 位于 PPI 网络的关键节点,表明其在奥曲肽毒性机制中可能发挥重要作用。进一步的机制分析表明,奥曲肽的潜在毒性靶点涉及广泛而复杂的机制,其关键通路包括 TNF 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路、耻骨松弛激素信号通路、雌激素信号通路等。

TNF 信号通路作为关键调节因子,可调节细胞功能,包括细胞增殖、炎症、分化、迁移和细胞凋亡等。其中,关键下游效应包括 NF- $\kappa$ B 通路、MAPK 通路及凋亡,而 TNF 可激活 NF- $\kappa$ B 以介导上皮-间质细胞转化过程,持续激活 MAPK/细胞外调节蛋白激酶以募集 Snail 并降解 E-钙粘蛋白,或 TNF 直接诱导紧密连接蛋白 1 表达以增强细胞的迁移和侵袭能力,但 TNF 抑制剂也有较多不良反应,包括感染、肌肉骨骼和结缔组织疾病、胃肠道疾病及皮肤和皮下组织疾病等,这些在奥曲肽中也可观察到<sup>[9, 19–20]</sup>。TGF- $\beta$  是其家族的原型,该家族由 TGF- $\beta$ 、激活素、结节、骨形态发生蛋白、生长和分化因子及其他因子组成,TGF- $\beta$  参与从细胞膜到细胞核的信号转导,涉及 Smad 非依赖性通路,例如 SRC/RAS、c-Jun 氨基末端激酶、PI3K/AKT、p38 和 NF- $\kappa$ B。基于此,目前胃肠道癌症的 TGF- $\beta$  合成和信号传导的几个靶点逐渐进入临床开发中,包括过继细胞疗法、阻止 TGF- $\beta$  合成的反义分子和 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂<sup>[21–24]</sup>。雌激素作为一种类固醇激素可进入质膜并与细胞内的 ESR1 和 ESR2 相互作用,通过与 DNA 序列结合来发挥直接作用,或是通过与 G 蛋白偶联 ESR1 和 (或) ESR1 和 ESR2 相互作用来激活细胞内信号级联反应<sup>[25]</sup>。然而,也有许多不可忽视的不良反应,如恶心呕吐、高血糖、头晕等,其主要原因可能与这些信号通路本身有关,也可能与奥曲肽毒性有关。

### 3.3 局限性

本研究通过 FAERS 数据库进行数据分析,但所纳入的 ADE 报告大部分来自于美国、加拿大和英国等国家,存在一定的地区和种族偏差,故研究结果可能未能全面反映中国患者在使用奥

曲肽后的 ADE 发生情况。此外,FAERS 数据库中的数据主要为自发上报,可能存在随意性、漏报、少报以及报告不准确等问题,这些因素可能导致结果存在一定误差,报告中往往缺少患者病史、实验室检查结果、药物剂量、使用时间等关键信息,限制了对 ADE 的更为详细分析。另外,尽管采用了比例失衡法中的 PRR 和 ROR 进行分析,这些统计指标只能反映奥曲肽与不良事件之间的关联强度,而无法确定其因果关系<sup>[26–27]</sup>。

合并用药和基础疾病也是本研究的局限性之一,FAERS 数据库中的患者常伴有多种合并用药或基础疾病,这些因素可能会干扰药物的不良反应表现。例如,部分患者可能由于基础疾病(如肝病、肾病等)或合并使用其他药物而出现与奥曲肽无关的 ADE,或基础疾病与奥曲肽联合使用产生的药物-药物相互作用可能引起不良反应,由于缺乏详细的个体病史、药物使用信息和基础疾病情况,无法有效排除这些潜在干扰因素,因此某些 ADE 信号的准确性和可靠性可能受到影响。

在网络毒理学分析中,尽管 GO 和 KEGG 富集分析揭示了奥曲肽可能作用的多条信号通路,但这些机制仍需进一步研究,以深入了解奥曲肽的 ADE 作用机制。因此,未来需通过流行病学和临床研究来验证这些结果并阐明奥曲肽相关 ADE 的潜在机制<sup>[7]</sup>。

基于 FAERS 数据库系统分析了奥曲肽 ADE,识别出多个潜在的新信号,并借助网络毒理学方法初步揭示其可能的毒性机制。结果可为临床医师和药师在用药风险评估与安全决策中提供参考,同时为新上市药物的安全性监测与毒理机制研究提供新的研究思路。

### 参考文献

- 1 Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: past, present and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3049. DOI: [10.3390/ijms20123049](https://doi.org/10.3390/ijms20123049).
- 2 Doello K, Chico MA, Quiñero F, et al. Clinical evaluation of response to octreotide and chemotherapy in high-grade malignant neuroendocrine tumors and promising *in vitro* preclinical results with pasireotide[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(7): 1039. DOI: [10.3390/medicina60071039](https://doi.org/10.3390/medicina60071039).
- 3 Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(12): 2989–2999. DOI: [10.1185/03007990903328959](https://doi.org/10.1185/03007990903328959).

- 4 Murphy E, Prommer EE, Mihalyo M, et al. Octreotide[J]. J Pain Symptom Manag, 2010, 40(1): 142–148. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2010.05.002](#).
- 5 Yin Y, Shu Y, Zhu J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555. DOI: [10.1038/s41598-022-23834-1](#).
- 6 Liao Y, Ding Y, Yu L, et al. Exploring the mechanism of Alisma orientale for the treatment of pregnancy induced hypertension and potential hepato-nephrotoxicity by using network pharmacology, network toxicology, molecular docking and molecular dynamics simulation[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027112. DOI: [10.3389/fphar.2022.1027112](#).
- 7 Song Y, Weng W, Wu S. Investigating the potential effects of 6PPDQ on prostate cancer through network toxicology and molecular docking[J]. Toxics, 2024, 12(12): 891. DOI: [10.3390/toxics12120891](#).
- 8 熊瑞, 雷静, 张世鹏, 等. 基于美国 FAERS 数据库的阿可替尼 ADE 信号挖掘与分析 中国药房 [J]. 2024, 35(5): 595–600. [Xiong R, Lei J, Zhang SP, et al. Mining and analysis of acalabrutinib-induced ADE risk signals based on FDA adverse event reporting system[J]. China Pharmacy, 2024, 35(5): 595–600.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.15](#).
- 9 Dong Y, Tao B, Xue X, et al. Molecular mechanism of epicedium treatment for depression based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 222. DOI: [10.1186/s12906-021-03389-w](#).
- 10 Pan Y, Wang Y, Zheng Y, et al. A disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for ticagrelor[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1251961. DOI: [10.3389/fphar.2024.1251961](#).
- 11 Tsagarakis NJ, Drygiannakis I, Batistakis AG, et al. Octreotide induces caspase activation and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(3): 313–321. DOI: [10.3748/wjg.v17.i3.313](#).
- 12 Sayed NFE, Ragab D, Abdo W, et al. Octreotide attenuates intestinal ischemia/reperfusion mischief in rats through modulation of Nrf2/PRX2/ASK1/JNK signaling pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(11): 15307–15320. DOI: [10.1007/s00210-025-04157-0](#).
- 13 Teijeiro R, Rios R, Costoya JA, et al. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53[J]. Cell Physiol Biochem, 2002, 12(1): 31–38. DOI: [10.1159/000047824](#).
- 14 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325–338. DOI: [10.1038/nrneph.2016.48](#).
- 15 Fleseriu M, Molitch M, Dreval A, et al. MPOWERED trial open-label extension: long-term efficacy and safety data for oral octreotide capsules in acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(12): 3214–3222. DOI: [10.1210/clinem/dgad365](#).
- 16 Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M, et al. Durable biochemical response and safety with oral octreotide capsules in acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187(6): 733–741. DOI: [10.1530/EJE-22-0220](#).
- 17 Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Semin Oncol, 2013, 40(1): 56–68. DOI: [10.1053/j.seminoncol.2012.11.006](#).
- 18 Martino A, Di Serafino M, Orsini L, et al. Rare causes of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a comprehensive review[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(27): 4222–4235. DOI: [10.3748/wjg.v29.i27.4222](#).
- 19 Huang Z, Wu C, Zhou W, et al. Compound Kushen injection inhibits epithelial-mesenchymal transition of gastric carcinoma by regulating VCAM1 induced by the TNF signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154984. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154984](#).
- 20 Li M, You R, Su Y, et al. Characteristic analysis of adverse reactions of five anti-TNF $\alpha$  agents: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1169327. DOI: [10.3389/fphar.2023.1169327](#).
- 21 Peng D, Fu M, Wang M, et al. Targeting TGF- $\beta$  signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 104. DOI: [10.1186/s12943-022-01569-x](#).
- 22 Zhao M, Mishra L, Deng CX. The role of TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling in cancer[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2): 111–123. DOI: [10.7150/ijbs.23230](#).
- 23 Gotovac JR, Fujihara KM, Phillips WA, et al. TGF- $\beta$  signaling and its targeted therapy in gastrointestinal cancers[J]. Discov Med, 2018, 26(142): 103–112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30399328/>.
- 24 Hsu TH, Chang YC, Lee YY, et al. B4GALT1-dependent galectin-8 binding with TGF- $\beta$  receptor suppresses colorectal cancer progression and metastasis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9): 654. DOI: [10.1038/s41419-024-07028-3](#).
- 25 Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2019, 116: 135–170. DOI: [10.1016/bs.apcsb.2019.01.001](#).
- 26 狄潘潘, 梁海, 邢晓勤, 等. 基于 FAERS 数据库的雷莫西尤单抗不良事件信号挖掘 [J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(5): 394–400. [Di PP, Liang H, Xing XQ, et al. Adverse event signal mining of ramucirumab based on FAERS database[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2024, 43(5): 394–400.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.14](#).
- 27 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2): 90–94. [Zhang XL, Xia J. A brief discussion on safety signals and signal management in pharmacovigilance[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2012, 21(2): 90–94.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2012.02.013](#).

收稿日期: 2025 年 04 月 14 日 修回日期: 2025 年 06 月 16 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮