

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.022

基于 FAERS 的氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件数据挖掘研究*

陈韵西, 张恩娟[△]

(贵黔国际总医院药学部, 贵州 贵阳 550001)

摘要:目的 为临床安全使用氢氯噻嗪类药物提供参考。方法 下载美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)2004年至2018年共60个季度的数据,经过MedEx药品名称标准、MedDRA不良事件系统分类等数据清洗后,提取氢氯噻嗪不良事件数据,采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)进行信号检测。结果 共提取到氢氯噻嗪不良事件报告记录139 002条,氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件报告509条(0.37%),其中,基底细胞癌的ROR=2.24,PRR=2.24;皮肤癌的ROR=2.05,PRR=2.05;鲍温病的ROR=2.24,PRR=2.24;角化棘皮瘤的ROR=3.34,PRR=3.34;皮肤原位癌的ROR=3.11,PRR=3.11。结论 应重视氢氯噻嗪潜在非黑色素瘤皮肤癌的风险,长期使用该药的患者或高风险人群建议定期检查。

关键词:氢氯噻嗪;非黑色素瘤皮肤癌;不良事件;数据挖掘;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

中图分类号:R969.4;R983+.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0081-04

*基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金[gzwmkj2020-1-208]。

第一作者:陈韵西,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)249890760@qq.com。

[△]通信作者:张恩娟,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0571-89930342。

- 脏病的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(4):494-495.
- [3] RUBIN, LEWIS J. Cor Pulmonale Revisited. From Ferrer and Harvey to the Present[J]. Annals of the American Thoracic Society, 2018,15(1):42-44.
- [4] 王秋婷,何海武,石慧芳,等. 老年呼吸衰竭伴慢性肺心病患者血浆血小板活化因子及血小板功能的变化[J]. 山东医药,2017,57(25):83-84.
- [5] 王淑锦,靳娜,刘素阁,等. 阿托伐他汀联合舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. 中国药师,2018,21(9):100-103.
- [6] PLUM M, MOUKHACHEN O. Alternative Pharmacological Management of Vasopressor Extravasation in the Absence of Phentolamine[J]. P & T: a Peer-Reviewed Journal for Formulary Management, 2017,42(9):581-583.
- [7] 王旭,邓虹,李明舟,等. 左西孟旦联合酚妥拉明治疗肺心病并右心衰竭的临床疗效[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(9):87-90.
- [8] 廖黎. 集束化护理干预在低分子肝素钙治疗肺心病合并呼吸衰竭患者中的护理效果及对呼吸功能的影响研究[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(4):589-590.
- [9] 张艳. 低分子肝素钙联合酚妥拉明治疗肺心病急性加重期92例[J]. 陕西医学杂志,2017,46(5):112-114.
- [10] 邱洪生,廖欢,刘芳,等. 多巴胺联合酚妥拉明治疗小儿肺炎合并心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(24):3179-3182.
- [11] KIM H, PARK SJ, LEE D. Hypoxic hepatitis during the perioperative period in patients with severe pulmonary disease and cor pulmonale[J]. Saudi J Anaesth, 2017,11(3):335-339.
- [12] 金大鹏,王文丰,赵秀娟,等. 低分子肝素钙改良皮下注射抗血栓的临床效果[J]. 中国医药导报,2017,14(28):65-68.
- [13] 兰金耀,项华明,樊晓明,等. 低分子肝素钙联合血栓通治疗急性下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(5):1193-1196.
- [14] 王柏军,王兴. 低分子肝素联合酚妥拉明治疗肺心病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(18):1999-2001.
- [15] 王能兵,池琼,刘家兴,等. 低分子肝素钙联合酚妥拉明治疗肺源性心脏病急性加重期的效果[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(3):374-376.
- [16] 李莉,王佳,杜娟,等. 精氨酸酶抑制剂与糖尿病血管内皮功能关系的研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(2):120-123.
- [17] SHARIFAT N, ZADEH GM, GHAFARI MA, et al. Endothelin-1 (ET-1) stimulates carboxy terminal Smad2 phosphorylation in vascular endothelial cells by a mechanism dependent on ET receptors and de novo protein synthesis[J]. Journal of Pharmacology & Pharmacology, 2017,11(9):1123-1125.
- [18] 王月宾,曹安强,苏娟,等. 辛伐他汀对慢性肺源性心脏病患者的免疫调节以及心肺功能的改善作用[J]. 心血管康复医学杂志,2018,27(4):458-461.
- [19] 武铁力,秦迎新,卢冠男,等. 肺心病患者急性加重期及缓解期血浆内皮素-1与降钙素基因相关肽水平分析[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(8):898-899.
- [20] 雷平. 低分子肝素钙联合灯盏花素预防肾病综合征患者静脉血栓形成效果观察[J]. 山东医药,2018,58(42):60-62.

(收稿日期:2020-09-01)

Data Mining of Hydrochlorothiazide Related Adverse Events of Non-Melanoma Skin Cancer Based on FAERS

CHEN Yunxi, ZHANG Enjuan

(Department of Pharmacology, Guiqian International General Hospital, Guiyang, Guizhou, China 550001)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical safety of hydrochlorothiazide. **Methods** Totally 60 quarters of the US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) data (from 2004 to 2018) were downloaded, and hydrochlorothiazide-induced adverse event data were extracted after data cleaning such as drug name standardization by MedEx and systematic classification of adverse events by MedDRA, then the report ratio method (ROR) and ratio report ratio method (PRR) were used for signal detection. **Results** A total of 139 002 adverse event case reports of hydrochlorothiazide were extracted, and 509 cases (0.37%) of hydrochlorothiazide related non-melanoma skin cancer (NMSC) events were reported. The ROR and PRR were 2.24 and 2.24 for basal cell carcinoma, 2.05 and 2.05 for skin cancer, 2.24 and 2.24 for Bowen's disease, 3.34 and 3.34 for keratoacanthoma and 3.11 and 3.11 for carcinoma in situ. **Conclusion** The potential risk of hydrochlorothiazide for NMSC should be taken into account and regular screening should be performed in patients who have been using hydrochlorothiazide for a long time or in high-risk population.

Key words: hydrochlorothiazide; non-melanoma skin cancer; adverse events; data mining; FAERS

氢氯噻嗪 (HCTZ) 为临床常用利尿药、抗高血压药, 主要用于治疗高血压, 以及与心脏病、肝病或慢性心功能不全/心力衰竭相关水肿^[1]。HCTZ 作为价廉的抗高血压药物广泛用于临床, 具有良好的近期和远期疗效^[2]。同时, 长期实践表明, 使用小剂量 HCTZ 针对无合并症的轻、中度高血压患者的效果和安全性较好。即使小剂量 HCTZ 使用相对安全, 毒性较低, 但也有新的问题陆续被报道。加拿大卫生部采用系统综述和 Meta 分析方法研究了 HCTZ 和非黑色素瘤皮肤癌 (NMSC) 之间的关联性^[3]。丹麦癌症登记库和国家处方登记库的药物流行病学研究结果显示, HCTZ 和 NMSC 之间可能存在累积的剂量依赖关系^[1]。此前也有研究发现, 光敏感性抗高血压药物 HCTZ 和硝苯地平与唇癌发生率之间存在一定相关性^[4]。来自美国佛罗里达州立大学 Mohs 显微手术中心皮肤科的报告称, HCTZ 可能与皮肤癌风险增加相关, 其中终身鳞状细胞癌超过 20 处的患者被视为高危人群^[5], HCTZ 可能会增加唇癌风险。但该类证据和病例样本偏少, 故有必要对 HCTZ 与 NMSC 的相关性作进一步研究。本研究中基于美国食品和药物管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 大数据开展数据挖掘和研究。FAERS 是旨在支持 FDA 对药品和治疗性生物制品上市后监测计划的数据库, 包括 FDA 收集的所有不良事件信息和用药错误信息, 因数据量大且对公众免费开放, 利用率较高。不良事件报告系统 (AERS) 是目前收集上市后药品不良事件 (ADEs) 相关数据最有效的系统, 国内外也逐步形成了基于 AERS 大数据的不良事件信号挖掘方法, 应用于药品上市后的安全性监测^[6-8]。除药品说明书、文献报告之外, AERS 是药品安全性研究的重要数据来

源^[9]。本研究中拟通过对 FAERS 大数据进行信号挖掘, 进一步探寻 HCTZ 与 NMSC 的关系, 为临床安全使用 HCTZ 提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 药品不良事件源数据

数据来源于 FAERS, 该数据以美国信息交换标准码 (ASCII) 或可扩展标示语言 (XML) 形式存储, 按季度上传, 免费下载^[10]。本研究中下载 2004 第 1 季度至 2018 年第 4 季度共 60 个季度的 ASCII 数据, 选择个人信息记录 (DEMO)、不良事件记录 (REAC)、药物使用记录 (DRUG) 数据表进行后续分析。

1.1.2 药品名称标准化系统

采用美国 Vanderbilt 大学开发的 Medex_UIMA_1.3.7 系统进行药品名称标准化和 RxNorm 编码 (RxCUI)^[11]。

1.1.3 药品不良事件编码系统

FAERS 不良事件数据采用《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA) 首选语 (PT), 下载 MedDRA 21.1 版, 用于首选语 (PT)、高位语 (HLT)、高位组语 (HLGT)、系统器官分类 (SOC) 编码和语言汉化^[12]。

1.2 数据处理

1.2.1 数据清洗

根据 FAERS 说明文件去除 DEMO 表重复报告。采用 Medex_UIMA_1.3.7 系统对 DRUG 表中药品名称进行标准化处理。采用 MedDRA 21.1 对 REAC 表中不良事件名称进行系统映射和汉化处理。

1.2.2 数据提取

查询标准化 DRUG 表中 Hydrochlorothiazide [RxCUI

= 5487]的记录作为目标药品。基于 MedDRA 分类,查询 REAC 表中 NMSC 相关的 PT 事件(编码)为基底细胞癌(10004146)、皮肤基底鳞状细胞癌(10004179)、鲍温病(10006059)、皮肤原位癌(10007390)、角化棘皮瘤(10023347)、肥大细胞瘤(10026890)、皮肤肿瘤(10029098)、皮肤癌(10040808)、皮肤鳞状细胞癌(10041834)、皮肤转移癌(10055115)、皮肤肿瘤出血(10060712)、汗孔癌(10063609)、非典型纤维黄色瘤(10064755)、乳腺外佩吉特氏病(10068223)、皮脂癌(10068784)、小汗腺癌(10069680)、皮肤血管瘤(10072891)、汗腺恶性肿瘤(10073087)、汗腺腺癌(10073088)、毛母质瘤(10075614)、马乔林氏溃疡(10076248)、转移性皮肤鳞状细胞癌(10077314)、毛母细胞瘤(10080660)。

1.2.3 数据分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。不良事件信号检测采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)。ROR 法双侧检验 95% CI 下限 > 1 提示信号,PRR 法报告数 ≥ 3,PRR ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 提示信号^[13]。

2 结果

2.1 不良事件报告情况

经过数据清洗得到药品不良事件报告 9 289 249 例,其中 HCTZ 相关报告 139 003 例,HCTZ 相关非黑色素瘤皮肤癌事件报告 509 例(0.37%)。详见表 1 及图 1、图 2。

2.2 信号检测结果

经 ROR 和 PRR 法信号检测,5 种非黑色素瘤皮肤癌经 2 种方法检测后均有明显的信号提示,其中基底细胞癌的 ROR = 2.24,PRR = 2.24;皮肤癌的 ROR = 2.05,PRR = 2.05;鲍温病的 ROR = 2.24,PRR = 2.24;角化棘皮瘤的 ROR = 3.34,PRR = 3.34;皮肤原位癌的 ROR = 3.11,PRR = 3.11。详见表 2。

2.3 药品使用剂量

纳入报告中 72 例有详细的 HCTZ 日剂量数据,HCTZ 日剂量为 6 ~ 150 mg,平均 26.49 mg/d(标准差 22.55 mg),仅 2 例患者日剂量超过 100 mg。经查阅,世界卫生组织(WHO)规定的该药限定日剂量(DDD)值为 25 mg/d,提示多数 NMSC 事件可能在氢氯噻嗪说明书剂量范围内即可发生。

3 讨论

本研究结果显示,HCTZ 相关 NMSC 事件报告在 2018 年较 2017 年高出数倍,存在明显升高趋势。美国报告数据远超其他国家,HCTZ 相关 NMSC 事件应引起

表 1 氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌报告基本信息(n = 509)

Tab. 1 Basic information of hydrochlorothiazide related NMSC events(n = 509)

维度	数据	构成比(%)
患者例数	509	100.00
性别(例)		
男	207	40.67
女	281	55.21
不清楚	21	4.13
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	68 ± 10	
体质量($\bar{X} \pm s$, kg)	83 ± 19	
报告人(例)		
消费者	186	36.54
医师	164	32.22
除医师、药师以外的 相关医疗专业人员	92	18.07
药师	13	2.55
律师	11	2.16
不清楚	43	8.45

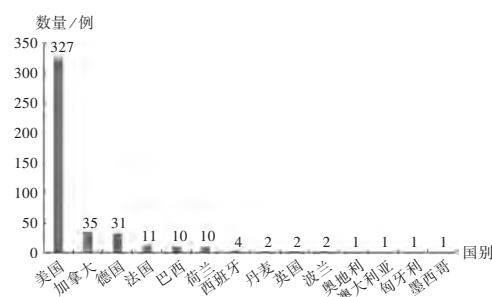


图 1 氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件报告数量前 14 位国家

Fig. 1 Top 14 countries of hydrochlorothiazide related NMSC events reports

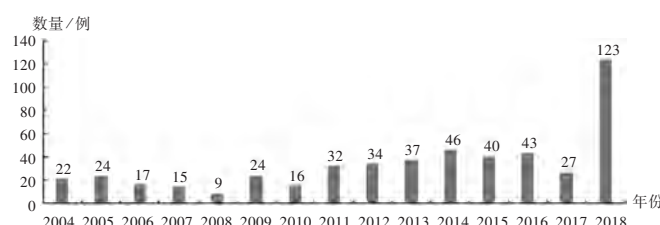


图 2 氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件逐年报告数量

Fig. 2 Number of hydrochlorothiazide related NMSC events reported annually

高度重视,在老年人群中比例较高,平均年龄在 78 岁左右,消费者上报数量超过了专业人员,说明作为处方药的 HCTZ 服用时间长,出院带药的频率较高,患者自行使用的时间较多,更应引起注意。

PEDERSEN 等^[14]研究发现,基于因果推断,研究期间诊断出的 9/100 鳞状细胞癌病例和小于 1/100 基底细胞癌病例可能与 HCTZ 的使用有关。POTTEGARD 等^[15]研究发现,研究期间发生的病例中,11/100 鳞状细胞

表2 氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件信号检测结果

Tab. 2 Signal detection results of hydrochlorothiazide related NMSC

events						
首选词	报告例数	PRR	χ^2 值	PRR 95% CI	ROR	ROR 95% CI
基底细胞癌	239	2.24	158.52	(1.97, 2.55)	2.24	(1.97, 2.55)
皮肤癌	188	2.05	97.79	(1.77, 2.37)	2.05	(1.77, 2.37)
皮肤鳞状细胞癌	70	1.80	24.00	(1.42, 2.28)	1.80	(1.42, 2.28)
鲍温病	20	2.24	13.20	(1.43, 3.49)	2.24	(1.43, 3.49)
角化棘皮瘤	17	3.34	26.53	(2.05, 5.44)	3.34	(2.05, 5.44)
皮肤肿瘤	17	1.58	3.54	(0.98, 2.56)	1.58	(0.98, 2.56)
皮肤原位癌	5	3.11	6.81	(1.27, 7.61)	3.11	(1.27, 7.61)
皮肤转移癌	1	1.65	0.25	(0.23, 11.97)	1.65	(0.23, 11.97)
非典型纤维黄色瘤	1	1.94	0.44	(0.27, 14.14)	1.94	(0.27, 14.14)
小汗腺瘤	1	21.94	14.99	(2.28, 210.95)	21.94	(2.28, 210.96)
转移性皮肤鳞状细胞癌	1	2.35	0.75	(0.32, 17.28)	2.35	(0.32, 17.28)

唇癌可能与 HCTZ 的使用有关。本研究中经 ROR 和 PRR 法信号检测,提示 NMSC(基底细胞癌、皮肤癌、鲍温病、角化棘皮瘤、皮肤原位癌)与 HCTZ 存在关联,且相关事件发生时患者服用剂量多在药品说明书控制范围内。

因此,呼吁通过前瞻性临床研究进一步确定 HCTZ 与 NMSC 的因果关系,必要时应对 HCTZ 的药品说明书进行修订、更新,对临床使用 HCTZ 的安全性和有效性均有一个较好的平衡。这些结果并不能改变受益/风险比,但应提出预防措施,识别高危人群,在免疫功能低下或有皮肤癌病史的患者尽可能避免使用该药,长期使用 HCTZ 时应定期进行皮肤检查^[16]。同时,建议患者定期检查和报告新出现或已变化的皮肤损害或痣,曾患皮肤癌的患者应考虑是否换药。由于自发呈报系统的低报漏报特点,可能存在信号低估^[4]。虽然 NMSC 可能与 HCTZ 存在统计学关联,但与其因果关系仍需进一步评估和验证。

综上所述,应重视 HCTZ 潜在 NMSC 的风险,长期使用该药的患者或高风险人群建议定期检查。

参考文献

- [1] MHRA UK. UK warns of hydrochlorothiazide risk of non-melanoma skin cancer [EB/OL]. (2018-11-14) [2020-04-06]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydrochlorothiazide-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-particularly-in-long-term-use>.
- [2] 吴寿岭,孙丽霞,赵海燕,等. 长期小剂量氢氯噻嗪的降压疗效观察[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(5):396-399.
- [3] HEALTH CANADA WEBSITE. Canada warns that long-term use of hydrochlorothiazide increases the risk of non-melanoma skin

cancer [EB/OL]. [2020-04-06]. <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>.

- [4] 齐欣,刘德平. 光敏感性降压药物增加唇癌风险[J]. 中国心血管杂志,2012,17(5):376-377.
- [5] FRIEDMAN GD, ASGARI MM, WARTON EM, et al. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(16):1246-1251.
- [6] SUBEESH V, MAHESWARI M, SINGH H, et al. Novel Adverse Events of Iloperidone: A Disproportionality Analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database [J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26.
- [7] 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 Investig, 2019, 39(3):319-330.
- [8] LERTXUNDI U, EREZUMA I, HERNANDEZ R, et al. Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2019, 34(2):89-92.
- [9] 吴斌,肖桂荣,罗敏,等. 基于 FAERS 的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究:α-干扰素[J]. 医药导报, 2020, 39(4):492-497.
- [10] FDA. Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. [2020-04-06]. <https://fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [11] 吴斌,吴逢波,罗敏,等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(19):80-84.
- [12] TIEU C, BREDER CD. A Critical Evaluation of Safety Signal Analysis Using Algorithmic Standardised Med DRA Queries[J]. Drug Safety, 2018, 41(12):1375-1385.
- [13] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7):796-803.
- [14] PEDERSEN SA, GAIST D, SCHMIDT SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(4):673-681.
- [15] POTTEGARD A, HALLAS J, OLESEN M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer[J]. J Intern Med, 2017, 282(4):322-331.
- [16] BECQUART O, GUILLOT B, BOURRAIN JL, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review[J]. Rev Med Interne, 2019, 40(9):617-622.

(收稿日期:2019-12-09;修回日期:2020-06-05)