基于美国FAERS数据库的培唑帕尼不良事件信号挖掘与分析Δ

薄明明[1,2*]，石亚飞[1,2]，孙继雄[3]，王天宇[2]，李国辉[1]，戴媛媛[1,2#]（1.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科，北京 100021；2.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院肿瘤医院廊坊院区药剂科，河北 廊坊 065001；3.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院肿瘤医院廊坊院区信息管理中心，河北 廊坊 065001）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）15-1879-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.17

摘 要 目的 挖掘并分析培唑帕尼上市后的药物不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法** 通过OpenVigil 2.1数据平台对美国FDA药物不良事件报告系统（FAERS）数据库进行信号挖掘，收集培唑帕尼2009年10月—2022年6月的ADE报告，采用比例失衡法中的比例报告比值（PRR）法和报告比值比（ROR）法检测该药的ADE信号并进行分析。**结果** 共筛选出以培唑帕尼为首要怀疑药物的ADE报告16 655份，经ROR法、PRR法挖掘出ADE信号220个，涉及19个系统器官分类。信号频度排前10位的ADE信号在该药的药品说明书中均有记载；发现了88个新的ADE信号，主要分布在胃肠系统、各种检查、肾脏和泌尿系统。嗜碱细胞数减少、甲床出血、肿瘤破裂、阴道瘘既是新的ADE信号，也是信号强度排前10位的ADE信号。**结论** 培唑帕尼在上市后应用中常见ADE（腹泻、毛发颜色改变、高血压等）的发生情况与其药品说明书基本一致；新的可疑风险信号（嗜碱细胞数减少、甲床出血、肿瘤破裂、阴道瘘等）报道例数较少，还需持续关注。

关键词 培唑帕尼；药物不良事件；信号挖掘；药物不良反应；比例失衡法

Signals mining and analysis of adverse drug events of pazopanib based on FAERS database

BO Mingming[1,2], SHI Yafei[1,2], SUN Jixiong[3], WANG Tianyu[2], LI Guohui[1], DAI Yuanyuan[1,2] (1. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Dept. of Pharmacy, Langfang Branch, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Langfang 065001, China; 3. Information Management Center, Langfang Branch, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Langfang 065001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To mine and analyze adverse drug event (ADE) signals after the marketing of pazopanib and provide references for clinically safe medication. **METHODS** OpenVigil 2.1 data platform was used to mine ADE signals from the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database. ADE reports of pazopanib from October 2009 to June 2022 were collected, and ADE signals were analyzed using proportional reporting ratio (PRR) method and reporting odds ratio (ROR) method in the proportional imbalance method. **RESULTS** A total of 16 655 ADE reports were identified with pazopanib as the primary suspect drug. Through ROR and PRR analysis, 220 ADE signals involving 19 system organ classes were identified. The top 10 ADE signals by frequency were recorded in the drug instruction. Additionally, 88 new ADE signals were discovered, mainly related to the gastrointestinal system, various investigations, and the renal and urinary system. Decreased basophil count, nail bed hemorrhage, tumor rupture, and vaginal fistula were both new ADE signals and the top 10 ADE signals by strength. **CONCLUSIONS** The occurrence of common ADEs (diarrhea, hair color changes, hypertension, etc.) during the use of pazopanib after marketing is generally consistent with its drug instruction; the number of reported cases for new suspected risk signals (decreased basophil count, nail bed hemorrhage, tumor rupture, and vaginal fistula, etc.) is limited, and continuous monitoring is required.

KEYWORDS pazopanib; adverse drug event; signal mining; adverse drug reaction; proportional imbalance method

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一，其病死率在泌尿系统常见肿瘤中居首位[1]。据2018年的数据统计，

Δ **基金项目** 中国医学科学院肿瘤医院管理研究课题（No. LC2021D04）

＊**第一作者** 药师。研究方向：临床药学。E-mail：bohuimingming@126.com

通信作者 副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：daiyuanyuan@aliyun.com

肾癌在全球恶性肿瘤中发病率和病死率的占比分别为2.2%和1.8%[1]。由于肾癌的早期症状不明显或无症状，故在确诊时多为晚期或已发生转移。近年来，癌症基因组图谱的研究显著推进了肾癌的分子表征，酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂等靶向药物的出现显著延长了晚期癌症患者的中位生存期，将肾癌的治疗带入靶向治疗时代[2]。美国国立综合癌症网络、中国临床肿瘤学会、欧洲泌尿外科学会等所发布的指南推荐的一线治疗晚期肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRCC）的方案主要有TKI类靶向单药治疗和免疫联合治疗两大类，其中TKI类靶向单药治疗用药包括舒尼替尼、培唑帕尼、卡博替尼等[3—4]。虽然有研究显示，培唑帕尼相对于其他TKI类药物在治疗转移性肾癌时的有效性、安全性和经济性均较好[5—6]，但随着临床的广泛应用，其导致的严重皮肤不良反应、血液及血管类系统异常也逐渐被报道和关注。目前国内尚未见到对该药不良反应的系统性研究。基于此，本文通过挖掘与分析美国FDA药物不良事件报告系统（FDA adverse events reporting system，FARES）数据库中培唑帕尼上市后的药物不良事件（adverse drug events，ADE）信号，以期为该药的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自美国FAERS数据库中2009年第4季度－2022年第2季度共51个季度的ADE报告数据。

1.2 数据提取

通过OpenVigil 2.1数据平台查询美国FAERS数据库，以培唑帕尼的药品名称“pazopanib”（通用名）和“Votrient”（商品名）为检索词进行检索，收集从该药在美国上市即2009年10月至2022年6月的ADE报告数据，得到首要怀疑药物为培唑帕尼的ADE报告数。按照《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（24.0版）中的术语对其ADE报告中的首选术语（preferred term，PT）进行主系统器官分类（system organ class，SOC）。

1.3 数据挖掘

本研究采用比例失衡法中的比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法和报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法对数据进行挖掘[7]，ADE信号定义为能同时被ROR法和PRR法检测到，且目标药物与目标ADE之间存在统计学关联的信号，即目标ADE的发生与目标药物的使用有关，是该药潜在的不良反应。PRR和ROR的数值越大，表明ADE信号越强，目标ADE与目标药物之间的统计学关联越密切[8]。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

本研究共检索出ADE报告10 178 522份，其中以培唑帕尼为首要怀疑药物的ADE报告有16 655份。在所收集的ADE报告中，男女性的比例为1.47∶1，患者中位年龄为63岁；这些数据来自71个国家，主要上报国家是美国；报告病例最多的年份是2015年；该药治疗疾病涉及115种，其中报告数排前10位的是肾癌、软组织肉瘤、恶性肿瘤、肉瘤、甲状腺癌、子宫肿瘤、肺癌、泌尿系统肿瘤、骨肿瘤、卵巢癌。结果见表1。

表1 培唑帕尼ADE报告的基本情况

参数	子参数	报告数/份	构成比/%	参数	子参数	报告数/份	构成比/%	参数	子参数	报告数/份	构成比/%
性别	男	8 687	52.16	上报年份	2009年	18	0.11	疾病类型	肾癌	6 614	39.71
	女	5 916	35.52		2010年	319	1.92		未知	5 870	35.24
	未报告	2 052	12.32		2011年	716	4.30		软组织肉瘤	1 514	9.09
年龄	≤18岁	132	0.79		2012年	806	4.84		恶性肿瘤	469	2.82
	19～44岁	701	4.21		2013年	1 196	7.18		肉瘤	310	1.86
	45～60岁	2 128	12.78		2014年	1 670	10.03		甲状腺癌	224	1.34
	＞60岁	4 273	25.66		2015年	2 402	14.42		子宫肿瘤	185	1.11
	未报告	9 421	56.57		2016年	1 373	8.24		肺癌	159	0.95
上报国家	美国	10 137	60.86		2017年	1 842	11.06		泌尿系统肿瘤	121	0.73
	日本	845	5.07		2018年	2 052	12.32		骨肿瘤	121	0.73
	印度	431	2.59		2019年	1 799	10.80		卵巢癌	103	0.62
	法国	385	2.31		2020年	983	5.90		其他	965	5.79
	德国	316	1.90		2021年	1 056	6.34				
	其他	4 541	27.27		2022年	423	2.54				

2.2 信号频数和强度排前10位的ADE

PRR法和ROR法均检测出328个培唑帕尼相关ADE信号，排除癌症进展、肿瘤转移、手术等与药物无关的108个信号后，共挖掘出ADE信号220个。按ADE报告数（即信号频度）排序，排前10位的ADE信号依次为死亡、腹泻、疲乏、恶心、食欲下降、呕吐、高血压、毛发颜色改变、体重减轻和血压升高（表2）；按PRR值与ROR值信号强度排序，排前10位的ADE信号依次为睫毛变色、毛发颜色改变、疼痛、嗜碱细胞数减少、皮肤色素减退、甲床出血、皮肤褪色、蛋白尿、肿瘤破裂和阴道瘘（表3）。

2.3 ADE信号累及系统器官

本研究中的ADE信号涉及19个SOC。按照ADE信号数排序，排前6位的SOC依次是胃肠系统、各种检查、皮肤及皮下组织类、肝胆系统、肾脏和泌尿系统、神经系统。220个ADE信号按照MedDRA中的PT归类，共得到172个PT信号，其中有88个未在培唑帕尼的药品说明书中提及，新的ADE信号主要分布在胃肠系统、

表2　培唑帕尼信号频度排前10位的ADE信号

排序	ADE信号	例数(占比/%)	SOC	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
1	死亡	3 181(19.10)	全身性疾病	4.10(7 757.95)	4.83(4.65,5.02)
2	腹泻	2 110(12.67)	胃肠系统	5.11(7 089.35)	5.71(5.45,5.97)
3	疲乏	1 427(8.57)	全身性疾病	2.76(1 640.48)	2.92(2.77,3.09)
4	恶心	1 399(8.40)	胃肠系统	2.49(1 279.93)	2.62(2.48,2.77)
5	食欲下降	774(4.65)	代谢及营养类	5.55(2 880.52)	5.77(5.37,6.21)
6	呕吐	729(4.38)	胃肠系统	2.23(501.71)	2.29(2.12,2.46)
7	高血压	715(4.29)	血管类	5.03(2 305.90)	5.21(4.83,5.62)
8	毛发颜色改变	527(3.16)	皮肤及皮下组织类	64.39(29 705.23)	66.46(60.67,72.80)
9	体重减轻	474(2.85)	各种检查	2.68(502.30)	2.73(2.49,3.00)
10	血压升高	468(2.81)	各种检查	4.65(1 334.51)	4.75(4.34,5.21)

表3　培唑帕尼信号强度排前10位的ADE信号

排序	ADE信号	例数(占比/%)	SOC	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
1	睫毛变色	10(0.06)	眼部器官类	70.13(550.68)	70.17(36.46,135.04)
2	毛发颜色改变	527(3.16)	皮肤及皮下组织类	64.39(29 705.23)	66.46(60.67,72.80)
3	疼痛	30(0.18)	全身性疾病	39.20(1 013.63)	39.26(27.14,56.81)
4	嗜碱细胞数减少[a]	4(0.02)	各种检查	32.98(89.26)	32.99(12.06,90.23)
5	皮肤色素减退	25(0.15)	皮肤及皮下组织类	30.69(655.71)	30.74(20.56,45.95)
6	甲床出血[a]	3(0.02)	皮肤及皮下组织类	30.51(55.82)	30.51(9.57,97.30)
7	皮肤褪色	29(0.17)	皮肤及皮下组织类	29.94(745.92)	29.99(20.65,43.55)
8	蛋白尿	15(0.09)	肾脏和泌尿系统	24.8(306.76)	24.82(14.81,41.61)
9	肿瘤破裂[a]	8(0.05)	良性、恶性肿瘤类	22.92(141.15)	22.93(11.32,46.45)
10	阴道瘘[a]	4(0.02)	生殖系统	19.68(51.78)	19.69(7.27,53.29)

a:药品说明书中未被记载的ADE。

各种检查、肾脏和泌尿系统。结果见表4。

将培唑帕尼新的ADE信号按PRR值与ROR值信号强度排序，前10位依次是嗜碱细胞数减少、甲床出血、肿瘤破裂、阴道瘘、舌溃疡、肺坏死、肿瘤出血、细胞坏死、肾病综合征、牙龈炎(表5)。其中嗜碱细胞数减少、甲床出血、肿瘤破裂、阴道瘘在该药总的ADE信号强度排序中也位居前10，但报道例数较少。

3　讨论

3.1　培唑帕尼的作用靶点及适应证

培唑帕尼(早期也译作帕唑帕尼)，是一种多靶点TKI，其作用靶点主要包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR)1、2、3，血小板衍生生长因子(受体)α、β，成纤维细胞生长因子受体1、3，细胞因子受体、白细胞介素2受体诱导的T细胞激酶、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶[9]。2009年10月，美国FDA批准培唑帕尼治疗晚期肾细胞癌。2012年4月，美国FDA批准将培唑帕尼用于已接受过化疗的晚期软组织肉瘤患者的治疗。2017年2月，培唑帕尼于中国获批上市，用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。本研究所收集的ADE报告中，培唑帕尼治疗的疾病类型不只其说明书上的晚期软组织肉瘤和肾细胞癌，还包括其他多种肿瘤，而该药在临床实践中也存在超说明书用药的情况[10]。

3.2　培唑帕尼新的ADR信号

本研究中信号频度排前10位的ADE信号在培唑帕尼的药品说明书中均有记载，说明培唑帕尼在上市后应用中常见ADE的发生情况与其说明书基本一致；在信号强度排前10位的ADE信号中，有嗜碱细胞数减少、甲床

表4　培唑帕尼ADE信号的SOC

SOC	PT	ADE信号/个	新的ADE信号/个
胃肠系统	腹泻、恶心、呕吐、腹痛、口腔炎、胃肠胀气、舌炎[a]、腹水[a]、肠穿孔、黏膜炎、牙龈炎[a]、肠梗阻[a]、舌溃疡[a]、肠瘘、十二指肠溃疡[a]、粪便软[a]、呃逆、胰腺病、痢疾[a]、肛门失禁[a]、大便变色、直肠出血、口腔溃疡、肛痛[a]、胃肠水肿[a]、气腹[a]、腹腔出血[a]、便秘[a]、胃肠壁增厚[a]	29	15
各种检查	体重减轻、血液检查异常[a]、蛋白质总量减少[a]、平均血红蛋白浓度降低[a]、平均红细胞体积增大[a]、血电解质异常[a]、嗜碱细胞数减少[a]、血乳酸脱氢酶异常[a]、血钠异常[a]、酶水平异常[a]、胃pH值降低[a]、淀粉酶升高、丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、谷氨酰转移酶升高、肝酶异常、肝功能检查异常、血胆红素升高、结合胆红素升高、血碱性磷酸酶升高[a]、血尿[a]、血乳酸脱氢酶升高、血氯降低[a]、血压异常、血压升高、血小板减少、血红蛋白升高[a]、红细胞分布宽度升高、心电图异常	29	14
皮肤及皮下组织类	毛发颜色改变、手足综合征、皮肤色素减退、皮肤褪色、水疱、皮肤溃疡、角化过度[a]、色素沉着障碍、皮肤毒性、压疮性溃疡、皮肤萎缩[a]、坏疽性脓皮病[a]、皮肤敏感[a]、皮下气肿[a]、甲床出血[a]	15	6
肝胆系统	肝功能异常、肝损伤、黄疸、肝衰竭、肝毒性、肝炎[a]、高血胆红素、胆道梗阻[a]、肝胆疾病[a]、胆囊病[a]、胆道狭窄[a]、高转氨酶症	12	5
肾脏和泌尿系统	肾损害[a]、蛋白尿、肾病综合征[a]、色素尿[a]、肾积水[a]、尿路出血、膀胱出血[a]、肾梗死[a]、肾出血[a]、单功能肾[a]、肾功能检查异常[a]	11	9
神经系统	味觉障碍、味觉丧失、可逆性后脑综合征、脑水肿[a]、脑挫伤[a]、脊髓受压[a]、感觉过敏、轻瘫[a]、偏瘫[a]、瘫痪[a]、高血压性脑病[a]	11	7
全身性疾病	死亡、疲乏、黏膜炎、愈合受损[a]、多器官功能障碍[a]、伤口[a]、体力下降、伤口裂开[a]、疼痛、积液[a]	10	5
代谢及营养类	食欲下降、脱水、进食障碍、高钙血症[a]、液体摄入减少[a]、低蛋白血症、肿瘤溶解综合征[a]、恶病质[a]、食物不耐受、细胞坏死[a]	10	5
呼吸系统、胸腔和纵隔	鼻出血、咯血、肺部疼痛、呼吸困难、胸腔积液[a]、气胸、咽部溃疡[a]、肺坏死[a]、发音困难	9	3
血管类	高血压、高血压危象、血栓、切口出血、弥散性血管内凝血[a]、坏疽[a]	6	2
免疫系统及感染	免疫反应性降低[a]、伤口感染、粒细胞减少性感染、肺脓肿[a]、肠脓肿[a]、疖[a]	6	4
心脏疾病类	心功能不全、心衰、左心室功能障碍、心包积液[a]、心脏毒性	5	1
眼部器官类	睫毛变色、眼睛颜色改变[a]、视网膜撕裂、飞蚊症[a]	4	2
内分泌系统	甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进[a]、甲状腺疾病、甲状腺检查异常	4	1
血液及淋巴系统	高白细胞血症[a]、红细胞增多、淋巴结病[a]	3	2
肌肉骨骼类	骨损伤[a]、胸部肌肉骨骼疼痛、脊椎疼痛[a]	3	2
良性、恶性肿瘤类	肿瘤破裂[a]、肿瘤出血[a]、恶性胸腔积液[a]	3	3
生殖系统	阴道瘘[a]	1	1
精神类	沮丧[a]	1	1
合计		172	88

a:药品说明书中未被记载的ADE。

表5　培唑帕尼新的ADE信号中强度排前10位的ADE

排序	PT	SOC	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)	例数
1	嗜碱细胞数减少	各种检查	32.98(89.25)	32.99(12.06,90.23)	4
2	甲床出血	皮肤及皮下组织类	30.51(55.82)	30.51(9.57,97.29)	3
3	肿瘤破裂	良性、恶性肿瘤类	22.92(141.15)	22.93(11.32,46.45)	8
4	阴道瘘	生殖系统	19.68(51.78)	19.69(7.27,53.29)	4
5	舌溃疡	胃肠系统	12.45(20.74)	12.45(3.97,39.06)	3
6	肺坏死	呼吸系统、胸腔和纵隔	12.12(20.09)	12.12(3.87,38.02)	3
7	肿瘤出血	良性、恶性肿瘤类	10.22(154.68)	10.23(6.57,15.92)	20
8	细胞坏死	代谢及营养类	9.78(76.94)	9.79(5.39,17.76)	11
9	肾病综合征	肾脏和泌尿系统	9.06(310.19)	9.08(6.76,12.19)	45
10	牙龈炎	胃肠系统	8.47(31.98)	8.48(3.79,18.98)	6

出血、肿瘤破裂、阴道瘘4种ADE在该药的药品说明书中未提及，提示其为新的可疑风险信号，但相关报道例数较少，还需持续关注，尤其是对于肿瘤破裂等较为危险的ADE应重点关注，以免造成严重的后果。

3.3　培唑帕尼引发的胃肠道事件

本研究发现，按SOC统计，培唑帕尼ADR信号在胃肠系统的数量较多。胃肠道事件是TKI常见的ADE之一。有研究指出，针对相关指南推荐的晚期ccRCC一线TKI类治疗药物[11]，其严重胃肠道事件的发生风险排序为：阿昔替尼＞卡博替尼＞舒尼替尼＞培唑帕尼[12]，其中培唑帕尼发生严重胃肠道事件的风险最小。临床医护人员可建议患者通过调整饮食改善轻度胃肠道反应，食用易消化、高蛋白、低纤维食物，避免食用辛辣刺激、油腻等会引起胃肠道不适的食物，并及时补充液体；当患者发生严重胃肠道事件时，可对其对症治疗，同时视情况调整培唑帕尼剂量或停药[13]。有文献报道了1例培唑帕尼致消化道出血的案例[14]，临床医护人员对该患者在早期静脉给予质子泵抑制剂或H_2受体拮抗药以抑制胃酸分泌，再给予矛头蝮蛇血凝酶、酚磺乙胺及氨甲环酸等对症止血治疗。

3.4　培唑帕尼引发的高血压事件

有研究显示，培唑帕尼引起高血压的发生率显著高于对照组[15]，接受培唑帕尼治疗的患者高血压的总发生率约为42%[16]。本研究中发生高血压、恶性高血压和血压升高的患者有1 187例（占7.13%），另有血压异常38例、高血压危象37例、高血压性脑病3例，且高血压是信号频度排前10位的ADE。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）抑制剂引发高血压的病理机制尚有争议，可能是由于VEGF表达于肾上皮细胞，可刺激产生一氧化氮（nitric oxide，NO），而NO是重要的血压调节因子；培唑帕尼等VEGF抑制剂类药物通过作用于VEGFR抑制VEGF的表达，导致NO形成减少，进而导致高血压的发生[17]。Camarda等[18]认为VEGF抑制剂诱导高血压的驱动机制与NO和氧化还原平衡、内皮素信号转导、前列环素的产生以及内皮微粒的作用有关。近期一项研究显示，TKI诱导的高血压与氧化应激和内皮功能障碍、血管扩张因子和血管收缩因子失衡、血管重塑、毛细血管稀薄、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等机制相关[19]。有研究认为，TKI诱发高血压的发生被发现是转移性肾细胞癌患者病情进展的积极预后因素[20]。肥胖或有其他基础疾病（如高血脂）的患者在服用培唑帕尼时，可通过低盐、少油、低脂饮食来控制血压；调整饮食后血压控制仍不佳的患者要及时使用降压药治疗，血管紧张素抑制剂和钙通道阻滞剂是首选降压方案，与提高患者总生存率有关[21]。

3.5　培唑帕尼引发的死亡和毛发颜色改变

本研究还发现，死亡是培唑帕尼信号频度排第1位的ADE。笔者分析认为，使用该药者多为晚期肾癌患者，死亡事件有可能是因为疾病进展引起，而不一定是因为培唑帕尼的使用。毛发颜色改变是培唑帕尼常见的不良反应之一，其色素减退具有可逆性[22]，患者在服药过程中若出现毛发颜色改变应正常服药，不必减量或停药。TKI引起毛发变色可能与抑制人干细胞因子受体有关，因干细胞因子受体在黑色素细胞中起关键作用[22]。

3.6　培唑帕尼的肝毒性

肝毒性是培唑帕尼较为严重的ADE之一，在其药品说明书中被列入黑框警告。培唑帕尼主要通过细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4和CYP1A2途径在肝脏中代谢，患者肝损伤可能与该药毒性代谢产物半胱氨酸加合物和醛衍生物有关[23]。Mingard等[24]研究表明，TKI引起的损伤主要与肝细胞损伤相关，药物可能通过几种机制引起毒性效应，包括糖酵解抑制、耗氧量受损、线粒体功能障碍和肝细胞凋亡诱导。早年有培唑帕尼致肝损伤的病例报道[25]，近年国内也有该药致重度肝损伤的病例报道[26]。鉴于此，在培唑帕尼开始治疗以及治疗过程中，应监测患者肝功能指标，根据患者肝功能调整药物剂量，避免药物相互作用，必要时进行保肝治疗。

3.7　研究局限性

本研究存在一定的局限性：美国FAERS数据库为自发呈报系统，且大部分数据来源于美国，常存在漏报、病例信息不全等数据丢失现象，难以进行完整的分析，可能使本研究结果存在一定的偏倚。同时，比例失衡法研究结果仅具有统计学关联性，而非存在必然的因果关系，并不能非常明确目标药物与目标ADE的因果关联，尚需通过进一步分析病例，并结合药品说明书、文献报道、专家意见等进行进一步的因果评价。但基于药品上市后监测的大数据所确定的ADE信号，本研究对提示临床潜在的用药风险仍具有重要意义。

综上所述，基于美国FAERS数据库，培唑帕尼高频

ADE为死亡、腹泻、疲乏、恶心、食欲下降、呕吐、高血压、毛发颜色改变、体重减轻、血压升高等。临床在使用该药时应重点关注肝毒性、高血压、腹泻等不良事件，加强患者的用药教育，指导患者密切监测血压，正确处理腹泻等胃肠道不良反应，定期检测肝功能，以降低用药风险；同时，对于培唑帕尼新的ADE信号（如嗜碱细胞数减少、甲床出血、肿瘤破裂、阴道瘘等），临床医师和药师应高度关注，以提升用药安全。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 高硕泽，范光锐，杨恩广，等. 转移性肾透明细胞癌分子靶向及新型免疫治疗进展[J]. 医学综述，2020，26(20)：4032-4037.

[3] 陈莉，汪涌，祝广峰，等. 2020年欧洲泌尿协会肾癌诊断和治疗指南概要[J]. 现代泌尿外科杂志，2020，25(10)：927-932，946.

[4] 周莉，盛锡楠. 晚期肾癌的治疗规范：《CSCO肾癌诊疗指南2020》解读[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2020，6(4)：1-6，111[2022-12-20]. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZLZD202004001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.

[5] 刘海娇，吴玉霞，徐伟. 转移性肾癌一线治疗药物舒尼替尼、索拉非尼和培唑帕尼的药物经济学评价文献研究[J]. 中国药房，2020，31(5)：612-616.

[6] 王艳，吴晓玲，门鹏，等. 培唑帕尼治疗晚期/转移性肾细胞癌的有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[J]. 中国新药杂志，2019，28(24)：3030-3034.

[7] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报，2022，43(2)：117-122.

[8] 陈晨，金子妍，胥昕怡，等. 阿昔替尼和依维莫司用于肾癌治疗的安全性比较：基于药物警戒数据库不良事件分析[J]. 肿瘤药学，2021，11(4)：385-393.

[9] MIYAMOTO S, KAKUTANI S, SATO Y, et al. Drug review: pazopanib[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(6): 503-513.

[10] 楼江. 培唑帕尼超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学，2021，38(8)：904-911.

[11] 李长岭，齐隽，陈立军，等. 晚期肾透明细胞癌一线靶向治疗的优化选择中国专家共识：2022[J]. 临床泌尿外科杂志，2022，37(5)：329-337.

[12] 韩俊伟，李元平，程瑶，等. 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂致肿瘤患者发生严重胃肠道事件风险的网状meta分析[J]. 药物不良反应杂志，2022，24(3)：130-138.

[13] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理中国专家共识：2022版[J]. 中华消化外科杂志，2022，21(8)：997-1013.

[14] 高彩云，靳鹏，苏凤云. 培唑帕尼致消化道出血的药学分析与监护[J]. 中国药师，2021，24(12)：2221-2224.

[15] 王芳，杨杰，黄芪. 帕唑帕尼治疗肿瘤疾病所致高血压和肝毒性的Meta分析[J]. 西南国防医药，2018，28(12)：1257-1259.

[16] CHANG H M, OKWUOSA T M, SCARABELLI T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20): 2552-2565.

[17] TINNING A R, BENGTSEN C, JENSEN N V, et al. Pazopanib-induced hypertension in patients with renal cell carcinoma is associated with low urine excretion of NO metabolites[J]. Hypertension, 2018, 71(3): 473-480.

[18] CAMARDA N, TRAVERS R, YANG V K, et al. VEGF receptor inhibitor-induced hypertension: emerging mechanisms and clinical implications[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(4): 463-474.

[19] 夏云龙，刘飞. 抗肿瘤药物相关高血压的研究进展[J]. 临床心血管病杂志，2022，38(8)：609-613.

[20] GADD M, PRANAVAN G, MALIK L. Association between tyrosine-kinase inhibitor induced hypertension and treatment outcomes in metastatic renal cancer[J]. Cancer Rep, 2020, 3(5): e1275.

[21] AGARWAL M, THAREJA N, BENJAMIN M, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension[J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20(8): 65.

[22] 程军，汪龙. 帕唑帕尼致不良反应33例文献分析[J]. 中国新药杂志，2018，27(22)：2717-2720.

[23] STUDENTOVA H, VOLAKOVA J, SPISAROVA M, et al. Severe tyrosine-kinase inhibitor induced liver injury in metastatic renal cell carcinoma patients: two case reports assessed for causality using the updated RUCAM and review of the literature[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 49.

[24] MINGARD C, PAECH F, BOUITBIR J, et al. Mechanisms of toxicity associated with six tyrosine kinase inhibitors in human hepatocyte cell lines[J]. J Appl Toxicol, 2018, 38(3): 418-431.

[25] KAPADIA S, HAPANI S, CHOUEIRI T K, et al. Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients[J]. Acta Oncol, 2013, 52(6): 1202-1212.

[26] 王直滔，何玲芳，楼永海. 1例培唑帕尼片致重度肝损伤的病例分析与药学监护[J]. 药物流行病学杂志，2023，32(1)：116-120.

（收稿日期：2023-01-04　修回日期：2023-07-20）
（编辑：胡晓霖）