基于FAERS数据库的阿昔替尼ADE信号挖掘与分析Δ

夏茹楠[1,2,3*]，应　婷[1,3]，梁　海[2]，戴加惠[1,3]，王亚东[1,3]，解雪峰[1,3#]（1.安徽医科大学药学院，合肥　230031；2.安徽医科大学附属亳州医院药学部，安徽 亳州　236800；3.公共健康社会治理安徽省哲学社会科学重点实验室，合肥　230031）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）23-2896-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.14

摘　要　目的　为临床安全使用阿昔替尼提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库2012年第1季度至2022年第4季度的阿昔替尼药品不良事件（ADE）数据，利用比值失衡测量法中的报告比值比（ROR）法与英国药品和健康产品管理局（MHRA）的综合标准法进行数据挖掘与分析。**结果**　共获得阿昔替尼相关ADE报告13 962份，患者年龄集中于65～85岁（43.25%），性别以男性为主（65.23%），上报国家以美国为主（60.01%），严重ADE结局多为住院或延长住院（31.51%）。共检测到ADE风险信号172个，涉及18个系统和器官分类（SOC），主要为全身性疾病及给药部位各种反应（3 749例次，30.84%）和胃肠系统疾病（2 067例次，17.00%）。发生频次较多的ADE风险信号与该药的药品说明书基本一致，如腹泻、疲劳及高血压；需临床关注的、新的ADE风险信号主要为死亡，免疫介导性肾炎和各种良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）等SOC包含的PT信号。**结论**　对于阿昔替尼发生频次多且其药品说明书已载入的ADE（如高血压、腹泻等），在用药前应充分做好评估，尤其是针对联合使用免疫检查点抑制剂及伴有基础高血压的患者；对于其信号较强、新的ADE（如死亡、疾病进展、肿瘤进展等），在治疗期间应密切关注患者的疾病进展情况，关注可能致死的ADE；对于其罕见的ADE（如免疫介导性肾炎、阴囊溃疡、非感染性脑炎等），应进一步加强临床验证。

关键词　阿昔替尼；药品不良事件；信号挖掘；比值失衡测量法；美国FDA不良事件报告系统数据库

ADE signal mining and analysis of axitinib based on FAERS database

XIA Runan[1,2,3], YING Ting[1,3], LIANG Hai[2], DAI Jiahui[1,3], WANG Yadong[1,3], XIE Xuefeng[1,3]（1. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230031, China; 2. Dept. of Pharmacy, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Bozhou 236800, China; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Philosophy and Social Sciences for Public Health and Social Governance, Hefei 230031, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide references for the clinical safe use of axitinib. **METHODS** Adverse drug event (ADE) data for axitinib were collected from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2012 to the fourth quarter of 2022. The data were mined and analyzed by utilizing the ratio-of-reporting-ratio (ROR) method and comprehensive standard method of the United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) of proportional imbalance measurement. **RESULTS** A total of 13 962 reports of axitinib-related ADEs were obtained, with patients' age concentrated in 65-85 years (43.25%), gender predominantly male (65.23%), country of reporting predominantly US (60.01%), and serious ADE outcomes mostly hospitalization or prolonged hospitalization (31.51%). A total of 172 ADE risk signals were detected, involving 18 system and organ classifications (SOC), mainly systemic diseases and various reactions at the site of administration (3 749 cases, 30.84%) and gastrointestinal system diseases (2 067 cases, 17.00%). ADE risk signals that occurred more frequently were generally consistent with the drug instruction, such as diarrhea, fatigue, and hypertension; new ADE risk signals requiring clinical attention were death, immune-mediated nephritis, and PT signals contained in the SOC of various benign, malignant, and tumors of undetermined nature (including cysts and polyps). **CONCLUSIONS** For ADEs that occur frequently with axitinib and are already contained in the drug instruction (e.g. hypertension, diarrhea), they should be adequately evaluated before administration, especially for patients with combined use of immune checkpoint inhibitors and patients with underlying hypertension; for ADEs with stronger signals and newer ADEs (e.g. death, disease progression, tumor progression), the patient's disease progression should be closely monitored during the treatment period for potentially fatal ADEs; for its rare ADEs (e.g.

Δ **基金项目**　安徽省重点研究与开发计划项目（No.2022e07020066）；安徽省高校协同创新项目（No.GXXT-2021-068）；安徽医科大学科研平台基地建设提升计划项目（No.2022xkjT045）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：xiarunan312@163.com

\# **通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：xuefengxie@ahmu.edu.cn

immune-mediated nephritis, scrotal ulcer, non-infectious encephalitis), clinical validation should be further strengthened.
KEYWORDS axitinib; adverse drug event; data mining; proportional imbalance measurement; US FDA Adverse Event Reporting System database

阿昔替尼(axitinib)是一种酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),属于第二代血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors,VEGFR)抑制剂,可抑制VEGFR1、2、3[1]。2012年1月,阿昔替尼在美国获批,首次在全球上市,用于治疗之前接受过1次全身治疗失败的晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)患者。临床研究表明,相较于舒尼替尼,阿昔替尼联合帕博利珠单抗或阿维单抗治疗可增加RCC晚期患者的临床获益[2]。2020年,美国FDA批准阿昔替尼联合帕博利珠单抗或阿维单抗作为RCC的一线治疗方案[3-4]。我国2017年版《国家医保药品目录》批准阿昔替尼用于既往接受过1种TKI或细胞因子治疗失败的晚期RCC成人患者;《肾癌诊疗指南2020》推荐其用于转移性肾癌接受TKI治疗失败后的二线治疗[5]。目前各国针对阿昔替尼正积极开展单一或联合化疗药物用于晚期和转移性胰腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤等的临床试验,以进一步扩大其适应证。阿昔替尼在癌症治疗方面具有广阔的应用前景,其安全性值得被关注。

阿昔替尼说明书中现有的安全性数据基本来源于临床研究,但由于临床研究涉及的患者有严格的纳入标准,且用药疗程和观察时间较短,难以发现一些迟发、严重或罕见的药品不良事件(adverse drug event,ADE),导致其ADE报告数据有限。基于此,本研究通过对美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)数据库中阿昔替尼上市后的ADE数据进行挖掘和分析,以期为该药的临床安全使用提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

以阿昔替尼的英文通用名“axitinib”和商品名“INLYTA”为检索词在美国FAERS数据库中检索,收集阿昔替尼2012年第1季度至2022年第4季度的ADE报告。根据国际人用药品注册技术协调会发布的《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*,MedDRA)(24.0版)ADE术语集中的首选术语(preferred term,PT)和系统器官分类(system organ class,SOC)对ADE报告进行描述和分类。选择以阿昔替尼为首要怀疑药物的ADE报告,删除重复和以产品储存错误等作为ADE风险信号的报告,以减少偏倚。

1.2 数据挖掘

比值失衡测量法是目前常用于ADE信号挖掘的技术方法,其中又以报告比值比(reporting odds ratio,ROR)法和比例报告比值比(proportional reporting ratio,PRR)法最为常用。但PRR法较为敏感,易产生假阳性信号。英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency,MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA法”)在PRR法基础上综合了多个指标,结果更为可信,因此本研究采用ROR法和MHRA法对阿昔替尼的ADE信号进行挖掘,计算所得值越大说明目标ADE与目标药物之间的关联性越强。ROR法和MHRA法均基于四格表法,其阳性信号的判定标准为:ROR法——病例报告数≥3,ROR的95%置信区间(confidence interval,CI)下限>1;MHRA法——病例报告数≥3,PRR>2,χ^2≥4[6]。

2 结果

2.1 阿昔替尼ADE报告的基本情况

以2012年第1季度至2022年第4季度为检索时限,共检索到阿昔替尼相关的ADE报告13 962份,ADE报告数随年份呈波动上升趋势(图1)。除去性别未知者,阿昔替尼ADE报告涉及的患者以男性为主(65.23%);除去年龄未知者,ADE报告涉及患者的年龄多集中于65~85岁(43.25%);主要上报国家为美国(60.01%),其次为日本(9.91%),结果见表1。另外,ADE结局为“严重”的报告共有11306份(80.98%),以住院或延长住院为主(3 562份,31.51%),随后为死亡(3 062份,27.08%)、威胁生命(309份,2.73%)和残疾(107份,0.95%)。

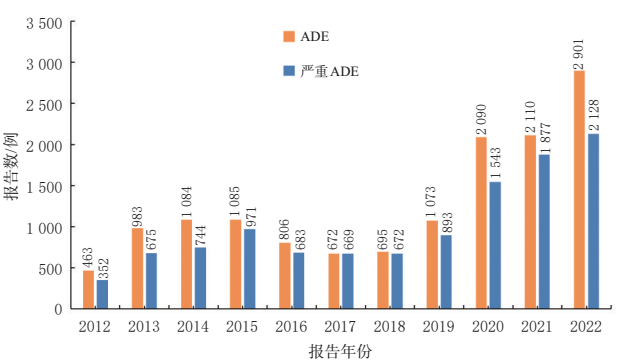


图1 阿昔替尼ADE报告的年度分布

2.2 阿昔替尼ADE累及的SOC分布

经ROR法和MHRA法双重筛选,共挖掘到以阿昔替尼单抗为首要怀疑药物的ADE风险信号172个,涉及18个SOC,其中以胃肠系统疾病所包含的信号数最多(26个,15.12%)。ADE信号累计报告12 158例次,累计报告例次最多的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应(3 749例次,30.84%),随后依次为胃肠系统疾病(2 067例次,17.00%)和良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉)(1 521例次,12.51%)。结果见表2。

表1　阿昔替尼ADE报告的基本信息

项目	分类	报告数/例	占比/%
性别	女性	3 715	26.61
	男性	9 107	65.23
	未知	1 140	8.17
年龄	<18岁	19	0.14
	18~64岁	5 174	37.06
	65~85岁	6 038	43.25
	>85岁	174	1.25
	未知	2 557	18.31
报告国家(前5位)	美国	8 378	60.01
	日本	1 383	9.91
	阿根廷	550	3.94
	加拿大	414	2.97
	法国	385	2.76

表2　阿昔替尼ADE信号的SOC分布

SOC	报告数/例次	信号数/个
全身性疾病及给药部位各种反应	3 749	10
胃肠系统疾病	2 067	26
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉)	1 521	16
血管类疾病	950	7
呼吸系统、胸及纵隔疾病	685	11
代谢及营养类疾病	673	6
各类检查	578	20
皮肤及皮下组织类疾病	420	11
各类神经系统疾病	273	13
肾脏及泌尿系统疾病	221	10
各类损伤、中度及手术并发症	218	4
内分泌系统疾病	192	8
肝胆系统疾病	185	8
外科及医学操作	159	6
生殖系统及乳腺疾病	127	2
感染及侵袭类疾病	92	8
心脏器官疾病	26	3
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	22	3

2.3　阿昔替尼ADE报告例次及信号强度排前20位的风险信号

阿昔替尼ADE报告例次排前20位的风险信号见表3。由表3可见，阿昔替尼相关ADE以死亡、腹泻、疲劳、疾病进展、肿瘤进展、高血压为主，其中死亡、疾病进展及肿瘤进展等未被该药的药品说明书收录。

信号强度排前20位的阿昔替尼风险信号见表4。由表4可见，信号强度较强的阿昔替尼ADE分别为泌尿系统恶性肿瘤、转移性肾细胞癌、肾癌转移、免疫介导性肾炎及肾细胞癌等；信号强度排前20位的ADE大部分未被其药品说明书收录。

3　讨论

3.1　阿昔替尼相关ADE报告的基本特征

从报告的年度分布来看，阿昔替尼相关ADE报告数呈波动上升趋势，其中2020至2022年的ADE报告数量明显增加，这可能与2020年美国FDA批准阿昔替尼联合帕博利珠单抗或阿维单抗用于晚期RCC的一线治疗有关[7]。患者年龄多集中于≥65岁，且以男性为主，这可能与该药主要适应证(RCC)的人群特征有关——流行病学研究显示，RCC的发病率呈逐年上升趋势，且患者以男性为主(男女比例3∶2)，平均诊断年龄为64岁[8]，与本研究ADE报告中患者的基本特征相符。老年人不仅是肿瘤的高发人群，而且随着年龄的增长，其组织/器官对药物的耐受性也会下降[9]，故而易发生ADE。阿昔替尼相关ADE报告的上报国家以美国为主，亚裔病例较少，这可能与美国FAERS数据库由美国FDA设立及该药较早在美国上市有关。

表3　阿昔替尼ADE报告例次排前20位的风险信号

PT	报告数/例次	PRR	χ^2	ROR(95%CI下限)
死亡[a]	1 583	3.75	3 338.74	4.34(4.11)
腹泻	1 096	4.86	3 424.72	5.39(5.06)
疲劳	903	3.19	1 397.71	3.44(3.21)
疾病进展[a]	804	17.11	12 063.78	18.68(17.37)
肿瘤进展[a]	682	45.67	28 675.31	49.31(45.55)
高血压	521	6.73	2 542.56	7.08(6.48)
发音困难	440	22.25	8 759.60	23.33(21.18)
食欲下降	417	5.45	1 515.66	5.66(5.13)
血压升高	346	6.27	1 529.67	6.48(5.82)
体重下降	293	3.02	398.23	3.09(2.75)
虚弱	280	2.08	158.87	2.12(1.88)
癌症[a]	268	7.56	1 514.39	7.76(6.87)
口腔炎	240	11.97	2 383.39	12.27(10.79)
便秘	199	2.74	219.06	2.78(2.41)
产品剂量遗漏问题[a]	168	2.36	130.41	2.38(2.04)
HFS	156	16.61	2 243.48	16.89(14.40)
脱水	152	3.34	247.39	3.38(2.88)
肾细胞癌[a]	147	69.63	9 317.17	70.76(59.83)
恶性肿瘤[a]	145	4.19	349.20	4.24(3.60)
水疱[a]	124	6.57	578.13	6.65(5.57)

a：药品说明书未载入的ADE；HFS：手足综合征(hand-foot syndrome)。

表4　阿昔替尼信号强度排前20位的风险信号

PT	报告数/例次	PRR	χ^2	ROR(95%CI下限)
泌尿系统恶性肿瘤[a]	11	199.20	1 685.73	199.44(105.16)
转移性肾细胞癌[a,b]	121	164.21	17 051.48	166.43(137.42)
肾癌转移[a,c]	23	71.09	1 432.13	71.26(46.75)
免疫介导性肾炎[a]	3	70.96	134.58	70.98(22.12)
肾细胞癌[a]	147	69.63	9 317.17	70.76(59.83)
肾盂恶性肿瘤[a]	3	56.08	106.69	56.10(17.61)
肿瘤进展[a]	682	45.67	28 675.31	49.31(45.55)
手足口病[a]	5	24.98	90.40	24.99(10.30)
肾透明细胞癌[a]	5	23.95	86.39	23.96(9.88)
癥痕疼痛[a]	3	23.34	42.87	23.34(7.44)
发音困难	440	22.25	8 759.60	23.33(21.18)
自发性肺气肿[a]	5	21.62	77.35	21.64(8.93)
癌症疼痛[a]	16	21.56	288.17	21.60(13.17)
第二原发性恶性肿瘤[a]	64	19.57	1 091.31	19.70(15.38)
肾切除术[a]	11	18.48	162.19	18.50(10.19)
非感染性脑炎[a]	3	18.11	32.38	18.12(5.79)
甲状腺激素增加[a]	5	17.67	61.88	17.68(7.31)
疾病进展[a]	804	17.11	12 063.78	18.68(17.37)
HFS	156	16.61	2 243.48	16.89(14.40)
失音[a]	78	16.51	1 105.78	16.64(13.30)

a：药品说明书未载入的ADE；b：PT名称为metastatic renal cell carcinoma；c：PT名称为renal cancer metastatic。

3.2 阿昔替尼ADE累及SOC及说明书已载入的ADE

本次挖掘阿昔替尼的ADE风险信号共涉及18个SOC。其中，分类为胃肠系统疾病的SOC所包含的PT数最多，如腹泻和便秘；累计报告例次最多的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应，如疲劳和虚弱。本研究结果说明阿昔替尼导致的ADE可累及全身多个系统，这提示临床在使用阿昔替尼时应全面监测患者ADE的发生情况，并及时实施干预措施。发生频次较多的腹泻、疲劳和高血压等ADE风险信号与该药的药品说明书基本一致，说明本研究结果较为可信。腹泻是阿昔替尼较为常见的不良反应，虽不易导致致命性后果，但可能会导致治疗延迟或中断。此外，阿昔替尼联用帕博利珠单抗或阿维单抗等免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）会增加腹泻的原因可能与ICIs易导致免疫相关性肠炎有关[10-11]。因此，当RCC患者在使用含阿昔替尼的治疗方案过程中出现血便、脱水、发热或水样腹泻时，在排除细菌或病毒性感染后，应首先怀疑阿昔替尼相关腹泻并立即进行病情评估和对症治疗——若联合了ICIs类药物，可检测患者粪便中的钙防卫蛋白和乳铁蛋白以确诊，并使用类固醇进行治疗[12]。阿昔替尼另一个值得关注的常见ADE风险信号是高血压，其诱导机制尚不清楚，可能与阿昔替尼阻断VEGFR后引起一氧化氮和前列环素的合成减少，进而导致血管平滑肌收缩有关[13]。因此，高血压患者在使用阿昔替尼治疗前应进行血压控制，特别是伴有基础血压较高的老年患者。因治疗而出现高血压的患者应接受标准的高血压治疗方案；若其血压升高到临界水平，建议减少阿昔替尼剂量或停止治疗并充分评估用药风险，权衡治疗利弊。

3.3 新的ADE风险信号

本研究发现多个阿昔替尼的药品说明书未载入的ADE风险信号，如死亡、肿瘤进展、免疫介导性肾炎、水疱、手足口病、失音及非感染性脑炎等。死亡是本研究中发生频次最高的新的ADE风险信号，推测可能与RCC较高的死亡率有关。大约1/3的RCC在诊断时已出现转移，而20%～50%的RCC在手术后则会进展为转移性癌症[8,14]。另外，根据阿昔替尼说明书，其导致的动脉和静脉的血栓栓塞、胃肠道穿孔、瘘管、出血及心力衰竭等ADE也可能会导致患者死亡[7]。因此，死亡这一ADE风险信号不仅和RCC有关，还与阿昔替尼本身有关。这提示临床药师在患者使用阿昔替尼期间应加强药学监护，重点关注可能致死的ADE。

免疫介导性肾炎和手足口病虽发生频次较少，但其信号较强，是本研究重点关注的ADE。关于阿昔替尼致免疫介导性肾炎的研究极少，发生原因未知，推测可能与阿昔替尼的作用机制有关。阿昔替尼的作用靶点VEGFR在肾小球、肾小管和肾血管中表达[15]，可引起肾小囊脏层上皮细胞损伤，因此该药可能导致肾脏方面的ADE，除免疫介导性肾炎外，还包括蛋白尿、肾病综合征及肾上腺功能不全等。临床在使用该药的过程中应加强对患者肌酐、尿素氮等肾功能指标的监测。手足口病的临床症状主要表现为手、脚和口腔皮疹或溃疡，与阿昔替尼代表性ADE之一的HFS的症状相似，存在误报可能。手足口病是由肠道病毒引起的传染病症状，表现为手、脚和口腔水疱，有时伴随发热等，而HFS则是药物治疗相关的不良反应，因此在治疗时应对二者进行区分。HFS的发生机制可能是阿昔替尼在抗VEGFR的过程中中断了对成纤维细胞和内皮细胞的修复，从而导致皮肤血管病变[16]。HFS会限制患者的行为活动，影响其生活质量，严重时可导致治疗中断。因此，临床医师应重视HFS，积极对患者进行宣传教育，减少患者恐慌，并根据HFS的严重程度及时进行相应的治疗；护理人员应加强对患者手掌及脚底易产生摩擦区域的保湿和防护。虽然阴囊溃疡是本研究未发现的ADE，但Stefaniak等[17]报道了1例转移性肾细胞癌患者在服用阿昔替尼时阴囊出现多处溃疡，且表现出停药愈合、重用复现的特点，考虑可能与HFS有关。另外，本研究还发现，非感染性脑炎、瘢痕疼痛、甲状腺激素增加、失音及自发性肺气肿等ADE风险信号都较强，提示上述ADE与阿昔替尼有较强关联性。但由于上述ADE发生频次较少，相关文献报道罕见，其发生率及发生机制未明，有待进一步研究。

本研究结果显示，分类为良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）的SOC所包含的PT信号较多、较强，如疾病进展、肿瘤进展、泌尿系统恶性肿瘤、转移性肾癌及肾盂恶性肿瘤等。由于RCC本身易复发，因此该类SOC成为阿昔替尼较常累及的器官系统[14]。PT为疾病进展和肿瘤进展的ADE风险信号发生频次较多，也从侧面说明RCC的控制难度较高。另外，FAERS数据库属于自发呈报系统，任何人都可以进行上报，其中不乏患者家属等非专业人员，因此可能会将疾病诊断作为ADE上报。但也不排除良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）与阿昔替尼有关，这需临床进一步证实。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性：（1）纳入的病例多为欧美人群，亚洲人群较少，存在一定的种族偏倚；（2）结果可能存在假阳性的情况，因为ROR法和MHRA法的计算是基于报告数量，药物与ADE之间无必然的生物学关联；（3）ADE报告的上报人群含有非专业人员，其报告内容不一定准确且可能存在少报、漏报的情况；（4）限定检索词为“阿昔替尼”，但实际上，阿昔替尼联合其他药物治疗的病例数也包含在内，无法准确计算阿昔替尼单药ADE的发生率。

4 结语

本研究对美国FAERS数据库2012年第1季度至2022年第4季度阿昔替尼的ADE报告进行分析，发现利用ROR法和MHRA法进行ADE风险信号的挖掘切实

可行。研究结果表明，某些发生频次多的ADE风险信号，如腹泻、疲劳、高血压等与阿昔替尼说明书基本一致，因此在使用该药前应对患者进行充分评估，尤其是联合使用ICIs的患者及伴有基础血压高的患者，应警惕ADE的发生对治疗的影响。另外，本研究还发现多个阿昔替尼说明书未载明的ADE风险信号，如死亡、疾病进展、肿瘤进展、泌尿系统恶性肿瘤、免疫介导性肾炎、水疱、失音及非感染性脑炎等，这在一定程度上补充了阿昔替尼上市后的安全性数据。同时需要注意的是，阿昔替尼存在一些发生频次少或罕见的ADE风险信号，如阴囊溃疡、非感染性脑炎、免疫介导性肾炎、甲状腺激素增加等，临床医师和药师可以通过应用循证药学证据或开展真实世界研究来验证ADE的因果关系，以获得充分证据来评估阿昔替尼新的ADE，为临床决策提供参考。

参考文献

[1] RINI B I, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 378(9807): 1931-1939.

[2] POWLES T, PLIMACK E R, SOULIÈRES D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1563-1573.

[3] CHAU V, BILUSIC M. Pembrolizumab in combination with axitinib as first-line treatment for patients with renal cell carcinoma (RCC): evidence to date[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 7321-7330.

[4] KUDO M, MOTOMURA K, WADA Y, et al. Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from the phase 1b VEGF liver 100 trial[J]. Liver Cancer, 2021, 10(3): 249-259.

[5] 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[2023-03-19]. http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/ReadIndex?id=7103100324&info=0dMbeW%2fxaJue%2bKQNsJPdm7o5VOr0FIJDEXdXmQDmU4CtmTfcF55EPQ%3d%3d. DOI：10.12151/JMCM.2020.04-01.
ZHOU L, SHENG X N. Treatment of advanced renal cell carcinoma: an interpretation of *2020 guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): kidney cancer*[J/OL]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2020, 6(4): 1-6, 111[2023-03-19]. http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/ReadIndex?id=7103100324&info=0dMbeW%2fxaJue%2bKQNsJPdm7o5VOr0FIJDEXdXmQDmU4CtmTfcF55EPQ%3d%3d. DOI：10.12151/JMCM.2020.04-01.

[6] 狄潘潘，胡云飞，孟祥松，等. 阿替利珠单抗的不良事件风险信号挖掘[J]. 中国药房，2022，33(24)：3025-3028，3033.
DI P P, HU Y F, MENG X S, et al. Excavation for adverse events signals of atezolizumab[J]. China Pharm, 2022, 33(24): 3025-3028, 3033.

[7] FDA. INLYTA (axitinib) tablets, for oral administration [EB/OL]. (2022-06-04)[2023-03-19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202324s011lbl.pdf.

[8] PADALA S A, BARSOUK A, THANDRA K C, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. World J Oncol, 2020, 11(3): 79-87.

[9] WILDIERS H, DE GLAS N A. Anticancer drugs are not well tolerated in all older patients with cancer[J]. Lancet Healthy Longev, 2020, 1(1): e43-e47.

[10] 李长龙，舒家华，李国兴，等. 4个进口PD-1/PD-L1抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国药房，2022，33(7)：873-878.
LI C L, SHU J H, LI G X, et al. Excavation and evaluation of adverse reaction signals of 4 kinds of imported PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. China Pharm, 2022, 33(7): 873-878.

[11] HARYAL A, TOWNSEND M J, BASKARAN V, et al. Immune checkpoint inhibitor gastritis is often associated with concomitant enterocolitis, which impacts the clinical course[J]. Cancer, 2023, 129(3): 367-375.

[12] COLLINS M, SOULARUE E, MARTHEY L, et al. Management of patients with immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: a systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(6): 1393-1403.e1.

[13] MØLLER N B, BUDOLFSEN C, GRIMM D, et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4712.

[14] ATTALLA K, WENG S, VOSS M H, et al. Epidemiology, risk assessment, and biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma[J]. Urol Clin North Am, 2020, 47(3): 293-303.

[15] CELLIER M, BOURNEAU-MARTIN D, ABBARA C, et al. Renal safety profile of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in a real-life setting: a study based on vigibase®, the WHO pharmacovigilance database[J]. Cancers, 2023, 15(7): 2041.

[16] DING F X, LIU B, WANG Y P. Risk of hand-foot skin reaction associated with vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 57 randomized controlled trials involving 24 956 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(3): 788-796.

[17] STEFANIAK A A, WÓJCIK E, MATUSIAK Ł, et al. Axitinib-induced scrotal ulcers: a novel cutaneous adverse event[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(1): e77-e78.

（收稿日期：2023-04-05　修回日期：2023-10-08）
（编辑：胡晓霖）