中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0105－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.024

基于 FAERS 的培唑帕尼不良事件信号挖掘*

游宏勇，李卫平，王　强△

（中国人民解放军陆军军医大学附属第二医院，重庆　400037）

摘要：目的　为临床合理使用培唑帕尼提供参考。**方法**　通过美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)获取 2009 年 1 月 1 日至 2023 年 4 月 30 日以培唑帕尼为首要怀疑药物的 ADE 报告，利用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信递进神经网络(BCPNN)法对 ADE 信号进行挖掘。**结果**　共得到 ADE 报告 24 141 份，检测到 ADE 信号 273 个，共涉及 21 个系统器官分类(SOC)，其中各类检查(62 个，22.71%)、胃肠系统疾病(41 个，15.02%)、肝胆系统疾病(17 个，6.23%)等涉及信号数较多。首选语(PT)报告例数排前 3 的分别为腹泻(4 065 例)、食欲减退(1 648 例)、高血压(1 395 例)；ADE 信号强度排前 3 的为肛门直肠溃疡、毛发颜色改变、睫毛脱色。**结论**　培唑帕尼 ADE 信号挖掘结果与其药品说明书记载基本一致。对于培唑帕尼药品说明书中未提及的部分 ADE，如肿块(多部位)、黄视症等，目前虽尚无研究证实与使用该药有直接关联，但临床使用时也需留意。

关键词：培唑帕尼；药品不良事件；美国食品和药物管理局不良事件报告系统；信号挖掘；报告比值比法；贝叶斯置信递进神经网络法

Signal Mining of Adverse Drug Events of Pazopanib Based on FAERS

YOU Hongyong, LI Weiping, WANG Qiang

(The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China　400037)

Abstract: Objective　To provide a reference for the rational use of pazopanib in clinical practice. **Methods**　The adverse drug event (ADE) reports with pazopanib as the primary suspicious drug in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 1, 2009 to April 30, 2023 were obtained, the ADE signals were mined by the reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods. **Results**　A total of 24 141 ADE reports were obtained, and 273 ADE signals were detected, involving 21 system organ classifications (SOCs), in which various examinations (22.71%), gastrointestinal

*基金项目：重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2020〕68 号]。

第一作者：游宏勇，男，大学本科，药师，研究方向为医院药学，(电子信箱)563377403@qq.com。

△通信作者：王强，男，博士，副主任药师，研究方向为医院药事管理，(电子信箱)wangqiangnavy@.163.com。

antibiotic susceptibility effective? A multicenter, open－label, randomized trial[J]. Front Med, 2020, 14(1): 43－50.

[21] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745－756.

[22] HAN S, DENG Z, CHEUNG K, et al. Vonoprazan－based triple and dual therapy versus bismuth－based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a three－arm, randomised clinical trial protocol [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 231.

[23] LIOU JM, FANG YJ, CHEN CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14－day triple therapy in the first－line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open－label, randomised trial[J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2355－2365.

[24] HUH KY, CHUNG H, KIM YK, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth－containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(1): 138－144.

[25] KANG SJ, PARK B, SHIN CM. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta－Analysis by Region and *H. pylori* Prevalence[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1324.

[26] JIN X, LI YM. Systematic review and meta－analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia [J]. Helicobacter, 2007, 12(5): 541－546.

[27] FORD AC, TSIPOTIS E, YUAN Y, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta－analysis[J]. Gut, 2022. Doi: 10.1136/gutjnl－2021－326583.

[28] ESTERITA T, DEWI S, SURYATENGGARA FG, et al. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(2): 259－266.

[29] AL QURAAN AM, BERIWAL N, SANGAY P, et al. The Psychotic Impact of Helicobacter pylori Gastritis and Functional Dyspepsia on Depression: A Systematic Review[J]. Cureus, 2019, 11(10): e5956.

[30] EBIK B, ASLAN N, EKIN N, et al. Oxidative stress and the importance of H. pylori eradication in patients with functional dyspepsia[J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(6): 434－440.

（收稿日期：2023－07－31；修回日期：2023－11－20）

disorders (15.02%) and hepatobiliary disorders (6.23%) involving more signals, with 62, 41, 17 signals respectively. The top three preferred terms (PTs) in terms of reported cases were diarrhea (4 065 cases), anorexia (1 648 cases) and hypertension (1 395 cases). The top three ADEs in terms of signal intensity were anorectal ulcers, hair color changes and eyelash discoloration. **Conclusion** The results of pazopanib - related ADE signal mining are basically consistent with those recorded in the drug instructions. For some ADEs such as lumps (multiple parts) and xanthopsia that are not mentioned in the drug instructions of pazopanib, although there is currently no research to confirm their direct association with the use of the drug, attention should also be paid in clinical use.

Key words: pazopanib; adverse drug event; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining; reporting odds ratio; Bayesian confidence propagation neural network

自2005年索拉非尼成为首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于肾癌抗血管生成治疗的多靶点、多激酶抑制剂后,肾细胞癌治疗开始进入靶向时代,其后舒尼替尼、培唑帕尼等药物也相继上市。其中培唑帕尼为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其靶点包括表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等。2009年,FDA批准其用于肾癌治疗;原国家食品药品监督管理总局2017年批准其用于晚期肾细胞癌的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌[1]。培唑帕尼于2018年纳入国家医保目录(乙类药品),药物可及性大幅提高,但随着临床使用的增多,其严重的肝损伤、心功能不全等严重药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)报道也开始多见[2-3]。目前对于培唑帕尼ADE仅有病例报道及系统评价,缺乏真实世界的大数据研究分析。在此,拟通过对美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中培唑帕尼的ADE信号进行挖掘与分析,为其临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据检索与清洗

提取FAERS中2009年1月1日至2023年4月30日以"pazopanib"(化学名)或"votrient"(商品名)为首要怀疑药物的ADE报告,导入SAS 9.4软件。采用监管医学活动词典(MedDRA26.0)中的首选语(PT)对检索到的ADE进行编码,去除产品问题等与ADE明显无关的信号后,按系统器官分类(SOC)标准进行归类与统计。

1.2 数据分析

采用比例失衡法(四格表见表1)中的报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信递进神经网络(BCPNN)法对ADE信号进行挖掘。ROR法计算简单、灵敏度较高,但特异度较差;而BCPNN法特异度高,信号稳定,但计算较复杂[4]。本研究中纳入同时满足2种算法的信号,可尽量降低使用单一计算方法带来的结果偏倚,减少假阳性信号的产生[5]。2种算法的信号生成条件见表2。采用Excel 2019软件进行统计与分析。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	目标ADE报告数	其他ADE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 2种算法的计算公式及信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of the two algorithms

信号算法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR=\frac{ad}{bc}$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geqslant 3$ 且 ROR 95%CI下限>1
BCPNN法	$IC=\log_2\frac{P(x,y)}{P(x)P(y)}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC\ 95\%CI=e^{\ln(IC)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geqslant 3$ 且 IC 95%CI下限>0

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

共检索到ADE报告86 430份,筛选获得满足ADE信号生成条件的报告24 141份,上报国家主要为美国,我国的报告例数相对较少,详见表3。报告年份主要集中在2015年,详见图1。

表3 培唑帕尼ADE报告基本信息(n = 24 141)

Tab. 3 Basic information of pazopanib - related ADE reports (n = 24 141)

项目	类别	报告例数	构成比(%)	项目	类别	报告例数	构成比(%)
性别	男	13 553	56.14	上报国家	美国	10 369	42.95
	女	8 745	36.22		日本	2 270	9.40
	不明或缺失	1 843	7.63		德国	1 255	5.20
年龄	<18岁	138	0.57		法国	1 079	4.47
	18~65岁	7 264	30.09		中国	457	1.89
	>65岁	7 047	29.19		其他	8 711	36.08
	不明或缺失	9 692	40.15				

2.2 主要ADE信号

筛选得ADE信号274个,其中报告数排前3的分别为腹泻、食欲减退、高血压,其主要(PT报告数排前30)ADE详见表4(其中ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天门冬氨酸氨基转移酶,GGT为γ-谷氨酰转移酶,

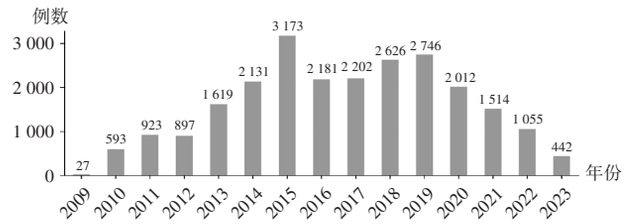


图 1　2009 年至 2023 年 ADE 报告分布

Fig. 1　Distribution of ADE reports from 2009 to 2023

ALP 为血碱性磷酸酶，TSH 为血促甲状腺激素，甲减为甲状腺功能减退症）。ROR 法信号强度（以 *ROR* 95%*CI* 下限值统计）排前 30 的 ADE 信号见表 5（其中，BASO 为嗜碱性粒细胞；EOS% 为嗜酸性粒细胞百分比；TCM 为心动过速诱发的心肌病，即心动过速性心肌病），其中排前 3 的分别为肛门直肠溃疡、毛发颜色改变及睫毛脱色。

表 4　培唑帕尼主要 ADE 报告

Tab. 4　Major ADE reports of pazopanib

PT	报告例数	*ROR* 的 95%*CI* 下限	*IC* 的 95%*CI* 下限	PT	报告例数	*ROR* 的 95%*CI* 下限	*IC* 的 95%*CI* 下限
腹泻	4 065	4.60	2.19	味觉丧失	266	6.95	2.95
食欲减退	1 648	4.90	2.33	黄疸	251	5.21	2.55
高血压	1 395	4.14	2.10	皮肤变色	232	3.11	1.82
毛发颜色改变	984	41.78	5.38	肝脏疾病	223	2.87	1.70
血压升高	870	3.34	1.82	蛋白尿	214	6.95	2.97
疾病进展	791	5.16	2.45	肝功能异常	197	3.61	2.04
味觉倒错	594	5.20	2.48	肝脏毒性	193	5.57	2.67
ALT 升高	442	4.10	2.16	气胸	186	6.71	2.94
肝酶升高	403	3.87	2.08	GGT 升高	173	3.96	2.19
口腔黏膜炎	363	3.71	2.03	ALP 升高	161	3.28	1.93
AST 升高	361	3.84	2.08	口腔疼痛	140	3.36	1.98
掌跖红肿综合征	355	9.36	3.35	黏膜炎症	137	3.05	1.84
肝功能异常	316	4.92	2.45	转氨酶升高	122	3.15	1.91
血胆红素升高	313	6.55	2.86	进食障碍	115	2.79	1.74
甲减	283	5.17	2.53	TSH 升高	112	7.15	3.09

2.3　ADE 信号涉及 SOC

273 个 ADE 信号共涉及 21 个 SOC，详见表 6（其中 PRES 为可逆性后部脑病综合征，DIC 为弥散性血管内凝血，甲亢为甲状腺功能亢进症；*为尚未见于药品说明书的 ADE）。其中，信号数排前 3 的分别为各类检查（22.71%）、胃肠系统疾病（15.02%）、肝胆系统疾病（6.23%）。

3　讨论

3.1　ADE 信号分析

腹泻 ADE 报告例数排第一。有研究显示，使用培唑帕尼过程中腹泻的发生率可达 51.7%[6]。导致腹泻的具体原因目前尚未充分阐明，有临床前研究表明其可能是由于药物导致肠道内离子转运系统失调，从而使氯离子分泌增加导致分泌性腹泻[7]。该药品说明书中指出，用药后出现的腹泻主要为轻度和中度，医务人员在用药前可做好相关患者教育，指导其合理安排饮食，如选择低脂低纤维饮食，避免使用可能导致腹泻的药物等。

表 5　培唑帕尼主要 ADE 信号强度

Tab. 5　Signal intensity of major ADEs of pazopanib

PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)	PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)
肛门直肠溃疡	7	98.47(44.69,216.97)	尿蛋白	25	17.74(11.93,26.39)
毛发颜色改变	984	44.57(41.78,47.55)	EOS%降低	7	24.14(11.37,51.28)
睫毛脱色	19	62.53(39.13,99.94)	球蛋白升高	11	19.34(10.63,35.21)
下腔静脉狭窄	5	85.40(33.79,215.87)	高肌酐血症	13	16.96(9.78,29.39)
血电解质升高	9	52.49(26.68,103.29)	掌跖红肿综合征	355	10.39(9.36,11.54)
肠道通过时间异常	4	69.99(25.07,195.40)	脊椎不稳	7	19.77(9.33,41.90)
白化病	3	79.71(24.18,262.75)	TCM	4	24.74(9.13,67.03)
肛门溃疡出血	3	69.42(21.22,227.09)	皮肤红变	5	21.74(8.93,52.92)
皮肤色素脱失	55	27.57(21.06,36.09)	红细胞增多症	31	11.79(8.27,16.82)
冠周炎	7	38.63(18.06,82.64)	急性多发性神经病	6	17.86(7.94,40.15)
BASO 计数降低	11	27.40(15.01,50.04)	肝肾衰竭	13	13.54(7.82,23.43)
糖尿病微血管病	5	36.60(14.90,89.90)	肠上皮化生	4	20.50(7.59,55.38)
蛋白质缺乏	10	26.67(14.19,50.14)	痛	7	15.74(7.44,33.29)
肾积水	3	39.13(12.24,125.08)	肾病综合征	94	9.02(7.36,11.06)
皮肤色素减退	37	16.74(12.08,23.20)	TSH 升高	112	8.62(7.15,10.38)

毛发颜色改变与皮肤色素减退的发生频次及信号强度排名均较高。一项涉及 1 871 例培唑帕尼治疗各类肿瘤患者的 Meta 分析结果显示，培唑帕尼引起全等级头发颜色改变的发生率为 29%，其亚组分析显示非肾细胞癌患者发生风险远大于肾细胞癌患者[*RR* = 14.38，95%*CI*(6.61，31.29)，*P* < 0.000 01；*RR* = 3.65，95%*CI*(1.76，7.56)，*P* < 0.000 01][8]。有研究显示，色素减退一般出现于治疗 1～5 个周期，并在治疗 6～10 个周期后发展至最严重程度，但治疗停止有可逆性[9]。医务人员应加强对患者的用药教育，避免引起恐慌。

各类检查在涉及的 SOC 中排第 1，其主要 PT 信号包括血压升高、肝酶（含转氨酶）升高及射血分数降低等。其中高血压为接受抗血管内皮细胞生长因子（VEGF）药物治疗患者最常观察到的心血管 ADE。有研究显示，接受培唑帕尼治疗的患者在各种试验中高血压总发生率约为 42%，部分研究中培唑帕尼诱导的高血压发生率可达 57%[10-11]。由于高血压可能引起心血管 ADE，美国国家癌症研究所（NCI）建议对培唑帕尼治疗前的患者进行心血管疾病（CVD）评估，对于存在高龄、吸烟或合并糖尿病等高血压高危因素的患者，应留意其治疗过程中出现高血压的可能，如合并多种危险因素的患者应在首个治疗周期内每周监测血压[12]。一项 Meta 分析结果显示，观察组所有级别的 ALT 与 AST

表6 培唑帕尼各SOC排前5的PT信号分析结果

Tab. 6 Results of signal analysis of the top five PTs under various SOCs involved in pazopanib

SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值	SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值	SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值
各类检查	血压升高	870	3.57	1.82		坏死*	41	4.71	2.23		白细胞过多	6	5.28	2.39
(*n* = 62)	ALT升高	442	4.51	2.16		体力状态下降*	34	5.13	2.35	内分泌系统疾病	甲减	283	5.81	2.53
	肝酶升高	403	4.27	2.08		干燥病	8	4.32	2.10	(*n* = 7)	甲亢	92	4.37	2.12
	AST升高	361	4.26	2.08	感染及侵染类	痈疾	18	6.72	2.74		甲状腺疾病	81	3.40	1.76
	血胆红素升高	313	7.32	2.86	疾病(*n* = 13)	发热性感染	10	5.91	2.55		甲状腺炎	15	3.63	1.85
胃肠系统疾病	腹泻	4 065	4.75	2.19		冠周炎	7	38.63	5.20		肾上腺肿块*	5	3.38	1.75
(*n* = 41)	口腔黏膜炎	363	4.12	2.03		痈	7	15.74	3.95	各种肌肉骨骼及	腰肋疼痛*	50	3.24	1.69
	口腔疼痛*	140	3.97	1.98		伤口细菌感染	7	10.94	3.43	结缔组织疾病	脊椎不稳*	7	19.77	4.27
	肠穿孔	61	3.66	1.86	皮肤及皮下组	毛发颜色改变	984	44.57	5.38	(*n* = 5)	软组织肿块*	7	9.06	3.16
	十二指肠溃疡	46	4.18	2.06	织类疾病	掌跖红肿综合征	355	10.39	3.35		软组织坏死*	4	3.76	1.90
肝胆系统疾病	肝功能异常	316	5.50	2.45	(*n* = 13)	皮肤变色	232	3.54	1.82		肌肉衰减征*	3	8.44	3.06
(*n* = 17)	黄疸	251	5.90	2.55		皮肤色素脱失	55	27.57	4.73	心脏器官疾病	左心室功能障碍	43	4.03	2.00
	肝脏疾病	223	3.27	1.70		皮肤角化症*	53	5.85	2.54	(*n* = 5)	心功能失调	19	4.72	2.23
	肝脏毒性	193	6.42	2.67	呼吸系统、胸及	气胸	186	7.75	2.94		心室血栓形成	6	5.63	2.48
	胆汁淤积	84	3.27	1.70	纵隔疾病	肺部肿块*	89	4.09	2.03		TCM	4	24.74	4.58
代谢及营养类	食欲减退	1 648	5.15	2.33	(*n* = 11)	端坐呼吸*	19	3.58	1.84		心房增大*	3	9.00	3.15
疾病(*n* = 15)	低白蛋白血症	65	5.45	2.44		口咽水疱*	12	4.23	2.07	眼器官疾病	睫毛脱色	19	62.53	5.85
	细胞死亡*	43	15.44	3.92		卡他性炎*	8	6.95	2.78	(*n* = 4)	视网膜破裂	13	3.51	1.81
	高甘油三酯血症	34	3.98	1.99	血管与淋巴管类	高血压	1395	4.36	2.10		眼睛颜色变化	9	6.53	2.70
	食欲障碍	32	3.63	1.85	疾病(*n* = 11)	高血压危象	93	5.63	2.48		黄视症*	3	6.26	2.63
各类神经系统	味觉倒错	594	5.64	2.48		腔静脉血栓形成	26	9.77	3.27	精神疾病类	进食障碍*	115	3.35	1.74
疾病(*n* = 15)	味觉丧失	266	7.84	2.95		主动脉血栓形成	6	3.79	1.91	(*n* = 2)	神经症*	5	6.59	2.71
	味觉障碍	88	4.24	2.08		下腔静脉狭窄*	5	85.40	6.26	耳及迷路类疾病	耵聍产生过多*	3	3.22	1.68
	PRES	66	5.68	2.49	生殖系统及乳腺	睾丸疼痛*	15	3.30	1.72	(*n* = 1)				
	味觉减退	19	6.62	2.72	疾病(*n* = 10)	女性生殖道瘘	13	4.88	2.28	先天性家族性遗传	白化病	3	79.71	6.17
肾脏及泌尿	蛋白尿	214	7.95	2.97		生殖器溃疡	7	7.75	2.94	性疾病(*n* = 1)				
系统疾病	肾病综合征	94	9.02	3.16		生殖器皮疹	7	3.49	1.80	免疫系统疾病	敏感化*	6	4.64	2.21
(*n* = 15)	肾肿块*	16	4.59	2.19		阴茎红斑	6	12.93	3.67	(*n* = 1)				
	泌尿道出血	13	3.44	1.78	血液及淋巴系统	DIC	79	3.20	1.67					
	肾后性肾衰竭*	8	11.78	3.54	疾病(*n* = 10)	红细胞增多症	31	11.79	3.54					
全身性疾病及给药	黏膜炎症*	137	3.60	1.84		纵隔淋巴结病	23	7.57	2.91					
部位反应(*n* = 14)	伴随疾病恶化*	48	4.50	2.16		肺门淋巴结病	11	7.81	2.95					

升高的发生率明显高于对照组[*RR* = 3.56, 95%*CI* (1.76, 7.19), *P* < 0.01; *RR* = 4.17, 95%*CI* (2.48, 7.00), *P* < 0.01][13]。培唑帕尼药品说明书中建议中度肝损害患者减小剂量,且不建议重度肝损伤的患者使用。2015年版《中国肾癌靶向治疗药物不良反应管理专家共识》推荐在使用培唑帕尼治疗的过程中监测患者肝功能指标。治疗期间ALT大于8倍正常值上限时应及时停药,待肝功能恢复正常后可继续服药;若肝功能恢复后ALT再次大于3倍正常值上限,应永久停用该药[14]。

PT信号排名中也发现了出血及血栓形成等相关信号。包括肛门溃疡出血、泌尿道出血及血栓形成等。培唑帕尼药品说明书中提及,13%的患者在药物临床对照试验中经受过至少1次出血事件,常见的为血尿、咯血和直肠出血,与本研究中挖掘出的信号类似。培唑帕尼导致出血的具体原因尚不清楚,有研究显示,部分酪氨酸激酶能促进血小板的活化而止血,而培唑帕尼可抑制该过程而引起出血[15]。所以在选择治疗方案时应注意其抗血小板作用,特别是对于既往有出血史或正在服用抗血小板药物(如阿司匹林)的患者,尤其需注

意其引发的出血风险。在一项针对转移性肾细胞癌的Ⅲ期对照试验中，接受的培唑帕尼治疗患者有3%发生动脉血栓事件，其中2%的患者出现心肌梗死/缺血，小于1%的患者出现短暂性脑缺血发作[16]。因此，有冠状动脉疾病或既往出现血栓栓塞事件的患者应慎用。

本研究中也挖掘出药品说明书未记载的部分ADE，如肿块（多部位）、黄视症等。目前尚无研究证实培唑帕尼可直接导致该类ADE，且部分ADE本身可能由于疾病进展引起，故临床需留意相关症状。

3.2 局限性

本研究也存在一定的局限性。首先，由于FAERS的主要数据来源于为欧美国家，对于亚洲人群可能会存在差异。对COMPARZ研究中我国肾癌患者的亚组分析显示，与总体人群结果相比，我国人群血液毒性、肝胆事件、疲劳发生率较低，高血压、手足综合征、头发颜色变化发生率更高[17]。其次，该数据库是基于真实世界的自发呈报系统，报告人员可能包括了非专业人员，因而存在错报、漏报的可能，其结果可能存在一定偏倚，且由于其数据来源的特殊性，无法计算发生率。此外，开放的不良反应数据可能导致患者对服药依从性产生影响，从而对医护人员的患者教育工作提出挑战[18]。

3.3 小结

本研究中通过挖掘和分析FAERS中的培唑帕尼ADE信号，发现其ADE信号与其药品说明书的记载基本一致[19]。其中腹泻、高血压报告频次高，提醒医务人员做好相关患者教育，以降低服药风险。服药前应提醒患者服药后可能导致的皮肤及毛发颜色改变。ADE信号中也出现多个肝脏损害相关信号，主要表现为肝功能指标异常等。应警惕该药可能引发的严重肝脏问题，做好定期监测。药品说明书未提及的ADE信号如肿块（多部位）、黄视症等，目前尚无研究证实与该药直接相关，也可能由患者自身疾病进展引起。

参考文献

[1] 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]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2020，6(4)：1－6.
[2] 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.
[3] 刘　芬，尹　月，陈素华，等. 培唑帕尼致严重心功能不全 1 例[J]. 中国药物应用与监测，2022，19(6)：416－418.
[4] 李苑雅，张　艳，沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药，2015，19(7)：1233－1236.
[5] 潘辛梅，马　攀. 基于 FAERS 数据库对玛巴洛沙韦安全警戒信号的挖掘与分析[J]. 中国抗生素杂志，2023，48(4)：466－472.
[6] SANTONI M, CONTI A, DE GIORGI U, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. International Journal of Cancer, 2014, 135(4): 763－773.
[7] RUGO HS, DI PALMA JA, TRIPATHY D, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB－family TKI－associated diarrhea[J]. Breast Cancer Research and treatment, 2019, 175(1): 5－15.
[8] ELHALAWANI H, HEIBA M, ABDEL－RAHMAN O. Risk of distinctive hair changes associated with pazopanib in patients with renal cell carcinoma (RCC) versus patients without RCC: A comparative systematic review and meta－analysis[J]. Clinical Genitourinary Cancer, 2017, 15(3): e325－e335.
[9] ŠEPAROVIĆ R, PAVLOVIĆ M, SILOVSKI T, et al. Rapid hair depigmentation in patient treated with pazopanib[J]. BMJ Case Reports, 2018, 2018: bcr2018224209.
[10] CHANG HM, OKWUOSA TM, SCARABELLI T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(20): 2552－2565.
[11] PINKHAS D, HO T, SMITH S. Assessment of pazopanib－related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development[J]. Cardiooncology, 2017, 3: 5.
[12] AGARWAL M, THAREJA N, BENJAMIN M, et al. Tyrosine kinase inhibitor－induced hypertension[J]. Current Oncology Reports, 2018, 20(8): 65.
[13] 王　芳，杨　杰，黄　茂. 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.
[14] 叶定伟，郭　军，施国海，等. 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识(2015 年版)[J]. 中国癌症杂志，2015，25(8)：561－565.
[15] TULLEMANS BME, NAGY M, SABRKHANY S, et al. Tyrosine kinase inhibitor pazopanib inhibits platelet procoagulant activity in renal cell carcinoma patients[J]. Atherosclerosis and Vascular Medicine, 2018, 5: 142.
[16] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase Ⅲ trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(6): 1061－1068.
[17] SHENG X, JIN J, HE Z, et al. Pazopanib versus sunitinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: pooled subgroup analysis from the randomized, COMPARZ studies[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1－8.
[18] 吴文宇，唐碧雨，吴建茹，等. FAERS 数据库建设与应用启示[J]. 中国药业，2023，32(17)：1－4.
[19] Food and Drug Administration. Prescribing information for pazopanib[EB/OL]. (2021－12－23)[2023－05－22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022465Orig1s033lbl.pdf.

（收稿日期：2023－06－10；修回日期：2023－12－15）