

基于美国 FAERS 数据库的舒尼替尼相关药品不良事件信号挖掘与分析^Δ

高媛^{1*}, 张之晗², 王晓倩¹, 高美龄¹, 李从欣^{1#} (1. 河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第四医院临床营养科, 石家庄 050011)

中图分类号 R969.3; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)01-0093-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.021



摘要 目的:挖掘并分析舒尼替尼相关药品不良事件(ADE)信号,为临床安全使用舒尼替尼提供参考。方法:收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中2006年第1季度至2023年第4季度共72个季度的舒尼替尼相关ADE数据,利用比例失衡法中的报告比值比法及比例报告比值比法进行数据挖掘与分析。结果:共获得舒尼替尼相关ADE报告35 898份,患者的中位年龄为65岁;以男性患者为主(21 314份,占59.37%);上报国家以美国为主(13 057份,占36.37%);严重ADE结局多为死亡(10 778份,占30.02%)或住院治疗(10 356份,占28.85%)。共检测到ADE风险信号284个,涉及20个系统器官分类,主要为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道系统疾病。发生例次数较多的ADE信号与舒尼替尼药品说明书中的记载基本一致,如食欲减退、高血压、血液学毒性、掌跖红肿综合征。需临床重点关注的、新的ADE信号主要为死亡、心肺衰竭、进展性肿瘤、脱水、胸腔积液、腹水等。结论:临床使用舒尼替尼前应做好患者的用药评估,治疗期间应警惕包括心脏不良事件在内的其他致死性ADE的发生,发现异常时应及时干预。

关键词 舒尼替尼;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库;药品不良事件;信号挖掘

Mining and Analysis of Sunitinib-Related Adverse Drug Events Signals Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database^Δ

GAO Yuan¹, ZHANG Zhihan², WANG Xiaoqian¹, GAO Meiling¹, LI Congxin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Clinical Nutrition, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine and analyze the sunitinib-related adverse drug events (ADE) signals, so as to provide reference for clinical safe use of sunitinib. **METHODS:** Sunitinib-related ADE data were collected from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database for 72 quarters from the first quarter of 2006 to the fourth quarter of 2023. The reporting odds ratio method and the proportional reporting ratio method of proportional imbalance measurement were used for data mining and analysis. **RESULTS:** A total of 35 898 sunitinib-related ADE reports were obtained, with patients' median age of 65 years. Male patients were the most (21 314 reports, 59.37%). Most of the reported cases were from the United States (13 057 reports, 36.37%), and most of the severe ADE cases were death (10 778 reports, 30.02%) or hospitalization (10 356 reports, 28.85%). A total of 284 ADE risk signals were detected, including 20 system organ classification, mainly for systemic disorders, drug administration site reactions, and gastrointestinal diseases. ADE signals with a high number of occurrence were generally consistent with those in the drug instructions of sunitinib, such as loss of appetite, hypertension, haematological toxicity, and hand-foot skin reaction. The new ADE signals that need clinical attention were death, heart and lung failure, progressive tumor, dehydration, pleural effusion, and ascites. **CONCLUSIONS:** Patients should be evaluated before using sunitinib. The occurrence of fatal ADE, including adverse cardiac events, should be considered during treatment and timely intervened when abnormalities are found.

KEYWORDS Sunitinib; The U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database; Adverse drug event; Data mining

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82003878);河北省自然科学基金资助项目(No. H2024206062);河北省医学科学研究课题计划资助(No. 20240157)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:hellogaoyuan@sina.com

通信作者:副主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:心血管药理学、肿瘤心脏病学、临床药学。E-mail:licongxin21@126.com

舒尼替尼是多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖的作用^[1]。2006年1月,舒尼替尼在美国获批上市。美国食品药品监督管理局(FDA)批准舒尼替尼用于甲磺酸伊马替尼治疗失败或不耐受的肾细胞癌和胃肠道间质瘤的治疗。《中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南(2020)》中推荐舒尼替尼用于晚期转移性肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)的一线治疗^[2];美国国立综合癌症网络(NCCN)的《NCCN肾癌临床实践指南》(2022年版)中亦推荐舒尼替尼作为转移性RCC的一线治疗方案^[3]。随着舒尼替尼临床应用的日益广泛,药物相关的不良事件报道随之增多,除胃肠道、皮疹、水肿等酪氨酸激酶抑制剂常见的不良反应外,还发现舒尼替尼会引起甲状腺功能异常、胸腔积液、心脏衰竭等,目前尚缺乏对大量真实世界数据进行不良反应信号挖掘与分析。基于此,本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)数据库,对舒尼替尼的药品不良事件(adverse drug event,ADE)相关信号进行挖掘与分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究利用 SAS 9.4 软件检索美国 FAERS 数据库中 2006 年第 1 季度至 2023 年第 4 季度共 72 季度的舒尼替尼

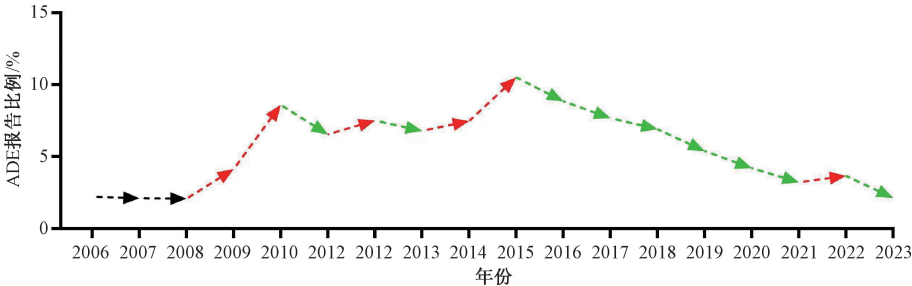


图 1 舒尼替尼相关 ADE 报告的年度分布

表 1 舒尼替尼相关 ADE 报告的基本信息			
项目	特征	报告数/份	占总报告数的比例/%
性别	男性	21 314	59.37
	女性	11 435	31.85
	未知	3 149	8.77
年龄/岁	<20	89	0.25
	20~<40	932	2.60
	40~<60	7 948	22.14
	60~<80	16 291	45.38
	≥80	1 984	5.53
	未知	8 654	24.11
上报者	消费者	13 680	38.11
	医师	11 110	30.95
	其他卫生专业人员	6 139	17.10
	药师	3 758	10.47
	未知	1 207	3.36
	律师	4	0.01
	其他	1 080	3.01
上报国家(前 5 位)	美国	13 057	36.37
	阿根廷	1 658	4.62
	中国	1 280	3.57
	日本	1 257	3.50
	印度	1 080	3.01

2.2 舒尼替尼相关 ADE 累及的 SOC 分布

经筛选,本研究共挖掘到以舒尼替尼为首要怀疑药物的 ADE 阳性信号 284 个,累及 20 个 SOC,其中报告例次排序居前

相关 ADE 报告,检索关键词为“Sunitinib”和“Sutent”,剔除重复及无关报告后,得到以舒尼替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告。依据《监管活动医学词典》(MedDRA,26.1 版)中的首选术语(PT)和系统器官分类(SOC),对 ADE 报告进行分类和整理。

1.2 数据处理

依据比例失衡法中的报告比值比(ROR)法及比例报告比值比(PRR)法,进行 ADE 的信号挖掘。筛选阳性信号的标准:上报数≥3 份,ROR 值的 95% CI 下限>1,PRR 值>2, $\chi^2 \geq 4$ 。ROR 和 PRR 的计算值越大,表明信号强度越强,药物与 ADE 之间的关联性就越强。

2 结果

2.1 舒尼替尼相关 ADE 报告的基本情况

本研究共收集到以舒尼替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告 35 898 份。ADE 年度报告数呈波动式增长后下降的趋势,见图 1。ADE 报告涉及的患者以男性为主(占 59.37%);患者年龄中位数为 65 岁;主要上报者为消费者(占 38.11%),其次为医师(占 30.95%)、其他卫生专业人员(占 17.10%)、药师(占 10.47%);主要上报国家为美国(占 36.37%),其次为阿根廷(占 4.62%),见表 1。此外,严重的 ADE 主要为死亡(10 778 份,占 30.02%)和住院治疗(10 356 份,占 28.85%)。

5 位的 SOC 依次为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查、皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病,见表 2。

表 2 舒尼替尼相关 ADE 信号的 SOC 分布

SOC	报告例次/次	信号数/个
全身性疾病及给药部位各种反应	11 519	7
胃肠系统疾病	6 630	65
良性、恶性及性质不明的肿瘤	5 893	41
皮肤及皮下组织类疾病	5 134	26
代谢及营养类疾病	3 540	10
各类检查	3 113	19
各类神经系统疾病	2 575	9
血管与淋巴管类疾病	1 765	7
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 467	12
血液及淋巴系统疾病	1 428	7
内分泌系统疾病	868	7
肾脏及泌尿系统疾病	488	10
肝胆系统疾病	283	6
眼器官疾病	259	9
精神病类	254	2
感染及侵染类疾病	190	12
心脏器官疾病	167	2
各类损伤、中毒及操作并发症	151	11
生殖系统及乳腺疾病	136	17
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	39	5

2.3 报告例次排序和信号强度排序居前 50 位的舒尼替尼相关 ADE 信号

报告例次排序居前 50 位的舒尼替尼相关 ADE 信号见表 3,主要 ADE 信号为死亡、疾病进展、食欲减退、进展性肿瘤、高血压等,其中死亡、疾病进展、进展性肿瘤、脱水等未

表 3 报告例次排序居前 50 位的舒尼替尼相关 ADE 信号

排序	PT	报告例次/次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	死亡 ^a	6 850	3.50(3.41~3.59)	3.37(11 503.36)
2	疾病进展 ^a	4 031	16.02(15.52~16.54)	15.58(52 726.72)
3	食欲减退	2 131	4.00(3.83~4.18)	3.95(4 665.27)
4	进展性肿瘤 ^a	1 823	21.94(20.92~23.01)	21.66(33 821.06)
5	高血压	1 680	3.42(3.26~3.59)	3.39(2 809.84)
6	味觉倒错	1 606	8.97(8.54~9.43)	8.88(10 964.44)
7	掌跖红肿综合征	1 383	26.35(24.94~27.83)	26.09(31 031.36)
8	口腔黏膜炎	1 347	9.83(9.31~10.38)	9.75(10 290.64)
9	血小板计数降低	1 246	5.03(4.75~5.32)	4.99(3 929.07)
10	血压升高	1 128	3.13(2.95~3.32)	3.12(1 610.49)
11	口腔疼痛	1 089	21.01(19.76~22.34)	20.85(19 413.89)
12	脱水 ^a	1 001	3.18(2.99~3.39)	3.17(1 472.53)
13	血小板减少症	956	3.75(3.52~4.00)	3.73(1 896.52)
14	RCC ^a	954	96.62(89.91~103.83)	95.96(70 099.18)
15	消化不良	781	3.46(3.22~3.71)	3.44(1 341.40)
16	转移性 RCC ^a	748	263.46(239.52~289.79)	262.03(110 409.36)
17	水疱	692	5.44(5.04~5.86)	5.41(2 454.32)
18	鼻衄	675	3.77(3.49~4.07)	3.76(1 352.60)
19	黄色皮肤	646	65.03(59.78~70.75)	64.73(34 117.70)
20	甲状腺功能减退症	605	8.46(7.81~9.18)	8.43(3 870.15)
21	味觉丧失	595	10.25(9.45~11.13)	10.21(4 805.06)
22	胸腔积液 ^a	585	4.07(3.75~4.41)	4.05(1 330.72)
23	皮肤剥脱	578	3.06(2.82~3.32)	3.05(792.30)
24	舌痛	571	11.97(11.01~13.02)	11.93(5 526.90)
25	肾癌 ^a	570	4.26(3.92~4.63)	4.25(1 398.72)

注:“^a”为药品说明书中未载入的 ADE。

表 4 信号强度排序居前 50 位的舒尼替尼相关 ADE 信号

排序	PT	报告例次/次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	转移性 RCC ^a	748	263.46(239.52~289.79)	262.03(110 409.36)
2	葡萄糖黑色素细胞弥漫性增殖 ^a	4	125.09(39.83~392.86)	125.09(361.09)
3	肾癌转移 ^a	184	118.91(100.56~140.62)	118.75(15 971.00)
4	RCC IV 期 ^a	25	101.19(64.78~158.06)	101.18(1 916.09)
5	血管外皮细胞瘤 ^a	4	98.29(32.35~298.61)	98.28(299.58)
6	RCC ^a	954	96.62(89.91~103.83)	95.96(70 099.18)
7	结缔组织肿瘤 ^a	6	93.82(38.04~231.39)	93.82(432.90)
8	恶性泌尿道肿瘤 ^a	16	65.53(38.39~111.85)	65.52(853.96)
9	黄色皮肤	646	65.03(59.78~70.75)	64.73(34 117.70)
10	睫毛脱色	30	62.18(42.15~91.74)	62.17(1 529.17)
11	胃肠基质肿瘤 ^a	328	54.66(48.65~61.42)	54.53(14 879.23)
12	软组织瘤泡状肉瘤 ^a	4	40.47(14.36~114.05)	40.47(137.77)
13	阴囊炎	5	38.22(15.17~96.29)	38.22(163.12)
14	肛门损伤	14	36.77(21.19~63.80)	36.76(440.04)
15	胰腺神经内分泌肿瘤 ^a	50	35.04(26.19~46.88)	35.03(1 500.19)
16	甲状腺萎缩 ^a	5	34.40(13.72~86.26)	34.40(147.40)
17	脚底红斑	18	31.12(19.21~50.41)	31.12(481.14)
18	阴茎表皮剥脱 ^a	5	28.67(11.51~71.39)	28.67(123.24)
19	转移性胸腺瘤 ^a	3	27.89(8.60~90.46)	27.89(71.95)
20	黏液水肿 ^a	12	26.81(14.90~48.24)	26.80(276.56)
21	转移性胰腺神经内分泌肿瘤 ^a	14	26.61(15.45~45.83)	26.61(320.26)
22	掌跖红肿综合征	1 383	26.35(24.94~27.83)	26.09(31 031.36)
23	恶性胸腺瘤 ^a	4	25.48(9.23~70.36)	25.48(87.39)
24	肿瘤破裂 ^a	29	25.26(17.32~36.83)	25.26(629.36)
25	嘴唇损伤	78	23.00(18.29~28.93)	22.99(1538.02)

注:“^a”为药品说明书中未载入的 ADE。

3 讨论

3.1 舒尼替尼相关 ADE 的基本特征

舒尼替尼自上市后,ADE 上报数量呈逐年波动式增长后下降的趋势,2010 年达到第 1 个小高峰,可能与《NCCN 肿瘤学

被药品说明书收录。信号强度排序居前 50 位的舒尼替尼相关 ADE 信号见表 4,信号强度较强的 ADE 分别为转移性 RCC、葡萄糖黑色素细胞弥漫性增殖、肾癌转移、RCC IV 期、血管外皮细胞瘤等,超过 50%的 ADE 信号未被药品说明书收录。

临床实践指南:肾癌》(2009 年版)中批准舒尼替尼用于晚期 RCC 的一线治疗有关^[4];2015 年以后出现下降趋势,或许与新 1 代酪氨酸激酶抑制剂相继上市相关,如阿昔替尼、卡博替尼等获批用于 RCC 的治疗^[5-6]。发生 ADE 的患者年龄多分布于

60 岁以上,中位数为 65 岁,且以男性为主,与 RCC 流行病学人群特征相一致,研究发现,RCC 多发生在 60~70 岁,男性的 RCC 发病率高于女性(男女比例为 1.5:1)^[7]。ADE 上报国家主要为美国,可能与舒尼替尼率先在美国研发并上市有关;我国的 ADE 上报数量居第 3 位,分析其真实世界的不良反应,有利于保障国人用药安全。

3.2 舒尼替尼相关 ADE 的风险信号累及 SOC 和 PT 分析

本研究挖掘到舒尼替尼相关 ADE 的风险信号共累及 20 个 SOC,包含 PT 数最多的为胃肠系统疾病,如口腔疼痛、口腔黏膜炎、消化不良等;报告例次最多的为全身性疾病及给药部位各种反应,如疾病进展、黏膜炎症、死亡等。提示舒尼替尼的 ADE 涉及全身多个系统,临床应用时应全面监测。报告例次较多的食欲减退、高血压、血液学毒性、掌跖红肿综合征均收录在药品说明书中,说明本研究挖掘结果可信。高血压为血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂常见的不良反应^[8];晚期 RCC 的一线治疗药物中,使用舒尼替尼治疗的患者高血压发生率低于培唑帕尼^[9];单纯使用舒尼替尼与阿昔替尼联合帕博利珠单抗相比,两者总高血压发生率相当,但舒尼替尼的 3 级或更高级别高血压不良事件发生率更低^[10]。这可能与 VEGF/VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂抑制 VEGF 的表达,导致一氧化氮形成减少,从而导致高血压有关^[11]。各药物导致的高血压发生率不同,可能与药物作用靶点不同有关:阿昔替尼作用于 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3;培唑帕尼作用于 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、血小板衍生生长因子受体(PDGR)、成纤维细胞生长因子受体(FGR)1、FGR3、细胞因子受体(KIT)、白细胞介素 2 受体;舒尼替尼作用于 VEGFR1、VEGFR2、PDGRα、PDGRβ、c-KIT、Fms 样酪氨酸激酶 3。因此,患者开始服用舒尼替尼前应评估其基线血压,对于本身患有高血压基础疾病的患者,应加强监测。《NCCN 肾癌临床实践指南》(2022 年版)指出,当高血压达到Ⅱ级以上时,必须加用药物控制,可选择血管紧张素转换酶抑制剂。舒尼替尼另一个值得关注的 ADE 信号为血小板计数降低,一项Ⅲ期临床研究结果显示,相比于欧美人群,亚洲人群在接受舒尼替尼治疗后的血液学毒性发生率较高^[12]。此外,一项前瞻性研究结果表明,我国转移性 RCC 患者接受舒尼替尼 50 mg/d 一线治疗后,血小板计数降低发生率达 51.40%^[13]。因此,结合本研究挖掘的信号,我国患者在使用舒尼替尼治疗前和治疗期间应定期监测血常规,当发生 3 度血小板减少时,应停药至血小板减少恢复到 1 度以下或正常水平;如若再次出现 3 度血小板减少,应减少舒尼替尼用量^[14]。

3.3 重点关注的舒尼替尼相关 ADE 信号分析

本研究挖掘的与心脏不良事件相关的舒尼替尼 ADE 信号需重点关注,包括心肺衰竭和心包积液。基于美国 FAERS 数据库,同类表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂心脏不良事件数据分析显示,不同药物与心脏不良事件的关联强度不同,吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达克替尼和奥西替尼的心脏不良事件信号的 ROR 值(95% CI)分别为 0.65(0.54~0.78)、0.51(0.47~0.54)、0.49(0.42~0.57)、3.73(2.10~6.62)和 1.55(1.44~1.66)^[15]。对比可知,舒尼替尼与心脏不良事件的相关性更强,心脏毒性更大。近年来研究发现,以舒尼替尼为代表药物的 EGFR 抑制剂与心血管毒性密切相关,主要表现

为左心室功能减弱、射血分数降低等,其中表现最为严重的是充血性心力衰竭^[16-17]。这可能与舒尼替尼脱靶作用抑制心肌细胞激酶活性,导致心肌细胞钙调控紊乱有关^[18]。提示对于服用舒尼替尼的患者,尤其是有心血管危险因素的患者,应监测心力衰竭的临床指征。

3.4 新的舒尼替尼相关 ADE 风险信号分析

本研究挖掘出多个舒尼替尼药品说明书中未收录的 ADE 信号,包括死亡、疾病进展、进展性肿瘤、脱水、RCC、胸腔积液、腹水等。其中死亡是报告例次最多的 ADE 信号。晚期 RCC 一线用药培唑帕尼、阿昔替尼的真实世界数据研究结果均显示,死亡报告例次居首位^[19-20]。推测可能与晚期 RCC 有关,RCC 是一种复杂的异质性疾病,是最致命的泌尿生殖系统恶性肿瘤,死亡率为 30%~40%,并且起病隐秘,20%~30%的患者在诊断早期就发生转移,30%~50%的患者进展为局部转移,近 40%的局部 RCC 患者在手术后发生远处转移^[7]。此外,应关注舒尼替尼致死性 ADE 信号,药品说明书中载入的肝毒性、心血管、出血事件等不良反应,部分为致死性。提示死亡性 ADE 风险信号不仅可能与疾病本身有关,还与舒尼替尼相关。舒尼替尼主要在肝脏中由 CYP3A4 酶代谢,其肝脏不良反应可能与这一药动学相关。王鹏等^[21]报道,肾癌患者使用舒尼替尼治疗后出现肝功能异常。Motzer 等^[22]报道,在舒尼替尼一线治疗研究中,37%的受试者发生了出血事件。提示临床应用舒尼替尼后,当患者出现黄疸、氨基转移酶升高、心力衰竭、射血分数降低、肺出血等指征时,应加强监护。胸腔积液、腹水是本研究中未被舒尼替尼药品说明书收录的报告例次较多的 ADE,国内外已有相关报道,提示服用舒尼替尼的患者需考虑胸腔积液、腹水的发生^[23-24]。

本研究亦存在一些不足:由于部分数据由患者或亲属等非专业人员上报,可能将疾病诊断与 ADE 相混淆,药物与 ADE 是否存在必然的因果关系需要进一步的研究加以证实;由于篇幅所限,未能对所有 ADE 信号进行分析,仅分析了发生频次较多或关联强度较强的信号,其他排序居 50 位以后的阳性信号仍需引起关注。

综上所述,本研究分析了美国 FAERS 数据库中与舒尼替尼相关的 ADE 信号,共挖掘出 284 个阳性信号,其中高血压、食欲减退、消化不良、血小板计数降低、掌跖红肿综合征等与药品说明书一致;还发掘一些新的潜在 ADE 信号,包括死亡、疾病进展、进展性肿瘤、脱水、RCC、胸腔积液、腹水等。临床应用舒尼替尼时,除需关注药品说明书中已收录的 ADE,还应重点关注包括心脏不良事件在内的其他致死性 ADE。

参考文献

[1] KALRA S, RINI B I, JONASCH E. Alternate sunitinib schedules in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Ann Oncol, 2015, 26(7): 1300-1304.

[2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南(2020)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 1-96.

[3] MOTZER R J, JONASCH E, AGARWAL N, et al. Kidney cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(1): 71-90.

[4] MOTZER R J, AGARWAL N, BEARD C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer[J]. J Natl Compr

Canc Netw, 2009, 7(6): 618-630.

[5] YAN X Q, YE M J, ZOU Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study [J]. Ann Oncol, 2024, 35(2): 190-199.

[6] CHOUERI T K, HALABI S, SANFORD B L, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 5(6): 591-597.

[7] BAHADORAM S, DAVOODI M, HASSANZADEH S, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. G Ital Nefrol, 2022, 39(3): 2022-vol3.

[8] BÆK MØLLER N, 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.

[9] MOTZER R J, HUTSON T E, CELLA D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 722-731.

[10] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1116-1127.

[11] 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.

[12] GUO J, JIN J, HUANG Y R, et al. Comparison of PFS and safety for Asian compared to North American and European populations in the phase III trial of pazopanib versus sunitinib in patients with treatment-naïve RCC (COMPARZ) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(S6): 366.

[13] QIN S K, JIN J, GUO J, et al. Efficacy and safety of first-line sunitinib in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. Future Oncol, 2018, 14(18): 1835-1845.

[14] 中国医促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科

学专业委员会. 肾癌分子靶向药舒尼替尼用药安全共识 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(10): 862-869.

[15] 邓慧杰, 梁力, 陈燕, 等. 基于 FAERS 数据库的表皮生长因子受体抑制剂的心脏和死亡不良事件分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 858-864.

[16] WANG H, WANG Y M, LI J Y, et al. Three tyrosine kinase inhibitors cause cardiotoxicity by inducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in cardiomyocytes[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 147.

[17] CHU T F, RUPNICK M A, KERKELA R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib [J]. Lancet, 2007, 370(9604): 2011-2019.

[18] LI C X, ZOU R Y, ZHANG H, et al. Upregulation of phosphoinositide 3-kinase prevents sunitinib-induced cardiotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. Arch Toxicol, 2019, 93(6): 1697-1712.

[19] 薄明明, 石亚飞, 孙继雄, 等. 基于美国 FAERS 数据库的培唑帕尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1879-1883.

[20] 夏茹楠, 应婷, 梁海, 等. 基于 FAERS 数据库的阿昔替尼 ADE 信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2896-2900.

[21] 王鹏, 江涛, 张文凤, 等. 减瘤性肾切除术联合舒尼替尼治疗肾癌合并肺转移患者的疗效与安全性 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(2): 128-133.

[22] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 115-124.

[23] KUST D, KRULJAC I, PETERNAC A Š, et al. Pleural and pericardial effusions combined with ascites in a patient with severe sunitinib-induced hypothyroidism [J]. Acta Clin Belg, 2016, 71(3): 175-177.

[24] 杨濛, 鲍一, 时佳子, 等. 特瑞普利单抗联合舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的初步疗效分析 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(3): 367-371.

(收稿日期:2024-06-03 修回日期:2024-08-08)

(上接第 92 页)

[2] 赵贵锋, 刘永飞, 杨军珂, 等. 艾司洛尔与毛花苷控制快速房颤心室率的疗效及安全性比较 [J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(3): 303-305.

[3] 康连鸣, 宋有城, 冯天捷, 等. 艾司洛尔与地尔硫草控制快速房性心律失常心室率即时疗效临床研究 [J]. 中国医刊, 2005, 40(9): 33-34.

[4] HIGGINS J, THOMAS J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 6.5 [EB/OL]. [2024-12-08]. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.

[5] HIGGINS J P T, THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.

[6] 杨娟, 郑青山. Meta 分析的统计学方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(11): 1309-1314.

[7] 康德英, 洪旗, 刘关键, 等. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理 [J]. 中国循证医学杂志, 2003, 3(1): 45-49.

[8] 张春梅. 艾司洛尔、胺碘酮和地尔硫草应用于麻醉期间快室率房颤中的疗效及安全性比较 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(21): 107-109.

[9] 沈社良, 赵有成. 艾司洛尔、胺碘酮和地尔硫草治疗麻醉期间快室率心房颤动的比较 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(11): 989-992.

[10] 陈科丹, 吴晓东, 徐宏权, 等. 静注艾司洛尔和地尔硫草控制快速心房颤动心室率的疗效和安全性比较 [J]. 浙江临床医学, 2006, 8(5): 485.

[11] MOOSS A N, WURDEMAN R L, MOHIUDDIN S M, et al. Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery [J]. Am Heart J, 2000, 140(1): 176-180.

[12] HASSAN S, SLIM A M, KAMALAKANNAN D, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm during treatment with intravenous esmolol or diltiazem: a prospective, randomized comparison [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2007, 12(3): 227-231.

[13] HILLEMAN D E, REYES A P, MOOSS A N, et al. Esmolol versus diltiazem in atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery [J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19(5): 376-382.

[14] HARVEY S, WILSON K, BRAD HALL A. Diltiazem versus esmolol for acute rate control in the emergency department [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(11): 1760-1762.

[15] 李宁, 赵洪卫. 艾司洛尔在心房颤动患者心室率控制中的应用 [J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(3): 298-299.

[16] 续江, 延志敏, 王静. 艾司洛尔与毛花苷控制快速心房颤动患者心室率的短时疗效比较 [J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(9): 690-692.

(收稿日期:2024-03-18 修回日期:2024-12-08)