

基于美国 FAERS 数据库的舒尼替尼相关动脉血栓栓塞不良事件信号挖掘和风险因素分析^Δ

唐宗伟^{1,2*}, 宋海驰¹, 李汶睿¹, 汪潇潇¹, 陈万一^{1#} (1. 重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030; 2. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400055)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0876-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.023



摘要 目的:挖掘舒尼替尼相关动脉血栓栓塞(ATE)信号,探讨风险因素,为临床决策提供参考。方法:使用 OpenVigil 2.1 工具检索并下载 2006 年 1 月至 2024 年 9 月美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中的舒尼替尼相关 ATE 报告,综合采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯置信区间递进神经网络法 (BCPNN) 和多项伽马-泊松缩量评估法 (MGPS) 挖掘舒尼替尼相关 ATE 信号,并进行敏感性分析和亚组分析。采用单因素 Logistic 回归分析探索潜在的风险因素。结果:共获得舒尼替尼相关 ATE 报告 439 份,占有报告 (20 925 份) 的 2.10%。男性和老年 (>65 岁) 患者居多;主要适应证为肾细胞癌;52.39% 的患者 (230 例) 需要住院或住院时间延长。挖掘出潜在的 ATE 阳性信号 9 个,其中高度相关的包括锁骨下动脉血栓形成、冠状动脉成形术、血栓性微血管病和血栓性血小板减少性紫癜。主要累及各类神经系统、血液及淋巴系统疾病和血管与淋巴管类疾病等系统器官分类。单因素 Logistic 分析结果显示,男性 ($P=0.03$) 和联合用药 ($P<0.001$) 是舒尼替尼相关 ATE 的主要高危因素。高血压、疲劳、呕吐等合并不良事件,抗高血压药、镇痛药以及水、电解质和维生素等联合用药也在一定程度上增加了 ATE 的风险。结论:舒尼替尼与 ATE 高度相关,虽然发生率较低,但常导致严重后果。在用药过程中要注意性别、联合用药和合并不良事件等风险评估,切实保障患者的用药安全。

关键词 舒尼替尼; 动脉血栓栓塞; 信号挖掘; 风险因素; FAERS 数据库

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

TANG Zongwei^{1,2*}, SONG Haichi¹, LI Wenrui¹, WANG Xiaoxiao¹, CHEN Wanyi¹ (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400055, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine the sunitinib-related arterial thromboembolism (ATE) signals and investigate the risk factors, so as to provide reference for clinical decision-making. **METHODS:** OpenVigil 2.1 was used to retrieve and download sunitinib-related ATE reports from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from Jan. 2006 to Sept. 2024, the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian credible propagation neural network (BCPNN) and multi-item gamma poisson shrinker (MGPS) were used to mine sunitinib-related ATE signals, sensitivity analysis and subgroup analysis were performed. Potential risk factors were explored by using univariate Logistic regression analysis. **RESULTS:** A total of 439 sunitinib-related ATE reports were obtained, accounting for 2.10% of all adverse events reports (20 925 reports). The majority of patients were male and the elderly (over 65 years old), the main indication was renal cell carcinoma, 52.39% of patients (230 cases) required hospitalization or prolonged length of stay. A total of 9 potential ATE positive signals were identified, among which the highly correlated signals included subclavian artery thrombosis, coronary angioplasty, thrombotic microangiopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura. The main involved systems and organs included nervous system, hematological and lymphatic system diseases, vascular and lymphatic vessel diseases. Results of univariate Logistic analysis showed that male ($P=0.03$) and drug combination ($P<0.001$) were the main high-risk factors for sunitinib-related ATE. Adverse events included hypertension, fatigue and vomiting,

^Δ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目 (No. 2024ZDXM025); 沙坪坝区技术创新项目 (No. 2024121); 中华医学会临床药学分会 2023 年度临床药学科研基金项目 (No. Z-2021-46-2101-2023)

* 主管药师。研究方向:临床药学、药物警戒。E-mail: zongwei.tang@cqu.edu.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: chenwanyi@cqu.edu.cn

as well as combined medication included antihypertensive drugs, analgesic drugs, and water, electrolytes and vitamins had increased the risk of ATE. CONCLUSIONS: Sunitinib is highly associated with ATE, although the incidence is relatively low, it often leads to severe consequences. During medication process, attention should be paid to risk assessment including gender, drug combination and adverse events, so as to ensure medication safety of patients.

KEYWORDS Sunitinib; Arterial thromboembolism; Signal mining; Risk factor; FAERS database

舒尼替尼为血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI),通过与细胞内酪氨酸激酶(TK)竞争性结合,抑制肿瘤的生长、侵袭、转移和复发^[1]。舒尼替尼已被批准作为多种恶性肿瘤的标准治疗方案,如肾细胞癌、胃肠间质瘤和胰腺神经内分泌瘤。相比于传统化疗药,舒尼替尼的细胞毒性不良反应相对较少,但越来越多的证据表明,VEGFR-TKI对血管内皮的长期系统性抑制与动脉血栓栓塞(arterial thromboembolism, ATE)风险增加有关^[2]。既往的Meta分析并没有发现舒尼替尼与ATE相关,可能是临床研究中严格的纳入与排除标准低估了真实世界中舒尼替尼的ATE风险^[3]。目前,基于公开数据库的VEGFR-TKI相关ATE风险研究有限,有研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)进行了舒尼替尼相关不良事件(adverse event, AE)的挖掘,没有涉及ATE的相关结果^[4]。然而,肿瘤合并血栓栓塞的死亡率高达55%,死亡风险增加了31.2倍^[5]。因此,本研究拟基于FAERS数据库,全面识别舒尼替尼相关ATE风险,探讨其潜在影响因素,为接受VEGFR-TKI治疗的患者临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

FAERS是一个综合数据库,用于收集和分析由医疗保健专业人员、患者和药品制造商提交的与药物和生物制品有关的AE报告^[6]。本研究所有数据均来自FAERS公开数据库,以“sunitinib”为关键词检索从2006年1月舒尼替尼在美国获批上市至2024年第3季度(2024年9月)的AE报告。FAERS数据库中的AE使用监管活动医学词典(MedDRA)术语集中的首选术语(PT)进行编码,该术语集包含5个层次,并具有多轴性的特点,即1个PT可能对应多个系统器官分类(SOC)^[7]。标准MedDRA查询(SMQ)是特定医疗状况或关注领域所有术语的汇编,包括一组相关的PT。本研究根据“动脉血栓和血栓事件(SMQ 20000082)”确定所有ATE相关的PT,共157条。

1.2 数据检索

OpenVigil 2.1是用于FAERS数据库检索和分析的强大工具,采用先进的数据挖掘技术,具有高度可定制搜索标准和输出过滤器。本研究以OpenVigil 2.1为检索工具,基于个人安全报告(ISR),全面检索以舒尼替尼作为主要怀疑药物的AE报告,并按照以下标准进行数据清洗:(1)具有相同ISR编码;(2)怀疑药物不是舒尼替尼或舒尼替尼不是主要怀疑药物;(3)犯罪血管不明。最终获取舒尼替尼所有AE信息,包括人口统计和管理信息、药物信息、AE、患者结局和使用/诊断适应证等^[8]。

1.3 信号挖掘

歧化分析被广泛用于药物警戒研究,通过检验目标AE和

数据库中其他AE之间的“不平衡”性来识别阳性信号,当一个信号强度明显超过整个数据库的背景频率时被认为是阳性的。每种歧化分析都有其优缺点,本研究同时采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值法(PRR)、贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN)和多项伽马-泊松缩量评估法(MGPS)4种算法,以最大限度减少假阳性率。所有的歧化分析都基于 2×2 列联表,见表1。满足以下任一算法,应考虑为舒尼替尼潜在的AE阳性信号:ROR的95%CI下限 >1 ; $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$;信息成分 $-2 \times$ 标准差($IC-2SD$) >0 或经验贝叶斯几何平均分布的第5个百分点数($EB05$) >2 ^[9];同时满足4种算法被认为与舒尼替尼高度相关。

表1 基于FAERS数据库的舒尼替尼相关ATE歧化分析列联表

项目	ATE	其他AE	合计
舒尼替尼	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

1.4 敏感性分析

通过敏感性分析探索潜在的影响因素对结果造成的偏差,包括超适应证用药、超剂量用药和联合用药。

1.5 亚组分析

通过亚组分析,探讨在不同年龄、性别和适应证中舒尼替尼与ATE的相关性。年龄分为 <18 、 $18 \sim 65$ 和 >65 岁;适应证包括药品说明书中推荐的肾细胞癌、胃肠间质瘤和胰腺神经内分泌瘤。

1.6 统计学方法

对患者性别、年龄、适应证、日剂量、AE上报国家、AE上报年份和结局等进行描述性分析。主要结局为需要干预以防止永久性损害、住院或住院时间延长、残疾、威胁生命和死亡。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,分类变量以频数和百分比表示。进一步比较ATE患者与所有AE患者之间的差异。使用非参数Mann-Whitney U检验比较年龄等连续变量,使用 χ^2 检验比较分类变量,如性别和结局。采用单因素Logistic回归分析计算不同危险因素间ATE发生风险的比值比(OR)。所有统计检验均为双侧检验。缺失值被排除在临床特征的统计分析之外。采用MedDRA(26.1版)、Microsoft Excel(2402版)、SPSS(25版)、Origin(10.1版)和GraphPad Prism(8.0版)软件对结果进行统计分析和可视化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 舒尼替尼相关ATE报告的临床特征

经过数据清洗,共获得舒尼替尼相关ATE报告439份,占有所有报告(20 925份)的2.10%。与总的AE报告相反,ATE报告数量呈增长趋势,2024年截至第3季度,ATE报告占有所有AE报告的8.44%。在剔除数据缺失报告后,男性患者所占比

例(60.14%)明显高于女性患者(23.69%);ATE患者的平均年龄为65.59岁,显著高于所有AE患者,差异有统计学意义($P=0.006$);>65岁的患者占比最高(134份,占30.52%);肾细胞癌为主要适应证(195份,占44.42%);ATE报告主要来自美国(185份,占42.14%),其次为法国、意大利、德国和印度;患者的主要结局为住院或住院时间延长、死亡和威胁生命,ATE患者中上述结局的发生率显著高于所有AE患者($P<0.001$),见表2。

表2 舒尼替尼相关 ATE 报告的临床特征

基本特征	所有 AE 患者 ($n=20\ 925$)	ATE 患者 ($n=439$)	P
性别/份(%)			0.029
男性	12 654 (60.47)	264 (60.14)	
女性	6 425 (30.70)	104 (23.69)	
不详	1 846 (8.82)	71 (16.17)	
年龄/岁			0.006
$\bar{x}\pm s$	63.26 \pm 12.16	65.59 \pm 10.67	
$M(Q_1, Q_3)$	65 (56,72)	66 (59,72)	
年龄段/份(%)			0.138
<18岁	31 (0.15)	0 (0)	
18~65岁	7 109 (33.97)	121 (27.56)	
>65岁	6 244 (29.84)	134 (30.52)	
不详	7 541 (36.04)	184 (41.91)	
适应证/份(%)			0.526
肾细胞癌	9 229 (44.11)	195 (44.42)	
胃肠道间质瘤	1 645 (7.86)	38 (8.66)	
胰腺神经内分泌瘤	190 (0.91)	2 (0.46)	
其他	5 052 (24.14)	134 (30.52)	
不详	4 809 (22.98)	70 (15.95)	
日剂量/份(%)			0.083
50.0 mg	8 935 (42.70)	161 (36.67)	
37.5 mg	2 650 (12.66)	62 (14.12)	
25.0 mg	1 245 (5.95)	33 (7.52)	
12.5 mg	283 (1.35)	8 (1.82)	
其他	126 (0.60)	2 (0.46)	
不详	7 686 (36.73)	173 (39.41)	
上报国家/份(%)			<0.001
美国	10 068 (48.11)	185 (42.14)	
法国	905 (4.32)	53 (12.07)	
意大利	590 (2.82)	35 (7.97)	
德国	567 (2.71)	21 (4.78)	
印度	1 142 (5.46)	18 (4.10)	
其他	7 599 (36.32)	127 (28.93)	
不详	54 (0.26)	0 (0)	
结局/份(%)			<0.001
住院或住院时间延长	5 083 (24.29)	230 (52.39)	
死亡	6 843 (32.70)	82 (18.68)	
威胁生命	528 (2.52)	38 (8.66)	
残疾	224 (1.07)	4 (0.91)	
需要干预以防止永久性损害	25 (0.12)	1 (0.23)	
其他	8 387 (40.08)	253 (57.63)	

2.2 舒尼替尼相关 ATE 信号挖掘

2006年1月至2024年9月报告的舒尼替尼相关ATE涉及的PT累计33个,对上报数量 ≥ 3 份的PT综合采用4种算法进行歧化分析,共发现潜在的阳性PT信号9个,见图1(A)。同时满足ROR法和PRR法的为大脑动脉栓塞(CAE);同时满足ROR法和BCPNN法的为急性心肌梗死(AMI);同时满足ROR法、PRR法和BCPNN法的有短暂性脑缺血发作(TIA)、缺血性脑卒中(IS)和动脉血栓形成(AT);同时满足4种算法的为锁骨下动脉血栓形成(SAT)、冠状动脉成形术(CA)、血栓性微血管病(TMA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP),见图1(B)。主要累及的SOC为各类神经系统疾病

($PT=3$),其次为血液及淋巴系统疾病($PT=2$)、血管与淋巴管类疾病($PT=2$),见图1(C)。

2.3 舒尼替尼相关 ATE 敏感性分析

进一步对与舒尼替尼高度相关的ATE进行敏感性分析,结果见表3。在去除相关的偏倚因素后,所有报告数量>3份的PT均至少满足1种歧化分析结果。在去除超剂量用药报告后,SAT同时满足4种算法;在去除超适应证用药报告后,SAT和CA同时满足4种算法;在去除有联合用药的报告后,只有TMA同时满足4种算法。

表3 同时满足4种歧化分析结果的舒尼替尼相关 ATE 敏感性分析

AE	报告数/份	ROR的95%CI下限	PRR	χ^2	IC-2SD	EB05
TTP	13	2.22	3.83	24.32	0.89	2.21
剔除超剂量用药	8	1.88	3.76	13.50	0.56	1.87
剔除超适应证用药	5	1.16	2.78	4.05	-0.08	1.15
剔除有联合用药	7	1.50	3.15	8.19	0.29	1.49
TMA	34	2.92	4.08	75.68	1.41	2.90
剔除超剂量用药	12	1.30	2.29	7.48	0.26	1.30
剔除超适应证用药	13	1.71	2.94	14.77	0.60	1.71
剔除有联合用药	18	2.08	3.30	26.45	0.89	2.07
SAT	7	27.33	59.11	316.79	1.76	25.21
剔除超剂量用药	7	43.64	94.38	512.87	1.82	40.22
剔除超适应证用药	7	51.73	111.87	610.14	1.84	47.67
剔除有联合用药	2	5.99	24.33	23.89	-0.23	5.86
CA	5	5.02	12.15	39.90	0.89	4.94
剔除超剂量用药	1	0.54	3.83	0.22	-1.38	0.54
剔除超适应证用药	4	6.83	18.33	48.66	0.73	6.74
剔除有联合用药	1	0.51	3.66	0.19	-1.40	0.51

2.4 舒尼替尼相关 ATE 的亚组分析

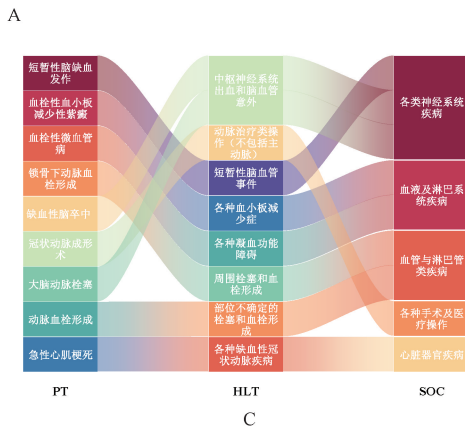
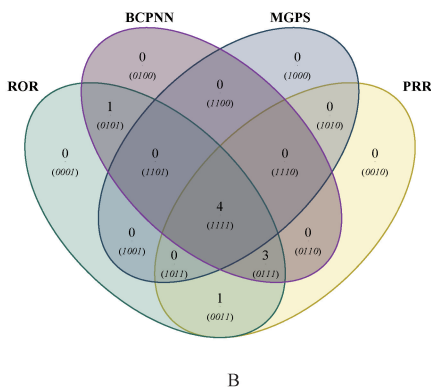
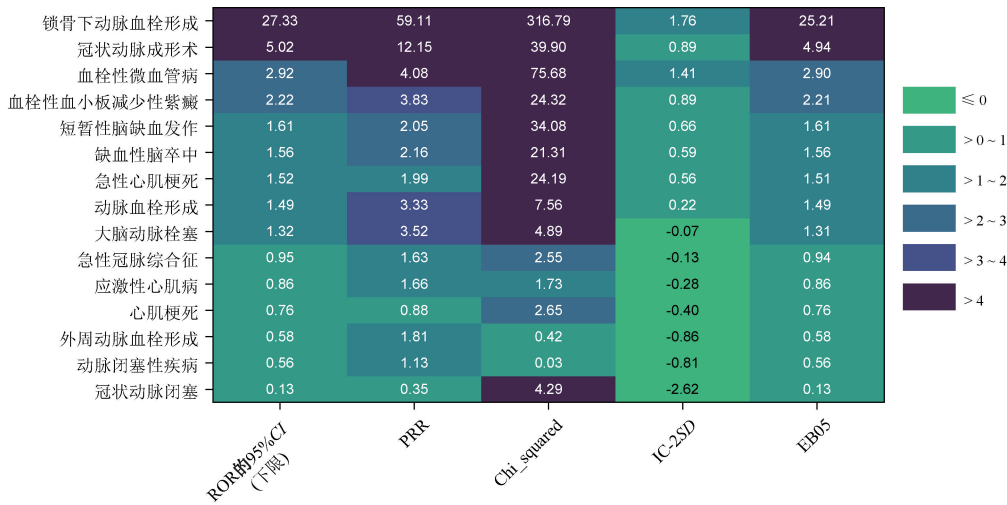
对舒尼替尼9种潜在的阳性ATE信号进行亚组分析发现,AT、CA和SAT主要好发于男性患者,而AMI、IS、TTP和TIA主要好发于女性患者;在不同年龄段方面,AT、CA和TIA在青年患者(18~65岁)中具有较强的阳性信号,而SAT在老年患者(>65岁)中具有较强的阳性信号;由于上报案例数量不足,只有TIA在肾细胞癌和胃肠道间质瘤中具有阳性信号,见表4。

2.5 舒尼替尼相关 ATE 风险因素分析

采用单因素Logistic回归对可能增加舒尼替尼ATE风险的因素进行分析,结果显示,相比于男性患者,女性患者的ATE整体风险下降23%($OR=0.77,95\%CI=0.61\sim 0.97,P=0.03$);相比于没有联合用药,有联合用药的患者ATE风险增加1.42倍($OR=1.42,95\%CI=1.17\sim 1.72,P<0.001$),见图2。存在联合用药的报告累计729例次,对联合用药按照使用频率从高至低进行排序,使用最多的为抗高血压药(117例次,占16.05%),其次为镇痛药(102例次,占13.99%),水、电解质和维生素(51例次,占7.00%),激素(48例次,占6.58%)和抗血小板药物(48例次,占6.58%)。有合并AE的报告累计1238例次,与ATE共同报告的AE中,高血压为主要合并AE(33例次,占总例次数1236例次的2.67%),其余依次为疲劳、呕吐、脑血管意外和恶心。

3 讨论

舒尼替尼作为抗肿瘤靶向治疗药物,显著延长了患者的



A. 上报数量 ≥ 3 份的 AE 的 4 种歧化分析结果热图; B. 满足不同歧化分析结果的阳性 AE 韦恩图; C. 9 种阳性 AE 信号在 MedDRA 中的隶属关系。

图 1 基于 FAERS 数据库的舒尼替尼相关 ATE 信号挖掘的歧化分析结果

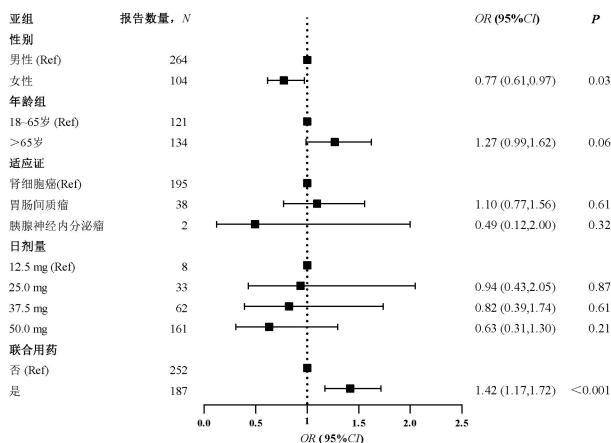


图 2 舒尼替尼相关 ATE 风险因素的单因素 Logistic 分析

无进展生存期,但是药物相关心血管 AE 成为制约药物广泛使用的主要原因之一。既往舒尼替尼相关 ATE 研究主要集中于临床试验,对真实世界的研究较少。本研究联合使用 4 种歧化分析方法挖掘舒尼替尼相关 ATE 风险,探讨潜在的危险因素。

2006 年 1 月至 2024 年 9 月,FAERS 数据库中舒尼替尼相关 ATE 报告累计 439 份,占有 AE 报告的 2.10%,与之前的研究结果相似^[10]。舒尼替尼相关 AE 报告在 2012 年达到高峰 (3 040 份,占 14.53%)后呈下降趋势,ATE 报告却呈逐年递增

的趋势,2019 年最高占比达 73.91%,提示舒尼替尼相关 ATE 越来越受到临床的关注。与总 AE 相反,舒尼替尼相关 ATE 更容易导致严重的临床结局($P < 0.001$),高达 52.39% 的患者可能需要住院治疗。因此,应重点关注舒尼替尼的 ATE 风险,做到早筛查、早干预、早治疗,以提高患者的生活质量,降低医疗负担。

舒尼替尼相关 ATE 主要累及中枢神经系统、血管与淋巴管、血液及淋巴系统,提醒临床应注重相关系统症状和指标的监测。既往研究结果显示,舒尼替尼并没有显著增加 ATE 的发生风险^[11]。而本研究发现潜在的阳性信号 9 个,其中高度相关的 ATE 包括 CA, SAT, TMA 和 TTP,均在舒尼替尼的药品说明书中被提及。综合 4 种歧化分析方法的结果,CA 为相关性最高的 AE,既往报道,舒尼替尼相关 AMI 发生率 $< 1\%$,但是心绞痛发生率高达 13%^[12]。TMA 和 TTP 是一类以微血管血栓形成为特征的疾病,作为抗血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 信号通路已知的 AE,在舒尼替尼的药品说明书中也被提及。值得注意的是,联合应用抗 VEGF 的药物可能会增加 ATE 的风险,一项 I 期临床试验中,联合应用贝伐珠单抗和舒尼替尼导致高达 19.23% 的患者出现了微血管病性溶血性贫血,其中 2 例伴有可逆性后部白质脑病综合征^[13]。舒尼替尼相关 TMA 通常需要停药或联合积极的治疗来缓解症状,Talebi 等^[14]报道了 1 例舒尼替尼相关 TMA 导致死亡的病例。

舒尼替尼是一种低选择性的 VEGFR-TKI,广泛作用于血

表 4 舒尼替尼相关 ATE 亚组分析

亚组	报告数/份	ROR 的 95%CI 下限	PRR	χ^2	IC-2SD	EB05
AMI						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	9	0.39	0.75	0.51	-1.29	0.39
>65 岁	16	0.72	1.17	0.24	-0.49	0.72
男性	27	0.71	1.03	0.01	-0.50	0.71
女性	11	1.21	2.19	5.96	0.16	1.21
肾细胞癌	12	0.69	1.28	0.38	-0.59	0.67
胃肠道间质瘤	1	0.06	0.42	0.29	-2.87	0.06
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
AT						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	4	1.84	4.91	8.79	0.16	1.83
>65 岁	1	0.22	1.55	0.03	-1.77	0.22
男性	5	1.52	3.67	7.14	0.15	1.51
女性	1	0.32	2.30	0.01	-1.57	0.32
肾细胞癌	1	0.48	7.66	0.35	-2.06	0.27
胃肠道间质瘤	1	0.42	4.58	0.16	-1.98	0.31
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
CAE						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	0	—	—	—	—	—
>65 岁	2	0.69	2.79	0.84	-0.88	0.69
男性	0	—	—	—	—	—
女性	2	1.60	6.43	4.51	-0.48	1.59
肾细胞癌	0	—	—	—	—	—
胃肠道间质瘤	2	—	—	9.56	-1.15	—
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
CA						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	4	8.55	23.17	61.88	0.76	8.26
>65 岁	1	0.82	5.89	0.63	-1.30	0.81
男性	5	5.04	12.26	39.80	0.88	4.89
女性	0	—	—	—	—	—
肾细胞癌	0	—	—	—	—	—
胃肠道间质瘤	0	—	—	—	—	—
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
IS						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	6	0.50	1.12	0.00	-0.95	0.50
>65 岁	15	0.80	1.32	0.88	-0.35	0.80
男性	19	0.98	1.54	3.06	-0.07	0.98
女性	12	1.57	2.76	11.74	0.48	1.56
肾细胞癌	2	0.29	1.28	0.01	-1.69	0.28
胃肠道间质瘤	2	0.84	4.58	1.55	-1.16	0.62
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
肾局限性 TMA						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	0	—	—	—	—	—
>65 岁	2	7.26	30.54	29.21	-0.26	6.78
男性	2	3.97	16.35	14.87	-0.31	3.82
女性	0	—	—	—	—	—
肾细胞癌	0	—	—	—	—	—
胃肠道间质瘤	0	—	—	—	—	—
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
SAT						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	0	—	—	—	—	—
>65 岁	7	161.80	481.05	1333.57	1.67	74.77
男性	7	67.03	161.57	681.32	1.74	47.57
女性	0	—	—	—	—	—
肾细胞癌	0	—	—	—	—	—
胃肠道间质瘤	0	—	—	—	—	—
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
TTP						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	3	0.54	1.68	0.28	-0.93	0.54
>65 岁	2	0.47	1.89	0.18	-1.13	0.47

续表 4

亚组	报告数/份	ROR 的 95%CI 下限	PRR	χ^2	IC-2SD	EB05
男性	2	0.21	0.85	0.01	-1.83	0.21
女性	6	2.94	6.56	22.87	0.77	2.93
肾细胞癌	2	0.23	1.02	0.12	-1.84	0.23
胃肠道间质瘤	0	—	—	—	—	—
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—
TIA						
<18 岁	0	—	—	—	—	—
18~65 岁	18	1.05	1.66	4.10	0.02	1.04
>65 岁	14	0.47	0.80	0.50	-1.05	0.47
男性	28	0.92	1.33	1.93	-0.15	0.91
女性	22	1.45	2.20	13.27	0.46	1.45
肾细胞癌	9	1.03	2.16	3.40	-0.24	0.91
胃肠道间质瘤	16	3.26	6.10	37.72	0.92	2.15
胰腺神经内分泌瘤	0	—	—	—	—	—

注：“—”表示因上报数量不足，无法计算结果。

管内膜保护因子,包括血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体、表皮生长因子受体、转染重排基因和迅速加速性纤维肉瘤蛋白^[3]。内皮细胞完整性受损导致皮下胶原暴露,组织因子水平升高,血小板和凝血酶活化,进而形成 ATE^[15]。另外,抑制足细胞和内皮细胞间 VEGF 通路,可能导致内皮细胞渗漏,微动脉瘤形成,继发节段性肾小球硬化和 TMA^[16]。因此,“脱靶效应”可能是导致 ATE 的主要原因之一。此外,血管舒张和收缩因子之间的失衡同样是 ATE 形成的关键因素。VEGFR-TKI 减少血管舒张剂一氧化氮和前列腺素 I₂ 的合成,而增加收缩因子内皮素-1 和内皮素受体 B 的表达,促进血小板聚集;另外,血液黏稠度升高、组织型纤溶酶原激活物降低、氧化应激和铁死亡也可能不同程度地促进了 ATE 的形成^[17-18]。虽然一些机制已被提出,但对 ATE 形成的潜在原因仍需要进一步深入研究。

本研究中,男性患者(60.14%)的占比显著高于女性患者(23.69%),进一步单因素 Logistics 分析发现,女性患者的 ATE 风险较男性患者降低 23%。男性作为公认的心血管 AE 的潜在危险因素,显著增加了 ATE 的风险,Wang 等^[19]的研究发现,男性 ATE 风险增加 1.2 倍($RR = 1.21, 95\% CI = 1.20 \sim 1.22$),与本研究结果相似。但是在亚组分析中,AMI、IS、TTP 和 TIA 只在女性患者中表现出较强的信号,可能是因为 ATE 上报数量较少导致的偏倚。另外,需要关注妊娠、雌激素治疗和辅助生殖技术等女性独有的危险因素^[20-21]。既往研究表明,高龄是 ATE 的重要危险因素,>60 岁患者的 ATE 相对风险增加 1.21 倍($RR = 1.21, 95\% CI = 1.20 \sim 1.21$)^[19]。本研究得出了相似的结论,但差异并没有统计学意义($P > 0.05$),可能是由于高达 41.91% 的报告中年龄相关信息缺失。因此,男性患者尤其是老年男性患者的 ATE 风险更高,在临床中需要注意甄别。

大多数 ATE 报告不是独立的,高达 61.05% 的患者合并其他 AE,42.60% 的患者存在联合用药。对上报例次数排序居前 30 位的合并 AE 和联合用药分析发现,高血压和抗高血压药均居第 1 位,而高血压是冠心病、IS 和外周动脉血栓的主要危险因素之一,显著增加患者 ATE 风险^[22-24];另外,肾衰竭导致的血液高凝、脱水导致的血液黏稠度增加等也不同程度地增加了 ATE 的风险^[25]。虽然呼吸困难、疲劳、胸痛、意识模糊、痫性发作等不是 ATE 的高危因素,但是相关症状提醒要高度警惕可

能发生了 ATE。FAERS 数据库没有提供患者合并症相关信息,但是从抗凝血药、抗血小板药、抗糖尿病药、调节血脂药和降尿酸药等联合用药中,不难猜测这部分患者合并有血栓栓塞疾病,或糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等 ATE 高危因素。另外,糖皮质激素、雌激素、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、抗精神病药、镇静催眠药等都是文献报道的可能增加 ATE 风险的药物^[26]。因此,在使用舒尼替尼治疗期间,应注意排查 ATE 风险高危的合并症和药物。

综上所述,舒尼替尼相关 ATE 发生率较低,但往往导致严重的后果。与舒尼替尼高度相关的 ATE 包括 CA、SAT、TMA 和 TTP。性别、年龄、联合用药和合并 AE 是舒尼替尼相关 ATE 的高危因素。在临床中要加强对高危患者的风险评估,切实保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 朱国栋,朱耀,张争,等. 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.
- [2] LI J, GU J. Cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of 77 randomized controlled trials [J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(12): 1109-1123.
- [3] CHEN Y C, CHEN J H, HSIEH F I. Major adverse cardiovascular events of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors among patients with different malignancy: a systemic review and network meta-analysis[J]. J Chin Med Assoc, 2024, 87(1): 48-57.
- [4] 李素素,马曾庆,吴连平,等. 基于 FAERS 数据库对舒尼替尼不良事件信号挖掘和用药风险分析[J]. 医药导报, 2025, 44(1): 125-131.
- [5] TIMP J F, BRAEKKAN S K, VERSTEEG H H, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. Blood, 2013, 122(10): 1712-1723.
- [6] LI D X, WANG H L, QIN C M, et al. Drug-induced acute pancreatitis: a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system database[J]. Clin Pharmacol Ther, 2024, 115(3): 535-544.
- [7] BROWN E G. Using MedDRA: implications for risk management [J]. Drug Saf, 2004, 27(8): 591-602.
- [8] YANG X W, YANG B, LI D, et al. Thromboembolic events associated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Clin Drug Investig, 2024, 44(3): 199-207.
- [9] SHU Y M, HE X C, LIU Y X, et al. A real-world disproportionality analysis of Olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. Clin Epidemiol, 2022, 14: 789-802.
- [10] LIU B, DING F X, ZHANG D Y, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a meta-analysis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(3): 487-495.
- [11] WATSON N, AL-SAMKARI H. Thrombotic and bleeding risk of angiogenesis inhibitors in patients with and without malignancy[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(8): 1852-1863.
- [12] TOUYZ R M, HERRMANN S M S, HERRMANN J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(6):

409-425.

- [13] GARCIA G, ATALLAH J P. Antineoplastic agents and thrombotic microangiopathy[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(2): 135-142.
- [14] TALEBI T N, STEFANOVIC A, MERCHAN J, et al. Sunitinib-induced microangiopathic hemolytic anemia with fatal outcome[J]. Am J Ther, 2012, 19(4): e143-e145.
- [15] PANTAZI D, TSELEPIS A D. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms [J]. Thromb Res, 2022, 213 Suppl 1: S95-S102.
- [16] PFISTER F, AMANN K, DANIEL C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. Histopathology, 2018, 73(6): 990-1001.
- [17] LI J, ZHANG L S, GE T, et al. Understanding sorafenib-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and treatment implications[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 829-843.
- [18] NEVES K B, MONTEZANO A C, LANG N N, et al. Vascular toxicity associated with anti-angiogenic drugs[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(18): 2503-2520.
- [19] WANG J, KIM Y D, KIM C H. Incidence and risk of various types of arterial thromboembolism in patients with cancer[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(3): 592-600.
- [20] REN X, HUANG Y, YING L P, et al. Risk factors of venous thromboembolism for liver tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. HPB (Oxford), 2024, 26(1): 1-7.
- [21] FAIONI E M, ZIGHETTI M L, VOZZO N P. Sex, gender and venous thromboembolism: do we care enough? [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, 29(8): 663-667.
- [22] VIRANI S S, NEWBY L K, ARNOLD S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2023, 148(9): e9-e119.
- [23] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2019, 50(12): e344-e418.
- [24] ABOYANS V, RICCO J B, BARTELINK M L E L, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763-816.
- [25] HAN X, ZHAO P, WANG Z, et al. Acute lower extremity arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome in adults: case series and literature review[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 318.
- [26] MARTO J P, STRAMBO D, LIVIO F, et al. Drugs associated with ischemic stroke: a review for clinicians [J]. Stroke, 2021, 52(10): e646-e659.

(收稿日期:2025-01-14 修回日期:2025-03-21)