

基于 FAERS 的塞普替尼不良事件信号挖掘与分析

黄凌莉^{1*}, 徐思露¹, 倪杰^{2#}(1. 江苏省肿瘤医院 & 江苏省肿瘤防治研究所 & 南京医科大学附属肿瘤医院药学部, 南京 210009; 2. 江苏省肿瘤医院 & 江苏省肿瘤防治研究所 & 南京医科大学附属肿瘤医院内科, 南京 210009)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)05-0626-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.05.024



摘要 目的:基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库,挖掘与分析高选择性RET抑制剂塞普替尼在真实世界临床应用中的药品不良事件(ADE)信号,以全面了解其安全性特征,为临床安全用药提供参考。方法:提取FAERS数据库2020年第2季度—2025年第2季度中,以塞普替尼为首要怀疑药物的ADE报告。采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值法、贝叶斯置信传播神经网络和多项伽马泊松估计器进行数据挖掘,阳性信号需同时满足报告数 ≥ 3 、ROR的95%置信区间(CI)下限 > 1 且 $PRR \geq 2$ ($\chi^2 \geq 4$)的标准。使用R软件进行数据处理与分析。结果:共收集947份ADE报告,女性449例,男性384例。经四种算法联合检测共筛选出初始ADE阳性信号59个,排除诊断、疗效评价等混杂因素后,最终确认53个阳性信号,未被收录说明书的首选术语(PT)共有25个。其中报告例数排名前5位的阳性信号为死亡($ROR = 2.7, 95\% CI = 2.2 \sim 3.4$)、高血压($ROR = 6.0, 95\% CI = 4.4 \sim 8.1$)、肝功能异常($ROR = 30.6, 95\% CI = 22.5 \sim 41.7$)、发热($ROR = 3.0, 95\% CI = 2.1 \sim 4.1$)和超敏反应($ROR = 5.1, 95\% CI = 3.7 \sim 7.2$)。性别亚组分析显示,男性和女性在PT层面的ADE发生率均无显著性差异($P > 0.05$)。不同性别呈现出特异性信号,男性涉及感染及侵袭类疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病和肾脏及泌尿系统疾病,女性涉及内分泌系统疾病。女性中位ADE发生时间为24(12,90)d,男性中位发生时间为33.5(14,116.5)d,二者发生时间分布无显著性差异($P = 0.35$)。韦伯分布分析提示男性和女性ADE发生率均呈现出早期失败型曲线特征。结论:塞普替尼除已知的肝毒性、高血压、超敏反应等不良反应,还存在肺毒性、肾毒性、严重感染、体液滞留和内分泌失调等未被说明书记载的潜在风险,且特异性风险分布存在性别差异。ADE多发生于治疗初期,临床用药需加强治疗前期的监测,并实施个体化的风险管理策略。

关键词 塞普替尼; FAERS数据库; 药物警戒; 信号挖掘; 比例失衡法; 贝叶斯法

Data Mining and Analysis on Adverse Events of Selpercatinib Based on the U. S. FAERS Database

HUANG Lingli¹, XU Silu¹, NI Jie²(1. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine and analyze the adverse drug event (ADE) signals of selpercatinib in real-world clinical application based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to comprehensively investigate the safety profile, so as to provide references for clinical medication. **METHODS:** ADE reports of selpercatinib as the primary suspected drug from the second quarter of 2020 to the second quarter of 2025 were extracted from the U. S. FAERS database. The reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio, Bayesian belief propagation neural network and Multinomial Gamma-Poisson Shrinker methods were employed for data mining. Positive signals were required to meet the criteria of the number of reports ≥ 3 , the lower limit of the 95% confidence interval (CI) of $ROR > 1$, and $PRR \geq 2$ ($\chi^2 \geq 4$) simultaneously. R software was used for data processing and analysis. **RESULTS:** A total of 947 ADE reports were collected, including 449 females and 384 males. A combined detection with four algorithms screened out 59 initial positive ADE signals. After excluding confounding factors such as diagnostic exclusion and efficacy evaluation, 53 positive signals were confirmed. Among them, a total of 25 preferred terms (PT) were not included in the drug instructions. The top 5 signals in terms of signal strength were death ($ROR = 2.7, 95\% CI = 2.2 \sim 3.4$), hypertension ($ROR = 6, 95\% CI = 4.4 \sim 8.1$), abnormal liver function ($ROR = 30.6, 95\% CI = 22.5 \sim 41.7$), fever ($ROR = 3.0, 95\% CI = 2.1 \sim 4.1$), and hypersensitivity ($ROR = 5.1, 95\% CI = 3.7 \sim 7.2$). Subgroup analysis by gender showed that there was no significant difference in the incidence of ADE at the PT level between men and women ($P > 0.05$). Specific signals were observed in males and

△ 基金项目:国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目(No. NIHAYS2426);南京药学会—常州四药医院药学科研基金(No. 2024YX001);江苏省肿瘤医院科技发展基金项目(No. ZYGL202402)

* 硕士研究生,主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: huang_lingli@163.com

通信作者:硕士研究生,主治医师。研究方向:肿瘤学。E-mail: jie_ni2008@163.com

females. Males were associated with infectious and parasitic diseases, various musculoskeletal and connective tissue diseases, and kidney and urinary system diseases, while females were associated with endocrine system diseases. The median onset time of ADE was 24 (12, 90) d for females and 33.5 (14, 116.5) d for males, with no significant difference in the onset time ($P=0.35$). Weibull distribution analysis indicated that the ADE incidence in both males and females showed the characteristics of an early-failure curve. **CONCLUSIONS:** Selpercatinib not only causes the known risks such as liver toxicity, hypertension and hypersensitivity reactions, but may lead to new potential risks such as pulmonary toxicity, renal toxicity, severe infections, fluid retention and endocrine disorders that have not been documented in drug instructions. Moreover, the specific risk distribution shows gender differences. ADE mostly occurs in the early stage of treatment. Clinical medication requires enhanced monitoring in the early treatment period and the implementation of individualized risk management strategies.

KEYWORDS Selpercatinib; FAERS database; Pharmacovigilance; Signal mining; Proportional imbalance method; Bayesian statistical techniques

转染重排基因 *RET* (rearranged during transfection, *RET*) 是受体酪氨酸激酶家族的重要成员, 其异常激活可通过持续驱动下游信号促进肿瘤细胞增殖和存活, 主要致癌激活方式包括基因融合和点突变两种机制^[1]。在非小细胞肺癌中, *RET* 基因融合约占 1%~2%, 常见的融合伴侣包括 *KIF5B*、*CCDC6*、*NCOA4* 等; 在甲状腺乳头状癌中, *RET* 基因融合发生率约为 10%~20%, 常见融合伴侣包括 *CCDC6*、*NCOA4*、*PRKARIA* 等; 在甲状腺髓样癌 (Medullary Thyroid Carcinoma, MTC) 中, *RET* 基因突变 >60% 的散发性 MTC 和 >90% 的遗传性 MTC 存在 *RET* 点突变, 其中 M918T 是最常见的突变位点, 也是侵袭性最强的突变类型。*RET* 靶向治疗的发展经历了从多激酶抑制剂到高选择性 *RET* 抑制剂的演进, 后者显著改善了疗效和安全性。近年来随着精准医疗的发展, 针对 *RET* 变异的靶向治疗取得了革命性突破, 树立了实体瘤治疗的新标杆^[2]。塞普替尼是一种高选择性口服抑制剂, 可靶向 *RET* 融合蛋白和致癌的 *RET* 突变体, 在 *RET* 融合阳性的非小细胞肺癌、甲状腺癌方面显示出显著抗肿瘤疗效^[3-4]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2020 年 5 月加速批准塞普替尼上市, 使其成为全球首个获批的高选择性 *RET* 抑制剂; 2022 年 9 月, 该药物经我国国家药监局批准上市。目前塞普替尼的真实世界安全性评价数据有限, 尽管临床试验已明确其水肿、腹泻和肝脏毒性等常见药物不良事件 (Adverse Drug Event, ADE), 但随着该药物的广泛使用, 持续的上市后安全性监测仍至关重要。美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 是基于真实世界临床数据的自发呈报系统数据库, 是 FDA 对上市后药物和生物制剂开展安全性监测的核心平台^[5]。本研究基于 FAERS 数据库对塞普替尼的相关 ADE 进行信号挖掘与分析, 旨在更全面地了解塞普替尼的安全性和不良反应特征, 为临床安全用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究选取 FAERS 数据库中塞普替尼抗全球首次获批上市后的 ADE 报告, 检索时间范围为 2020 年第 2 季度—2025 年第 2 季度。通过 PubMed 数据库中 MeSH 主题词检索 “selpercatinib” 获取所有规范英文词条, 最终限定检索词为: selpercatinib、LOXO-292、selpercatinib、6-(2-hydroxy-2-

methylpropoxy)-4-(6-(6-(6-methoxy-pyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo(3.1.1)heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo(1,5-a)pyridine-3-carbonitrile、Retsetvmo。从 FAERS 数据库提取人口信息 (DEMO)、药物信息 (DRUG)、药物不良事件 (REAC)、患者结果 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、报告药物的开始和结束日期 (THER)。

1.2 数据标准化和清洗

首先对数据结构进行标准化处理, 统一列名并合并季度数据。然后对变量值进行标准化处理, 通过将 DRUG 表中的 drugname 和 prod_ai 字段中的药物表述统一为通用名“塞普替尼”, 采用《国际医学用语词典》(MedDRA) 25.0 版本中系统器官分类 (System Organ Class, SOC) 和首选术语 (Preferred Term, PT) 对 ADE 术语进行标准化。

遵循 FAERS 数据库官网推荐的去重规则, 利用 DEMO 表格中的 CASEID、FDA_DT 和 PRIMARYID 字段进行数据清洗: 相同 CASEID 的报告保留 FDA_DT 最新的记录; 当 CASEID 和 FDA_DT 均相同时, 保留 PRIMARYID 最大的记录。最终筛选出 7 736 610 份 DEMO 报告、31 207 749 份 DRUG 病例、23 293 891 条 REAC 记录, 得到 947 份以塞普替尼为“首要怀疑药物”的不良事件报告, 对应 700 个与塞普替尼相关的 PT。

1.3 信号挖掘方法

本研究采用报告比值法 (Reporting Odds Ratio, ROR)、比例报告比值法 (Proportional Reporting Ratio, PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN) 和多项伽马泊松缩估计器 (Multi-item Gamma Poisson Shrinker, MGPS) 四种算法确定塞普替尼与 ADE 之间的关联。ROR 法的信号判断标准为报告数 ≥ 3 , ROR 的 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 ; PRR 法的信号判断标准为报告数 ≥ 3 , PRR 值 ≥ 2 且卡方值 (χ^2) ≥ 4 ; BCPNN 法的信号判断标准为报告数 ≥ 3 , 信息成分 (IC) 的 95% CI 下限 ($IC_{0.05}$) > 0 ; MGPS 法的信号判断标准为报告数 > 0 , 经验贝叶斯几何均数 (EBGM) 的 95% CI 下限 ($EBGM_{0.05}$) > 2 ^[6]。阳性信号需要同时满足以上 4 种方法的条件, PRR、ROR、IC 和 EBGM 的数值越大, 则信号越强, 关联性越强。发生时间为 ADE 发生日期与塞普替尼起始用药日期的时间间隔, 剔除时间错误、不准确或缺失的报告, 使用中位数、四分位数间距和韦伯分布检验计算分

析 ADE 发生时间。韦伯分布检验由尺度(α)和性状(β)描述。当 $\beta < 1$,其 95%CI < 1 时,ADE 发生率随着时间的推移而下降,为早期失败型曲线;当 β 等于或接近 1,其 95%CI 值包含 1 时,ADE 发生率随着时间的推移而不断发生,为随机失败型曲线;当 $\beta > 1$ 时,且其 95%CI 值不包括 1 时,ADE 发生率随着时间的推移而增加,为磨损型故障曲线^[7]。

1.4 数据处理与分析

采用 R 4.5.1 版本和 Microsoft Excel 2021 对数据进行处理和分析。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本信息

本研究共收集的 947 份 ADE 报告,其中女性 449 例(47.4%),男性 384 例(40.5%)。大多数患者的体重值缺失(79.2%),发病年龄集中在 18~85 岁。上报例数排名前五位国家为美国(518 例)、日本(153 例)、意大利(43 例)、法国(32 例)和中国(30 例),ADE 导致死亡人数为 144 例(15.2%)。上报人员以消费者(53.7%)为主,2020 至 2024 年塞普替尼 ADE 上报例数呈逐年递增趋势。见表 1。

2.2 ADE 信号分析

本研究采用 ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 四种算法联合检测,共筛选出初始 ADE 阳性信号 59 个。经排除诊断、疗效评价等混杂因素后确认 53 个阳性信号。除肝脏毒性、高血压、超敏反应等已知不良反应外,共检出 25 个药品说明书未收

表 1 塞普替尼 ADE 报告的基本特征分布

| 类别 | n(%) | 类别 | n(%) |
|-----------|------------|--------|------------|
| 性别 | | 结局 | |
| 女 | 449 (47.4) | 死亡 | 144 (15.2) |
| 男 | 384 (40.5) | 残疾 | 2 (0.2) |
| 未知 | 114 (12.0) | 住院 | 250 (26.4) |
| 体重 | | 威胁生命 | 17 (1.8) |
| <50 kg | 24 (2.5) | 其他 | 534 (56.4) |
| >100 kg | 5 (0.5) | 上报人员 | |
| 50~100 kg | 168 (17.7) | 消费者 | 509 (53.7) |
| 未知 | 750 (79.2) | 卫生技术人员 | 146 (15.4) |
| 年龄 | | 药师 | 43 (4.5) |
| <18 岁 | 5 (0.5) | 医师 | 196 (20.7) |
| >85 岁 | 14 (1.5) | 未知 | 53 (5.6) |
| 18~64.9 岁 | 265 (28.0) | 上报年份 | |
| 65~85 岁 | 274 (28.9) | 2020 年 | 71 (7.5) |
| 未知 | 389 (41.1) | 2021 年 | 158 (16.7) |
| 上报国家 | | 2022 年 | 174 (18.4) |
| 美国 | 518 (54.7) | 2023 年 | 199 (21.0) |
| 日本 | 153 (16.2) | 2024 年 | 250 (26.4) |
| 意大利 | 43 (4.5) | 2025 年 | 95 (10.0) |
| 法国 | 32 (3.4) | | |
| 中国 | 30 (3.2) | | |
| 其他 | 171 (18.0) | | |

录的 PT。其中,报告总例数排名前 5 位的 ADE 包括死亡($ROR=2.7,95\%CI=2.2\sim 3.4$)、高血压($ROR=6.0,95\%CI=4.4\sim 8.1$)、肝功能异常($ROR=30.6,95\%CI=22.5\sim 41.7$)、发热($ROR=3.0,95\%CI=2.1\sim 4.1$)和超敏反应($ROR=5.1,95\%CI=3.7\sim 7.2$)等。见表 2。

表 2 塞普替尼 ADE 报告例数排名前 20 位的首选术语信息

| PT | 报告数(n) | ROR(95%CI) | PRR(χ^2) | EBGM(EBGM ₀₅) | IC(IC ₀₂₅) |
|--------------|--------|------------------|-----------------|---------------------------|------------------------|
| 死亡* | 86 | 2.7 (2.2~3.4) | 2.6 (88.8) | 2.6 (2.1) | 1.4 (1.1) |
| 高血压 | 44 | 6.0 (4.4~8.1) | 5.9 (179.8) | 5.9 (4.4) | 2.6 (2.0) |
| 肝功能异常 | 41 | 30.6 (22.5~41.7) | 30.1 (1 151.0) | 30.0 (22.0) | 4.9 (3.7) |
| 发热* | 35 | 3.0 (2.1~4.1) | 2.9 (44.4) | 2.9 (2.1) | 1.6 (1.0) |
| 超敏反应 | 34 | 5.1 (3.7~7.2) | 5.1 (111.6) | 5.1 (3.6) | 2.3 (1.7) |
| 丙氨酸氨基转移酶升高 | 29 | 16.5 (11.4~23.8) | 16.3 (416.2) | 16.3 (11.3) | 4.0 (2.9) |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | 28 | 19.2 (13.2~27.9) | 19.0 (476.8) | 19.0 (13.1) | 4.2 (3.0) |
| 腹水* | 27 | 29.4 (20.1~43.0) | 29.1 (730.6) | 29.0 (19.8) | 4.9 (3.3) |
| 血小板减少症 | 27 | 6.9 (4.8~10.1) | 6.9 (135.6) | 6.9 (4.7) | 2.8 (2.0) |
| 口干 | 25 | 9.8 (6.6~14.6) | 9.7 (195.9) | 9.7 (6.6) | 3.3 (2.3) |
| 肝脏毒性 | 21 | 23.3 (15.1~35.8) | 23.1 (442.7) | 23.0 (15.0) | 4.5 (2.9) |
| 肝功能检查值升高 | 21 | 19.8 (12.9~30.5) | 19.6 (370.9) | 19.6 (12.8) | 4.3 (2.8) |
| 胸腔积液* | 21 | 11.4 (7.4~17.6) | 11.3 (197.9) | 11.3 (7.4) | 3.5 (2.3) |
| 血小板计数降低 | 20 | 4.9 (3.2~7.7) | 4.9 (62.3) | 4.9 (3.2) | 2.3 (1.4) |
| 心电图 QT 间期延长 | 19 | 14.2 (9.1~22.4) | 14.1 (231.6) | 14.1 (9.0) | 3.8 (2.4) |
| 外周水肿 | 19 | 6.7 (4.3~10.6) | 6.7 (92.1) | 6.7 (4.3) | 2.7 (1.7) |
| 水肿 | 16 | 9.5 (5.8~15.5) | 9.4 (120.3) | 9.4 (5.8) | 3.2 (2.0) |
| 药物诱导的肝损伤 | 14 | 9.5 (5.6~16.1) | 9.5 (106.1) | 9.5 (5.6) | 3.2 (1.8) |
| 血肌酐升高 | 13 | 6.2 (3.6~10.7) | 6.2 (56.6) | 6.2 (3.6) | 2.6 (1.4) |
| 肝酶升高 | 13 | 4.7 (2.7~8.2) | 4.7 (38.0) | 4.7 (2.7) | 2.2 (1.1) |

注:*表示说明书中未提及的 ADE。

2.3 亚组分析

不同性别患者发生 ADE 的 SOC 和 PT 分布见表 3。女性涉及 12 个 SOC 和 35 个 PT,男性涉及 13 个 SOC 和 33 个 PT。在 PT 层面,男性和女性 ADE 的发生率无显著性差异。在 SOC 分类层面,除男女共同涉及到的 SOC,男性还涉及感染及侵袭类疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病和肾脏及泌尿系统疾病,女性涉及内分泌系统疾病。在 PT 层面,除全人群共有的 53 个阳性信号外,女性人群额外检出肺水肿、咯血、肝功能检查异常和肝脏疾病的阳性信号;男性人群额外检出黏膜炎症、血压升高、C 反应蛋白升高、肾小球滤过率降低和肝脏疾病的

阳性信号。

2.4 ADE 发生时间分析

剔除发病时间缺失和未知的报告,共纳入 254 份 ADE 发生时间明确的合格报告,其中女性 134 份,男性 120 份。结果显示:ADE 发生于用药后 120 d 内的女性患者有 101 例(75.4%),男性患者有 74 例(61.7%);女性中位发生时间为 24(12~90)d,男性中位发生时间为 33.5(14~116.5)d,不同性别 ADE 发生时间无统计学差异($P=0.35$),见图 1。韦伯分布分析结果显示:女性 ADE 发生时间尺度参数 α 为 70.51,形状参数 β 为 0.66,男性 ADE 发生时间尺度参数 α 为 88.63,形

表 3 不同性别塞普替尼相关 ADE 的 SOC 和 PT 分布情况

| SOC | 女性涉及的 PT (n) | 男性涉及的 PT (n) |
|----------------|---|---|
| 代谢及营养类疾病 | 低钙血症(5) | 高钙血症*(3) |
| 肝胆系统疾病 | 肝脏毒性(12), 高转氨酶血症(8), 肝功能异常(23), 药物诱导的肝损伤(7), 肝脏疾病(8) | 肝脏毒性(5), 肝脏疾病(6), 肝细胞溶解*(4), 肝功能异常(18), 药物诱导的肝损伤(5) |
| 感染及侵袭类疾病 | — | 憩室炎*(5), 肺脓肿*(3) |
| 各类检查 | 肝酶异常(3), 转氨酶升高(5), 血小板计数降低(11), 心电图 QT 间期延长(12), 天门冬氨酸氨基转移酶升高(11), 肝功检查异常(3), 丙氨酸氨基转移酶升高(11), 血肌酐升高(6), 血胆红素升高(3), γ -谷氨酰转氨酶升高*(3), 肝功能能检查值升高(13), 血降钙素升高*(4), 血碱性磷酸酶升高(4) | 肝酶升高(5), 血小板计数降低(8), 血压升高(10), 心电图 QT 间期延长(6), 天门冬氨酸氨基转移酶升高(13), C 反应蛋白升高(4), 丙氨酸氨基转移酶升高(12), 肾小球滤过率降低*(3), 血肌酐升高(7), 血胆红素升高(3), 肝功能能检查值升高(7) |
| 各类神经系统疾病 | 蛛网膜下腔出血(4) | 脑水肿*(3) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | — | 关节肿胀*(4) |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 肺水肿*(4), 胸腔积液*(12), 乳糜胸*(3), 咯血(4) | 胸腔积液*(8), 乳糜胸(3) |
| 免疫系统疾病 | 过敏反应(19) | 过敏反应(10) |
| 内分泌系统疾病 | 抗利尿激素分泌失调*(3) | — |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 水肿(9), 外周水肿(10) | 水肿(6), 黏膜炎症*(3), 外周水肿(8) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | — | 中毒性肾病*(3) |
| 胃肠系统疾病 | 腹水*(6), 口干(13) | 腹水(13), 吞咽困难*(7), 口干(9) |
| 心脏器官疾病 | 心包积液*(3) | 心包积液*(5) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 高血压(25), 高血压危象(3) | 高血压(15) |
| 血液及淋巴系统疾病 | 血小板减少症(15), 弥散性血管内凝血*(3) | 血小板减少症(9) |

注: *表示说明书中未提及的 ADE。

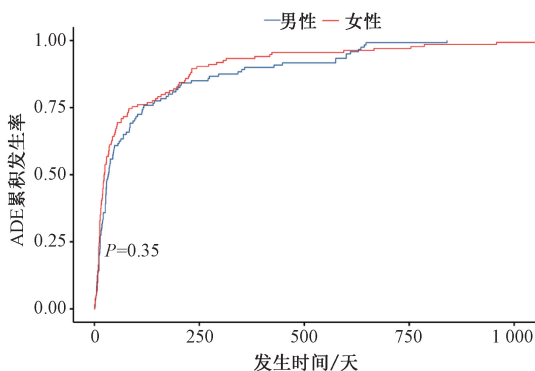


图 1 塞普替尼相关 ADE 在不同性别中的发生时间分布

状参数 β 为 0.69, 提示男性和女性患者使用塞普替尼后, ADE 发生率均符合早期失败型曲线特征, ADE 风险随时间递减。

3 讨论

高选择性 *RET* 抑制剂塞普替尼的上市为 *RET* 基因融合/突变型晚期非小细胞肺癌和甲状腺癌患者带来了显著生存获益, 其关键临床试验已充分证实了该药的卓越疗效^[3-4]。然而, 相较于受控临床试验中经过筛选的人群, 真实世界患者群体临床背景更为复杂, 药物长期毒性及罕见 ADE 信号可能尚未完全揭示。因此, 对上市后药物进行持续的安全性监测至关重要, 有助于在临床实践中寻求效益与风险的平衡。随着塞普替尼临床应用的逐步推广, FAERS 数据库已累积了一定数量的相关 ADE 报告, 且报告数量呈逐年递增的趋势, 提示塞普替尼相关 ADE 越来越受到关注。本研究基于国际权威的 FAERS 大数据, 采用 *ROR*、*PRR*、*BCPNN* 和 *MGPS* 四种数据挖掘算法, 对塞普替尼的 ADE 信号进行了全面挖掘与深度分析, 旨在为其在中国临床实践中的安全应用提供更具普遍性的真实世界证据。

本研究共纳入 947 份以塞普替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告, 分析显示: 报告数量自 2020 年该药获批后呈逐年上升趋势, 这与该药在全球范围内临床应用日益广泛、被多项权威指

南列为标准治疗的现状相符, 也反映出其安全性正受到越来越密切的关注。值得注意的是, 本研究中 ADE 上报主体以消费者为主, 而非医师、药师等医疗卫生专业人员, 这一现象提示可能存在医疗源性上报不足, 同时提示临床实践中, 医务人员需加强患者的用药教育, 鼓励并协助其及时、准确地反馈用药后身体反应, 以确保潜在风险被全面捕捉。

本研究共检测到 53 个阳性信号。肝功能异常、高血压、口干、QT 间期延长、血小板减少症等信号与药品说明书及 LIBRETTO-001 研究^[4]中已明确的不良反应高度一致, 验证了本研究分析结果的可靠性。本研究中, 肝胆系统信号强度最高, 提示药物性肝损伤是塞普替尼最需警惕的毒性反应之一, 临床实践中需严格遵守用药指南, 定期监测肝功能并根据结果适时调整剂量^[4]。尤为重要的是, 本研究挖掘出了死亡、发热、腹水、胸腔积液等 25 个与塞普替尼存在强关联性的新阳性信号。对于“死亡”这一强度最高的信号, 但该结局受晚期肿瘤自然进展、基础疾病、合并用药等混杂因素干扰, 无法直接由药物导致^[4]。该信号仅可作为临床重症风险的警示指标, 提示在接受塞普替尼治疗的晚期患者中, 应实施更为精细化的全程管理。

本研究发现腹水、胸腔积液及心包积液等体液潴留相关新信号, 其发生机制除与 *RET* 抑制本身相关外, 部分可能源于塞普替尼对血管内皮生长因子受体 (VEGFR)-3 等靶点的弱抑制活性, 进而导致淋巴回流障碍^[8-9]。这为临床观察到的外周水肿^[10]、乳糜胸、腹水^[11-12]等 ADE 提供了合理的病理生理学解释。已有研究证实, VEGF 通路参与心包液体平衡调节^[13], 提示塞普替尼可能是心包积液的潜在诱因之一; 既往研究也发现使用塞普替尼后可出现小肠水肿^[14], 且乳糜性积液诊断时间多发生于治疗一年或更长后^[15], 进一步凸显长期治疗期间监测液体潴留并发病的重要性。尤其对于缓慢形成的心包积液, 区分药物性积液与恶性心包积液颇具挑战性^[16]。这警示临床医生应对接受塞普替尼治疗的患者出现的体液潴留症状保持警觉, 并将药物因素纳入鉴别诊断范畴。建议在整个治

疗期间定期进行包括超声心动图在内的监测^[16]。此外,本研究还发现了肾病综合征、肾脏囊肿和中毒性肾病的新信号,而 *RET* 基因本身对肾脏发育及内环境稳态维持具有关键作用,其抑制可能导致肾脏影响^[17]。此外,神经系统疾病如脑水肿等信号也需要引起重视。

亚组分析揭示了不同性别间的塞普替尼毒性谱存在显著差异。男性患者更易出现憩室炎、肺脓肿、关节肿胀、中毒性肾病和肾小球滤过率降低等涉及感染、肌肉骨骼及肾脏泌尿系统的 ADE;而女性患者则更易出现内分泌系统异常、肝脏疾病等。这种显著的“性别二态性”可能源于多层次因素:首先,生理结构与药代动力学差异是基础,男性与女性在体成分、药物代谢酶活性及清除率上的差异,可能影响塞普替尼的暴露水平^[18-19]。女性更高的体脂百分比可能影响高亲脂性药物塞普替尼的分布容积。Zucker 等^[19]提出,由于 PK 差异,女性发生 ADE 的风险普遍更高。本研究中,虽然总体 ADE 发生率无性别统计学差异,但毒性靶器官分布迥异,提示药代动力学差异可能扮演了更关键的角色。其次,*RET* 信号通路的组织特异性生理功能可能放大了抑制效应的性别差异:男性更易出现的肾脏及泌尿系统疾病,与 *RET* 在肾脏发育和功能中的关键作用及男性生理结构特征高度吻合^[20]。此外,*RET* 同时参与免疫调节,塞普替尼对 *RET* 的抑制可能削弱先天免疫防御功能,与男性本身存在的感染易感性基础叠加,最终导致更高的感染相关信号。相反,女性患者内分泌异常的出现,可能与性激素与 *RET* 信号通路之间的交叉对话有关。本研究中,肝毒性在女性中报告更多,虽未达统计学显著性,但该趋势与既往多数药物研究结果一致,通常归因于代谢差异^[20]。本研究的性别差异结果提示,临床实践需建立“性别导向”的监测策略,对男性患者加强肾功能及感染相关指标监测,对女性患者则需重点警惕内分泌紊乱及肝毒性。

从时间维度分析,本研究对 ADE 发生时间的结论具有极高的临床实践指导价值。结果显示,男性和女性患者的中位发生时间分别为 24 d 和 33.5 d,且绝大多数事件集中发生在治疗后的前 3 个月内,且 ADE 风险随时间推移呈递减趋势,清晰提示初始治疗的 1~3 个月是不良反应管理的“关键窗口期”。因此,建议在治疗初期即对患者进行密集随访,加强用药教育,告知患者可能出现的常见不良反应及其应对措施,从而实现早期发现、早期诊断和早期干预,这对于保障治疗安全、提高患者依从性和生活质量至关重要。

本研究存在一定局限性。首先,FAERS 作为一个自发呈报系统,无法避免漏报、报告偏倚(如更倾向于报告严重事件)及信息不全(如缺少详细的合并用药、基础疾病史)等固有缺陷^[5]。其次,数据挖掘所获得的阳性信号仅代表统计学层面的关联,无法确证因果关系。再次,数据库中的报告主要来源于美国,其在人种、医疗实践和用药习惯上与中国人群存在差异,研究结论外推至中国患者时需保持谨慎。最后,由于缺乏暴露人群的确切数据,无法计算 ADE 的真实发生率,这也是自发报告系统的固有局限。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库开展真实世界数据挖掘,系统性地描绘了塞普替尼的安全性特征图谱。本研究结果不仅验证了其已知的肝毒性、高血压、超敏反应等风险,还提

示其可能导致肺毒性、肾毒性、严重感染、体液潴留和内分泌失调等新的潜在风险,同时明确了不良反应的高发时间窗及性别差异特征。这些发现为塞普替尼在中国临床实践中的安全应用提供了详实的参考依据,建议临床医生在用药过程中,着重关注治疗前 3 个月的肝功能、血压、心脏功能及体液平衡状况,并结合患者性别和基础疾病实施个体化监测与管理,最终实现患者获益最大化。未来仍需依托设计严谨的前瞻性研究,特别是针对中国人群的上市后研究,进一步验证这些信号的因果关系并探索其最佳临床管理路径。

参考文献

- [1] HARADA G, YANG S R, COCCO E, et al. Rare molecular subtypes of lung cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(4): 229-249.
- [2] KATO S, SUBBIAH V, MARCHLIK E, et al. *RET* aberrations in diverse cancers: next-generation sequencing of 4,871 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1988-1997.
- [3] BRADFORD D, LARKINS E, MUSHTI S L, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with *RET* gene mutations or fusions[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2130-2135.
- [4] DRILON A, SUBBIAH V, GAUTSCHI O, et al. Selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 385-394.
- [5] 张博文, 张露丹, 陈竑瑞, 等. 曲贝替定的真实世界不良事件风险特征: 一项基于 FAERS 数据库的信号挖掘与时空分析[J]. *陆军军医大学学报*, 2025, 47(19): 2425-2436.
- [6] ZORYCH I, MADIGAN D, RYAN P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases[J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 39-56.
- [7] CHEN H, LIU S X, GAO S, et al. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18063.
- [8] U. S. National Library of Medicine. Selpercatinib [EB/OL]. (2023) [2025-06]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=7fa848ba-a59c-4144-9f52-64d090f4d82>.
- [9] JUSSILA L, ALITALO K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(3): 673-700.
- [10] REINGOLD R E, PARISI R, HARADA G, et al. Mucocutaneous adverse events in patients with cancer treated with the highly selective *RET* kinase inhibitor selpercatinib (LOXO-292)[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2025, 6(3): 100792.
- [11] RAEZ L E, MASSEY A C, BARKER S S, et al. Long-term safety of selpercatinib for rearranged during transfection (*RET*)-activated advanced solid tumors in LIBRETTO-001: differing patterns of adverse events over time[J]. *Oncologist*, 2024, 29(12): 1068-1078.
- [12] FRICKE J, WANG J, GALLEGU N, et al. Selpercatinib and pralsetinib induced chyloous ascites in *RET*-rearranged lung adenocarcinoma: a case series[J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(7): 666-671.
- [13] KARATOLIOS K, MOOSDORF R, MAISCH B, et al. Cytokines in pericardial effusion of patients with inflammatory pericardial disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 382082.

(下转第 634 页)