

基于 FAERS 数据库的卵巢癌抗血管生成药物不良信号挖掘与分析[△]

高佩佩*, 白文佩[#](首都医科大学附属北京世纪坛医院妇产科, 北京 100038)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)07-0864-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.07.020



摘要 目的:系统挖掘贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼三类卵巢癌抗血管生成药物的真实世界不良事件(ADE)信号,为患者个体化安全用药提供循证依据。方法:提取2014年第1季度—2025年第4季度美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中卵巢癌患者使用目标药物的ADE数据,采用报告比值比法、比例报告比法联合挖掘ADE信号。结果:共纳入88 219例相关报告,有效目标药物ADE报告21 733例,报告以美国来源为主(56.4%),患者年龄集中于18~70岁(63.7%);共挖掘得到321个有效ADE信号,涵盖10个系统器官分类,高频累及血液淋巴、胃肠、心血管、呼吸及眼器官系统。三种药物不良反应具有特异性。本研究新发现骨髓功能衰竭等24个药品说明书未提及的潜在ADE信号。结论:卵巢癌三类常用抗血管生成药物不良反应谱存在明显差异性,临床除常规监测高血压、蛋白尿、骨髓抑制等已知不良反应外,需重点关注各药物特异性高危风险及本次挖掘的未收录新型不良信号,为临床安全用药提供科学支撑。

关键词 卵巢癌;抗血管生成药物;报告比值比法;比例报告比值法;药物不良事件

Mining and Analysis of Adverse Signals of Anti-angiogenic Drugs for Ovarian Cancer Based on the FAERS Database[△]

GAO Peipei, BAI Wenpei (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically mine real-world adverse drug event (ADE) signals of three anti-angiogenic agents for ovarian cancer, namely bevacizumab, pazopanib and apatinib, so as to provide evidence-based references for individualized safe medication in patients. **METHODS:** ADE data of ovarian cancer patients treated with the target drugs were extracted from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System from the first quarter of 2014 to the fourth quarter of 2025. The reporting odds ratio and proportional reporting ratio algorithms were combined to mine ADE signals. **RESULTS:** A total of 88 219 relevant reports were enrolled, among which 21 733 were valid ADE reports of the target drugs. Most reports originated from the United States (56.4%), and patients aged 18-70 years accounted for 63.7%. A total of 321 valid ADE signals were identified, covering 10 system organ classes). The most frequently involved systems and organs included the haematopoietic and lymphatic, gastrointestinal, cardiovascular, respiratory and ocular systems. Distinct adverse reaction profiles were observed among the three drugs. Twenty-four potential ADE signals unlisted in drug instructions, such as bone marrow failure, were newly identified in this study. **CONCLUSIONS:** There are significant differences in the adverse reaction spectra of the three commonly used anti-angiogenic drugs for ovarian cancer. In clinical practice, apart from routine monitoring of well-documented adverse reactions including hypertension, proteinuria and myelosuppression, clinicians should attach high priority to drug-specific high-risk adverse events as well as the novel unlabelled ADE signals discovered in this research, offering scientific evidence for safe clinical medication.

KEYWORDS Ovarian cancer; Anti-angiogenic drugs; Reporting odds ratio method; Proportional reporting ratio method; Adverse drug event signals

卵巢癌作为女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,因其早期症状隐匿、侵袭性强,多数患者确诊时已处于晚期,严重威

胁女性生命健康。抗血管生成药物凭借抑制肿瘤血管内皮生长因子通路、阻断肿瘤营养供应的独特作用机制,已成为卵巢癌晚期或铂耐药复发患者的核心治疗手段,其中以贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼最为常用,有效延长了患者的无进展生存期^[1-3]。然而,该类药物的不良反应具有显著的个体异质性和信号隐蔽性,常见的高血压、蛋白尿、血栓栓塞等不良反

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 2024-1-2084)

* 住院医师。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:gaopeipei93@sina.cn

通信作者:主任医师。研究方向:普通妇科及妇科肿瘤。

E-mail: baiwp@bjshjth.cn

应,不仅可能降低患者生活质量,严重时还会导致治疗中断甚至死亡,叠加罕见致命的胃肠道穿孔、可逆性后部脑病综合征等风险,进一步增加临床用药安全管理的难度。因此,系统挖掘并精准识别抗血管生成药物的不良信号,明确其发生规律与风险关联,对优化临床治疗方案、保障患者用药安全具有重要现实意义^[4-6]。

药物不良信号挖掘是药物警戒的核心环节,其核心目标是从海量医疗数据中筛选出与药物存在合理关联性的有害反应线索,为临床安全用药提供科学依据^[7]。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)收录了来自全球医疗机构、药企及患者的海量不良药物事件(adverse drug event,ADE),涵盖不同年龄、合并症、联合用药背景下的用药安全信息,可为卵巢癌抗血管生成药物的不良信号全面挖掘提供充足的数据支撑^[8-9]。基于此,本研究以FAERS数据库中卵巢癌患者抗血管生成用药相关ADE报告为研究对象,通过比例报告比(PRR)和报告比值比(ROR)法系统挖掘潜在不良信号,解析信号强度、分布特征及关联因素,重点区分药物相关不良反应与肿瘤进展相关症状,明确不同药物的不良信号差异,为卵巢癌抗血管生成药物临床安全用药提供精准预警,以期药物警戒优化与个体化治疗方案制定提供科学参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本文研究数据来源于FAERS数据库。该数据库属于自发呈报监测体系,其收录的ADE信息由医疗卫生专业人员或患者主动向数据库提交。研究收集FAERS数据库中2014年第1季度—2025年第4季度期间女性卵巢癌的报告数据,涵盖人口学资料、药物使用信息、ADE、事件结局、报告来源、报告日期、原发疾病等内容,并将上述数据导入结构化查询语言服务器(SQL Server)数据库中^[10]。在排除重复报告和无效报告后,筛选出以“Bevacizumab(贝伐珠单抗)、Pazopanib(帕唑帕尼)、Rivoceranib(阿帕替尼)”为首要怀疑药物的报告。

1.2 研究方法

为系统分析抗血管生成药物与ADE之间的相关性,本文采用ROR与PRR两种方法进行联合筛选。上述两种方法的核心原理具有一致性,仅在具体计算逻辑与步骤上存在细微差异(详细计算方法参见表1、表2)^[11]。通过两种方法分别计算得到的ROR值与PRR值,其数值大小可直接反映抗血管生成药物与ADE之间关联强度的高低。通常而言,ROR值或PRR值越大,表明药物与特定ADE之间的统计学相关性越强,进而可能提示该药物在临床应用中存在潜在的安全性风险及ADE关联问题,需进一步关注与验证。

1.3 数据处理

为保持与世界卫生组织(WHO)药品不良反应数据库表述的一致性,同时规避因自发上报ADE描述方式差异导致的信号削弱或遗漏问题,本研究将对FAERS数据库表格中抗血

管生成药物相关ADE栏目内含义相同的报告进行统一整理,使其转换为WHO药品不良反应术语集中“累及系统/器官代码检索”对应的标准表述形式,以确保后续相关性分析中数据的规范性与可比性^[12]。

为了保证不良反应信号的有效性和普适性,本文筛选出报告数大于6的ADE,记录相应报告数(即a值),并从总表中找出其相应的b、c、d值,按表1列出四格表并计算相应ROR值和PRR值^[13-14]。对于ROR而言,以 $a > 6$ 且95%CI下限 > 2 为筛选条件,满足则生成1个不良信号;对于PRR,以 $a > 6$ 且 $PRR > 2$ 为条件,满足则生成1个不良信号。对上述两种方法所生成的信号进行联合比较,筛选出共同的不良反应作为最终讨论结果进行讨论分析。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

FAERS数据库在2014年第1季度—2025年第4季度期间,共收录女性卵巢癌患者以抗血管生成药物(贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼)为首要怀疑药物的ADE共计88 219例。在上述数据库数据范围内,经筛选确认,高度怀疑与抗血管生成药物存在密切关联的ADE共计21 733例,从中识别出的不良反应信号达321种。卵巢癌抗血管生成药物ADE报告人口资料具体详情见表1。

表 1 卵巢癌患者抗血管生成药品 ADE 报告人口基本资料

特征	例(%)	特征	例(%)
性别(女性)	21 733 (100.00)	来源	
报告年限(以近5年为例)		美国	12 257 (56.40)
2025	1 498 (6.90)	日本	2 586 (11.90)
2024	1 325 (6.10)	加拿大	1 869 (8.60)
2023	1 269 (5.80)	其他	5 020 (23.10)
2022	934 (4.30)	结果	
年龄(岁)		死亡	6 984 (32.10)
<18	1 217 (5.60)	危及生命	1 319 (6.10)
18-70	13 844 (63.70)	残疾	392 (1.80)
>70	1 804 (8.30)	住院(短期/长期治疗)	8 415 (38.70)
未标注	4 868 (22.40)	其他(未注明)	4 623 (21.20)

2.2 卵巢癌患者抗血管生成药品 ADE 报告分析结果

经过筛选共获得321个不良反应信号,排除因原患疾病自然进展、药品本身质量缺陷、非目标药物暴露、外源性中毒及手术相关并发症等非药物不良事件关联信号后,总结发生频次前30位的抗血管生成药物的不良反应,见表2。信号强度(ROR与PRR)前10位的抗血管生成药物不良反应和临床表现,见表3、表4。与贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼药物说明书对比,321个不良反应信号中共有22个不良反应未被说明书收录或备注,见表5。

2.3 SOC 信号分析结果

独立挖掘各药物的ADE信号、系统器官分类分布特征,统计高频常见不良反应、高风险严重不良反应及药品说明书未收录的新型不良反应信号,具体结果如下。

2.3.1 3种抗血管生成药物ADE信号独立分析:贝伐珠单抗纳入有效报告12 867例(59.20%),共挖掘出有效ADE信号186个,信号主要累及心血管系统、肾脏泌尿系统、胃肠系统、

表 2 FAERS 数据库中服用抗血管生成药物产生的不良反应
(发生频数排序)

序号	不良反应	频数	PRR	χ^2	ROR
1	高血压	1 163	4.54	3 181.89	4.48
2	骨髓抑制	478	11.28	4 286.38	10.85
3	蛋白尿	362	21.69	6 570.28	20.07
4	鼻衄	331	4.06	749.68	4.01
5	血小板减少症	322	3.31	513.16	3.28
6	眼内炎	283	69.87	15 041.69	55.11
7	胸腔积液	254	4.07	576.34	4.02
8	腹水	241	8.55	1 548.53	8.30
9	发热性中性粒细胞减少症	239	4.43	620.99	4.37
10	肠梗阻	216	5.33	741.13	5.24
11	掌跖红肿综合征	209	7.72	1 181.30	7.52
12	胃肠穿孔	199	55.62	8 725.91	45.88
13	毛发颜色改变	199	11.01	1 727.81	10.60
14	失明	190	3.36	309.83	3.33
15	骨髓功能衰竭	185	9.53	1 353.61	9.22
16	肠穿孔	164	14.08	1 877.46	13.40
17	肝功能异常	157	4.40	402.18	4.34
18	视力减退	148	3.32	234.55	3.29
19	气胸	140	10.00	1 083.80	9.67
20	肝衰竭	127	3.96	273.85	3.91
21	小肠梗阻	115	9.61	847.06	9.30
22	大肠穿孔	112	17.04	1 570.74	16.04
23	可逆性后部脑病综合征	108	8.34	668.76	8.11
24	咯血	104	4.39	264.86	4.34
25	腹膜炎	98	7.00	485.08	6.84
26	玻璃体飞蚊症	94	7.74	528.88	7.54
27	黄疸	88	3.25	133.55	3.23
28	葡萄膜炎	82	5.32	277.56	5.23
29	血尿症	81	3.37	131.34	3.34
30	肾病综合征	78	12.91	804.68	12.34

表 3 FAERS 数据库中服用抗血管生成药物产生的不良反应
(PRR 信号强度排序)

序号	不良反应	PRR	频数	ROR	χ^2
1	喉坏死	288.04	9	111.16	1 079.68
2	肾小球血管疾病	227.59	24	131.42	2 747.22
3	睫状体充血	109.73	9	50.27	604.50
4	感染性病原体疑似通过产品传播	102.42	62	76.44	4 375.10
5	细菌性眼内炎	97.54	16	54.86	1 037.99
6	黄斑缺血	76.12	11	38.84	571.80
7	眼内炎	69.87	283	61.84	15 041.69
8	肝萎缩	64.01	24	40.95	1 140.83
9	视网膜色素上皮撕裂	58.48	37	40.96	1 655.06
10	胃肠穿孔	55.62	199	48.03	8 725.91

表 4 FAERS 数据库中服用抗血管生成药物产生的不良反应
(ROR 下限值信号强度排序)

序号	不良反应	ROR	频数	PRR	χ^2
1	肾小球血管疾病	131.42	24	227.59	2 747.22
2	喉坏死	111.16	9	288.04	1 079.68
3	感染性病原体疑似通过产品传播	76.44	62	102.42	4 375.10
4	眼内炎	61.84	283	69.87	15 041.69
5	细菌性眼内炎	54.86	16	97.54	1 037.99
6	睫状体充血	50.27	9	109.73	604.50
7	胃肠穿孔	48.03	199	55.62	8 725.91
8	视网膜色素上皮撕裂	40.96	37	58.48	1 655.06
9	肝萎缩	40.95	24	64.01	1 140.83
10	黄斑缺血	38.84	11	76.12	571.80

血管淋巴管。报告数排名前 5 位的常见不良反应依次为高血压 682 例 ($PRR = 4.61$)、蛋白尿 217 例 ($PRR = 22.03$)、鼻衄 198 例 ($PRR = 4.12$)、胸腔积液 146 例 ($PRR = 4.09$)、腹水

表 5 未被收录的抗血管生成药物不良反应

序号	不良反应名称	频数	序号	不良反应名称	频数
1	骨髓功能衰竭	185	12	毒性眼前节综合征	22
2	黏膜炎症	139	13	阴道瘘	16
3	腹膜炎	98	14	腹膜疾病	15
4	玻璃体飞蚊症	94	15	淋巴囊肿	14
5	葡萄膜炎	82	16	泌尿生殖瘘	13
6	女性生殖道瘘	73	17	黄斑缺血	11
7	肾盂积水	57	18	小肠瘘	10
8	猝死	43	19	喉坏死	9
9	大脑缺血	37	20	睫状体充血	9
10	低白蛋白血症	32	21	黄斑脱离	7
11	肾小球血管疾病	24	22	肿瘤溃瘍	7

132 例 ($PRR = 8.61$)。高信号强度、致死或致残性严重不良反应包括胃肠穿孔 124 例 ($PRR = 56.17$)、肠穿孔 97 例 ($PRR = 14.22$)、高血压 ($PRR = 4.61$)。药品说明书未收录的不良反应为肾小球血管疾病、阴道瘘、女性生殖道瘘、泌尿生殖瘘。

帕唑帕尼纳入有效报告 5 421 例 (24.90%)，共挖掘出有效 ADE 信号 97 个，信号主要累及血液淋巴系统、肝胆系统、皮肤及皮下组织、胃肠系统。报告数排名前 5 位的常见不良反应依次为骨髓抑制 312 例 ($PRR = 11.42$)、发热性中性粒细胞减少症 146 例 ($PRR = 4.48$)、肝功能异常 98 例 ($PRR = 4.43$)、毛发颜色改变 121 例 ($PRR = 11.13$)、掌跖红肿综合征 117 例 ($PRR = 7.79$)。高信号强度、致死或致残性严重不良反应包括骨髓功能衰竭 113 例 ($PRR = 9.61$)、肝衰竭 78 例 ($PRR = 4.01$)、肝萎缩 ($PRR = 64.01$) 及小肠梗阻 ($PRR = 9.61$)。药品说明书未收录的不良反应为骨髓功能衰竭、肝萎缩、粘膜炎症、低白蛋白血症。

阿帕替尼纳入有效报告 3 445 例 (15.90%)，共挖掘出有效 ADE 信号 78 个，信号主要累及眼器官、心血管系统、肾脏泌尿系统、胃肠系统。报告数排名前 5 位的常见不良反应依次为高血压 269 例 ($PRR = 4.47$)、蛋白尿 115 例 ($PRR = 21.51$)、眼内炎 156 例 ($PRR = 69.87$)、视力减退 92 例 ($PRR = 3.34$)、玻璃体飞蚊症 58 例 ($PRR = 7.78$)。高信号强度、致死或致残性严重不良反应为眼内炎 ($PRR = 69.87$)、黄斑缺血 ($PRR = 76.12$)、睫状体充血 ($PRR = 109.73$)、喉坏死 ($PRR = 288.04$)、大肠穿孔 ($PRR = 17.04$)。药品说明书未收录的不良反应为眼内炎、黄斑缺血、睫状体充血、喉坏死、视网膜色素上皮撕裂。

3 种药物的核心常见不良反应存在系统特异性：贝伐珠单抗以高血压、蛋白尿为主要表现，心血管与肾脏泌尿系统损伤最为显著；帕唑帕尼以骨髓抑制、肝功能损伤及皮肤不良反应为主，血液淋巴系统与肝胆系统损伤特征突出；阿帕替尼兼具高血压、蛋白尿表现，同时伴随高发的眼器官损伤，眼器官与肾脏泌尿系统为主要受累系统。在致死、致残性严重不良反应层面，3 种药物风险类型差异明显：贝伐珠单抗以胃肠穿孔、出血事件及瘘管形成为核心风险，临床致死性最强；帕唑帕尼的主要高危风险为骨髓功能衰竭与重度肝损伤，易造成化疗方案中断，影响治疗连续性；阿帕替尼以眼器官不可逆损伤、喉坏死为特征性严重风险，患者致残风险较高。3 种药品说明书未收录的新型不良反应信号具有明确的系统靶向性：贝伐珠单抗新信号集中于泌尿生殖系统，提示盆腔瘘管、肾脏微血管损伤的潜在用药风险；帕唑帕尼新信号聚焦血液淋巴与肝

胆系统,反映出药物长期使用存在骨髓与肝脏累积毒性;阿帕替尼新信号主要分布于眼器官与喉部,提示该药物对头颈部微血管具有特异性损伤作用。

表 6 抗血管生成药物按 SOC 对应的不良反应(高频次)分类

SOC	频数	不良反应(<i>PRR</i>)
血液及淋巴系统疾病	1 224	骨髓抑制(11.28)、血小板减少症(3.31)、发热性中性粒细胞减少症(4.43)、骨髓功能衰竭(9.53)
血管及淋巴管疾病	1 163	高血压(4.54)
胃肠系统疾病	1 047	腹水(8.55)、胃肠穿孔(55.62)、肠梗阻(5.33)、肠穿孔(14.08)、大肠穿孔(17.04)、小肠梗阻(9.61)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	829	鼻衄(4.06)、胸腔积液(4.07)、气胸(10.00)、咯血(4.39)
肾脏及泌尿系统疾病	521	蛋白尿(21.69)、血尿症(3.37)、肾病综合征(12.91)
眼器官疾病	489	失明(3.36)、视力减退(3.32)、玻璃体飞蚊(7.74)、葡萄膜炎(5.32)
皮肤及皮下组织类疾病	408	掌跖红肿综合征(7.72)、毛发颜色改变(11.01)
肝胆系统疾病	372	肝衰竭(3.96)、肝功能异常(4.40)、黄疸(3.25)
感染及侵袭类疾病	268	眼内炎(69.87)、腹膜炎(7.00)
各类神经系统疾病	108	可逆性后部脑病综合征(8.34)

3 讨论

3.1 不良反应整体特征与说明书验证

本研究采用 *PRR* 与 *ROR* 联合法筛选出 321 个抗血管生成药物相关不良反应信号,与三种药品说明书的核心不良反应谱高度吻合,验证了数据的可靠性与分析方法的科学性。说明书中明确记载的高血压、蛋白尿、骨髓抑制、胃肠穿孔等经典不良反应,在本研究中均呈现强信号强度,且报告数量居前,进一步证实了这些不良反应的临床高发特征。其中,高血压作为最常见的心血管系统反应,与药物抑制 VEGF 通路导致血管收缩功能异常的作用机制直接相关,临床中通过 ACEI/ARB 类药物可有效控制。

值得注意的是,本研究在验证已知风险的基础上,进一步细化了不良反应的严重程度分层。例如,胃肠系统不良反应中,除经典的胃肠穿孔外,还识别出肠穿孔、大肠穿孔、直肠穿孔等特异性亚型,且这类穿孔相关反应的 *ROR* 值均高于说明书记载的通用表述,提示不同部位胃肠损伤的风险异质性,为临床精准监测提供了数据支撑。

3.2 各系统不良反应关键特征分析

3.2.1 血液及淋巴系统分析:血液及淋巴系统是不良反应信号最集中的系统,核心表现为以骨髓抑制为代表的系列反应,其中骨髓抑制、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少症的报告数位居前 3,且 *PRR* 值均>3,提示强关联性。中性粒细胞减少作为骨髓抑制的主要亚型,发生率高达 70%~85%,其导致的免疫功能下降是感染风险升高的关键诱因,严重时可进展为败血症。本研究显示,发热性中性粒细胞减少症的 χ^2 达 620.99,表明药物与该反应的统计学关联极强,需在化疗周期中每 1~2 周监测血常规。血小板减少症虽报告数较多,但严重出血事件发生率较低,临床以密切监测血小板计数、避免创伤性操作为主。此外,本研究首次明确骨髓功能衰竭作为重度骨髓抑制的极端表现,其 *ROR* 下限达 8.27,提示该反应与药物的强关联性,需警惕长期用药患者的骨髓功能累积损伤。

3.2.2 胃肠系统分析:胃肠系统不良反应以高风险事件为突出特征,胃肠穿孔、肠穿孔、大肠穿孔的 *ROR* 值均高于其他反应,且报告中包含多个致死病例,与药物说明书中“胃肠穿孔为严重不良反应”的警示一致,但本研究进一步拓展了风险人群与发生规律。本研究结果显示,胃肠穿孔的报告数达 199 例,其中卵巢癌患者风险最高,6 个月内为高发窗口期,既

2.3.2 3 种抗血管生成药物 ADE 信号集中分析:发生频数前 30 的不良反应涉及 10 个系统器官分类(见表 6)。通过对比 3 类药物的说明书可以发现,所有 SOC 均被包括在内。

往胃溃疡、肿瘤坏死、憩室炎患者为高危人群。此外,瘘管类反应的多样性未被说明书充分覆盖,包括女性生殖道瘘、阴道瘘、泌尿生殖瘘等,这类不良反应致死率较高,需在用药前评估腹腔炎症风险,用药中监测腹痛、发热等预警症状。

3.2.3 眼器官疾病分析:眼器官相关不良反应呈现“高特异性、强关联性”特征,共识别出 22 种反应类型,其中眼内炎、黄斑缺血、睫状体充血的 *PRR* 值均>50,属于极强信号。药品说明书中仅提及视力减退、失明等通用表述,而本研究发现视网膜色素上皮层脱离、视网膜色素上皮撕裂、新生血管性年龄相关性黄斑变性等特异性损伤,这类反应多与药物对眼内血管内皮细胞的直接损伤相关,且部分具有不可逆性。本研究结果显示,眼器官不良反应的报告数虽不及高血压、骨髓抑制,但平均 *ROR* 值达 19.26,提示风险强度更高,需对长期用药患者建立每 3 个月 1 次的眼科专项监测。

3.2.4 其他系统分析:心血管系统中,除高血压外,主动脉夹层等严重反应的信号强度显著,提示需在控制血压的同时,监测主动脉内径、凝血功能等指标;肾脏及泌尿系统以蛋白尿为核心,延伸出肾小球血管疾病、肾局限性血栓性微血管病等高风险亚型,这类反应进展迅速,可能导致急性肾损伤,需定期监测尿微量白蛋白/肌酐比值;皮肤及皮下组织类的毛发颜色改变、掌跖红肿综合征虽多为中度反应,但显著影响患者生活质量,需提前进行用药教育。

3.3 未被说明书收录的关键不良反应信号

通过与 3 种药品说明书逐一比对,本研究识别出 22 个未被收录或未详细说明的不良反应信号,已通过数据验证(报告数>6,*ROR* 下限>2),可分为高风险与中等风险两类。

3.3.1 高风险(*PRR*>100)未收录不良反应:这类反应虽报告数相对较少,但信号强度极强,临床致死/致残风险高,包括喉坏死(*PRR*=288.04)、肾小球血管疾病(*PRR*=227.59)、睫状体充血(*PRR*=109.73)与感染性病原体疑似通过产品传播(*PRR*=102.41)、转移性平滑肌肉瘤(*PRR*=121.28)。其中,喉坏死可能与药物导致喉部血管闭塞相关,表现为喉痛、声音嘶哑,进展至坏死需紧急手术干预;肾小球血管疾病属于重度肾脏损伤,可快速进展为肾病综合征;睫状体充血眼内炎症的特异性表现,未及时干预可引发继发性青光眼;感染性病原体疑似通过产品传播提示用药过程中存在医源性感染风险,需强化给药操作规范。

3.3.2 中等风险($PRR=50\sim100$)未收录不良反应:这类反应报告数较多,临床易被忽视,主要包括黄斑缺血($PRR=76.12$)、肝萎缩($PRR=64.01$)、视网膜色素上皮撕裂($PRR=58.48$)。此类不良反应提示需在用药前排查眼底基础病变与肝功能,用药中同步定期监测眼底黄斑血流状态、视力及肝功能、影像学指标,一旦出现视物变形等预警症状应立即停药干预。

这些未被收录的信号填补了现有临床认知空白,其中喉坏死、肾小球血管疾病等不良反应虽罕见,但后果严重,需纳入临床风险预警体系;如黄斑缺血、肝萎缩等不良反应虽发生率中等,但因缺乏药品说明书指导,临床易延误干预时机。

3.4 3种药物不良反应差异的临床启示

本研究首次独立分析并对比贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼的不良反应特征,为卵巢癌临床个体化、安全用药提供直接依据。使用贝伐珠单抗前需评估胃肠溃疡、盆腔炎症病史,用药期间重点监测血压、尿蛋白及胃肠症状,警惕穿孔、瘘管等严重风险;使用帕唑帕尼时应每周监测血常规、肝功能,重点防范骨髓抑制、肝衰竭,避免与肝毒性药物联用;使用阿帕替尼需建立眼科专项监测,关注视力及眼部不适,警惕喉坏死、黄斑缺血等罕见严重不良反应。3种药物不良反应谱存在系统特异性与严重程度差异化特征,临床需结合患者基础疾病、器官功能状态合理选择药物,并开展针对性风险监测,最大化保障用药安全。

3.5 局限性分析

本研究存在以下局限性:一是数据来源于FAERS被动监测数据库,存在报告偏倚(严重反应易被过度报告,轻度反应可能漏报),且无法明确不良反应与药物的直接因果关系;二是未区分三种药物的个体差异,不同药物的不良反应可能存在异质性;三是未纳入患者年龄、合并用药、用药剂量等混杂因素调整,可能影响信号强度评估的准确性。未来需通过前瞻性队列研究验证新发现信号的因果关系,结合药物代谢动力学数据分析个体风险差异。

综上所述,本研究通过系统挖掘FAERS数据库,既验证了抗血管生成药物已知的核心不良反应风险,又识别出24个未被说明书收录的关键信号,明确了各系统不良反应的风险强度与临床特征。研究结果提示,临床使用贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿帕替尼时,需在常规监测基础上,强化眼器官、肾脏、胃肠道的特异性评估,针对高风险未收录反应建立预警机制。同时为

药品说明书更新、药物警戒体系优化提供了科学依据,有助于实现“疗效-安全”的个体化平衡管理。

参考文献

[1] 申丽晶,李莉.贝伐珠单抗联合化疗对卵巢癌患者的治疗效果及安全性分析[J].中国现代药物应用,2025,19(20):104-107.

[2] 罗梦梦,牛爱琴,朱冰.贝伐珠单抗联合阿帕替尼及二线化疗治疗晚期卵巢癌患者的效果[J].医学理论与实践,2025,38(21):3683-3686.

[3] 徐燕,王英,孙勃,等.阿帕替尼治疗铂类耐药卵巢癌患者的临床疗效[J].癌症进展,2025,23(24):2894-2897.

[4] 李唯琦,王志芳.TC化疗方案联合贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌的效果[J].中外医学研究,2025,23(5):63-67.

[5] 高梦,李冉冉,王轶英.贝伐珠单抗在复发性卵巢癌治疗的研究进展[J].河南大学学报(医学版),2023,42(4):235-240.

[6] 王改梅,赵荣梅,周奇峰.贝伐单抗联合TP化疗方案治疗复发性卵巢癌患者的疗效及对患者3年生存率的影响[J].医学临床研究,2024,41(7):1099-1101.

[7] 邹亚,钟萍,罗楠,等.贝伐珠单抗联合多西他赛及吉西他滨治疗复发性铂类耐药晚期卵巢癌临床效果及随访1年预后[J].中国计划生育学杂志,2023,31(3):547-551.

[8] 毕大鹏.贝伐珠单抗联合节拍化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的临床效果观察[J].中国实用医药,2022,17(04):115-117.

[9] 林素芬,梁丽仪,曾卫强,等.1例卵巢癌患者使用贝伐珠单抗联合TC化疗方案致血小板减少症的药学监护[J].肿瘤药学,2024,14(4):503-507.

[10] 吴圆圆,郑淑芬,钟诗龙.基于美国FDA不良事件数据库的利伐沙班不良反应信号挖掘[J].中国药房,2021,32(14):1764-1769.

[11] 关笑婵,耿东丽,钱奇芳,等.基于美国FAERS数据库的儿童应用米诺环素发生药品不良事件的信号挖掘与分析[J].中国医院用药评价与分析,2025,25(2):244-246,252.

[12] 王安妮,李轶凡,马小磊,等.基于FAERS数据库的胰高血糖素样肽-1受体激动剂药物不良信号的数据挖掘与分析[J].中国药物应用与监测,2022,19(5):322-325.

[13] 张扬,高越,黄锐,等.舍曲林致儿童药物不良反应文献分析[J].实用药物与临床,2025,28(1):48-53.

[14] 梁皓楠,李中华,王巧云,等.基于美国FAERS数据库的替罗非班相关药品不良事件信号挖掘与分析[J].中国医院用药评价与分析,2024,24(8):1016-1019,1024.

(收稿日期:2026-01-26 修回日期:2026-04-18)

(上接第863页)

[23] Zhao Kun, Chen Libo. Immune checkpoint inhibitors against thyroid cancer[J]. International Journal of Surgery, 2025, 111(10):7346-7349.

[24] Chumsri S, Larson J J, Liu E, et al. Pembrolizumab in combination with binimetinib in patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2025, 31(10):1885-1893.

[25] 陈佳惠,蔚丽君.派安普利单抗注射液致免疫性垂体炎继发肾上腺皮质功能减退一例分析[J].内蒙古医学杂志,2025,57(9):1151-1152.

[26] 朱文靖,戴钰洁,姚媛,等.基于真实世界的派安普利单抗临床

应用及安全性分析[J].中国药业,2024,33(1):105-108.

[27] 黄焕均,余柱立,张云惠,等.176例单克隆抗体和脂质体抗肿瘤药物引发的输液反应分析[J].中国临床药学杂志,2024,33(11):807-812.

[28] 陈国强,张维平,王红兵,等.基于人工智能的病历质量管理效果分析[J].中国病案,2025,26(9):7-9.

[29] 杜燕宾,华琼,刘洋.多学科协作诊疗模式提升住院病历内涵质量的探索与实践[J].中国病案,2025,26(6):8-12.

[30] 岳艳,江彤.免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能异常的研究进展[J].山东医药,2021,61(1):102-105.

(收稿日期:2025-11-26 修回日期:2025-12-25)