基于FAERS数据库的他泽司他安全信号挖掘研究

蔡秀忠[1]，罗茜华[2]，陈肖珊[3]，廖文锋[1]，房财富[1*]（1.中山大学肿瘤防治中心，广东 广州 510060；2.广东省第二人民医院，广东 广州 510060；3.广州市红十字会医院，广东 广州 510060）

摘要：目的 基于FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库，首次系统挖掘EZH2抑制剂他泽司他（tazemetostat）在真实世界中的药物安全性信号，为临床风险管理提供循证依据。**方法** 采用双算法验证框架（报告比值比ROR+比例报告比值PRR），分析2020Q1~2025Q1期间以他泽司他为首要怀疑药物的报告1 225例。通过$\chi^2>4$控制假阳性，排除适应证相关PT及非药物相关SOC后，最终识别有效信号94个（涉及1 690份报告）。**结果** ①检出24个药品说明书未收录信号（占总信号25.5%），其中高强度信号包括味觉障碍（ROR=17.39，95%CI=13.00~23.27）、嗅觉异常（ROR=10.91，95%CI=4.53~26.25）及红细胞计数下降（ROR=6.94，95%CI=4.11~11.73）；②高频信号为疲劳（12.8%）、恶心（9.3%）和腹泻（7.6%）；③多系统毒性累及胃肠系统（33.08%）、全身性反应（25.21%）及神经系统（9.23%）。**结论** 本研究首次揭示他泽司他可通过神经感觉通路与骨髓造血稳态介导多系统毒性，其未收录信号挑战了“EZH2抑制剂毒性限于增殖组织”的传统认知，为表观遗传药物的全身毒性理论提供了关键真实世界证据，对优化临床用药监测策略具有重要价值。

关键词： 上皮样肉瘤；他泽司他；不良事件；信号挖掘；FAERS；药物警戒

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）03-0206-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.03.008

Safety Signal Mining Study of Tazemetostat Based on the FAERS Database

CAI Xiuzhong[1], LUO Qianhua[2], CHEN Xiaoshan[3], LIAO Wenfeng[1], FANG Caifu[1*] (1. *Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong* 510060, *China*; 2. *Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou, Guangdong* 510060, *China*; 3. *Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong* 510060, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To first systematically mine and characterize the real-world drug safety signals of the *EZH2* inhibitor tazemetostat using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to provide evidence-based support for clinical risk management. **METHODS** A dual-algorithm validation framework (Reporting Odds Ratio, ROR + Proportional Reporting Ratio, PRR) was applied to analyze 1 225 reports listing tazemetostat as the primary suspected drug submitted between Q1 2020 and Q1 2025. False positives were controlled using $\chi^2 > 4$. After excluding Preferred Terms (PTs) related to the drug's indication and non-drug-related System Organ Classes (SOCs), 94 valid signals (involving 1 690 reports) were ultimately identified. **RESULTS** (1) Twenty-four signals (25.5% of total signals) not listed in the current drug package insert were detected. Strong signals included dysgeusia (ROR = 17.39, 95%*CI* = 13.00 - 23.27), parosmia (ROR = 10.91, 95%*CI* = 4.53 - 26.25), and decreased red blood cell count (ROR = 6.94, 95%*CI* = 4.11 - 11.73). (2) The most frequently reported signals were fatigue (12.8%), nausea (9.3%), and diarrhea (7.6%). (3) Multisystem toxicity was observed, primarily involving the gastrointestinal system (33.08%), general reactions (25.21%), and nervous system (9.23%). **CONCLUSION** This is the first comprehensive pharmacovigilance study of tazemetostat reveals its potential to induce multisystem toxicity, mediated through neurosensory pathways and bone marrow hematopoietic homeostasis. The identification of unlisted signals challenges the traditional view that *EZH2* inhibitor toxicity is confined to proliferative tissues. These findings provide crucial real-world evidence supporting the theory of systemic toxicity for epigenetic drugs and hold significant value for optimizing clinical drug monitoring strategies during tazemetostat therapy.

KEYWORDS: epithelioid sarcoma; tazemetostat; adverse drug events; signal mining; FAERS; pharmacovigilance

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目（320.6750.2024-18-31）

作者简介：蔡秀忠，主管药师，研究方向：抗肿瘤药物临床用药　　*通信作者：房财富，副主任药师，研究方向：抗肿瘤药物综合评价和药事管理，E-mail：fangcf@sysucc.org.cn

上皮样肉瘤（epithelioid sarcoma，ES）作为高度侵袭性软组织肉瘤，具有进展迅速、治疗抵抗和预后恶劣的显著特征[1,2]。传统疗法对转移性ES患者疗效局限，亟待开发新型治疗策略。近年来，表观遗传靶向治疗的突破性进展揭示：组蛋白甲基转移酶*EZH2*的异常过表达通过异常*H3K27me3*修饰驱动ES恶性进展，而高选择性*EZH2*抑制剂他泽司他（Tazemetostat）可特异性恢复抑癌基因表达[3]。关键Ⅲ期临床试验（NCT02601950）证实其可显著改善客观缓解率（ORR=15%）和中位总生存期（OS=19个月）[4]，并于2020年获FDA批准成为首个ES表观遗传靶向药物，开创了ES精准治疗的新纪元[5]。

然而，伴随他泽司他的临床应用拓展，其安全性问题日益凸显。现有药品说明书主要涵盖消化系统（恶心、呕吐等）和基础实验室指标异常等不良事件（adverse event，AE），但真实世界证据提示其潜在毒性谱系可能被低估[5,6]。这强烈提示现有安全性认知可能存在局限，深入挖掘他泽司他在真实世界中的全面安全性特征，尤其关注未报告或报告不足的严重AE，是优化患者用药安全和风险管理的关键前提。

为填补这一知识空白，本研究基于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）数据库，应用标准化药物警戒数据挖掘技术（报告比值比ROR、比例报告比PRR双算法）系统评估他泽司他上市后安全性。研究旨在识别并量化新型不良事件信号（重点包括血液系统与肝脏毒性），深入分析累及器官/系统（system organ classes，SOCs）分布特征，结合临床信息（严重程度、转归、合并用药）与药理机制，评估信号临床相关性及生物学基础。据此完善风险管理策略并指导临床用药安全。

1　资料与方法

本研究基于美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库[7,8]，提取并分析了2020年第一季度（Q1）~2025年Q1共21个季度的他泽司他相关不良事件报告。通过对数据库核心数据表（包括人口学信息DEMO、药品信息DRUG、反应信息REAC、适应证INDI、转归信息OUTC）进行系统挖掘与分析[9]。为确保数据质量及标准化，不良事件术语统一使用《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA，版本27.0）进行编码[10]，具体采用首选术语（Preferred Term，PT）、系统器官分类（System Organ Class，SOC）及相关标准化MedDRA查询（Standardized MedDRA Queries，SMQs），以保证描述的规范性与一致性。

使用医学主题词表（MeSH）定义的他泽司他相关英文关键词（包括其主成分名变体及商品名“TAZVERIK”），筛选上报药品角色代码（ROLE_COD）为“首要怀疑药品（Primary Suspect Drug，PS）”的报告。基于FDA指南进行数据清洗与去重[11,12]：按病例号（CASEID）保留最新FDA收到日期（FDA_DT）的记录；若CASEID与FDA_DT均相同，则保留较大主报告号（PRIMARYID）；剔除删除标记（DELETE）的报告。去重后，以PRIMARYID为唯一标识关联核心数据表（如DEMO、DRUG），确保数据完整性和准确性。

采用报告比值比（reporting odds ratio，ror）和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）这两种比例失衡分析法进行药物安全信号检测。该方法基于表1所示的四格表评估目标药物特定AE报告比例是否显著高于数据库背景水平（定义为当目标AE报告数a≥3，且ROR或PRR的95%置信区间下限>1时为显著信号）。ROR或PRR值及其CI下限升高表明信号强度增强，见表2。ROR/PRR方法因算法相对简易、有助于减少选择偏倚并能估计相对报告风险而广泛应用于信号检测领域。所有统计分析均使用Python和Excel进行以确保准确性。

表1　比例失衡法四格表

药品	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

注：a表示目标药物的目标AE报告数，b表示目标药物的其他AE报告数，c表示非目标药物的目标AE报告数，d表示非目标药物的其他AE报告数，N代表目标药物的所有AE报告数总和。

2　结果

FAERS数据库（2020Q1~2025Q1）中筛选出他泽司他作为首要怀疑药物（PS）的报告共1 225例。报告的人口学特征及国家分布见表3。性别分布中：男性193例（15.8%），女性187例（15.3%），性别未知845例（68.9%）（χ^2=0.24，P=0.62）；主要年龄范围为18~65岁，中位年龄60岁（四分位距IQR：45~

表2　ROR法与PRR法的公式及阈值

方法	公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$，ROR值的95%*CI*下限>1，则提示生成1个有效信号
	$SE\ln ROR = \sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	
PRR法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$，$\chi^2 > 4$，PRR值的95%*CI*下限>1，则提示生成1个有效信号
	$SE\ln PRR = \sqrt{(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d})}$	
	$95\%CI = e^{\ln(PRR)\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d})}}$	

表3　他泽司他相关AE报告分布特征[n(%)，$n_{总}$=1 225]

项目	分类	报告数
性别	男性	193(15.8)
	女性	187(15.3)
	性别未知	845(68.9)
年龄段/岁	<18	50(4.1)
	18～65	140(11.4)
	>65	159(13.0)
	年龄未知	876(71.5)
报告来源国	美国	1141(93.1)
	日本	55(4.5)
	加拿大	3(0.2)
	其他国家	16(1.4)
	未指定国家	10(0.8)
转归	住院治疗	169(13.8)
	死亡	150(12.2)
	危及生命	8(0.7)
	需医疗干预事件	898(73.3)
报告年份	2020	65(5.3)
	2021	224(18.3)
	2022	338(27.6)
	2023	335(27.3)
	2024	191(15.6)
	2025	72(5.9)
报告者身份	护士	741(60.5)
	其他健康专业人员	259(21.1)
	医生	125(10.2)
	药剂师	95(7.8)
	身份未知者	5(0.4)

72岁)；报告提交者主要为护士741例(60.5%)；报告来源国主要为美国1 141例(93.1%)；报告数量年度趋势显示在2022年达到峰值338例(27.6%)，至2025年Q1下降至72例(5.9%)；患者转归以需医疗干预事件的病例占比最高898例(73.3%)，住院169例(13.8%)，死亡150例(12.2%)。从数据库中收集他泽司他相关AE的发病时间，排除误报，共报告发病时间有333例(见图1)，发病时间中位数为38 d，大多数病例发生在开始使用他泽司他治疗后的第1个月内(n=155，40.79%)；第2个月发生AE比例为12.37%；1年后发生AE的比例为7.37%。

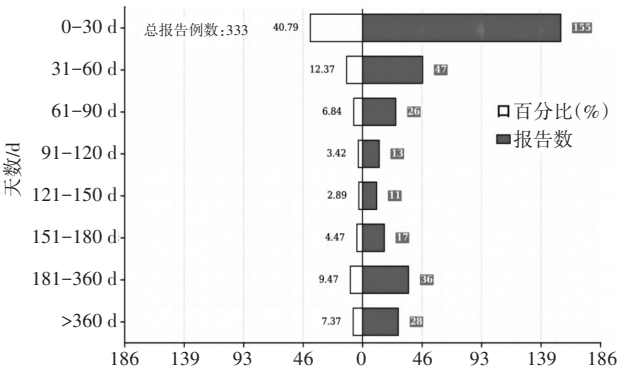


图1　他泽司他相关不良事件发生时间

FAERS数据库提供了大规模真实世界数据，可用于识别药物与不良事件的潜在关联[13]。经过筛选和处理数据库导出的原始数据，获得了以他泽司他为首要怀疑药物的2 803份不良事件报告。应用ROR和PRR法共筛选出169个潜在信号。为减少偏倚，剔除了目标药物适应证相关的PT以及可能由非药物因素引起的SOC。随后，采用ROR与PRR双阈值法($a \geq 3$且两者的95%*CI*下限均>1)进行最终信号检测，共检测到94个有效信号，对应于1 690份报告。按报告频次降序排列：前20位信号(见表4)显示高频信号包括疲劳(274例，占其所有报告相关事件的12.8%)、恶心(201例，9.3%)、腹泻(95例，7.6%)、食欲减退(78例)、呕吐(73例)，这些与说明书描述基本一致。但腹胀(16例)、肠胃气胀(9例)等胃肠系统相关信号未在说明书中载明(表5)。按

信号强度降序排列：前20位信号（见表4）显示高强度信号包括味觉障碍（ROR=17.39，95%*CI*=13.00~23.27）、嗅觉异常（ROR=10.91，95%*CI*=4.53~26.25）、红细胞计数下降（ROR=6.94，95%*CI*=4.11~11.73）。值得注意的是，有24个信号（包括前述信号）未见于药品说明书（表5）。

本研究检出的94个有效信号分布于12个SOC（见表5）。胃肠系统疾病（559例次，33.08%）、全身性疾病及给药部位反应（426例次，25.21%）、各类检查（包括实验室检查异常，159例次，9.41%）是最常见的SOC。未在说明书中收录的SOC类别：感染及侵染类疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、皮肤及皮下组织类疾病、精神病类。具体PT分析：胃肠系统疾病以恶心、腹泻、呕吐为主，但腹胀、口腔感觉减退等9个PT未收录于说明书。全身性疾病及反应以疲劳为核心，但感受异常、寒战等未载入。各类检查中，血小板减少、中性粒细胞减少与说明书一致，但白细胞计数升高为新信号（未收录）。神经系统疾病报告共156例次（9.23%），味觉障碍、嗜睡等6个PT未在说明书提及，提示潜在神经毒性。

味觉/嗅觉障碍（ROR>10）居于强度前列，强烈提示神经系统（特别是感觉神经）异常。除说明书已载的贫血外，新检出的红细胞计数下降（ROR=6.94）以及白细胞计数升高（ROR=2.46，未收录信号）提示对血细胞动态平衡的复杂影响，反映潜在的血液系统毒性。骨痛信号（ROR=6.30）提示骨代谢可能受到干扰。

3 讨论

本研究首次基于全球最大上市后安全性数据库（FAERS）系统解析他泽司他的不良反应谱，填补了表观遗传靶向药物真实世界安全性研究的空白。核心发现包括：患者中位年龄60岁（IQR：45~72）符合临床试验人群特征，但65岁以上老年患者占比（13.0%）显著高于关键注册试验（<8%）[14]。揭示老年暴露风险被低估，需加强老年药学监测（如强化肾功能动态监测）[15]。男性（15.8%）与女性（15.3%）报告比例无统计学差异（χ^2=0.24，*P*=0.62），支持

表4 他泽司他AE发生频次和信号强度排名前20位

序号	发生频次前20位的PT	报告频次/例	信号强度前20位的PT	ROR（95%*CI*）	PRR（χ^2）
1	疲劳	274	味觉障碍	17.39（13.00~23.27）	17.21（700.82）
2	恶心	201	嗅觉异常	10.91（4.53~26.25）	10.90（44.87）
3	腹泻	95	红细胞计数下降	6.94（4.11~11.73）	6.92（70.87）
4	食欲减退	78	骨痛	6.30（4.10~9.67）	6.27（93.00）
5	呕吐	73	血红蛋白降低	5.51（3.91~7.77）	5.48（120.84）
6	乏力	71	粪便变软*	5.51（3.91~7.77）	5.48（120.84）
7	便秘	64	疲劳	5.34（4.73~6.04）	5.06（904.12）
8	头痛	58	食欲下降	5.00（4.00~6.25）	4.93（244.72）
9	咳嗽	52	血小板计数降低	4.96（3.59~6.86）	4.93（115.87）
10	味觉障碍*	46	入睡困难*	4.63（1.49~14.36）	4.62（8.51）
11	肺炎	42	恶心	4.41（3.82~5.08）	4.24（503.71）
12	血小板计数降低	37	便秘	4.40（3.44~5.64）	4.35（165.69）
13	发热	35	全血细胞计数异常	4.35（2.40~7.86）	4.34（28.24）
14	体重减轻	34	味觉丧失*	4.32（2.06~9.07）	4.31（17.82）
15	血红蛋白降低	33	血细胞减少	4.05（1.69~9.74）	4.05（11.48）
16	肢体疼痛	30	口腔疼痛*	3.61（1.50~8.67）	3.60（9.4）
17	腹部不适	27	胃肠炎*	3.60（1.16~11.18）	3.60（5.63）
18	上腹痛	27	口腔感觉减退*	3.58（1.15~11.11）	3.58（5.57）
19	嗜睡*	26	味觉障碍*	3.54（2.09~5.98）	3.53（25.37）
20	感觉异常*	24	口渴*	3.38（1.27~9.02）	3.38（6.70）

注：*表示说明书中未提及的风险信号。

表5　他泽司他AE信号累及SOC

系统 - 器官分类(SOC)	首选术语(例数)	*n*	占比/%
胃肠系统疾病	恶心(201)、腹泻(95)、呕吐(73)、便秘(64)、腹部不适(27)、上腹痛(27)、腹痛(24)、腹胀*(16)、肠胃气胀*(9)、排便频率增加*(6)、口腔疼痛*(5)、舌痛*(5)、粪便松软*(4)、口腔感觉减退*(3)	559	33.08
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳(274)、虚弱(71)、发热(35)、感受异常*(24)、寒战*(13)、感到寒冷*(5)、口渴*(4)	426	25.21
各类检查	血小板计数降低(37)、体重降低(34)、血红蛋白降低(33)、白细胞计数降低(17)、红细胞计数下降(14)、全血细胞计数异常(11)、中性粒细胞计数降低(8)、白细胞计数升高*(5)	159	9.41
各类神经系统疾病	头痛(58)、味觉障碍*(46)、嗜睡*(26)、味觉倒错*(14)、味觉丧失*(7)、嗅觉异常*(5)	156	9.23
★感染及侵染类疾病	感染性肺炎(42)、尿路感染(24)、鼻咽炎(23)、胃肠炎*(3)	92	5.44
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛(30)、肌痉挛*(22)、骨痛(21)、肌痛(16)	89	5.27
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽(52)、鼻充血*(12)、鼻衄*(11)、排痰性咳嗽(9)	84	4.97
代谢及营养类疾病	食欲减退(78)	78	4.62
血液及淋巴系统疾病	贫血(21)、血细胞减少症(5)	26	1.54
★各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤*(12)	12	0.71
★皮肤及皮下组织类疾病	盗汗*(6)	6	0.36
★精神病类	入睡困难*(3)	3	0.18

注：★表示说明书中未收录的系统-器官分类；*表示说明书中未提及的风险信号。

*EZH2*抑制机制无性别二态性[16]，为跨性别群体统一给药策略提供依据。日本报告量(4.5%)仅为美国的1/20，与其市场地位不符，凸显全球药物警戒体系差异，提示亚洲需加强靶向药物不良反应主动监测。高达60.5%的报告由护士提交，凸显其在早期识别隐匿毒性(如疲劳、味觉障碍)中的关键哨点作用，契合WHO-UMC倡导的多学科哨点报告模式[17]。12.2%死亡与13.8%住院率提示需警惕潜在严重风险，其机制可能与*EZH2*调控DNA损伤修复通路有关[18,19]，未来应通过深入分析组蛋白甲基化谱系验证此假设。不良反应(AE)高峰发生于首月(40.79%)，需密切监测早期治疗；长期AE(>360 d)发生率仍达7.37%，强调长期随访重要性。

本研究揭示的核心高强度/高频信号蕴含3个关键机制：(1)感觉异常(味觉障碍ROR=17.39，嗅觉异常ROR=10.91)，提示他泽司他可能穿透血脑屏障抑制中枢神经系统*EZH2*活性，干扰嗅觉受体(如OR7D4)和味觉受体(如TAS2R家族)的表观遗传编程[20]。(2)红细胞动力学紊乱(红细胞计数下降ROR=6.94)，反映药物可能扰动骨髓造血微环境中红细胞岛功能[21]，*EZH2*调控GATA1-FOG1转录复合物活性影响红系分化成熟[22]。(3)骨代谢异常(骨痛ROR=6.30)，提示药物干扰成骨-破骨细胞稳态平衡，可能与*EZH2*调控RUNX2、Osterix等关键成骨转录因子表达有关[23]。

本研究核心突破在于检出24项(占25.5%)药品说明书未收录的不良反应信号。除前述高频感觉异常信号外，还包括：消化系统毒性(腹胀、粪便松软等)，提示*EZH2*抑制可能通过下调色氨酸羟化酶1(TPH1)基因表达干扰5-HT合成及肠-脑轴信号[24]；神经感觉系统毒性(嗜睡、味觉倒错等)，可能源于药物对视交叉上核(SCN)生物钟基因(如PER2)的表观调控[25]；电解质稳态失衡(口渴)，需验证下丘脑渗透压感受器功能异常及精氨酸加压素(AVP)基因*H3K27me3*修饰变化[26]；血液系统毒性(白细胞计数升高，ROR=2.46)，虽未列于前20位信号，但与已知的红细胞/血小板减少并存(新检出矛盾信号)，表明其对骨髓造血的多元影响，白细胞升高或反映代偿性髓系增生，提示*EZH2*抑制可能解除对PU.1等转录因子的阻遏激活髓系分化，呼应*EZH2*-PU.1-TET2表观遗传轴机制[27]。其他系统未收录信号包括：皮肤/皮下组织(盗汗，提示自主神经紊乱)；呼吸系统(鼻充血、鼻衄，提示鼻腔感觉神经活化及血管/血小板异常)；损伤(挫伤，提示凝血因子异常)；全身反应(感觉异常、寒战等，提示下丘脑体温调节受累)；肌肉骨骼系统(肌痉挛，需鉴别)。这些新信号广泛分布于神经、血液、消化等8个系统(含非增殖组织)，有力突破既往认为“*EZH2*抑制

剂毒性主要局限于高增殖组织”的传统认知[28]，揭示此类表观药物可通过多器官、多靶点影响神经、内分泌及免疫系统网络稳态，为拓展“多系统毒性”理论及安全性评价提供关键真实世界证据。

基于94个有效信号的SOC分布，本研究为临床风险管理提供新思路：核心靶器官胃肠系统（33.08%）提示其主要毒性风险，未收录信号（如腹胀、口腔感觉减退）需关注肠神经系统（ENS）和肠嗜铬细胞功能异常（如5-HT分泌紊乱）[29]。建议动态监测胃肠功能并探索功能性检测（如5-HT4受体显像）。新型风险靶点神经系统（9.23%）需高度重视，味觉障碍、嗜睡等信号强烈提示药物穿透血脑屏障抑制中枢*EZH2*活性，强烈建议建立基线认知功能评估（如MoCA量表）及定期味嗅觉监测流程[30]。血液系统（属“各类检查”SOC）中白细胞升高与红细胞/血小板减少并存，反映药物对骨髓造血干/祖细胞分化平衡的潜在多元干扰；鉴于部分信号或提示溶血风险[31]，建议治疗前筛查易感人群（如G6PD缺乏症患者）。

本研究的局限性主要体现在数据来源和分析方法上。FAERS数据库为自发性报告系统，可能存在数据上报的选择性偏倚和报告不足的问题[32]。同时，ROR和PRR值的阈值设定虽然能够指示风险信号的相对强度，但无法直接反映真实风险率。因此，未来研究应结合临床试验和真实世界数据进行验证。另外，东亚人群数据缺失，建议整合中国国家ADR监测系统数据，验证种族差异，可以为中国患者提供更具针对性的药物安全性指导。此外，由于数据库中患者背景信息不完整，某些重要影响因素如共病和合并用药等未被全面分析。

综上所述，本研究首次通过FAERS真实世界大数据，对他泽司他安全性谱系进行系统性拓展，揭示他泽司他超越说明书范围的24个潜在不良反应信号，其中味觉障碍、嗅觉异常、红细胞计数下降等高强度的神经与血液系统信号，提示*EZH2*抑制可能通过“表观遗传-外周神经轴”与“骨髓微环境扰动”诱发多系统毒性。这一发现突破了传统认知中*EZH2*抑制剂毒性集中于增殖组织的局限，为表观遗传毒性理论提供了新证据链。本研究在一定程度上对说明书内容进行了补充，有助于加强临床医师对他泽司他不良反应风险的认知，提高临床用药的安全性。

参考文献

[1] Czarnecka A M, Sobczuk P, Kostrzanowski M, *et al*. Epithelioid sarcoma-from genetics to clinical practice[J]. Cancers, 2020, 12(8): 2112.

[2] Alexander L. Epithelioid sarcoma of upper extremity: diagnostic dilemma with therapeutic challenges[J]. Cureus, 2021, 13(3): e14156.

[3] 刘梦梦，卢秀霞，杨静，等. 软组织肉瘤的靶向治疗药物研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2021，7(4)：13-18.

[4] 顾馨集，黄韵晓，于兵. EZH2在肿瘤中的作用及其抑制剂的研究进展[J]. 解放军医学院学报，2024，45(7)：811-817.

[5] 陈本川. 治疗上皮样肉瘤新药：氢溴酸泰泽司他（tazemetostat hydrobromide）[J]. 医药导报，2020，39(9)：1319-1324.

[6] Modingam P, Faillie J L, Campillo J T. Serious adverse events reported with benzimidazole derivatives: A disproportionality analysis from the World Health Organization's pharmacovigilance database [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2024, 18(11): e0012634.

[7] Wei L H, Tian Y, Chen X, *et al*. Data mining and analysis for emicizumab adverse event signals based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database [J]. Int J Clin Pharm, 2023, 45(3): 622-629.

[8] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, *et al*. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.

[9] Ali Khaleel M, Khan A H, Ghadzi S M S, *et al*. A standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system [J]. Healthcare, 2022, 10(3): 420.

[10] Zhang X Y, Feng Y X, Li F, *et al*. Evaluating MedDRA-to-ICD terminology mappings[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2024, 23(4): 299.

[11] Trillenberg P, Sprenger A, Machner B. Sensitivity and specificity in signal detection with the reporting odds ratio and the information component [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, 32(8): 910-917.

[12] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.

[13] Liu L Y, Wu S B, Wei L L, *et al*. Romosozumab adverse event profile: a pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2019 to 2023 [J]. Aging Clin Exp Res, 2025, 37(1): 23.

[14] Guarnieri C, Von Hoff D D. Phase 1 clinical trials in the elderly: enrollment challenges[J]. J Adv Pract Oncol, 2020, 11(5): 494-501.

[15] Zhou J, Zhang J P, Wang Q Y, *et al*. A disproportionality analysis for assessing the safety of FLT3 inhibitors using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. Ther Adv Drug Saf, 2024, 15: 20420986241284105.

[16] Lau-Corona D, Bae W K, Hennighausen L, *et al*. Sex-biased

genetic programs in liver metabolism and liver fibrosis are controlled by EZH1 and EZH2[J].PLoS Genet,2020,16(5):e1008796.
[17] Padmavathi T, Rajavel Murugan P. Individual case safety reports by nursing staff: a retrospective pharmacovigilance analysis[J]. Int J Basic Clin Pharmacol,2018,7(10):1895.
[18] Liao Y J, Chen C H, Xiao T F, *et al*. Inhibition of EZH2 transactivation function sensitizes solid tumors to genotoxic stress[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2022,119(3):e2105898119.
[19] Zhou T, Chen P S, Gu J, *et al*. Potential relationship between inadequate response to DNA damage and development of myelodysplastic syndrome[J].Int J Mol Sci,2015,16(1):966-989.
[20] Alves V C, Figueiro-Silva J, Ferrer I, *et al*. Epigenetic silencing of OR and TAS2R genes expression in human orbitofrontal cortex at early stages of sporadic Alzheimer's disease[J].Cell Mol Life Sci, 2023,80(8):196.
[21] Rodriguez P, Bonte E, Krijgsveld J, *et al*. GATA-1 forms distinct activating and repressive complexes in erythroid cells[J].EMBO J, 2005,24(13):2354-2366.
[22] Welch J J, Watts J A, Vakoc C R, *et al*. Global regulation of erythroid gene expression by transcription factor GATA-1[J].Blood, 2004,104(10):3136-3147.
[23] Dudakovic A, Camilleri E T, Xu F H, *et al*. Epigenetic control of skeletal development by the histone methyltransferase Ezh2[J]. J Biol Chem,2015,290(46):27604-27617.
[24] Martin C R, Osadchiy V, Kalani A, *et al*. The brain-gut-microbiome axis[J].Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2018,6(2):133-148.
[25] Schlaeger L, Olejniczak I, Lehmann M, *et al*. Estrogen-mediated coupling *via* gap junctions in the suprachiasmatic nucleus[J].Eur J Neurosci,2024,59(7):1723-1742.
[26] Jenseit A, Camgöz A, Pfister S M, *et al*. EZHIP: A new piece of the puzzle towards understanding pediatric posterior *Fossa* ependymoma [J].Acta Neuropathol,2022,143(1):1-13.
[27] Kaasinen E, Kuismin O, Rajamäki K, *et al*. Impact of constitutional TET2 haploinsufficiency on molecular and clinical phenotype in humans[J].Nat Commun,2019,10:1252.
[28] Yamaguchi H, Hung M C. Regulation and role of EZH2 in cancer [J].Cancer Res Treat,2014,46(3):209-222.
[29] Chaudhary P, Guragain D, Chang J H, *et al*. TPH1 and 5-HT(7) receptor overexpression leading to gemcitabine-resistance requires non-canonical permissive action of EZH2 in pancreatic ductal adenocarcinoma[J].Cancers,2021,13(21):5305.
[30] Glodzik L, Santisteban M M. Blood-brain barrier crossing renin-angiotensin system drugs: Considerations for dementia and cognitive decline[J].Hypertension,2021,78(3):644-646.
[31] Zailani M A H, Raja Sabudin R Z A, Ithnin A, *et al*. Population screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using quantitative point-of-care tests: a systematic review[J].Front Genet, 2023,14:1098828.
[32] Liu L Y. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J].Front Pharmacol, 2024,15:1397029.

(收稿日期:2025-07-04;在线出版日期:2026-01-23)