基于 WHO-VigiAccess 和美国 FAERS 数据库的德曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析

赵 欣，李素素，马曾庆，吴连平，孙国平*
（江苏大学附属高淳医院药学部，江苏南京 211300）

摘要：目的 挖掘并分析德曲妥珠单抗相关的不良事件（adverse event，AE）信号，为临床用药安全和监管决策提供科学依据。**方法** 检索 WHO-VigiAccess 与美国 FAERS 数据库中德曲妥珠单抗自上市至 2024 年 11 月 24 日期间的 AE 报告。采用报告比值比、比例报告比值及贝叶斯置信传播神经网络方法进行数据挖掘与分析。**结果** 共纳入 WHO-VigiAccess 数据库报告 12 545 份、FAERS 数据库报告 5 924 份。检测到有效 AE 信号 243 个，涉及 20 个系统器官分类，主要集中在全身性疾病及给药部位反应、胃肠系统疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病，以及血液及淋巴系统疾病。发现新的可疑风险信号 114 个（占比 46.91%），包括体质量增加、腹水、胸腔积液、脓毒症、肺栓塞及耶氏肺孢子虫肺炎等。**结论** 德曲妥珠单抗临床应用需加强用药安全监测，以优化治疗效果并降低用药风险。

关键词：德曲妥珠单抗；药物不良事件；信号挖掘；药物警戒；安全用药
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)11-1163-009
引用：赵欣, 李素素, 马曾庆, 等. 基于 WHO-VigiAccess 和美国 FAERS 数据库的德曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 世界临床药物, 2025, 46(11): 1163-1171. DOI：10.13683/j.wph.2025.11.012

Signal mining and analysis of adverse events associated with trastuzumab deruxtecan based on WHO-VigiAccess and FAERS databases

ZHAO Xin, LI Susu, MA Zengqing, WU Lianping, SUN Guoping*
(*Department of Pharmacy, Gaochun Hospital Affiliated to Jiangsu University, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate and analyze the adverse event(AE) signals associated with trastuzumab deruxtecan, and provide scientific basic for clinical use and regulatory decision-making. ***Methods*** AE reports related to trastuzumab deruxtecan from its market launch to Nov 24, 2024, were retrieved from the WHO-VigiAccess and FAERS databases. Disproportionality analysis methods, including reporting odds ratio, proportional reporting ratio, and Bayesian confidence propagation neural network, were used for signal detection. ***Results*** A total of 12 545 reports from WHO-VigiAccess and 5 924 reports from the FAERS database related to trastuzumab deruxtecan were included. A total of 243 significant AE signals were identified, involving 20 system organ classification, with a focus on general disorders and administration site reactions, gastrointestinal disorders, respiratory, thoracic and mediastinal disorders, and blood and lymphatic system disorders. Additionally, 114 new potential risk signals were detected (accounting for 46.91%), including weight gain, ascites, pleural effusion, sepsis, pulmonary embolism, and PJP. ***Conclusion*** Continuous monitoring of drug safety is essential during trastuzumab deruxtecan therapy to maximize therapeutic outcomes and minimize risks.

Key words: trastuzumab deruxtecan; adverse drug events; signal mining; pharmacovigilance; medication safety

收稿日期：2025-05-13
作者简介：赵欣，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：孙国平，副主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：“江苏省医疗机构药品安全性监测与评价体系构建与应用”科研专项(A202301-02)；江苏大学医教协同创新基金项目(JDYY2023026)

德曲妥珠单抗是一种创新的抗体药物偶联物，其通过化学链接将抗体与高效细胞毒性药物结合，能够选择性地将细胞毒性作用传递至表达人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）的肿瘤细胞，同时尽可能减少对正常细胞的影响[1—2]，这种独特的作用机制使其在多种HER2阳性实体瘤（如乳腺癌、胃癌等）的治疗中表现出显著的临床疗效，逐步成为相关领域的标准治疗选择之一[3—5]。德曲妥珠单抗于2019年12月20日在美国首次获批用于治疗HER2阳性乳腺癌，随后相继在日本、欧盟、加拿大和中国等上市，其适应证范围逐步扩大，涵盖乳腺癌、胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等多个实体瘤[6—7]。但由于该药物临床应用时间相对较短，且受到临床试验样本量和随访持续时间的限制，目前对德曲妥珠单抗不良事件（adverse event，AE）信号的研究尚不充分[8—9]。

世界卫生组织药品不良反应报告数据库（WHO-VigiAccess）是世界卫生组织开发并维护的全球药物警戒数据库，汇集了来自150多个国家和地区的AE报告，具有广泛的地域和人群覆盖范围。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）收录了自1968年以来上报的美国和全球其他国家的AE报告，是全球最大的药物AE报告数据库之一。这些数据库共同涵盖了广泛的药物使用人群，是真实世界中AE发生的重要数据资源[11—12]。本研究基于大规模真实世界数据，分析WHO-VigiAccess和FAERS数据库中的德曲妥珠单抗相关AE报告，并通过数据挖掘技术识别新的潜在AE信号，旨在为临床医生和患者提供更全面的德曲妥珠单抗药物安全信息，降低用药风险，保障临床用药安全。

1 资料和方法

1.1 数据来源和处理

以世界卫生组织药物词典（WHODrug）中所有药物的BASENAME为检索依据，在WHO-VigiAccess数据库（https://vigiaccess.org/）中检索，导出截至2024年11月24日的药物数据xlsx文件，筛选出德曲妥珠单抗相关的所有主要可疑不良事件报告12 545份。使用开放数据平台Openvigil（https://openvigil.sourceforge.net/）检索FAERS数据库，以“首要怀疑药物（primary suspect drug，PS）”为限定条件，以药物名称“trastuzumab deruxtecan”及商品名“Enhertu”进行复合检索，获取德曲妥珠单抗自上市至2024年第3季度的AE报告5 924份。

从WHO-VigiAccess和FAERS数据库获取的数据涵盖患者人口统计学信息（如性别、年龄）、AE报告的时间及地理分布，以及受影响的器官系统详情。采用国际医学用语词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）26.1版，对AE按系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred terms，PT）进行标准化术语映射。

1.2 AE信号检测分析方法

本研究采用报告比值比（report ratio method，ROR）、比例报告比（proportional report ratio，PRR）和贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence interval progressive neural network method，BCPNN）3种方法进行信号筛选，以避免单一算法可能导致的偏倚。AE信号的筛选基于比例失衡法四格表（表1），其计算公式和阈值界定遵循既往研究[13—15]（表2）。具体检测参数定义如下：报告计数（a≥3）；ROR和PRR的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1；PRR≥2；信息成分置信区间下限IC025＞0。结果中剔除与药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）不相关的信号，包括超说明书使用、无AE、用药剂量不足及产品处方错误等。只有当3种算法的结果同时满足条件时，才判定为阳性信号。

1.3 统计学方法

本研究采用Python 3.12进行数据处理，运用

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of measures of isproportionality

项目	目标 AE 报告数	其他 AE 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

Microsoft Excel 2021 和 R 4.4.2 对 AE 的基线特征、临床表现、报告来源、发生时间、频次分布和严重程度等变量开展统计分析。定量数据以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，定性资料采用 $[n(\%)]$ 表示。

2 结果

2.1 AE 报告基本信息

本研究共收集到德曲妥珠单抗相关的 AE 报告 18 469 份，其中 VigiAccess 数据库 12 545 份，FAERS 数据库 5 924 份。如表 3 所示，VigiAccess 数据库中女性患者显著多于男性（性别比例为 10.31 ∶ 1），FAERS 数据库也显示相似趋势（性别比例为 7.45 ∶ 1）。排除年龄信息缺失的报告后，两个数据库的患者年龄均主要集中在 45 ～ 74 岁。从地理分布来看，VigiAccess 数据库的 AE 报告主要来自欧洲 (60.81%)，其次为美洲 (27.89%)，而 FAERS 数据库的报告则以美洲为主 (65.51%)。自德曲妥珠单抗上市以来，两个数据库中的 AE 报告数量均呈逐年上升趋势。

2.2 按 SOC 分层的 AE 报告

在 VigiAccess 的 12 545 份报告中，共记录 25 808 例 AE，而 FAERS 数据库的 5 924 份报告中则记录 12 960 例 AE。根据 SOC 进行归类，这两个数据库中的 AE 共涉及 26 个 SOC，主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应，胃肠系统疾病，呼吸系统、胸及纵隔疾病，各类检查，血液及淋巴系统疾病，感染及侵染类疾病等（图 1）。

2.3 按 PT 分层的 AE 信号

在同时满足 3 种检测方法的条件下，VigiAccess 数据库中识别出 166 个阳性 PT，共记录 16 866 例 AE；FAERS 数据库则识别出 177 个阳性 PT，共记录 6 508 例 AE。合并后共获得 243 个阳性 PT，涵盖 20 个 SOC 类别（表 4）。其中，46.91%(114 例）

表 2 信息检测方法及阈值计算公式

Table 2 Thresholds and formulas for signal detection methods

检测方法	公式	阈值
ROR	$ROR=\frac{ad}{bc}$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	a ≥ 3 且 95% CI 下限＞ 1，则提示生成 1 个信号
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $95\%CI=e^{\ln(PRR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{c+d}}}$	a ≥ 3，PRR ≥ 2 且 95% CI 下限＞ 1，则提示生成 1 个信号
BCPNN	$IC=\log_2\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$，其中 IC 为信息准则。 $E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma_{11})(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$，其中 E 为期望。 $V(IC)=\frac{1}{\ln 2^2}\left\{\left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+a+b+c+d+\gamma)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha_1}{(a+b+\alpha_1)(1+a+b+c+d+\alpha)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta_1}{(a+c+\beta_1)(1+a+b+c+d+\beta)}\right]\right\}$，其中 V 为方差。 $\gamma=\gamma_{11}\frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$ $IC025=E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$ 其中，$\alpha_1=\beta_1=1$，$\alpha=\beta=2$，$\gamma_{11}=1$	IC025＞0，则提示生成1个信号

表 3 AE 报告基本信息 /n(%)

Table 3 Basic information of AE reports/n(%)

类别	VigiAccess		FAERS		合计	
性别						
男性	982	(7.83)	615	(10.38)	1 597	(8.65)
女性	10 125	(80.71)	4 584	(77.38)	14 709	(79.64)
未知	1 438	(11.46)	725	(12.24)	2 163	(11.71)
年龄/岁						
＜18	0	(0)	4	(0.07)	4	(0.02)
18～44	701	(5.59)	287	(4.84)	988	(5.35)
45～64	2 559	(20.40)	1 152	(19.45)	3 711	(20.09)
65～74	1 308	(10.42)	648	(10.94)	1 956	(10.59)
≥75	716	(5.71)	349	(5.89)	1 065	(5.77)
未知	7 261	(57.88)	3 484	(58.81)	10 745	(58.18)
报告年份/年						
2019	2	(0.02)	0	(0)	2	(0.01)
2020	250	(1.99)	80	(1.35)	330	(1.79)
2021	849	(6.77)	357	(6.03)	1 206	(6.53)
2022	1 724	(13.74)	1 350	(22.79)	3 074	(16.64)
2023	4 286	(34.16)	2 134	(36.02)	6 420	(34.76)
2024	5 434	(43.32)	2 003	(33.81)	7 437	(40.27)
地区						
非洲	7	(0.06)	10	(0.17)	17	(0.09)
美洲	3 499	(27.89)	3 881	(65.51)	7 380	(39.96)
亚洲	1 227	(9.78)	1 193	(20.14)	2 420	(13.10)
欧洲	7 629	(60.81)	796	(13.44)	8 425	(45.62)
大洋洲	183	(1.46)	42	(0.71)	225	(1.22)
其他地区	0	(0)	2	(0.03)	2	(0.01)

为德曲妥珠单抗药品说明书中未提及的新增 AE，主要包括体质量增加、腹水、胸腔积液、脓毒症、肺栓塞和耶氏肺孢子虫肺炎（*Pneumocystis jirovecii* pneumonia，PJP）等。

2.4 德曲妥珠单抗AE信号强度分析

将同时满足 3 种检测方法的 AE 信号，按 ROR 置信区间下限值降序排列，获得两个数据库中信号强度排名前 30 的 PT 信号（图 2 和图 3）。结果显示，VigiAcces 数据库中信号强度较高的 PT 主要为间质性肺疾病、疾病进展、肺部炎症、KL-6 增加、放射性坏死和胃肠道毒性；而 FAERS 数据库中信号强度突出的 PT 为尿路造口并发症、间质性肺疾病、眼部血肿、脾栓塞、腹腔引流和肺实变影等。

3 讨论

3.1 AE 报告基本信息

在 AE 报告数据中，女性报告者数量显著高于男性，这一现象或与德曲妥珠单抗的适应证分布密切相关。根据全球癌症统计，99% 以上的乳腺癌病例发生于女性群体[16]，而德曲妥珠单抗最初获批的适应证即为乳腺癌，后续逐步扩展至转移性胃癌和非小细胞肺癌等其他领域[6]。报告患者的年龄分布主要集中在 45 ～ 74 岁，这与乳腺癌的流行病学特征相符[16]。值得注意的是，年度 AE 报告数量呈现持续增长趋势，这可能与德曲妥珠单抗适应证范围的扩大以及上市地区的逐步增加有关。从地域分布来看，AE 报告主要来自欧美地区，这可能与数据库的数据采集来源以及该药在美国和欧盟市场较早上市等因素相关。

3.2 德曲妥珠单抗常见 AE 信号分布

在德曲妥珠单抗相关 AE 中，主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应，胃肠系统疾病，呼吸系统、胸及纵隔疾病，以及血液及淋巴系统疾病等。其中 53.09%（129 个）的不良反应已收录于药品说明书。常见的不良反应包括恶心、间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）、疲劳、呕吐、肺部炎症和中性粒细胞减少症，这些 AE 在两大数据库中均呈现较高的信号强度和发生频率，这一发现与 DESTINY-Breast03 等临床研究[17]结果一致，且现有研究[18—21]已对该药相关的消化系统反应、肺毒性及血液学异常等不良反应进行了充分报道。此外，本研究还识别到周围神经病等神经系统相关 AE 信号，尽管该信号已被 FDA 说明书记录，但尚未被纳入国内药品说明书。建议及时更新国内版药品说明书，完善安全性信息，为临床用药风险评估提供全面依据。

3.3 德曲妥珠单抗新的 AE 信号分布

本研究识别出 114 个（占比 46.91%）未收录于德曲妥珠单抗药品说明书的 AE，提示可能存在新的可疑风险信号。其中，报告数量较多的未记载 AE

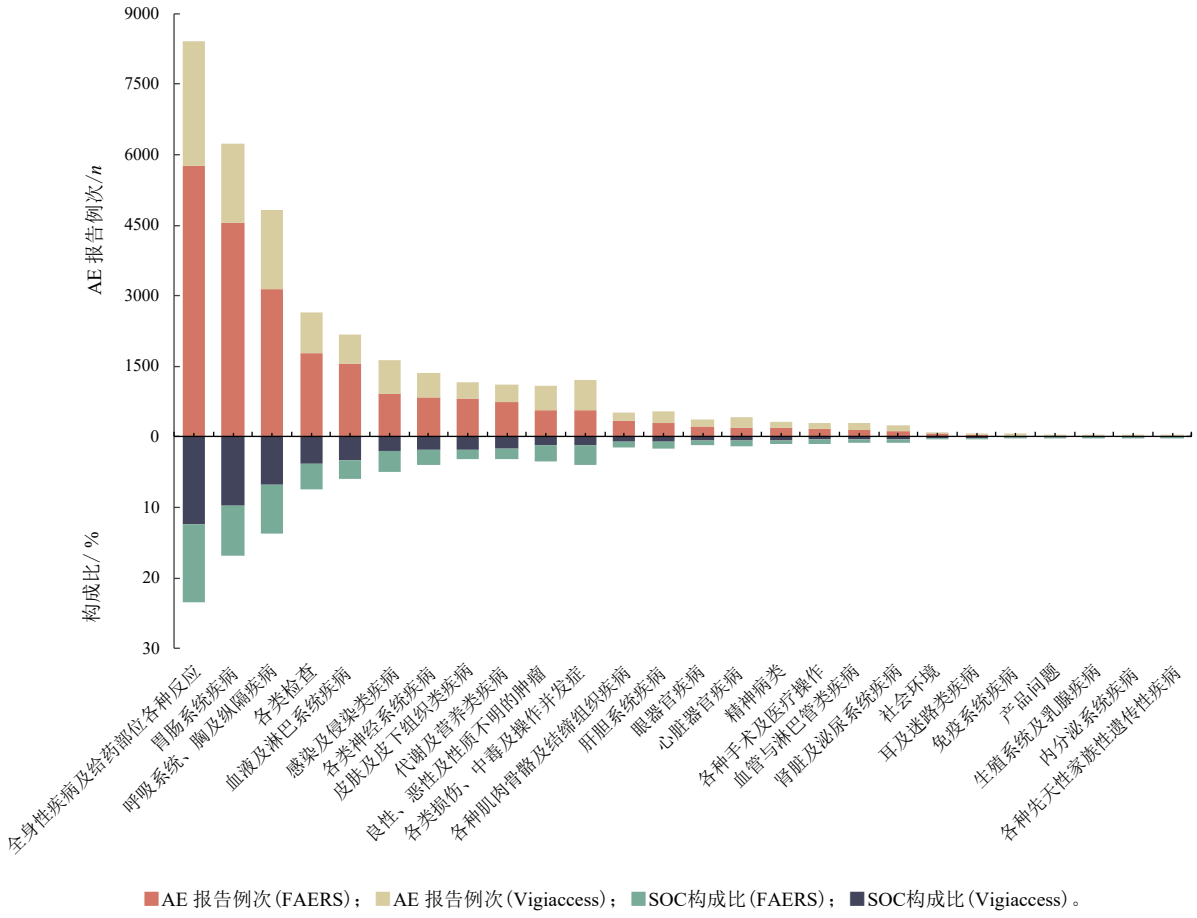


图 1　德曲妥珠单抗按 SOC 分层的 AE 报告例次和构成比

Figure 1　Number and proportion of AE reports for trastuzumab deruxtecan stratified by SOC

包括体质量增加、腹水、胸腔积液、脓毒症、肺栓塞和 PJP；强度较高的未记载 AE 包括眼部血肿、脾栓塞、腹腔引流、KL-6 增加、假肝硬变和 PJP 等，其中 KL-6 增加和 PJP 在两个数据库中均显示出较强的信号。KL-6 是一种主要由Ⅱ型肺泡上皮细胞表达的糖蛋白，其血清水平可反映肺部损伤状况，是诊断 ILD 准确性较高的生物标志物[22]。MALLAH 等[23]临床观察案例进一步提示使用德曲妥珠单抗的患者 PJP 感染风险可能升高。还有眼部血肿、角膜炎等新增 AE 信号，尽管现有说明书仅记载干眼和视物模糊等眼部不良反应，但有研究[24—25]证实抗体偶联药物可能引发角膜炎及结膜炎等眼部病变，故在临床实践中需对未写明的眼部不良反应保持警惕。

3.4　研究优势及局限性

本研究具有以下优势：①采用 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法三种数据挖掘方法对德曲妥珠单抗的真实世界 AE 进行分析，并结合 CI 评估，以避免单一算法可能导致的偏倚风险。②同时整合 FAERS 和 WHO-VigiAccess 数据库的数据源，提高结果的全面性和可靠性，为德曲妥珠单抗的安全性监测提供更充分的循证依据。研究存在以下局限性：①上述数据库均属自愿呈报系统，存在信息上报不完整、错误、漏报以及重复报告等问题。②德曲妥珠单抗自 2019 年 12 月上市以来，尽管本研究纳入 18 469 份报告（涉及 38 768 例 AE），但因上市时间较短，部分慢性或延迟性不良反应可能尚未充分显现，需

表 4 德曲妥珠单抗 AE 信号的 SOC 分布

Table 4 SOC Distribution of AE signals for trastuzumab deruxtecan

SOC	PT(*n*)	合计例次	构成比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展(2 495)，疲劳(1 310)，死亡(1 090)，虚弱(698)，全身状况恶化(260)，药物不耐受(86)，黏膜炎症(74)，药效不及预期(52)，药品不良反应(44)，不良事件(44)，治疗不服从(36)，意外的治疗反应(23)，药物对未经批准的指征起效(18)，输液部位渗出(15)，治疗部分应答者(14)，外渗(11)，药物耐受性降低(9)，疾病并发症(8)，溃疡出血*(7)，给药部位外渗(7)，捻发音*(6)，临终状态(6)，早饱(3)，面部不适*(3)，给药部位青肿*(3)	6 322	27.05
胃肠系统疾病	恶心(2 458)，呕吐(1 140)，腹泻(637)，便秘(222)，腹水*(154)，胃肠疾病(81)，胃肠道毒性(65)，结肠炎*(45)，口腔黏膜炎(44)，阿弗他溃疡(12)，小肠结肠炎*(9)，腹内积液*(8)，肠缺血*(8)，恶性腹水*(7)，胃穿孔*(4)，胃阻塞*(3)，憩室穿孔*(3)，不完全性肠梗阻(机能性)(3)	4 903	20.98
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病(2 073)，肺部炎症(761)，咳嗽(183)，胸腔积液(142)，肺部疾病(112)，呼吸衰竭(110)，肺栓塞*(110)，肺毒性(95)，肺实变影(56)，肺纤维化(41)，肺浸润(38)，急性呼吸窘迫综合征*(32)，劳力性呼吸困难(31)，急性呼吸衰竭(26)，气胸*(20)，机化性肺炎(14)，呼吸道症状(13)，肺血栓形成*(12)，肺实变(10)，纵隔积气*(8)，肺部肿块*(8)，急性间质性肺部炎症(5)，鼻塞*(5)	3 905	16.71
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症(743)，贫血(354)，血小板减少症(345)，发热性中性粒细胞减少症(196)，骨髓抑制(120)，血毒性(85)，全血细胞减少症(80)，血细胞减少症(26)，弥散性血管内凝血*(19)，溶血性贫血(7)，免疫性血小板减少症(5)，脾栓塞*(3)	1 983	8.48
各类检查	体质量降低(600)，中性粒细胞计数降低(234)，血小板计数降低(175)，射血分数降低(166)，体质量增加*(160)，血胆红素升高(68)，生活质量下降(42)，转氨酶升高(41)，肝脏功能检查值升高(29)，肝酶升高(29)，肿瘤标志物升高(28)，一般身体状况异常(26)，γ-谷氨酰转移酶升高(23)，肝功检查异常(22)，血碱性磷酸酶升高(20)，计算机断层成像异常(15)，体质量异常*(11)，东部肿瘤协作组体能状态下降(11)，全血细胞计数异常(8)，KL-6 增加*(8)，肿瘤标志物异常(6)，肿瘤标志物减少(6)，血镁降低*(6)，粒细胞计数减低(5)，抗凝药水平低于治疗量*(5)，血碱性磷酸酶异常(4)，用力呼气量降低(3)，肾肌酐清除率升高(3)	1 754	7.50
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤进展*(243)，中枢神经系统转移*(186)，肝转移*(117)，骨转移*(84)，肺转移*(44)，脑膜转移*(39)，淋巴结转移*(30)，癌性淋巴管炎(21)，皮肤转移*(20)，腹膜转移*(14)，转移*(12)，肿瘤(11)，转移性乳腺癌*(9)，脑肿瘤(7)，肿瘤出血*(6)，肿瘤并发症(5)，胸膜转移*(5)，胸壁转移*(3)，头颈癌*(3)，局灶性结节性增生*(3)，骨髓转移*(3)，恶性胸腔积液(3)，癌症缓解期(3)	871	3.73
代谢及营养类疾病	食欲减退(536)，低钾血症(85)，脱水(75)，细胞死亡(30)，喂养障碍*(25)，肿瘤溶解综合征(21)，电解质失衡(19)，低镁血症*(10)，高钙血症*(9)，食物厌恶(8)，营养不良(7)，恶液质(7)，发育停滞*(6)，体液失调(3)，糖尿病代谢失代偿*(3)，饥饿*(3)	847	3.62
皮肤及皮下组织类疾病	脱发(632)，掌跖红肿综合征*(23)，皮肤毒性(12)，指甲折断*(6)，全秃(5)，水泡疹(4)	682	2.92
感染及侵染类疾病	感染性肺炎(155)，脓毒症*(122)，PJP*(109)，感染(62)，感染性休克*(51)，细菌性肺炎*(37)，装置相关感染*(18)，冠状病毒感染(14)，耶氏肺孢子虫感染*(12)，难辨梭状芽胞杆菌感染*(12)，新型冠状病毒肺炎(10)，血液感染*(9)，艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎*(8)，尿脓毒症*(7)，巨细胞病毒性肺炎*(7)，丹毒*(7)，血管装置感染*(6)，肝脓肿*(6)，中性粒细胞减少性脓毒症*(5)，克雷伯菌感染*(5)，淋巴管炎(4)，坏死性筋膜炎*(4)，弯曲杆菌感染*(3)	673	2.88
各类损伤、中毒及操作并发症	各种制剂毒性*(307)，输液相关反应(36)，放射性坏死(19)，骨折*(12)，放射性肺炎(11)，椎体压缩骨折*(7)，放射性损伤(6)，化学性肺炎(5)，皮肤擦伤(4)，尿路造口并发症*(4)，创伤性肺损伤*(3)	414	1.77
肝胆系统疾病	肝衰竭*(67)，肝脏毒性(56)，肝脏疾病(45)，肝细胞溶解*(40)，肝硬化*(31)，胆汁淤积*(28)，肝功能异常(24)，高转氨酶血症(20)，门静脉高压症*(14)，胆管炎*(11)，假肝硬变*(7)，肝囊肿*(6)，肝病损*(6)，眼黄疸*(5)，结节再生性过度增生*(3)	363	1.55
各类神经系统疾病	周围神经病(70)，脑水肿(22)，脑雾*(19)，外周感觉神经病(14)，睡眠过度*(14)，味觉障碍*(12)，肝性脑病*(7)，小脑梗死*(6)，神经代偿失调(6)，颅内压力增高*(6)，嗅觉异常*(5)，直立性不耐受*(3)，声带瘫痪*(3)	187	0.80
各种手术及医疗操作	治疗改变(79)，治疗终止(34)，临终关怀(24)，腹腔引流*(7)，治疗延迟(6)，二尖瓣置换术*(5)，急救护理(4)，补液(3)	162	0.69
眼器官疾病	视物模糊(76)，干眼*(31)，眼毒性(17)，角膜炎*(16)，眼部血肿*(6)	146	0.62
心脏器官疾病	心力衰竭(30)，心脏毒性(23)，心功能失调(19)，右心室衰竭*(5)，冠状动脉硬化*(5)，右心室扩大*(3)，心室血栓形成*(3)	88	0.38
社会环境	生活质量受损(18)，卧床不起的(11)	29	0.12
血管与淋巴管类疾病	淋巴水肿*(9)，主动脉硬化*(4)，移动性血栓性静脉炎*(3)，白大衣高血压*(3)	19	0.08
肾脏及泌尿系统疾病	色素尿*(12)	12	0.05
生殖系统及乳腺疾病	乳腺出血*(6)，乳房不适*(4)	10	0.04
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨病损*(4)	4	0.02

注：* 为说明书中未收录的 AE，图 2 和图 3 同。

Note: * represents AE not included in the manual, figure 2 and figure 3 are the same.

SOC	PT	例次	ROR (95% CI)	PRR	IC (IC025)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病	1 488	95.16 (90.27, 100.33)	89.73	6.46 (6.30)
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展	2 097	81.70 (78.10, 85.46)	75.14	6.21 (6.09)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺部炎症	528	61.43 (56.33, 67.00)	60.19	5.89 (5.61)
各类检查	KL-6增加*	5	134.80 (55.39, 328.09)	134.78	7.03 (1.33)
各类损伤、中毒及操作并发症	放射性坏死	10	95.54 (51.07, 178.74)	95.50	6.55 (2.43)
胃肠系统疾病	胃肠道毒性	51	51.17 (38.82, 67.45)	51.07	5.66 (4.29)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	癌性淋巴管炎	11	70.11 (38.65, 127.20)	70.08	6.11 (2.53)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	中枢神经系统转移*	107	41.63 (34.40, 50.38)	41.46	5.36 (4.63)
代谢及营养类疾病	细胞死亡	26	49.44 (33.59, 72.78)	49.39	5.61 (3.58)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	脑膜转移*	20	45.38 (29.21, 70.51)	45.35	5.49 (3.23)
血液及淋巴系统疾病	血毒性	74	35.01 (27.84, 44.02)	34.91	5.12 (4.25)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺毒性	48	34.80 (26.19, 46.24)	34.74	5.11 (3.94)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	皮肤转移*	11	44.44 (24.54, 80.49)	44.42	5.46 (2.43)
各类检查	肿瘤标志物减少	3	70.82 (22.64, 221.53)	70.81	6.12 (0.48)
眼器官疾病	眼毒性	8	44.57 (22.21, 89.43)	44.55	5.46 (1.96)
各类检查	射血分数降低	109	24.10 (19.95, 29.10)	24.00	4.58 (4.03)
各类损伤、中毒及操作并发症	化学性肺炎	5	44.76 (18.55, 108.00)	44.75	5.47 (1.25)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺实变影	29	26.53 (18.41, 38.22)	26.50	4.72 (3.31)
全身性疾病及给药部位各种反应	药效不及预期	52	23.38 (17.80, 30.71)	23.33	4.54 (3.63)
肝胆系统疾病	假肝硬变*	4	46.49 (17.36, 124.50)	46.48	5.52 (0.90)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	癌症缓解期	3	49.70 (15.93, 155.07)	49.70	5.62 (0.46)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	肝转移*	77	19.73 (15.77, 24.69)	19.67	4.29 (3.66)
各种手术及医疗操作	治疗改变	46	20.13 (15.06, 26.89)	20.09	4.32 (3.41)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	急性间质性肺部炎症	5	36.16 (15.00, 87.19)	36.15	5.16 (1.21)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	胸壁转移*	3	38.94 (12.50, 121.33)	38.94	5.27 (0.44)
感染及侵染类疾病	PJP*	57	15.71 (12.11, 20.38)	15.68	3.97 (3.26)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	骨转移*	56	15.40 (11.84, 20.02)	15.37	3.94 (3.23)
各类检查	肿瘤标志物异常	3	35.69 (11.46, 111.15)	35.68	5.15 (0.43)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	淋巴结转移*	23	16.39 (10.88, 24.69)	16.38	4.03 (2.73)
各种手术及医疗操作	治疗延迟	6	24.07 (10.79, 53.69)	24.06	4.58 (1.39)

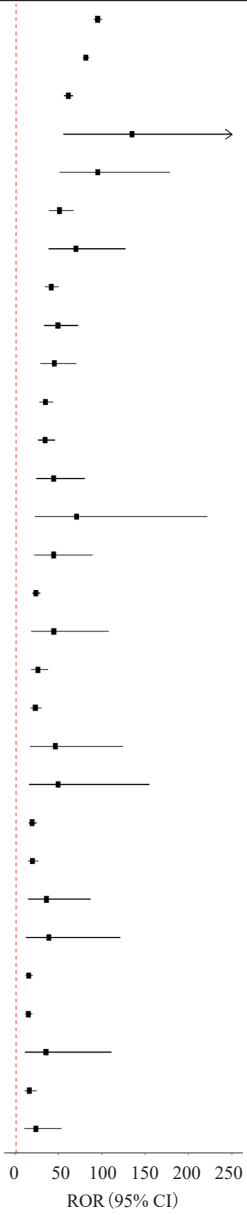


图 2 德曲妥珠单抗在 VigiAcces 数据库中信号强度前 30 位的 PT

Figure 2 Top 30 PTs with the highest signal strength for trastuzumab deruxtecan in the VigiAccess database

通过长期随访或扩大样本量进一步验证。③ AE 报告地域分布不均（欧洲 45.62%、美洲 39.96%、亚洲 13.10%），提示需加强亚裔人群的安全性研究以评估种族差异影响。④现有研究仅证实 AE 与药物存在统计学关联，其生物学因果关系仍需进一步深入探究。

4 结论

本研究通过联合分析 WHO-VigiAccess 和 FAERS 数据库中德曲妥珠单抗治疗患者的真实世界数据，对其 AE 信号进行深入挖掘。结果显示，该药与恶心、间质性肺疾病、疲劳、呕吐、肺部炎症和中性粒细胞减少症等 AE 的关联性较强，与既往

SOC	PT	例次	ROR (95% CI)	PRR	IC (IC025)
各类损伤、中毒及操作并发症	尿路造口并发症*	4	295.40 (104.62, 834.12)	295.18	8.04 (0.93)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病	585	65.48 (60.03, 71.42)	58.38	5.83 (5.57)
眼器官疾病	眼部血肿*	6	120.89 (53.23, 274.54)	120.76	6.85 (1.61)
血液及淋巴系统疾病	脾栓塞*	3	140.57 (43.89, 450.26)	140.49	7.05 (0.47)
各种手术及医疗操作	腹腔引流*	7	84.92 (39.95, 180.51)	84.81	6.36 (1.84)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺实变影	27	58.17 (39.68, 85.28)	57.88	5.82 (3.69)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺部炎症	233	44.37 (38.87, 50.65)	42.47	5.38 (4.96)
各类损伤、中毒及操作并发症	放射性坏死	9	68.82 (35.46, 133.56)	68.71	6.06 (2.21)
生殖系统及乳腺疾病	乳腺出血*	6	74.63 (33.11, 168.23)	74.55	6.18 (1.58)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	脑膜转移*	19	38.82 (24.66, 61.13)	38.69	5.25 (3.09)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	癌性淋巴管炎	10	44.60 (23.85, 83.41)	44.52	5.45 (2.28)
各类检查	KL-6增加*	3	70.29 (22.30, 221.56)	70.25	6.09 (0.47)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	中枢神经系统转移*	79	27.81 (22.24, 34.77)	27.41	4.76 (4.03)
眼器官疾病	眼毒性	9	42.22 (21.83, 81.64)	42.15	5.37 (2.12)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	皮肤转移*	9	41.66 (21.54, 80.55)	41.59	5.35 (2.11)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺毒性	47	28.58 (21.41, 38.14)	28.33	4.81 (3.74)
各种手术及医疗操作	二尖瓣置换术*	5	51.42 (21.20, 124.74)	51.38	5.65 (1.25)
感染及侵染类疾病	PJP*	52	25.61 (19.46, 33.70)	25.37	4.65 (3.71)
各类检查	肿瘤标志物减少	3	58.48 (18.60, 183.84)	58.45	5.84 (0.46)
血液及淋巴系统疾病	骨髓抑制	120	18.85 (15.72, 22.61)	18.45	4.20 (3.74)
心脏器官疾病	右心室扩大*	3	45.12 (14.40, 141.42)	45.10	5.47 (0.44)
全身性疾病及给药部位各种反应	给药部位青肿*	3	42.25 (13.49, 132.34)	42.23	5.38 (0.44)
感染及侵染类疾病	耶氏肺孢子虫感染*	6	29.97 (13.39, 67.08)	29.94	4.89 (1.44)
血管与淋巴管类疾病	移动性血栓性静脉炎*	3	41.07 (13.12, 128.59)	41.04	5.34 (0.44)
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展	398	14.20 (12.82, 15.73)	13.21	3.72 (3.52)
各类检查	肿瘤标志物异常	3	38.68 (12.36, 121.04)	38.65	5.25 (0.43)
各类检查	射血分数降低	57	15.66 (12.05, 20.35)	15.50	3.95 (3.24)
胃肠系统疾病	腹内积液*	8	24.18 (12.04, 48.53)	24.14	4.58 (1.79)
各类检查	体质量异常*	11	20.05 (11.07, 36.31)	20.01	4.31 (2.11)
各种手术及医疗操作	治疗改变	33	15.45 (10.96, 21.77)	15.36	3.93 (2.93)

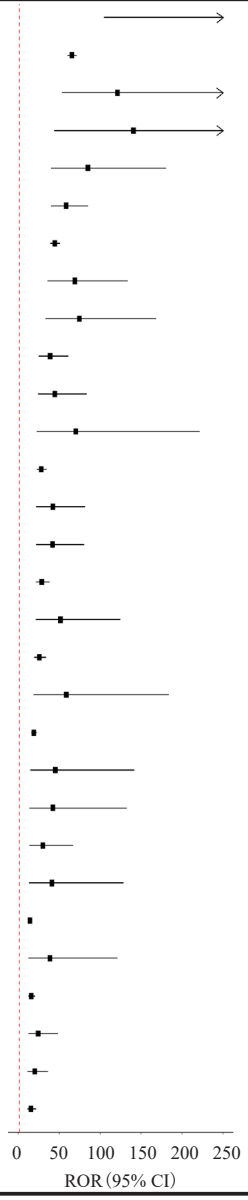


图 3 德曲妥珠单抗在 FAERS 数据库中信号强度前 30 位的 PT

Figure 3 Top 30 PTs with the highest signal strength for trastuzumab deruxtecan in the FAERS database

研究及说明书描述一致，进一步验证了研究结果的可靠性。值得注意的是，本研究还提示德曲妥珠单抗可能与 KL-6 增加、PJP 和角膜炎等说明书未记载的 AE 相关，为完善其安全性信息提供了重要补充。建议临床实践中持续强化德曲妥珠单抗治疗的安全监测体系，以实现疗效最大化，同时降低用药风险。

参考文献：

[1] NADER-MARTA G, MOLINELLI C, DEBIEN V, *et al*. Antibody-drug conjugates: the evolving field of targeted chemotherapy for breast cancer treatment[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231183679.

[2] AZAR I, ALKASSIS S, FUKUI J, *et al*. Spotlight on trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for *HER2*

mutation positive non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer (Auckl), 2021, 12: 103-114.

[3] PETIT T, HAJJAJI N, ANTOINE EC, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic or unresectable breast cancer: real-life data from the temporary use authorization program in France[J]. Cancer Med, 2024, 13(9): e7168.

[4] SAURA C, MODI S, KROP I, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase Ⅱ trial (DESTINY-Breast01)[J]. Ann Oncol, 2024, 35(3): 302-307.

[5] FEHM T, COTTONE F, DUNTON K, *et al*. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(5): 614-625.

[6] 郭颖, 郭宗儒. 提高小分子药物的活性和选择性[J]. 药学学报, 2023, 58(8): 2016-2034.

[7] INDINI A, RIJAVEC E, GROSSI F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4774.

[8] LIANG Q, LIAO X, HUANG Y, *et al*. Safety study on adverse events of zanubrutinib based on WHO-VigiAccess and FAERS databases[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 15: 1-8.

[9] 何娜, 吴紫阳, 翟所迪. 药物安全性证据生态体系: 从发现药物不良反应信号到优化风险管理[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(10): 584-587.

[10] 王青宇, 陈壮. 四大国际药物警戒数据库概述及其应用[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(8): 497-503.

[11] 安亚会, 姜紫薇, 郑颖, 等. 基于FAERS的依库珠单抗不良事件数据挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(9): 1069-1074.

[12] HE M, YANG T, ZHOU J, *et al*. A real-world study of antifibrotic drugs-related adverse events based on the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system and VigiAccess databases[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1310286.

[13] 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864-870.

[14] 郑维思, 陈芮晶, 林静宜, 等. 基于FAERS数据库对帕利哌酮不良事件信号的检测与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2787-2791.

[15] European Medicines Agency. Data Mining of the Public Version of the FDA adverse event reporting system[EB/OL]. (2008-07-26)[2025-01-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689877/pdf/ijmsv10p0796.pdf.

[16] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[17] 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理共识专家组. 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(4): 304-318.

[18] MODI S, SAURA C, YAMASHITA T, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621.

[19] KAWAKAMI H, NAKANISHI K, MAKIYAMA A, *et al*. Real-world effectiveness and safety of trastuzumab-deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric cancer (EN-DEAVOR study)[J]. Gastric Cancer, 2025, 28(1): 51-61.

[20] NAM S, LIM SM, CHO BC, *et al*. Successful rechallenge of trastuzumab deruxtecan after drug-induced interstitial lung disease in a NSCLC with HER2 mutation: a case report[J]. JTO Clin Res Rep, 2024, 5(2): 100628.

[21] STANKOWICZ M, MAURO L, HARNDEN K, *et al*. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting with trastuzumab deruxtecan: a case series[J]. Breast Care (Basel), 2021, 16(4): 408-411.

[22] 朱雪华, 秦亦如, 农骐郢, 等. 血清涎液化糖链抗原6对肺部疾病预警作用研究进展[J]. 中国职业医学, 2023, 50(1): 104-109.

[23] MALLAH H, ALTSHULER E, RAMNARAIGN B, *et al*. Pneumocystis jirovecii pneumonia in a patient treated with trastuzumab-deruxtecan[J]. Br Med J Case Rep, 2023, 16(2): e253647.

[24] BANERJI U, VAN HERPEN C, SAURA C, *et al*. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1124-1135.

[25] SAURA MANICH C, O'SHAUGHNESSY J, AFTIMOS PG, *et al*. LBA15: Primary outcome of the phase Ⅲ SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2021, 32(S5): S1288.

(编辑：刘玲玲)