

基于美国 FAERS 数据库的特泊替尼 不良事件信号挖掘与分析

Signal mining and analysis of tepotinib adverse events based on the US FAERS database

孙茂林, 田 珍, 张建萍

(暨南大学 药学院, 广东 广州 511443)

SUN Mao - lin, TIAN Zhen,
ZHANG Jian - ping

(College of Pharmacy, Jinan University,
Guangzhou 511443, Guangdong
Province, China)

作者简介: 孙茂林(1998 -), 女, 硕士研究生, 主要从事药物合理应用及药物不良反应监测方面的研究

通信作者: 张建萍, 副教授, 硕士生导师
Tel: (020)37331291

E - mail: zhangjessica88@163.com

摘要:目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 对特泊替尼相关不良事件 (ADE) 进行数据挖掘, 为其临床安全使用提供参考。方法 收集 2021 年第一季度至 2024 年第四季度 FAERS 中特泊替尼的药物不良事件 (ADE) 报告数据, 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比 (PRR) 法和多项伽玛泊松分布缩减 (MGPS) 法进行 ADE 信号检测, 通过 Fisher 精确检验及 Bonferroni 校正开展性别相关阳性信号差异检测。**结果** 以特泊替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告共 523 份, 首选术语 (PT) 阳性信号 37 个, 累及 14 个系统器官分类 (SOC)。耳及迷路类、感染及侵染类、各类神经系统疾病 SOC 未被药品说明书提及。恶性胸腔积液、感染性胸腔积液、中枢神经系统转移、气胸、耳聋、心包积液、味觉障碍多个 PT 未在说明书中记载。性别相关差异分析提示, 女性腹泻风险升高及男性食欲减退关联性突出。男性患者间质性肺疾病 (ILD) 信号显著 ($ROR = 16.28$, $ROR_{0.05} = 8.71$), 而女性未检测出阳性信号, 提示性别可能是特泊替尼 ILD 的重要风险因素。**结论** 临床在使用特泊替尼时, 应对发生频次较高、信号强度较强及新发的 ADE 予以重视和监护, 建议说明书中补充 ILD 的性别风险警示。

关键词: 特泊替尼; 不良事件; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 信号挖掘; 药物警戒

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.014

中图分类号: R969 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2026)07-0990-06

Abstract: Objective To conduct data mining on tepotinib - associated adverse drug events (ADEs) using the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, providing evidence for its clinical safety.

Methods ADE reports for tepotinib from FAERS (Q1 2021 to Q4 2024) were analyzed. Signal detection methods included the Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Multi - item Gamma Poisson Shrinker (MGPS). Sex - based differences in ADE signals were assessed using Fisher's exact test with Bonferroni correction. **Results** A total of 523 ADE reports identified tepotinib as the primary suspect drug, revealing 37 positive Preferred Terms (PT) across 14 System Organ Classes (SOCs). Notably, ADEs involving the ear and labyrinth disorders, infections and infestations, and nervous system disorders were not documented in the drug label. Several PTs—including malignant pleural effusion, infectious pleural effusion, central nervous system metastasis, pneumothorax, deafness, pericardial

effusion, and dysgeusia—were newly identified as potential risks. Sex-stratified analysis showed higher diarrhea risk in women and a stronger appetite loss association in men. Importantly, interstitial lung disease (ILD) exhibited a significant signal in men ($ROR = 16.28$, $ROR_{025} = 8.71$) but not in women, suggesting sex may be a key risk factor for tepotinib-induced ILD. **Conclusions** Clinicians should prioritize monitoring high-frequency, high-signal, and newly detected ADEs during tepotinib therapy. The drug label should be updated to include sex-specific ILD risk warnings.

Key words: tepotinib; adverse drug events; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining; pharmacovigilance

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要亚型, 其中 3%~4% 的患者存在间质上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 信号通路异常, 包括 *MET* 基因第 14 号外显子 (*MET* exon 14, *MET*ex14) 跳跃突变^[1]。作为致癌驱动因素^[2], *MET* 突变参与肿瘤原发进展, 也是肺癌患者表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 继发耐药突变之一^[3]。特泊替尼 (Tepotinib) 作为一种高选择性 *MET* 抑制剂, 已被批准用于携带 *MET*ex14 跳跃突变的不可切除晚期或复发性 NSCLC 患者, 其临床疗效显著优于传统化疗方案^[4]。除了用于治疗原发性 *MET* 突变外, 该药在克服表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 耐药相关的 *MET* 扩增等继发突变中亦展现出独特治疗价值^[5]。但由于特泊替尼是近年来上市的新兴靶向药物, 在真实世界中的安全性特征尚未系统阐明, 现有临床试验受限于样本量和随访时间, 难以全面识别罕见或迟发性药物不良事件 (adverse drug event, ADE)。因此, 本研究通过提取分析基于上市后的美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 的相关数据, 对特泊替尼的 ADE 信号进行挖掘和分析, 旨在系统揭示其潜在用药风险, 为临床安全合理用药提供参考。

资料与方法

1 数据来源和处理

特泊替尼于 2021 年在美国上市, 因此本研究所使用的数据为 FAERS 数据库 2021 年第一季度至 2024 年第四季度收录数据。从 FAERS 下载原始数据, 包括 7 个子文件, 分别为个人信息 (demographic information, DEMO)、药物信息 (drug information, DRUG)、不良事件 (adverse reaction, REAC)、治疗结果 (treatment outcome, OUTC)、报告来源 (report source, RPSR)、治疗时间 (treatment duration, THER) 和药物适应证 (drug indication, INDI)。将子文件导入 R

4.4.1 软件, 按 FDA 推荐处理方法进行数据梳理。使用药品通用名“tepotinib”及商品名“tepmetko”进行检索, 选取标签为首要怀疑药物 (primary suspect drug, PS), 按《国际医学术语词典》^[6] (MedDRA) 27.0 版中的首选术语 (preferred terms, PT) 及系统器官分类 (system organ class, SOC) 对筛选得到的 ADE 报告进行标准化处理。

2 信号挖掘方法

使用比例失衡法在 SOC 及 PT 水平检测药物与 ADE 之间相关性^[7]。为保证结果准确性, 本研究采用 3 种方法同时检测 ADE 信号^[8], 分别为报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法和多项伽玛泊松分布缩减法 (multi-item gamma poisson shrinker, MGPS) 法^[9]。ROR 法的判定标准: 报告数 ≥ 3 , ROR 值 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 的下限 (ROR_{025}) > 1 , 提示检出阳性信号; PRR 法的判定标准: $PRR \geq 2$, 且 $\chi^2 \geq 4$, 提示检出 1 个阳性信号; MGPS 法的判定标准: 报告数 > 0 , 且贝叶斯几何平均数 (empirical Bayesian geometric mean, EBGM) 的 95% CI 下限 ($EBGM_{05}$) > 2 , 提示检出阳性信号。当 3 种方法检测结果均为阳性, 则视为阳性信号。同时通过 Fisher 精确检验及 Bonferroni 校正开展性别相关阳性信号差异检测。

结 果

1 特泊替尼不良事件报告的基本信息

数据结果显示 2021 年第一季度至 2024 年第四季度上报 ADE 报告, 本研究在去除重复报告记录后, 共获得 7 473 344 份, 其中特泊替尼为 PS 的 ADE 报告共 523 份, 65 岁及以上患者高达 69.41%, 见表 1。

2 ADE 信号累及 SOC

本研究根据 ROR 法、PRR 法和 MGPS 法从特泊替尼的 523 份 ADE 报告中检测到 37 个 PT 阳性信号, 涉及 14 个 SOC。特泊替尼以全身性疾病及给药部位各种反应、呼吸系统、胸及纵隔疾病、肾脏及泌尿系统疾病及胃肠系统疾病 ADE 报告数最多。3 种方法检

测均为阳性信号的 SOC 只有肾脏及泌尿系统疾病。耳及迷路类疾病、感染及侵染类疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类神经系统疾病未被特泊替尼说明书提及,见表 2。

3 ADE 阳性信号 PT

特泊替尼阳性信号 PT 有 37 个,死亡、外周水肿、水肿、腹泻、外周肿胀、肾功能损害等 PT 的报告数最多。恶性胸腔积液、感染性胸腔积液、中枢神经系统转移、气胸、耳聋、心包积液、味觉障碍多个 PT 未在药品说明书中明确记载。其中信号较强的 PT 包括恶性胸腔积液($ROR = 86.94$, $ROR_{025} = 27.94$)、感染性胸腔积液($ROR = 70.86$, $ROR_{025} = 22.78$)、低白蛋白血症($ROR = 51.02$, $ROR_{025} = 25.44$),见表 3。

4 特泊替尼信号差异检测

图 1 火山图展示了特泊替尼 ADE 信号在性别亚组中的分布差异。图中横轴为 ROR 的自然对数值,纵轴为阳性信号 PT 报告数经 Fisher 精确检验及 Bonferroni 校正后 p 值的对数值,数值越大表明统计学显著性越强^[10];数据点颜色深度反映 PT 的报告频次,红色越深提示报告例数越多^[11]。

性别相关差异分析显示:①常见不良事件:女性患者发生“腹泻”(PT: DIARRHOEA)的风险显著高于男性($ROR = 2.75$, $ROR_{025} = 1.70$;女性: $ROR = 4.06$, $ROR_{025} = 2.86$);男性患者“食欲减退”(PT: DECREASED APPETITE)的关联性更强(男性: $ROR = 6.26$, $ROR_{025} = 3.75$;女性: $ROR = 2.94$, $ROR_{025} = 1.47$),

男性患者食欲减退的信号强度约为女性的 2.1 倍;
②严重不良事件:特泊替尼相关间质性肺疾病

表 1 特泊替尼药物不良事件(ADE)报告基本信息

Table 1 Basic information of tepotinib adverse drug events (ADE) reports

分类	类别	特泊替尼($n = 523$)	
		报告数	构成比(%)
性别	女	273	52.20
	男	233	44.55
	未知	17	3.25
年龄(岁)	<18	5	0.96
	>85	47	8.99
	18-64	50	9.56
	65-85	316	60.42
	未知	105	20.08
报告年份(年)	2021	70	13.38
	2022	104	19.89
	2023	208	39.77
	2024	141	26.96
报告者	消费者	213	40.73
	医生	218	41.68
	医疗专业人员	42	8.03
	药师	32	6.12
报告国家(前 3)	未知	18	3.44
	美国	256	48.95
	日本	120	22.94
	英国	18	3.44
报告结果	住院	86	16.44
	死亡	144	27.53
	其他严重结局	120	22.94
	未知	173	33.08

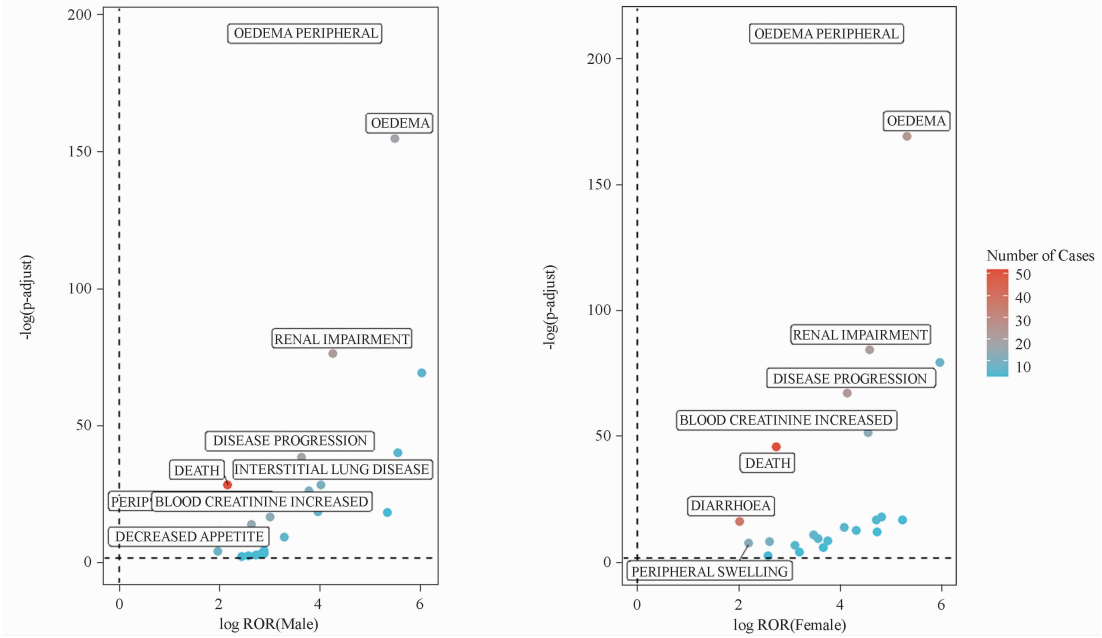


图 1 特泊替尼药物不良事件信号在性别亚组中的分布差异火山图

Figure 1 Volcano plot of distribution differences of tepotinib adverse drug events signals across gender subgroups

表2 特泊替尼 ADE 信号累及的系统器官分类(SOC)及其首选术语(PT)

Table 2 System organ classes (SOC) and preferred terms(PT) involved in tepotinib ADE signals

SOC	报告数	阳性信号 PT(例)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	65	胸腔积液(13)、间质性肺疾病(12)、肺部疾病(8)、肺毒性(8)、肺水肿(7)、肺部炎症(6)、气胸(5)、恶性胸腔积液(3)、机化性肺炎(3)
全身性疾病及给药部位各种反应	347	死亡(108)、外周水肿(61)、疲劳(45)、水肿(42)、疾病进展(40)、外周肿胀(25)、肿胀(10)、全身性水肿(9)、全身状况恶化(7)、
各类检查	45	血肌酐升高(23)、丙氨酸氨基转移酶升高(7)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(6)、血钠降低(5)、血白蛋白降低(4)
肾脏及泌尿系统疾病	51	肾功能损害(42)、肾脏疾病(5)、中毒性肾病(4)
胃肠系统疾病	51	腹泻(51)
代谢及营养类疾病	40	食欲减退(23)、体液潴留(9)、低蛋白血症(8)
肝胆系统疾病	8	肝功能异常(4)、肝脏毒性(4)
心脏器官疾病	4	心包积液(4)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病*	3	胸部肌肉骨骼疼痛(3)
耳及迷路类疾病*	5	耳聋(5)
感染及侵袭类疾病*	3	感染性胸腔积液(3)
各类神经系统疾病*	5	味觉障碍(5)
血管与淋巴管类疾病*	5	淋巴水肿(5)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	中枢神经系统转移(5)

*:特泊替尼说明书未提及或所报告 ADE 未涉及的 SOC.

表3 特泊替尼首选术语阳性信号结果[按报告比值比(ROR)排列顺序]

Table 3 Positive preferred terms signal results of tepotinib [ranked by reporting odds ratio (ROR) value]

PT(例)	ROR(ROR ₀₂₅)	PRR(χ^2)	EBGM(EBGM ₀₅)	说明书是否记载
恶性胸腔积液(3)	86.94(27.94)	86.75(253.26)	86.40(33.42)	否
感染性胸腔积液(3)	70.86(22.78)	70.71(205.48)	70.48(27.27)	否
低蛋白血症(8)	51.02(25.44)	50.73(389.14)	50.61(28.28)	是
肺毒性(8)	43.25(21.57)	43.01(327.62)	42.92(23.98)	是
水肿(42)	42.17(31.01)	40.93(1634.08)	40.85(31.59)	是
全身性水肿(9)	40.63(21.08)	40.38(345.01)	40.30(23.28)	是
外周水肿(61)	35.74(27.64)	34.21(1966.03)	34.16(27.55)	是
血白蛋白降低(4)	31.94(11.96)	31.85(119.35)	31.80(13.98)	是
淋巴水肿(5)	30.86(12.82)	30.76(143.75)	30.71(14.72)	是
机化性肺炎(3)	24.67(7.94)	24.62(67.92)	24.60(9.53)	是
肾功能损害(42)	21.32(15.68)	20.71(788.04)	20.69(16.02)	是
血肌酐升高(23)	18.02(11.93)	17.74(363.31)	17.72(12.55)	是
中枢神经系统转移(5)	17.11(7.11)	17.05(75.50)	17.04(8.17)	否
中毒性肾病(4)	15.85(5.94)	15.81(55.47)	15.80(6.95)	是
疾病进展(40)	15.18(11.08)	14.77(514.21)	14.76(11.35)	是
气胸(5)	14.16(5.88)	14.11(60.89)	14.11(6.76)	否
血钠降低(5)	13.69(5.69)	13.64(58.56)	13.63(6.54)	是
胸腔积液(13)	11.04(6.39)	10.95(117.56)	10.94(6.93)	是
间质性肺疾病(12)	10.84(6.14)	10.75(106.15)	10.75(6.68)	是
胸部肌肉骨骼疼痛(3)	9.43(3.04)	9.41(22.54)	9.41(3.64)	是
肺部炎症(6)	8.90(3.99)	8.87(41.87)	8.86(4.53)	是
体液潴留(9)	8.59(4.46)	8.54(59.93)	8.54(4.93)	是
耳聋(5)	8.52(3.54)	8.49(33.04)	8.49(4.07)	否
心包积液(4)	8.43(3.16)	8.41(26.08)	8.40(3.71)	否
肺水肿(7)	8.00(3.81)	7.97(42.66)	7.96(4.28)	是
肺部疾病(8)	7.24(3.61)	7.21(42.78)	7.20(4.03)	是
肝脏毒性(4)	7.22(2.71)	7.20(21.38)	7.20(3.17)	是
味觉障碍(5)	6.76(2.81)	6.74(24.44)	6.74(3.23)	否
天门冬氨酸氨基转移酶升高(6)	6.71(3.01)	6.69(29.03)	6.68(3.42)	是
丙氨酸氨基转移酶升高(7)	6.48(3.08)	6.45(32.25)	6.45(3.46)	是

续表 3(Continued table 3)

PT(例)	ROR(ROR ₀₂₅)	PRR(χ^2)	EBGM(EBGM ₀₅)	说明书是否记载
外周肿胀(25)	5.90(3.97)	5.82(99.97)	5.81(4.18)	是
死亡(108)	5.85(4.79)	5.47(399.94)	5.47(4.64)	是
肝功能异常(4)	4.96(1.86)	4.95(12.61)	4.95(2.18)	是
肾脏疾病(5)	4.82(2.03)	4.81(15.08)	4.81(2.31)	是
肿胀(10)	4.46(2.39)	4.43(26.61)	4.43(2.63)	是
食欲减退(23)	4.44(2.94)	4.38(60.22)	4.38(3.13)	是
腹泻(51)	3.51(2.65)	3.42(88.12)	3.42(2.68)	是

(PT: INTERSTITIAL LUNG DISEASE)共 12 例,其中男性占 83.33% (10 例/12 例),女性仅占 16.67% (2 例/10 例),性别分布比例为 5:1。男性患者该事件信号显著($ROR = 16.28, ROR_{025} = 8.71$),而女性未检测到统计学信号(ROR 未达显著性阈值),提示性别可能是特泊替尼相关 ILD 的重要风险因素。

讨 论

特泊替尼在携带 *MET* 致癌活化(如 *MET* ex14 跳跃突变)的肿瘤中表现出明显的抗肿瘤活性。其药品说明书中提及的 ADE 主要基于临床试验,受限于纳入患者的数量、类别和研究开展的时间,对 ADE 的总结归纳有限,无法完全评估相关风险。回顾性数据库研究是开发药物真实世界研究的重要手段,可为用药的安全性提供更多信息^[12]。

特泊替尼相关 ADE 报告中 65 岁以上患者占比达 69.41% (含 65~85 岁 60.42% 及 >85 岁 8.99%),与关键 III 期 VISION 试验纳入人群特征(中位年龄 72 岁)高度吻合^[2]。*MET* ex14 非小细胞肺癌多发于老年患者,而年龄增长常伴随器官功能衰退及合并症增多,可能增加特泊替尼治疗相关 ADE 的易感性。

本研究检测到 37 个阳性 PT 信号,涉及 14 个 SOC,其中多数(如外周水肿、低白蛋白血症、腹泻、肌酐升高、胸腔积液等)已在特泊替尼说明书中明确记录,且与 VISION 试验报道的常见不良事件一致,证实了本分析方法的可靠性^[13]。外周水肿(报告数 61 例, $ROR = 35.74$)是特泊替尼最突出的 ADE,这一现象常见于 *MET* 抑制剂,可能反映了 *MET* 在调节血管内皮通透性中的作用^[14]。尽管在 VISION 试验中,特泊替尼引起的水肿多为轻中度、总体可控,且高龄是其引起水肿的已知风险因素^[15]。但外周水肿可显著影响患者的生活质量和功能,尤其是当水肿较为严重时^[16]。为尽量减少水肿的发生,建议临床采取以下措施:治疗前向患者介绍预防策略,例如抬高肢体、适度运动等;定期评估体重、肢体周径及症状分级(CTCAE 标准);轻度水肿可采用利尿剂或加压袜,中

重度需评估暂停用药或调整剂量^[16]。

特泊替尼相关呼吸系统及胸纵隔疾病信号强度显著,包括恶性胸腔积液、感染性胸腔积液、间质性肺疾病、胸腔积液等。恶性胸腔积液($ROR = 86.94$)与感染性胸腔积液($ROR = 70.86$)未在现行说明书中明确记载,属于未预期事件(unexpected adverse events),其 ROR 值显著高于 VISION 试验中肿瘤进展相关胸腔积液的背景发生率^[17],提示需更新药品说明书风险提示,并优化临床监测方案。

除上述 ADE 信号外,还发现了一些尚未有研究报道的 ADE 信号,例如中枢神经系统转移、气胸、耳聋、心包积液、味觉障碍,王美飒等人^[18]的研究中使用 Open-Vigil 2.1 挖掘到了特泊替尼说明书中未收录 ADE 耳聋,美国上市的另一种 *MET* 抑制剂卡马替尼也检测出类似的 ADE^[19]。随着特泊替尼临床使用范围的不断扩大,对其引发的潜在相关性 ADE 需要引起重视。

本研究首次系统揭示了特泊替尼 ADE 存在显著性别差异,这一发现为 *MET* 抑制剂的个体化用药及风险分层管理提供了重要依据。常见不良事件的性别差异中,女性腹泻风险显著升高及男性食欲减退信号强度突出。女性患者($ROR = 4.06$)发生腹泻的关联强度显著高于男性($ROR = 2.75$),而这一差异未在 III 期 VISION 试验中报道。尽管具体机制尚未明确,但肠易激综合征(IBS)研究提示,女性较高的胃肠道敏感性可能与此相关^[20]。男性患者食欲减退的信号强度约为女性的 2.1 倍(ROR 值:6.26 vs. 2.94),与雌激素抑制摄食的理论相悖^[21],可能与男性患者基线营养状态较差或症状报告偏倚有关。严重不良事件的性别分布特征中,特泊替尼相关 ILD 表现出显著性别偏向性,男性患者占 83.3% (10/12 例),且信号强度显著($ROR = 16.28, ROR_{025} = 8.71$),而女性未达统计学阈值。这一现象与 EGFR-TKI 类药物(如吉非替尼)的性别风险模式相似^[22]。特泊替尼男性患者 ILD 关联性突出提示以下潜在机制:雄激素可能通过激活 NF- κ B 通路增强肺部炎症反应^[23],而雌激素则具有抗肺纤维化作用^[24];男性吸烟率显著高于女

性(NSCLC 患者中约 60% vs. 20%)^[4],可能与本研究 中男性 ILD 风险升高协同作用。上述研究提示需 更新药品说明书,补充 ILD 的性别风险警示,并针对 腹泻与食欲减退提出性别差异化用药指南。

虽然本研究所使用的数据来自大样本的真实世 界药物警戒数据库,但仍存在一定的局限性,如漏报、 错报等因素产生的 ADE 混淆等,从而导致数据质量 和完整性相对欠缺。此外,信号强弱只是阐述了风险 的相对大小,并非对绝对风险的量化评估,其深层次 的因果关联性还需进一步研究^[25]。

参考文献:

- [1] HONG L, ZHANG J, HEYMACH J V, *et al.* Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 1758835921992976. 2021-02-15 [2025-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890719/>.
- [2] AWAD M M, OXNARD G R, JACKMAN D M, *et al.* MET Exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 721-730.
- [3] WU Y L, SMIT E F, BAUER T M. Capmatinib for patients with non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations: A review of preclinical and clinical studies [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 95: 102173. 2021-04-01 [2025-02-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737221000219>.
- [4] PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, *et al.* Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 931-943.
- [5] MATHIEU L N, LARKINS E, AKINBORO O, *et al.* FDA approval summary: Capmatinib and tepotinib for the treatment of metastatic NSCLC harboring MET Exon 14 skipping mutations or alterations [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(2): 249-254.
- [6] BROWN E G, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) [J]. *Drug Safety*, 1999, 20(2): 109-117.
- [7] 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.
- [8] 高鹏, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337-340.
- [9] 熊瑞, 雷静, 张世鹏, 等. 基于美国 FAERS 数据库的阿可替尼 ADE 信号挖掘与分析 [J]. *中国药房*, 2024, 35(5): 595-600.
- [10] HU J L, WU J Y, XU S, *et al.* Post-marketing safety concerns with rimegepant based on a pharmacovigilance study [J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2024, 25(1): 169.
- [11] ZHANG L, MAO W, LIU D, *et al.* Risk factors for drug-related acute pancreatitis: an analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1231320. 2023-04-18 [2025-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1231320>.
- [12] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系: 思考与建议 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(4): 277-283.
- [13] LE X, SAKAI H, FELIP E, *et al.* Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1117-1126.
- [14] CORTOT A, LE X, SMIT E, *et al.* Safety of MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer: A clinical review [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3): 195-207.
- [15] AHN L, ALEXANDER T, VLASSAK S, *et al.* Tepotinib: Guidance for oncology nurses on management of adverse events in patients with MET exon 14 skipping non-small-cell lung cancer [J]. *Clin J Oncol Nur*, 2022, 26(5): 543-551.
- [16] BOWMAN C, PIEDALUE K A, BAYDOUN M, *et al.* The quality of life and psychosocial implications of cancer-related lower-extremity lymphedema: A systematic review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3200.
- [17] JANY B, WELTE T. Pleural effusion in adults—etiology, diagnosis, and treatment [J]. *Deutsch Arztebl Int*, 2019, 116(21): 377-386.
- [18] 王美飒, 韩秋爽, 高靓, 等. 基于 FAERS 数据库的 MET-TKIs 上市后相关药品不良反应信号挖掘 [J]. *药学前沿*, 2025, 29(2): 300-310.
- [19] CHEN X, JIANG Y, ZHU H, *et al.* Mining and evaluation of adverse event signals for capmatinib based on the FAERS database [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1417661. 2024-09-24 [2025-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1417661>.
- [20] OKA P, PARR H, BARBERIO B, *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(10): 908-917.
- [21] HIRSCHBERG A L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women [J]. *Maturitas*, 2012, 71(3): 248-256.
- [22] KUO L C, LIN P C, WANG K F, *et al.* Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with high-dose corticosteroid: A case report and literature review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 28(1): 79-82.
- [23] BECERRA-DIAZ M, SONG M, HELLER N. Androgen and androgen receptors as regulators of monocyte and macrophage biology in the healthy and diseased lung [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1698. 2020-08-07 [2025-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01698>.
- [24] HAN M K, MURRAY S, FELL C D, *et al.* Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(6): 1183-1188.
- [25] 王菲, 张杰, 庄玮, 等. 基于 FAERS 数据库的真实世界研究评估新型四环素的药物不良反应 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(16): 2401-2404.