·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 数据库的卵巢癌患者应用贝伐珠单抗不良事件挖掘与分析

高　萌[1,2,3],吴玉佩[2,3],王苗苗[1,2,3],吴惠珍[1,2,3*]

(1 河北医科大学研究生学院,石家庄 050017;2 河北省人民医院药学部,石家庄 050051;
3 河北省临床药学重点实验室,石家庄 050051)

[摘要] **目的:**挖掘 FAERS(FDA Adverse Event Reporting System)数据库中贝伐珠单抗治疗卵巢癌相关不良事件(adverse events,AE),并揭示其临床优先级信息,为临床提供用药参考。**方法:**收集 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度 FAERS 数据库中贝伐珠单抗治疗卵巢癌相关 AE 报告,采用报告比值比法(reporting odds ratio,ROR)、比例报告比值比法(proportional reporting ratio,PRR)、贝叶斯置信神经网络传递法(Bayesian Confidence Propagation Neural Network,BCPNN)进行信号挖掘,并对阳性信号进行临床优先级判定。**结果:**共收集到 5 025 例报告,其中医师为主要报告者(占比 60.23%),报告者来自美国最多(占比 36.16%)。共挖掘出 195 个首选术语(preferred term,PT)信号,涉及 20 个系统器官分类(system organ class,SOC),其中全身性疾病及给药部位各种反应报告数最多,常见的 AE 有高血压、蛋白尿、中性粒细胞减少等,所有 AE 的发生中位时间为 81 d。临床优先级判定,2 个 PT 为强优先级、62 个 PT 为中优先级、131 个 PT 为弱优先级,强优先级 PT 为肠穿孔和胃肠穿孔。**结论:**本研究基于对上市后国际安全性数据库的广泛分析,挖掘出了卵巢癌患者应用贝伐珠单抗相关的常见 AE,并提示应密切关注肠穿孔和胃肠穿孔,为临床用药和药物警戒提供参考。

[关键词] 贝伐珠单抗;卵巢癌;不良事件;FAERS 数据库;信号挖掘

[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)11 - 1213 - 09

Mining and analysis of adverse events of bevacizumab in ovarian cancer patients based on FAERS database

GAO Meng[1,2,3], WU Yu-pei[2,3], WANG Miao-miao[1,2,3], WU Hui-zhen[1,2,3*]

(1 *School of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang* 050051, *China*; 3 *Hebei Key Lab of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang* 050051, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To mine the adverse events (AEs) related to bevacizumab in ovarian cancer patients from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and to reveal their clinical priority information, so as to provide a reference for clinical medication. **Methods**: AE reports related to bevacizumab for ovarian cancer were collected from the FAERS database from the first quarter of 2004 (Q1) to the first quarter of 2025 (Q1). Signal mining was performed using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) methods, and clinical priority assessment of positive signals was conducted. **Results**: A total of 5 025 reports were include. Physicians were the primary reporters (60.23%), and the United States accounted for the largest proportion of reporters (36.16%). A total of 195 preferred term (PT) signals were identified, spanning 20 System Organ Classes (SOCs). General disorders and administration site

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20240551)

[作者简介] 高萌,女,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail:GMgmys@outlook.com。

[通讯作者] *吴惠珍,女,博士研究生,主任药师,硕士生导师,研究方向:临床药学。E-mail:13582005982@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.012

conditions was the most frequently reported SOC. Common AEs included hypertension, proteinuria and neutropenia, etc. The median onset time of all AEs was 81 days. Clinical priority classification: 2 PTs were classified as strong priority, 62 PTs as moderate priority, and 131 PTs as weak priority. The strong priority PTs were intestinal perforation and gastrointestinal perforation. **Conclusion**: Based on an extensive analysis of the post-marketing international safety database, this study identified common AEs associated with bevacizumab in ovarian cancer patients, and highlighted the need for close monitoring of intestinal perforation and gastrointestinal perforation, providing a reference for clinical medication and pharmacovigilance.

[**Key words**] bevacizumab; ovarian cancer; adverse event; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤,早期无特异性临床症状,超过 60% 的患者确诊时已到晚期,且卵巢癌预后差,约 70% 的患者在接受一线治疗后仍会复发[1]。2022 年全球卵巢癌新发病例约 32.4 万例,死亡病例约 20.7 万例,中国卵巢癌发病人数超过 6.1 万,死亡人数超 3.2 万,且较之前呈上升趋势[2-3]。贝伐珠单抗是首个被批准用于治疗晚期卵巢癌患者的靶向治疗药物,通过与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合,抑制肿瘤新生血管形成,控制肿瘤生长;贝伐珠单抗会使异常的肿瘤血管正常化,改善化疗药物的输送,从而获得更好的疗效;贝伐珠单抗还可以通过多种途径改变肿瘤免疫微环境,调节肿瘤的免疫反应,增强同步免疫疗法的疗效[4-5]。研究表明,贝伐珠单抗联合化疗可延长卵巢癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS),且后续接受贝伐珠单抗单药维持治疗还可进一步提高患者 PFS[6-7]。贝伐珠单抗已被国际指南推荐用于卵巢癌的一线维持治疗及复发治疗[8]。

随着贝伐珠单抗的应用日益增多,贝伐珠单抗的安全性也受到广泛关注,但目前针对卵巢癌患者应用贝伐珠单抗的安全性研究仍较少,美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库是药物上市后不良事件(adverse event, AE)自发呈报系统,具有真实世界用药、数据量大、用药人群广泛、数据免费获取等特点。本研究通过对 FAERS 数据库中贝伐珠单抗治疗卵巢癌相关 AE 进行数据挖掘和分析,以期为临床安全用药提供参考。

资料与方法

1 数据采集和处理

提取 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度 AE 报告,数据库包含 DEMO(人口学信息)、DRUG(药物信息)、INDI(适应证)、OUTC(转归信息)、REAC(不良事件信息)、THER(用药时间信息)、RPSR(报告来源信息)7 个子集。通过《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)(27.1 版)术语集中的首选术语(preferred term, PT)对 AE 进行编码,以系统器官分类(system organ class,SOC)进行分类。参考美国 FDA 的建议[9],应用 R 4.3.0 对数据进行清洗和标准化。检索药物为“贝伐珠单抗”,检索词包括“Bevacizumab”“bevacizumab-awwb”“bevacizumab-bvzr”“Avastin”“Mvasi”和“Zirabev”,限定适应证为“卵巢癌”,限定药物角色为“首要怀疑(primary suspect, PS)”药物,限定性别为“女性”,筛选出卵巢癌患者中与贝伐珠单抗相关的 AE。

2 信号挖掘

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值比法(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信神经网络传递法(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)进行阳性信号的筛选,信号检测计算公式参考文献[10]。检测标准如下。① ROR 法:报告数 ≥ 3, ROR 95% 置信区间下限(95% CI) > 1;② PRR 法:报告数 ≥ 3, PRR ≥ 2, $\chi^2 \geq 4$;③ BCPNN 法:报告数 ≥ 3, IC 95% 置信区间下限(IC_{025}) > 0。若同时满足上述 3 个条件,则生成 1 个阳性信号。

3 临床优先级判定

欧洲 EMA 制定并更新了重要医学事件(important medical events, IME)[11]和指定医学事件(designated medical events, DME)[12]清单。IME 指具有严重性特征(导致死亡、危及生命、住院、永久或显著的功能丧失、先天性畸形或出生缺陷)的任何不良

事件;DME 则是罕见且严重、与药物引起的风险高度相关的不良事件,在特定情况下(如高质量报告)可能构成安全问题。本研究采用一种半定量评分方法[13]:由 2 名药师通过评估不良事件的 5 个特征(AE 报告数量、ROR 值 95% CI 下限、死亡率、是否属于 IME/DME 事件以及生物学合理性),将 AE 按临床重要性分为强、中、弱 3 个等级,对应分值为 0 ~ 4 分、5 ~ 7 分、8 ~ 10 分,评分细则见表 1。

表 1 临床优先级评价表

评价项目	2 分	1 分	0 分
报告数	>50	10 ~ 50	<10
ROR 95% CI 下限	>5	2 ~ 5	1 ~ <2
死亡率/%	>50	25 ~ 50	<25
符合 DME 或 IME	DME	IME	都不符合
生物学合理性	不良事件主要来自药品说明书、Ⅱ、Ⅲ期临床试验、符合贝伐珠单抗作用机制,具有生物学合理性	不良事件主要来自其他临床试验、观察性研究或病例报告/系列,且具有潜在的生物学合理性	无明确生物合理性

4 AE 发生时间分析

AE 的发生时间(time to onset, TTO)定义为 THER 表中记录的用药日期与 AE 的发生日期之间的时间,排除丢失或记录不完整的报告。利用韦伯分布(Weibull shape parmeter, WPS)测试,识别 AE 发生风险随时间变化的波动[14]。在评估 TTO 数据时,采用中位数(四分位距,IQR)及韦伯分布中形状参数(β)检验,识别和预测 AE 风险发生率随时间的变化,形状参数 β 是本研究的主要指标。当 β <1 时,属于早期失效型曲线,说明 AE 的发生风险会随时间递减;若 β = 1,属于随机失效型曲线,说明 AE 发生风险恒定;若 β >1,属于磨损型故障曲线,说明风险随时间递增[15]。

结　果

1 报告的基本信息

检索到的数据经清洗后得到以贝伐珠单抗为 PS 的 AE 报告 46 724 份,其中以卵巢癌为适应证的报告 5 025 份;年龄分布以 18 ~ 65 岁最多(40.02%),50 岁及以上占 80.95%(2 669/3 376);医师是主要报告者(60.23%);报告最多的国家为美国(36.16%);最常见的临床结局为住院或住院时间延长(23.84%),见表 2。贝伐珠单抗在卵巢癌中 AE 报告随时间变化趋势,见图 1。从 2004—2015 年呈报数量逐年增长,自 2015 年以后起伏波动,有多个上升下降的转折点,2017 年上报数量最多,达 530 例。

表 2 报告的基本信息

项目	报告例数/例	占比/%
总报告数	5 025	
年龄		
<18 岁	63	1.25
18 ~ <65 岁	2 011	40.02
65 ~ 85 岁	1 288	25.63
>85 岁	14	0.28
未知	1 649	32.82
体重		
<50 kg	252	5.01
50 ~ 100 kg	1 561	31.06
>100 kg	74	1.47
未知	3 138	62.45
报告者		
医师	3 031	60.23
药师	315	6.27
健康专业人员	525	10.45
消费者	731	14.55
未知	423	8.42
报告国家(前 5 名)		
美国	1 817	36.16
日本	553	11.00
德国	458	9.11
法国	301	5.99
中国	303	6.03
临床结局		
死亡	1 058	21.05
危及生命	180	3.58
住院或住院时间延长	1 198	23.84
残疾	48	0.96
其他	2 541	50.57

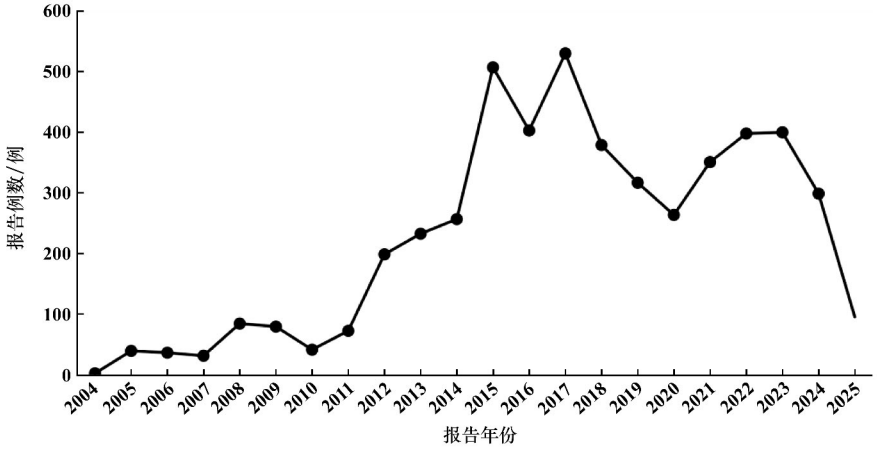
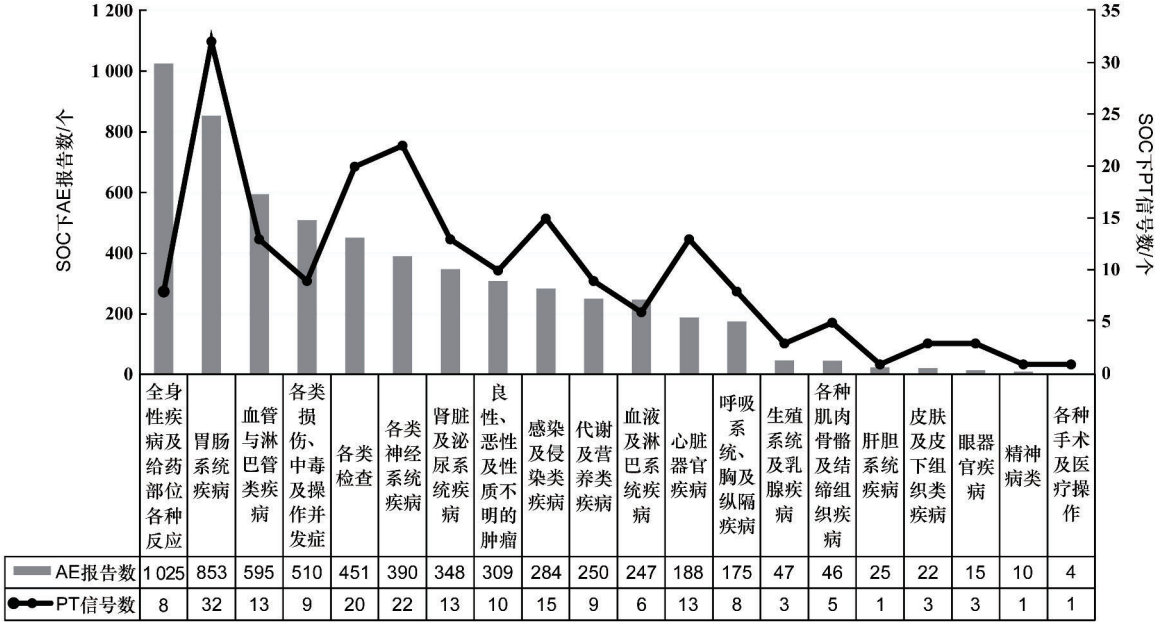


图 1 贝伐珠单抗卵巢癌中 AE 报告年度分布

2 AE 累及系统器官

采用 MedDRA（27.1 版）对 AE 进行编码和标准化，并将同时满足上述 3 种方法的阳性信号进行 SOC 分类，涉及 20 种系统器官，见图 2。报告频次最多的 4 个 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应（1 025 份）、胃肠系统疾病（853 份）、血管与淋巴管类疾病（595 份）、各类损伤、中毒及操作并发症（510 份）；涉及 PT 数最多的 4 个 SOC 为胃肠系统疾病（32 个）、各类神经系统疾病（22 个）、各类检查（20 个）、感染及侵染类疾病（15 个）。



	全身性疾病及给药部位各种反应	胃肠系统疾病	血管与淋巴管类疾病	各类损伤、中毒及操作并发症	各类检查	各类神经系统疾病	肾脏及泌尿系统疾病	良性、恶性及性质不明的肿瘤	感染及侵染类疾病	代谢及营养类疾病	血液及淋巴系统疾病	心脏器官疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	生殖系统及乳腺疾病	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肝胆系统疾病	皮肤及皮下组织类疾病	眼器官疾病	精神病类	各种手术及医疗操作
AE报告数	1 025	853	595	510	451	390	348	309	284	250	247	188	175	47	46	25	22	15	10	4
PT信号数	8	32	13	9	20	22	13	10	15	9	6	13	8	3	5	1	3	3	1	1

图 2 贝伐珠单抗不同 SOC 下 AE 报告数及 PT 信号数

3 报告数、信号强度前 20 位的 PT

本研究经 ROR 法、PRR 法、BCPNN 法 3 种方法筛选，共检测到 195 个贝伐珠单抗 AE 信号。按照报告频数排序，前 10 位的 PT 分别为死亡、超说明书使用、高血压、疾病进展、中性粒细胞减少、蛋白尿、骨髓抑制、腹水、肠梗阻、鼻衄。按照 ROR 值排序，信号强度排名前 10 位的 PT 分别为浆细胞骨髓瘤、腹腔积气、穿孔、移动性血栓性静脉炎、舒张压异常、梗阻性疝、被截获的用药错误、副肿瘤性皮肌炎、直肠溃疡、肾局限性血栓性微血管病。见表 3 和表 4。

表 3 报告数排名前 20 位的 PT

PT	SOC	报告数/个	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)	IC(IC_{025})
死亡[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	576	3.97(3.61 ~ 4.37)	3.87(934.4)	1.66(1.52)
超说明书使用[a]	各类损伤、中毒及操作并发症	416	2.41(2.17 ~ 2.69)	2.38(280.23)	1.10(0.94)
高血压	血管与淋巴管类疾病	388	3.20(2.86 ~ 3.59)	3.15(454.49)	1.43(1.26)
疾病进展[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	289	3.75(3.28 ~ 4.28)	3.70(436.60)	1.61(1.41)
中性粒细胞减少	各类检查	189	3.71(3.15 ~ 4.37)	3.68(282.74)	1.61(1.36)
蛋白尿	肾脏及泌尿系统疾病	156	12.10(9.68 ~ 15.12)	11.99(784.23)	2.70(2.36)
骨髓抑制	血液及淋巴系统疾病	142	5.32(4.37 ~ 6.49)	5.29(342.53)	1.99(1.68)
腹水[a]	胃肠系统疾病	127	3.37(2.77 ~ 4.11)	3.35(164.20)	1.50(1.20)
肠梗阻	胃肠系统疾病	115	2.72(2.22 ~ 3.34)	2.71(101.57)	1.26(0.95)
鼻衄	呼吸系统、胸及纵隔疾病	108	3.70(2.98 ~ 4.6)	3.69(161.79)	1.61(1.27)
全身状况恶化[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	106	4.90(3.91 ~ 6.15)	4.87(232.08)	1.91(1.55)
胃肠穿孔	胃肠系统疾病	91	18.79(13.51 ~ 26.13)	18.69(593.47)	2.98(2.48)
小肠梗阻	胃肠系统疾病	88	3.90(3.06 ~ 4.96)	3.88(142.26)	1.67(1.29)
肠穿孔	胃肠系统疾病	84	8.11(6.14 ~ 10.7)	8.07(310.43)	2.38(1.93)
脓毒症	感染及侵染类疾病	62	2.28(1.73 ~ 2.99)	2.27(37.16)	1.05(0.63)
肾衰	肾脏及泌尿系统疾病	62	2.83(2.14 ~ 3.73)	2.82(58.92)	1.3(0.87)
低钾血症	代谢及营养类疾病	61	3.72(2.79 ~ 4.96)	3.71(92.08)	1.62(1.15)
腹膜炎[a]	感染及侵染类疾病	56	13.38(9.14 ~ 19.6)	13.34(301.69)	2.77(2.14)
肠梗阻(机能性)	胃肠系统疾病	52	2.86(2.11 ~ 3.87)	2.85(50.6)	1.32(0.84)
低钠血症	代谢及营养类疾病	52	2.69(1.99 ~ 3.63)	2.68(44.81)	1.25(0.77)

a:说明书中未记载

表 4 信号强度排名前 20 位的 PT

PT	SOC	报告数/个	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)	IC(IC_{025})
浆细胞骨髓瘤[a]	良性、恶性及性质不明的肿瘤	8	95.34(11.92 ~ 762.32)	95.29(82.94)	3.52(1.02)
腹腔积气	胃肠系统疾病	11	65.56(14.53 ~ 295.79)	65.51(107.51)	3.45(1.39)
穿孔	全身性疾病及给药部位各种反应	14	55.63(15.99 ~ 193.61)	55.59(132.44)	3.41(1.64)
移动性血栓性静脉炎[a]	血管与淋巴管类疾病	9	53.63(11.59 ~ 248.24)	53.60(84.47)	3.40(1.14)
舒张压异常	各类检查	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
梗阻性疝[a]	全身性疾病及给药部位各种反应	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
被截获的用药错误[a]	各类损伤、中毒及操作并发症	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
副肿瘤性皮肌炎[a]	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
直肠溃疡	胃肠系统疾病	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
肾局限性血栓性微血管病[a]	肾脏及泌尿系统疾病	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
阴道穿孔	生殖系统及乳腺疾病	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
血管通路并发症[a]	各类损伤、中毒及操作并发症	4	47.66(5.33 ~ 426.42)	47.64(36.53)	3.37(0.02)
尿蛋白	各类检查	11	43.70(12.19 ~ 156.67)	43.67(98.29)	3.34(1.36)
肾小球血管疾病	肾脏及泌尿系统疾病	10	39.73(10.93 ~ 144.37)	39.70(87.07)	3.31(1.24)
主动脉夹层	血管与淋巴管类疾病	6	35.75(7.21 ~ 177.13)	35.73(50.64)	3.28(0.59)
高血压脑病	各类神经系统疾病	5	29.79(5.78 ~ 153.55)	29.78(39.73)	3.21(0.33)
鼻中隔穿孔	呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	27.80(7.19 ~ 107.54)	27.79(54.24)	3.18(0.77)
淋巴囊肿[a]	血管与淋巴管类疾病	22	26.24(12.42 ~ 55.42)	26.20(166.69)	3.15(1.91)
减瘤手术[a]	各种手术及医疗操作	4	23.83(4.36 ~ 130.11)	23.82(29.15)	3.11(0.01)
膈疝[a]	胃肠系统疾病	4	23.83(4.36 ~ 130.11)	23.82(29.15)	3.11(0.01)

a:说明书中未记载

4 PT 信号的临床优先级

对 195 个 PT 信号进行临床优先级判定,共有 5 个 PT 属于 DME:肠穿孔、肺性高血压、骨髓功能衰竭、肾衰、血栓性血小板减少性紫癜,有 103 个 PT 被归于 IME。根据临床优先级评分标准,2 个(1.03%)PT 为强优先级——肠穿孔(优先级评分 9 分,ROR 值为 8.11,95% CI:6.14 ~ 10.70)、胃肠穿孔(优先级评分 8 分,ROR 值为 18.79,95% CI:13.51 ~ 26.13),62 个(31.80%)PT 为中优先级(其中 3 个 PT 为 7 分),131 个(67.18%)PT 为弱优先级。

5 发生时间分析

在排除不准确、缺失或错误报告后，总共收集了1 817 例 TTO 报告（见表 5）。所有 AE 的中位发生时间是 81 d（IQR：25 ~ 205.5），形状参数 β 为 0.75（0.73 ~ 0.78），β < 1 属于早期失效型，表明随着时间的推移，AE 发生率降低。AE 发生时间总体分析见图 3，506 例（27.85%）报告在用药后的第一个月内发生，即使用药后时间超过 1 年，仍有 225 例（12.38%）报告 AE 发生。

表 5 AE 发生时间韦伯分布

报告数（n）	总体描述	韦伯分布		故障类型
	TTO 中位数（IQR）/d	形状参数（β）	规格参数（α）	
1 817	81（25 ~ 205.5）	0.75（0.73 ~ 0.78）	141.20（132.08 ~ 150.32）	早期失效型

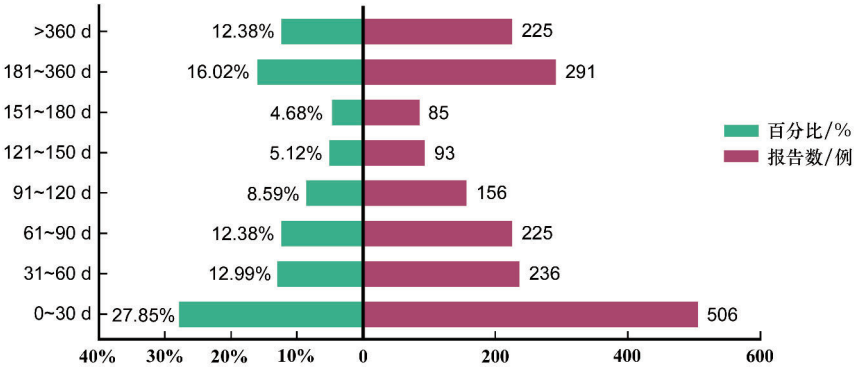


图 3 贝伐珠单抗治疗卵巢癌中 AE 发生时间分布

AE 在 SOC 层级中位发生时间最短的是血液及淋巴系统疾病 28 d（IQR：10 ~ 98），其次是精神病类 54 d（IQR：21 ~ 134）、皮肤及皮下组织类疾病 54 d（IQR：13 ~ 124.5）；中位发生时间最长的为良性、恶性及性质不明的肿瘤，为 160 d（IQR：56 ~ 389.5），见图 4。本研究进一步评估了高血压、蛋白尿、中性粒细胞减少 3 个 PT 的 TTO，高血压的中位发生时间为 63.5 d（IQR：22.25 ~ 171.25），蛋白尿为 146 d（IQR：55 ~ 382.5），中性粒细胞减少为 48 d（IQR：14 ~ 109）。

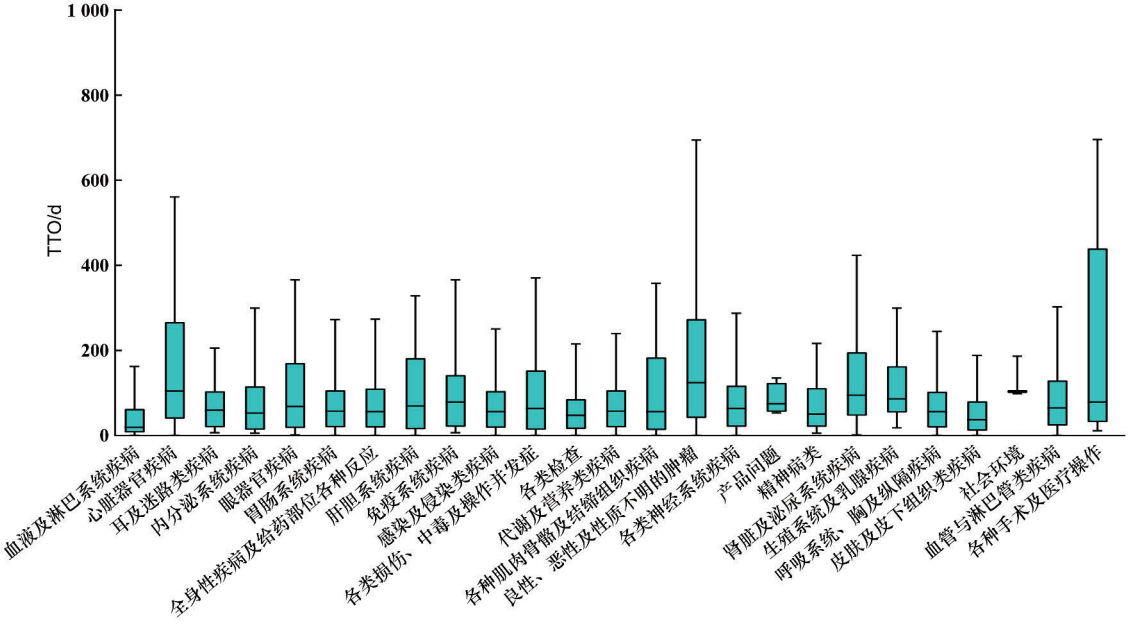


图 4 SOC 层级 TTO 分析

讨　论

1　卵巢癌治疗中贝伐珠单抗 AE 发生的基本情况

本研究基于 FAERS 数据库,对贝伐珠单抗治疗卵巢癌相关 AE 进行统计分析,共计 5 025 例报告。报告者多为医师和消费者,但患者年龄、体重缺失较多,可能需要全面评估贝伐珠单抗在不同人群中的安全性。一项关于卵巢癌风险因素的研究指出所有类型的卵巢癌发生风险随年龄稳步增加[16],本研究上报人群中年龄在 50 岁及以上患者占比超过 80%,符合卵巢癌的流行病学特征[17]。发生 AE 患者的临床结局以住院及住院时间延长和死亡最多,可能与卵巢癌预后差、疾病本身死亡率高有关,此外贝伐珠单抗可增加动脉和静脉血栓栓塞和胃肠道穿孔等风险[15,18],也可导致严重的不良结局。

2　卵巢癌治疗中贝伐珠单抗 AE 的发生特点

本研究共挖掘出 195 个 PT 信号,涉及 20 种 SOC,累及全身多个系统,以全身性疾病及给药部位各种反应报告数最多。除用药错误、超说明书用药和疾病相关等与药品无关的 PT 外,AE 最常见的 SOC 分类集中在胃肠系统疾病、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、各类检查、肾脏系统等,这与多项临床试验[6-7]报告及贝伐珠单抗药品说明书记载一致,进一步证明了本研究的可信度。一项双盲、对照Ⅲ期临床试验中[6],贝伐珠单抗治疗组的高血压发生率为 22.9%、蛋白尿发生率为 10.1%;另一项全球单臂Ⅱ期临床研究中[19],贝伐珠单抗最常见的不良反应为中性粒细胞减少症(25%)、高血压(14%)。本研究中,高血压、蛋白尿和中性粒细胞减少的报告数均较高,提示临床在贝伐珠单抗用于卵巢癌治疗时,应重点关注上述不良反应。

3　AE 的临床优先级

本研究创新性地引入半定量评分量表对 AE 信号进行深入分析,通过评估现有证据,提高鉴别阳性信号的准确性和可靠性,为临床用药安全决策和药物警戒实践提供可靠依据。评分确定了 2 个强优先级 PT:肠穿孔和胃肠穿孔,在中等优先级 PT 中,有 3 个 PT 评分为 7 分:肠梗阻、肺动脉高压和主动脉夹层。

胃肠道穿孔是贝伐珠单抗特别警示的不良反应,可发生于胃肠道的多个部位,如胃、十二指肠、回肠、空肠、直肠等,本研究肠穿孔评为 9 分,胃肠穿孔评分为 8 分,其中肠穿孔属于 DME 清单。关于贝伐珠单抗导致胃肠道穿孔的机制尚未完全明确,可能是多重机制共同作用的结果[20],贝伐珠单抗通过阻断 VEGF 信号通路,引起肠壁血管退化、缺血,最终导致黏膜坏死和穿孔,此外贝伐珠单抗会延缓溃疡或肿瘤坏死部位的修复,从而增加穿孔风险等。一项纳入 16 项临床试验的 Meta 分析[21]结果显示贝伐珠单抗最常见的致命 AE 是出血(23.5%)、中性粒细胞减少症(12.2%)和胃肠道穿孔(7.1%),且与联用化疗药物有显著相关性;另有研究认为卵巢癌患者发生肠穿孔的风险更高[22]。提示临床在卵巢癌患者使用贝伐珠单抗期间应密切监测腹痛、腹膜刺激征等早期症状,并警惕有腹部放疗史、腹部癌病和肠梗阻等胃肠道穿孔高风险患者。

本研究中肠梗阻在临床优先级评分为 7 分,属于中等优先级。肠梗阻同样是贝伐珠单抗胃肠道毒性的严重表现之一[23],也是晚期卵巢癌常见且最为严重的并发症[24]。Suminokura 等[25]回顾性研究表明,接受高剂量贝伐珠单抗治疗的卵巢癌患者较低剂量组肠梗阻发生率更高。因此,对于接受贝伐珠单抗治疗的卵巢癌患者,临床应密切监测肠道症状,如腹痛、腹胀和排便习惯改变,以便早期发现肠梗阻,治疗期间如出现肠梗阻应停用贝伐珠单抗。

多例临床报告支持贝伐珠单抗与肺动脉高压相关[26-27],其发生机制可能是 VEGF 信号被抑制导致肺血管内皮细胞功能障碍,引发血管重塑,进而引起肺动脉高压[28]。本研究中肺动脉高压是贝伐珠单抗中等优先级的不良反应,因此贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中引起肺动脉高压潜在的风险不容忽视。若患者在治疗期间出现肺动脉高压症状,应考虑调整治疗方案,减少贝伐珠单抗剂量或暂停用药,并启动肺动脉高压的药物治疗。

主动脉夹层起病突然、容易漏诊,出现症状后死亡率高,高血压是主动脉夹层的危险因素,但贝伐珠单抗引起主动脉夹层的机制尚不明确,有学者认为贝伐珠单抗用药后血压升高或血管壁损伤可能间接增加主动脉夹层风险,尤其在已有血管病变的患者中[28]。目前已有使用贝伐珠单抗后发生主动脉夹层导致死亡的文献报道,美国和日本已要求在贝伐珠单抗说明书中列出主动脉夹层的相关提示。本研究中主动脉夹层也是贝伐珠单抗中等优先级的不良反应之一,因此使用贝伐珠单抗期间应当对主动脉夹层的潜在风险保持警惕。

4 AE 的发生时间

本研究中,贝伐珠单抗治疗相关的 AE 主要发生在用药后的 3 个月内,发生风险随时间推移逐渐降低,但是部分 AE 在用药 1 年后才会表现出来,提示应用贝伐珠单抗治疗卵巢癌时对 AE 要早期发现、长期监测。Rossini 等[29]对 TRIBE 和 TRIBE-2 研究的综合分析发现,贝伐珠单抗联合不同化疗方案导致 G3/G4 级中性粒细胞减少症中位发生时间为 1.0/0.7 个月;一项Ⅲ期临床试验[30]中,贝伐珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌时高血压中位发生时间为 1.94 个月;日本一项回顾性研究表明[31],贝伐珠单抗导致蛋白尿与用药剂量呈显著相关性,用药剂量 $<10\ mg\cdot kg^{-1}$ 时蛋白尿发生的中位时间为 210 d,而 $\geq 10\ mg\cdot kg^{-1}$ 组为 84 d,与累积剂量无显著差异。本研究 TTO 分析中,中性粒细胞减少症发生中位时间为 48 d,高血压中位发生时间为 63.5 d,蛋白尿发生中位时间为 146 d,与上述文献报道大致相符。因此,随着患者贝伐珠单抗用药时间的延长,临床医师应对重点不良反应进行个体化监测。

5 局限性

本研究存在若干局限性,FAERS 数据库属于自发呈报系统,数据存在缺失、错报等情况,且存在选择性上报的情况,可能对统计学结果造成偏倚[32-34]。比例失衡法只能评估该 AE 的信号强度,不能证明药物与 AE 之间存在因果关系。此外,未考虑卵巢癌患者自身基础疾病及联合用药情况,所检测的 AE 信号可能存在偏差,需结合临床实际进一步研究。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库对卵巢癌患者使用贝伐珠单抗相关 AE 信号进行挖掘和分析,为贝伐珠单抗安全性评价提供真实世界循证依据。本研究发现在卵巢癌的治疗中,贝伐珠单抗与高血压、蛋白尿、胃肠道穿孔等 AE 相关性较强且胃肠道穿孔具有强临床优先级,临床用药时应高度关注,以保障临床用药安全。

[参 考 文 献]

[1] 李璀, 温灏, 刘淑娟, 等. 2023 年中国卵巢癌诊疗现状白皮书[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(12): 1225-1232.

[2] 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.

[3] HAN BF, ZHENG RS, ZENG HM, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.

[4] WONG PP, BODRUG N, HODIVALA-DILKE KM. Exploring novel methods for modulating tumor blood vessels in cancer treatment[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(21): R1161-R1166.

[5] DE AGUIAR RB, DE MORAES JZ. Exploring the immunological mechanisms underlying the anti-vascular endothelial growth factor activity in tumors[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1023.

[6] BURGER RA, BRADY MF, BOOKMAN MA, *et al*. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473-2483.

[7] PERREN TJ, SWART AM, PFISTERER J, *et al*. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484-2496.

[8] NAG S, RAY COQUARD I, GUPTA S, *et al*. Pan-Asia adapted ESMO Clinical Practice Guideline for the management of patients with newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(6): 105125.

[9] Administration USDO. FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) quarterly data extract files[EB/OL]. (2023-04-27)[2025-09-28]. https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html.

[10] LOU SY, CUI ZW, OU YY, *et al*. A multidimensional assessment of adverse events associated with paliperidone palmitate: a real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases[J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1): 52.

[11] European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list[EB/OL]. (2021-03-18)[2025-09-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eudravigilance~inclusion/exclusion-criteria-important-medical-events-list_en.pdf.

[12] European Medicines Agency. Designated Medical Event (DME) list[EB/OL]. (2020-06-15)[2025-09-28]. https//www.ema.europa.eu/documents/other/designatedmedicaleventdmelisten.xls.

[13] SHU YM, CHEN J, DING YL, *et al*. Adverse events with risankizumab in the real world: postmarketing pharmacovigilance assessment of the FDA adverse event reporting system[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1169735.

[14] 尹岳松, 靳会欣, 郭少伟, 等. 基于比例失衡法对抗体-药物偶联物上市后心血管毒性信号的检测与评价[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(20): 2224-2232.

[15] STORANDT MH, TRAN NH, EHRET CJ, *et al*. Gastrointestinal perforation after bevacizumab: a multi-site, single-institution study with a focus on survival[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 177.

[16] COBURN SB, BRAY F, SHERMAN ME, *et al*. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2451-2460.

[17] TANG WZ, CAI QY, HUANG KJ, *et al*. The global burden of polycystic ovary syndrome, endometriosis, uterine fibroids, cervical cancer, uterine cancer, and ovarian cancer from 1990 to 2021[J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1): 1774.

[18] SAERENS M, DE JAEGHERE EA, KANERVO H, *et al*. Risk of thrombo-embolic events in ovarian cancer: does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4603.

[19] REDONDO A, COLOMBO N, MCCORMACK M, *et al*. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 142-149.

[20] SUGISHITA K, MAEZAWA M, MIYASAKA K, *et al*. Analysis of bevacizumab-induced gastrointestinal perforation using the Japanese adverse drug event report database[J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e78585.

[21] RANPURA V, HAPANI S, WU SH. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(5): 487-494.

[22] CHEN HX, CLECK JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-477.

[23] 曾艳斌，张海霞，周海辉，等. 临床药师参与下的贝伐珠单抗不良反应主动监测与分析[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(16)：1840－1845.
[24] GONZALEZ-OCHOA E，ALQAISI HA，BHAT G，*et al*. Inoperable bowel obstruction in ovarian cancer：prevalence，impact and management challenges[J]. *Int J Womens Health*，2022，14：1849－1862.
[25] SUMINOKURA J，MIYAMOTO M，YOSHIKAWA T，*et al*. Potential efficacy of weekly low-dose administration of bevacizumab as a combination therapy for platinum-resistant ovarian carcinoma：a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*，2022，22(1)：176.
[26] LIOTTA M，ROSE PG，ESCOBAR PF. Pulmonary hypertension in two patients treated with bevacizumab for recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*，2009，115(2)：308－309.
[27] CHEN J，DU FC，HU BH，*et al*. Severe cardiotoxicity in a patient with colorectal cancer treated with bevacizumab[J]. *Anticancer Res*，2017，37(8)：4557－4561.
[28] WINTER MP，SHARMA S，ALTMANN J，*et al*. Interruption of vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling induces a proliferative pulmonary vasculopathy and pulmonary hypertension[J]. *Basic Res Cardiol*，2020，115(6)：58.
[29] ROSSINI D，BOCCACCINO A，SBRANA A，*et al*. Clinical impact of neutropenia and febrile neutropenia in metastatic colorectal cancer patients treated with FOLFOXIRI/bevacizumab：a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by GONO[J]. *ESMO Open*，2021，6(6)：100293.
[30] DAHLBERG SE，SANDLER AB，BRAHMER JR，*et al*. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599[J]. *J Clin Oncol*，2010，28(6)：949－954.
[31] MURAKAMI A，NOTO K，OTA R，*et al*. Analysis of factors affecting proteinuria onset timing in patients treated with bevacizumab[J]. *Yakugaku Zasshi*，2022，142(6)：641－649.
[32] 刘艳鑫，陈力，董长江，等. 基于FAERS数据库的老年人使用三叉神经痛治疗药物的眼毒性信号挖掘研究[J]. 中国现代应用药学，2025，42(24)：4345－4353.
[33] 汪世桥，邹国盛，潘恒，等. 基于FAERS数据库的阿布昔替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. 今日药学，2024，34(8)：588－593.
[34] 徐慧钰，颜耀东，祁瑞哲. 基于美国FAERS数据库中戈沙妥珠单抗的药物不良事件信号挖掘与分析[J]. 世界临床药物，2025，46(4)：393－400，406.

编辑：蒋欣欣/接受日期：2025－12－20