

## 基于 FAERS 数据库的表皮生长因子受体抑制剂的心脏和死亡不良事件分析

邓慧杰<sup>1,2</sup>, 梁力<sup>2</sup>, 陈燕<sup>2</sup>, 郭宇航<sup>2</sup>, 郭晋敏<sup>2</sup>, 李冰<sup>2</sup>, 刘晓健<sup>1</sup>

(1 锦州医科大学基础医学院药理学教研室, 锦州 121001; 2 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院临床药学科, 济南 250000)

**[摘要]** **目的:**通过对美国 FDA 不良反应报告系统 (FAERS) 进行数据挖掘, 对表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂的心脏和死亡不良事件进行了回顾性分析, 以更好地了解 EGFR 受体抑制剂的安全性。 **方法:**采用报告比值比法 (ROR) 对 FAERS 数据库 2013—2021 年共计 36 个季度的数据进行数据挖掘和分析。 **结果:**FAERS 数据库 2013—2021 年共报告不良事件 30 728 493 份, 其中心脏不良事件 735 693 份, 有效信号为西妥昔单抗 [ROR = 1.16, 95% CI (1.07, 1.26)]、耐昔妥珠单抗 [ROR = 2.94, 95% CI (1.61, 5.36)]、达克替尼 [ROR = 3.73, 95% CI (2.10, 6.62)]、奥西替尼 [ROR = 1.55, 95% CI (1.44, 1.66)]。单抗类更容易引起心动过速, 所有的酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 心脏相关有效信号中均包含心包积液, 死亡信号有意义为帕尼单抗 [ROR = 1.71, 95% CI (1.54, 1.89)]、吉非替尼 [ROR = 2.93, 95% CI (2.64, 3.25)]、厄洛替尼 [ROR = 6.72, 95% CI (6.54, 6.91)]、阿法替尼 [ROR = 1.30, 95% CI (1.17, 1.45)]、达克替尼 [ROR = 14.24, 95% CI (11.27, 17.99)]、奥西替尼 [ROR = 15.03, 95% CI (14.53, 15.54)]。 **结论:**EGFR 受体抑制剂会引起心脏不良事件且结局较严重, 还会增加死亡风险, 值得临床关注。由于数据库和检测方法的局限性, 仍然需要长期数据来验证这些结果从而进一步了解 EGFR 受体抑制剂的安全性。

**[关键词]** FAERS 数据库; 表皮生长因子受体抑制剂; 心脏不良事件; 死亡; 数据挖掘

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0858-07

## Mining and analysis of cardiac adverse events and death cases of epidermal growth factor receptor inhibitors based on FAERS database

DENG Hui-jie<sup>1,2</sup>, LIANG Li<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>2</sup>, GUO Yu-hang<sup>2</sup>, GUO Jin-min<sup>2</sup>, LI Bing<sup>2</sup>, LIU Xiao-jian<sup>1</sup>

(1 Department of Pharmacology, Basic Medical College of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China; 2 Clinical Pharmacy Department, The 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jinan 250000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To retrospectively analyze the cardiac adverse events and death cases of EGFR inhibitors through data mining of FDA adverse reaction reporting system (FAERS), so as to better understand the safety of EGFR inhibitors. **Methods:** The data in a total of 36 quarters in FAERS database from 2013 to 2021 were mined and analyzed by reporting odds ratio (ROR). **Results:** A total of 30 728 493 adverse events were reported in FAERS database from 2013 to 2021, including 735 693 cardiac adverse events. The effective signals were cetuximab [ROR = 1.16, 95% CI (1.07, 1.26)], rituximab [ROR = 2.94, 95% CI (1.61, 5.36)], dactinib [ROR = 3.73, 95% CI (2.10, 6.62)], and ositinib [ROR = 1.55, 95% CI (1.44, 1.66)]. McAbs were more likely to cause tachycardia. All heart-related effective signals of TKIs contained pericardial effusion. The significant death signals were panizumab [ROR = 1.71, 95% CI (1.54, 1.89)], gefitinib [ROR = 2.93, 95% CI (2.64, 3.25)],

**[作者简介]** 邓慧杰, 女, 硕士研究生, 主要从事肿瘤药理学和临床药学研究。E-mail:694328203@qq.com。

**[通讯作者]** 刘晓健, 女, 硕士生导师, 教授, 主要从事肿瘤药理学研究。E-mail:lxj9199@sina.com。

erlotinib [ROR = 6.72, 95% CI (6.54, 6.91)], afatinib [ROR = 1.30, 95% CI (1.17, 1.45)], dactinib [ROR = 14.24, 95% CI (11.27, 17.99)], and ositinib [ROR = 15.03, 95% CI (14.53, 15.54)]. **Conclusion:** EGFR receptor inhibitors can cause adverse cardiac events with serious outcomes and increase the risk of death, which are worthy of clinical attention. Due to the limitations of database and detection methods, long-term data are still needed to verify these results to further understand the safety of EGFR inhibitors.

[**Key words**] FAERS database; epidermal growth factor receptor inhibitor; cardiac adverse events; death; data mining

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是广泛存在于人表皮细胞和基质细胞的一种具有酪氨酸激酶活性的膜表面受体,是第一个被发现与肿瘤发生直接相关的细胞表面受体<sup>[1-2]</sup>。EGFR 抑制剂是一类通过抑制活化原癌基因表达产物 EGFR 发挥抗肿瘤作用的化合物,可调节 EGFR 抑制肿瘤细胞增殖、迁移和分化,抑制肿瘤血管生成<sup>[3]</sup>。目前,上市的 EGFR 抑制剂可分为两大类:针对 EGFR 细胞外结构域的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)抑制剂和抑制细胞内酪氨酸激酶的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。mAb 抑制剂主要包括西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和耐昔妥珠单抗(necitumumab);TKIs 主要包括一代 TKI 吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)、二代 TKI 阿法替尼(afatinib)、达克替尼(dacomitinib)和三代 TKI 奥西替尼(osimertinib)<sup>[4-5]</sup>。

EGFR 抑制剂常见不良反应主要有皮肤反应、低镁血症、腹泻、恶心、呕吐、间质性肺疾病等<sup>[6-10]</sup>,而心脏毒性比较少见<sup>[11-13]</sup>,是其相关的重要严重不良反应。本次研究主要通过从美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)收集数据,并对数据进行挖掘,对 EGFR 抑制剂致心脏不良事件和死亡的信号进行分析,以便为临床合理用药和药学监护提供依据。

## 资料与方法

### 1 数据来源

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库。该数据库 2004 年开始对外公开,每季度对其数据进行更新,以 ASCII 或 XML 形式存储。由于 2012 年以前的记录分为多个阶段,可能会有很多重复信息<sup>[14]</sup>,故选择 2013—2021 年的数据进行分析。每季度的 ASCII 数据均包含数据库说明和 7 个子文件,子文件分别是个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、治疗结果记录

(OUTC)、报告来源(RPSR)、治疗时间(THER)以及诊断(INDI)。

### 2 数据处理

对 FAERS 数据库得到的数据进行预处理,具体步骤如下:①对完全重复的数据进行剔除。②DEMO 表中同一案例号(caseid)只保留最新报告日期(fda\_dt)的数据。③删除 3 个核心变量(primaryid, drugname 和 pt)缺失的数据。④对 7 个子文件的缺失值进行处理,例如对 age 和 event\_dt 为缺失的数据赋值为 0;对异常值进行逻辑处理,例如年龄负值取绝对值,对不符合时间逻辑的替换为 0,例如时间发生时间(event\_dt)晚于报告时间(fda\_dt)。⑤剔除后期分析无法使用的数据,即 event\_dt, age 和 sex。⑥对 DEMO, REAC, DRUG 的 primaryid 取交集后映射至所有子文件中。采用美国 Vanderbilt 大学开发的 Medex\_UIMA\_1.3.7 系统进行药品名称标准化,对数据库 DRUG 表中的药品名称进行修正<sup>[15]</sup>,商品名和缩写等全部替换为通用名。FAERS 不良事件数据采用《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regularly Activities, MedDRA)首选语(preferred terms, PT)编码。

### 3 数据提取

限定上报为“首要怀疑药品(primary suspect, PS)”,筛选标准化 DRUG 表 drugname 列中为 EGFR 受体抑制剂的记录,根据其 primaryid 映射至其他子集,得到 EGFR 受体抑制剂致不良事件的所有记录。处理的 REAC 表,筛选出对应报告事件并进行系统器官分类(system organ class, SOC)。

### 4 数据分析

信号检测方法:采用比例失衡法(disproportionality methods)中报告比值比法(reporting ratio, ROR)进行信号检测<sup>[16]</sup>。该方法基于四格表(见表 1),ROR 法双侧检验报告数 $\geq 3$ ,95% 置信区间(CI)下限 $> 1$ ,且 $\chi^2 \geq 4$ 提示信号,表明药品和事件之间存在潜在关联性。计数资料采用例数和构成比描述。

统计分析采用 R 软件 (4.1.3) 和 Microsoft Excel 2016 版软件。

本研究参照 MedDRA 24.1 版对药品不良事件的 SOC 分类中的心脏器官疾病进行统计分析。

表 1 比例失衡法四格表

项目	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	a + b + c + d

$$ROR = (a/c)/(b/d); ROR (95\% CI) = \exp(\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})$$

## 结 果

FAERS 数据库 2013—2021 年共有不良事件报

告 12 740 012 例,经过数据处理后,剩余 10 567 338 例,其中西妥昔单抗为首要怀疑药品的 8 450 例、帕尼单抗 5 292 例、耐昔妥珠单抗 149 例、吉非替尼 3 035 例、厄洛替尼 22 182 例、阿法替尼 4 689 例、达克替尼 209 例、奥西替尼 10 236 例。

### 1 EGFR 受体抑制剂致心脏不良事件

**1.1 心脏不良事件的基本信息** 对不良事件(pt)进行 SOC 分类,限定 SOC 为心脏器官疾病(cardiac disorders, Code = 10 007 541),得到与心脏不良事件相关的西妥昔单抗 510 例、帕尼单抗 164 例、耐昔妥珠单抗 11 例、吉非替尼 89 例、厄洛替尼 618 例、阿法替尼 170 例、达克替尼 10 例、奥西替尼 617 例。排除 INDI 表中诊断(indi\_pt),即患者基础疾病有心脏疾病的报告,共排除西妥昔单抗 4 例、帕尼单抗 4 例、耐昔妥珠单抗 0 例、吉非替尼 8 例、厄洛替尼 11 例、阿法替尼 7 例、达克替尼 0 例、奥西替尼 19 例。发生心脏相关不良事件人群的基本信息见表 2。

表 2 FAERS 中 EGFR 受体抑制剂心脏不良事件基本信息

基本信息	mAb			TKIs				
	西妥昔单抗	帕尼单抗	耐昔妥珠单抗	吉非替尼	厄洛替尼	阿法替尼	达克替尼	奥西替尼
病例数	506	160	11	81	607	163	10	598
性别								
男	349	103	9	35	267	58	4	165
女	115	53	2	43	295	101	2	396
不清楚	42	4	0	3	45	4	4	37
年龄								
18 ~ 65 岁	201	61	6	18	129	48	5	103
> 65 岁	212	73	1	47	258	86	1	342
不清楚	93	26	4	16	220	29	4	153
去激发								
是	131	32	1	19	21	26	1	220
否	15	4	0	5	11	14	1	37
不清楚	360	124	10	57	575	123	8	341
再激发								
是	2	1	0	0	1	6	0	9
否	4	1	2	0	0	0	0	7
不清楚	500	158	9	81	606	157	10	582
转归								
死亡	119	43	3	34	282	52	7	175
生命危险	101	10	1	4	26	9	0	53
残疾	8	2	0	2	2	2	0	12
采取必要措施来防止永久性损伤	2	0	0	0	0	0	0	0
住院或住院时间延长	140	56	6	16	160	65	0	192
其他严重不良事件	121	46	1	25	122	34	3	133
不严重	15	3	0	0	15	1	0	33

**1.2 心脏不良事件信号检出结果** FAERS 数据库 2013—2021 年共报告不良事件 30 728 493 份,其中心脏不良事件 735 693 份,西妥昔单抗 572 份(占该药报告数 2.49%)、帕尼单抗 188 份(1.18%)、耐昔妥珠单抗 11 份(3.11%)、吉非替尼 118 份(1.3%)、厄洛替尼 747 份(1.16%)、阿法替尼 192 份(1.04%)、达克替尼 12 份(2.44%)、奥西替尼 827 份(3.58%)。分析结果见图 1 和表 3。EGFR 受体抑制剂心脏不良事件信号有意义的为西妥昔单抗 [ROR = 1.16, 95% CI(1.07, 1.26)]、耐昔妥珠单抗 [ROR = 2.94, 95% CI(1.61, 5.36)]、达克替尼 [ROR = 3.73, 95% CI(2.10, 6.62)]、奥西替尼 [ROR = 1.55, 95% CI(1.44, 1.66)]。

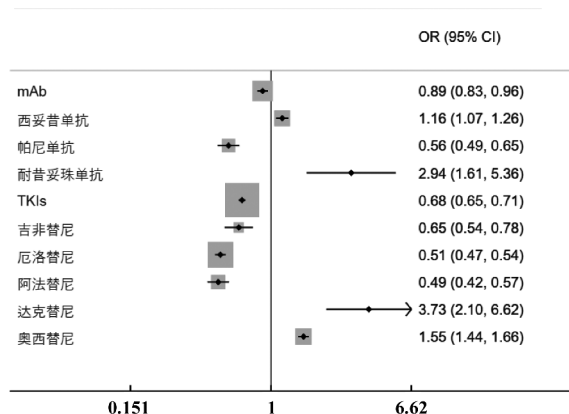


图 1 EGFR 受体抑制剂心脏不良事件 ROR 和 95% CI

表 3 EGFR 受体抑制剂心脏不良事件信号分析

药物	EGFR 抑制剂		其他药物		ROR(95% CI)	卡方	P
	心脏不良事件/例	其他不良事件/例	心脏不良事件/例	其他不良事件/例			
mAb	760	38 434	664 682	30 024 617	0.89(0.83,0.96)	9.39	0.002 176 426
西妥昔单抗	566	22 395	653 881	30 051 651	1.16(1.07,1.26)	12.23	0.000 469 899
帕尼单抗	183	15 696	621 636	30 090 978	0.56(0.49,0.65)	60.37	7.86E-15
耐昔妥珠单抗	11	343	331 208	30 396 931	2.94(1.61,5.36)	11.84	0.000 580 643
TKIs	1 834	113 928	711 393	29 901 338	0.68(0.65,0.71)	277.89	2.16E-62
吉非替尼	107	8 974	555 564	30 163 848	0.65(0.54,0.78)	19.95	7.933 94E-06
厄洛替尼	733	63 848	680 380	29 983 532	0.51(0.47,0.54)	348.77	7.85E-78
阿法替尼	184	18 327	615 666	30 094 316	0.49(0.42,0.57)	95.72	1.32E-22
达克替尼	12	479	204 917	30 523 085	3.73(2.1,6.62)	20.8	5.09E-06
奥西替尼	798	22 300	693 742	30 011 653	1.55(1.44,1.66)	148.78	3.21E-34

**1.3 PT 信号分析** 经过报告 ROR 法进行信号检测,共发掘西妥昔单抗心脏相关有效信号 8 个、帕尼

单抗 1 个、吉非替尼 2 个、厄洛替尼 3 个、阿法替尼和达克替尼各 1 个、奥西替尼 24 个。见表 4。

表 4 EGFR 受体抑制剂心脏相关有效信号

药物	有效信号数	心脏相关有效信号(报告数)
西妥昔单抗	8	心动过速(80)、心脏停搏(79)、心脏呼吸骤停(53)、心力衰竭(46)、窦性心动过速(11)、急性冠脉综合征(10)、应激性心肌病(9)、变异型心绞痛(3)
帕尼单抗	1	室上性心动过速(5)
吉非替尼	2	心包积液(15)、冠状动脉硬化(4)
厄洛替尼	3	心包积液(48)、心脏不适(6)、心脏肥大(4)
阿法替尼	1	心包积液(16)
达克替尼	1	心包积液(3)
奥西替尼	23	心力衰竭(105)、房颤(65)、心脏疾病(55)、充血性心力衰竭(46)、心包积液(38)、心肌病(32)、心脏毒性(24)、急性心力衰竭(18)、心功能失调(14)、左心室功能障碍(11)、室上性心动过速(10)、室颤(10)、心包填塞(9)、长 QT 综合征(8)、二尖瓣关闭不全(8)、心肌炎(8)、应激性心肌病(7)、尖端扭转型室速(7)、心室运动功能减退(6)、左心室衰竭(5)、充血性心肌病(5)、心室机能障碍(5)、室上性期外收缩(4)

## 2 死亡信号检出结果

在对每个药物进行信号检测时,发现不良事件为死亡(death, PT code:10011906)的报告数均排名前列,西妥昔单抗 317 例(该药所有 PT 中排名第 7)、帕尼单抗 188 例(排名第 3)、耐昔妥珠单抗 7 例(排名第 12)、吉非替尼 375 例(排名第 3)、厄洛替尼 5 753 例(排名第 1)、阿法替尼 248 例(排名第 7)、达克替尼 85 例(排名第 1)、奥西替尼 4 例(排名第 1)。

信号有意义为帕尼单抗[ ROR = 1.71, 95% CI (1.54, 1.89) ]、吉非替尼[ ROR = 2.93, 95% CI (2.64, 3.25) ]、厄洛替尼[ ROR = 6.72, 95% CI (6.54, 6.91) ]、阿法替尼[ ROR = 1.30, 95% CI (1.17, 1.45) ]、达克替尼[ ROR = 14.24, 95% CI (11.27, 17.99) ]、奥西替尼[ ROR = 15.03, 95% CI (14.53, 15.54) ]。基本信息和检测结果见表 5。

表 5 EGFR 受体抑制剂死亡信号基本信息检测结果

基本信息	mAb			TKIs				
	西妥昔单抗	帕尼单抗	耐昔妥珠单抗	吉非替尼	厄洛替尼	阿法替尼	达克替尼	奥西替尼
病例数/例	317	389	7	375	5 753	348	85	4 150
PT 排名	7	3	12	3	1	7	1	1
性别/例								
男	178	194	4	119	2 750	136	19	1 371
女	79	122	3	241	2 619	155	26	2 292
不清楚	60	73	0	15	384	57	40	487
年龄/例								
<18 岁	9	13	0	90	164	12	5	1 081
18~65 岁	144	150	3	78	2 225	123	30	810
>65 岁	69	92	2	51	1 107	68	23	500
不清楚	95	134	2	156	2 257	145	27	1 759
检测结果								
ROR(95% CI)	0.95(0.85, 1.06)	1.71(1.54, 1.89)	1.37(0.65, 2.9)	2.93(2.64, 3.25)	6.72(6.54, 6.91)	1.30(1.17, 1.45)	14.24(11.27, 17.99)	15.03(14.53, 15.54)
卡方	0.71	110.68	0.37	455.08	25 207.05	23.37	854.01	44 148.66

## 讨 论

### 1 人口学特征

**1.1 心脏不良事件** 除耐昔妥珠单抗(总病例数 11 例)和达克替尼(总病例数 10 例)外,EGFR 抑制剂 mAb 的心脏不良事件主要发生于男性(西妥昔单抗 69.0%、帕尼单抗 64.3%)和 65 岁以上的患者(西妥昔单抗 41.9%、帕尼单抗 45.6%);而 TKIs 的心脏不良事件主要发生于女性(吉非替尼 53.1%、厄洛替尼 48.6%、阿法替尼 61.9%、奥西替尼 66.2%)和 65 岁以上的患者(吉非替尼 58.0%、厄洛替尼 42.5%、阿法替尼 52.8%、奥西替尼 57.2%),性别的差异可能与原患疾病的患者群体分布有关,直肠癌男性多于女性<sup>[17]</sup>,非小细胞肺癌 EGFR 突变以女性更为常见<sup>[18-19]</sup>。一般停药后不良反应减弱或消失(去激发);临床结局比较严重,以死亡、住院或住

院时间延长和其他严重不良事件为主,不严重的很少(西妥昔单抗 2.9%、帕尼单抗 1.9%、耐昔妥珠单抗 0%、吉非替尼 0%、厄洛替尼 2.5%、阿法替尼 0.6%、达克替尼 0%、奥西替尼 5.5%)。

**1.2 死亡信号** 发生死亡不良事件的患者性别特征与心脏不良事件类似,mAb 男性多于女性,TKIs 激酶抑制剂女性多于男性,而年龄分布不同,18~65 岁的成年患者出现药物引起的死亡不良事件的风险更大,与已有研究的结论(>65 岁)存在差异<sup>[20]</sup>。

### 2 不良事件信号分析

**2.1 心脏不良事件** 对心脏不良事件进行分析,西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、达克替尼和奥西替尼 4 个药物与心脏不良事件存在关联,EGFR 受体抑制剂的心脏毒性不容忽视<sup>[10,21]</sup>,西妥昔单抗和奥西替尼病例数较多并且心脏相关有效信号较多,心脏毒性更大。EGFR 受体抑制剂对心脏的具体作用机制尚

不明确,表皮生长因子受体 2(HER2)信号对于维持正常心脏功能至关重要<sup>[22]</sup>,可能与曲妥珠单抗导致心脏毒性机制类似,通过抑制 HER2,从而导致心脏功能障碍<sup>[23]</sup>;也可能通过影响  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  通路来影响心肌细胞<sup>[24]</sup>;还可能通过心肌凋亡细胞死亡和氧化应激途径诱导心肌毒性<sup>[25]</sup>;细胞研究发现可能通过调节心脏 PTEN/AKT/FoxO3a 通路的表达和功能以及细胞色素 P4501A1(CYP1A1)介导的反应性代谢物的形成而诱导心脏毒性<sup>[26]</sup>。本研究还发现单抗类似乎更容易引起心动过速,所有的 TKIs 心脏相关有效信号中均包含心包积液,为临床使用该类药物时监测心脏功能提供了方向。

**2.2 死亡不良事件** 不良事件为死亡的报告数在每个药物中都排名靠前,除西妥昔单抗和耐西妥珠单抗外,其他药物信号均为有效信号,提示使用帕尼单抗和 TKIs 类药物时,会增加患者死亡的风险。

西妥昔单抗的上市前研究中未见心脏不良事件的报道<sup>[27]</sup>,在我国的一项研究中,32.3%患者发现肌钙蛋白异常,38.7%患者中出现异常心电图<sup>[28]</sup>。在 SWOG S0536 西妥昔单抗和贝伐单抗联合治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的单臂 II 期临床试验中,观察到 4 例与治疗有关的死亡<sup>[29]</sup>。帕尼单抗也有心律失常的报道<sup>[30]</sup>。美国 FDA 曾警示耐昔妥珠单抗可能增加猝死的风险<sup>[31]</sup>,SQUIRE 的试验报告了 3%患者出现心脏骤停或猝死,对照组只有 0.6%<sup>[32]</sup>。国内外均有报道 TKI 类药物引起 QT 间期延长、心肌炎等心脏不良事件<sup>[12-13,33-35]</sup>,吉非替尼<sup>[36]</sup>和厄洛替尼<sup>[37]</sup>的 II 期临床试验中均报道了治疗相关的死亡,奥西替尼也有死亡病例报道<sup>[38]</sup>。使用 EGFR 受体抑制剂需要密切关注患者的心脏功能,而且可能会增加患者死亡的风险。当然,EGFR 受体抑制剂是否增加患者全因死亡风险需要大样本的随机对照试验来证实。

### 3 局限性

自发报告系统的分析是一个有用的识别可能信号的方法,FAERS 数据库是最大的数据来源之一。然而我们研究有一定的局限性:① FAERS 数据库存在缺失信息和重复的条目<sup>[39-43]</sup>,我们纠正了错误数据和手动删除的重复项。② 比例失衡法的数值提示有效信号,只是统计学有意义,并不意味着在临床实践中不良事件与 EGFR 受体抑制剂是确切相关的,并且每一份报告并不总是包含完整的信息来正确地评估一个事件<sup>[44]</sup>。因此,这些值仅提供安全性信

号但不是真正的风险。③ FAERS 上市后数据是自发报告,不能用来计算不良事件的发生率<sup>[45]</sup>。④ 本研究部分药物报告例数较少,报告例数的差异会导致假阳性信号和各药物之间可比性降低。⑤ 虽然我们剔除了原患疾病为心脏疾病的报告,但是部分信号例如心包积液等的诱因并不单一,恶性肿瘤和肿瘤转移也可能会侵犯心脏导致心脏不良事件<sup>[46-47]</sup>。

总之,本研究使用 FAERS 药物警戒数据库探讨了使用 EGFR 受体抑制剂引起的心脏不良反应事件和死亡不良反应事件。西妥昔单抗和奥西替尼出现心脏不良事件的风险更大,其他药物也可能有潜在的心脏毒性;除西妥昔单抗和耐西妥珠单抗外,其他 EGFR 受体抑制剂均有因药物使用引发死亡的风险。由于数据库和检测方法的局限性,仍然需要长期数据来验证这些结果来进一步了解 EGFR 受体抑制剂的安全性。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] ROSENKRANZ AA, SLASTNIKOVA TA. Epidermal growth factor receptor: key to selective intracellular delivery[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(9): 967-1092.
- [2] RAJARAM P, CHANDRA P, TICKU S, et al. Epidermal growth factor receptor: role in human cancer[J]. *Indian J Dent Res*, 2017, 28(6): 687-694.
- [3] 李佳琦,姚艳艳,滕玉双,等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(1): 1-9.
- [4] 石艾秀,曹双林. 分子靶向抗肿瘤药物皮肤不良反应研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021, 37(9): 605-609.
- [5] REICHERT JM, DHIMOLEA E. The future of antibodies as cancer drugs[J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(17-18): 954-963.
- [6] HSIEH MC, WU CF, CHEN CW, et al. Hypomagnesemia and clinical benefits of anti-EGFR monoclonal antibodies in wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2047.
- [7] LACOUTURE ME, ANADKAT MJ, BENSADOUN RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(8): 1079-1095.
- [8] BAKEMA JE, VAN EGMOND M. Fc receptor-dependent mechanisms of monoclonal antibody therapy of cancer[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014, 382: 373-392.
- [9] SEQUIST LV, YANG JCH, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334.
- [10] PETRELLI F, ARDITO R, GHIDINI A, et al. Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncology*, 2018, 94(4): 191-199.
- [11] CAO DD, XU HL, XU XM, et al. The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53631-53641.
- [12] 郭柳青,罗敏,占美. 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂心脏毒性文献分析[J]. *中国药业*, 2021, 30(20): 113-

- 118.
- [13] 刘艳平, 陈乐梅, 何岚, 等. 酪氨酸激酶抑制剂心血管毒性研究进展[J]. 江西医药, 2021, 56(3): 371-373.
- [14] 周杨林. 三唑类抗真菌药物风险信号的数据挖掘研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2020.
- [15] 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 1989-1992.
- [16] ZORYCH I, MADIGAN D, RYAN P, *et al.* Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases[J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 39-56.
- [17] 闫涛, 苏俐, 张星光. 结直肠癌流行病学特征及其危险因素[J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(4): 241-243.
- [18] SHI YK, AU JSK, THONGPRASERT S, *et al.* A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- [19] TANAKA T, MATSUOKA M, SUTANI A, *et al.* Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(3): 651-655.
- [20] 安鹏姣, 杨莉萍. 416 例吉非替尼不良反应病例回顾分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 716-723.
- [21] DOUILLARD JY, SIENA S, CASSIDY J, *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1346-1355.
- [22] VIANI GA, AFONSO SL, STEFANO EJ, *et al.* Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 153.
- [23] CROSS DAE, ASHTON SE, GHIORGHU S, *et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046-1061.
- [24] LIU LJ, ZHAO XC, PIERRE SV, *et al.* Association of PI3K-Akt signaling pathway with Digitalis-induced hypertrophy of cardiac myocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(5): C1489-C1497.
- [25] BERMUDEZ AJ, LEDOUX DR, ROTTINGHAUS GE, *et al.* Effects of feeding Fusarium fujikuroi culture material containing known levels of moniliformin in Turkey poult[J]. *Avian Pathol*, 1997, 26(3): 565-577.
- [26] ALHOSHANI A, ALANAZI FE, ALOTAIBI MR, *et al.* EGFR inhibitor gefitinib induces cardiotoxicity through the modulation of cardiac PTEN/Akt/FoxO3a pathway and reactive metabolites formation: *in vivo* and *in vitro* rat studies [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(7): 1719-1728.
- [27] MAZZARELLA L, GUIDA A, CURIGLIANO G. Cetuximab for treating non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(4): 483-493.
- [28] TANG XM, CHEN H, LIU Y, *et al.* The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients [J]. *Medicine*, 2017, 96(3): e5946.
- [29] KIM ES, MOON J, HERBST RS, *et al.* Phase II trial of carboplatin, paclitaxel, cetuximab, and bevacizumab followed by cetuximab and bevacizumab in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: SWOG S0536 [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(12): 1519-1528.
- [30] SUTHAR PP, SINGH JS, GUPTA K. 18 F-FDG PET/CT imaging features of cardiac arrhythmia in a patient treated with panitumumab [J]. *J Nucl Med Technol*, 2021, 49(4): 360-361.
- [31] DI NOIA V, D'ARGENTO E, PILOTTO S, *et al.* Necitumumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: clinical controversies [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(9): 937-945.
- [32] AHN MJ, YANG JCH, LIANG J, *et al.* Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 346-352.
- [33] PATEL SR, BROWN SAN, KUBUSEK JE, *et al.* Osimertinib-induced cardiomyopathy [J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(4): 641-645.
- [34] SCHIEFER M, HENDRIKS LEL, DINH T, *et al.* Current perspective: Osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 92-98.
- [35] ABDUL RAZAK AR, SOULIÈRES D, LAURIE SA, *et al.* A phase II trial of dacomitinib, an oral pan-human EGF receptor (HER) inhibitor, as first-line treatment in recurrent and/or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 761-769.
- [36] LEVY A, BARDET E, LACAS B, *et al.* A phase II open-label multicenter study of gefitinib in combination with irradiation followed by chemotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15924-15933.
- [37] KOMROKJI RS, PADRON E, YU DH, *et al.* Phase II clinical study of erlotinib for treatment of myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8): 809-812.
- [38] KONDO M, KISANUKI M, KOKAWA Y, *et al.* Case report: QT prolongation and abortive sudden death observed in an 85-year-old female patient with advanced lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitor osimertinib [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 655808.
- [39] CEPAITYTE D, SIAFIS S, EGBERTS T, *et al.* Exploring a safety signal of antipsychotic-associated pneumonia: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study [J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(3): 672-681.
- [40] 丁伶俐, 陈聪琴, 刘弋戈. 非那雄胺致后非那雄胺综合征风险: 基于 FAERS 数据库的真实世界研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 516-523.
- [41] 王慧冰, 任文静, 张婉璐, 等. 基于 FAERS 对奈拉替尼安全警戒信号挖掘与分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(1): 103-109.
- [42] 邓燕红, 谭湘潭, 施胜英, 等. 基于 FAERS 数据库的 3 种 PDE5Is 药物不良事件信号挖掘 [J]. 今日药学, 2022, 32(10): 778-785.
- [43] 赵敏, 李江, 章建军, 等. 基于 FAERS 数据库仑伐替尼相关结肠炎的真实世界研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 394-398.
- [44] SCHOTLAND P, RACZ R, JACKSON DB, *et al.* Target adverse event profiles for predictive safety in the postmarket setting [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(5): 1232-1243.
- [45] VAN DE VEN NS, POZNIAK AL, LEVI JA, *et al.* Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(12): 2599-2606.
- [46] 苑喜明, 赵琦, 钱永红. 恶性肿瘤致心包积液 67 例临床分析 [J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(S1): 112-113.
- [47] 郑鸣, 叶明翔, 宋勇. 非小细胞肺癌合并恶性心包积液的治疗进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(3): 180-185.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-06-30