

阿昔替尼应用于泌尿系统肿瘤及其他全身系统疾病的不良事件分析



刘庆, 邵晨

厦门大学附属翔安医院泌尿外科 (福建厦门 361102)

【摘要】目的 挖掘阿昔替尼的风险信号, 为临床安全合理用药提供参考。方法 收集 FAERS 数据库 2012 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日的阿昔替尼相关不良事件报告数据。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 进行数据挖掘, 利用药物不良事件术语集的首选系统器官分类和首选术语对挖掘到的风险信号进行分类和描述。结果 共提取以阿昔替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 12 927 份, 排除缺失数据, 共有男性患者 8 428 份 (65.2%), 女性患者 3 493 份 (27.0%)。经筛选共获得阳性信号 63 个, 发生报告数较多的系统器官为肾脏及泌尿系统疾病、胃肠系统疾病和良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)。信号强度较强的新的不良事件主要有腹泻、进展性肿瘤、高血压、口腔黏膜炎、口腔疼痛和肾功能损害等。结论 阿昔替尼在治疗泌尿系统肿瘤时发生的不良事件对患者生活质量有一定影响, 临床用药时应予以重点关注, 以保障患者用药安全。

【关键词】阿昔替尼; FDA 不良事件报告系统; 药物不良事件; 数据挖掘; 比例失衡法; 泌尿系统肿瘤

【中图分类号】R969.3 **【文献标识码】**A

Analysis of the adverse events of axitinib in patients with urinary system tumors and other systemic diseases

LIU Qing, SHAO Chen

Department of Urology, Xiang'an Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Corresponding author: SHAO Chen, Email: cshao@xah.xmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the risk signals associated with axitinib and to provide references for safe and rational clinical drug use. Methods Data on adverse event reports related to axitinib from the FAERS database from January 1, 2012 to June 30, 2024 were collected. Proportional reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods were used for data mining. The preferred system organ classification and preferred terms from the adverse drug reaction terminology set were used to classify and describe the mined risk signals. Results A total of 12 927 adverse event reports involving acitinib as the primary suspect drug were collected, including 8 428 male patients (65.2%) and 3 493 female

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411071

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2024J01014)

通信作者: 邵晨, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: cshao@xah.xmu.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

patients (27.0%). A total of 63 positive signals were identified, with the most commonly reported systemic organ conditions being kidney and urinary system diseases, gastrointestinal disorders, and various tumors (including benign, malignant, and unspecified types, such as cysts and polyps). The new adverse events exhibiting strong signal intensity included diarrhea, progressive tumors, hypertension, oral mucositis, oral pain, and renal function impairment. **Conclusion** The adverse events associated with axitinib in the treatment of urinary system tumors significantly impact patients' quality of life and should be carefully considered in clinical practice to ensure patient safety.

【Keywords】 Axitinib; FDA Adverse Event Reporting System; Adverse drug events; Data mining; Proportional imbalance method; Urologic tumors

泌尿系统肿瘤是指发生在泌尿系统内各个器官的肿瘤性疾病,分为良性肿瘤和恶性肿瘤。恶性肿瘤的常见类型主要包括肾癌、膀胱癌、前列腺癌和输尿管癌等^[1-2]。泌尿系统肿瘤的发生与多方面的因素有关,主要是由长时间的职业暴露、不良饮食习惯以及吸烟等引起的基因突变^[3-5]。在肿瘤的形成中通常伴随着肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞提供氧气以及其他营养物质,促进肿瘤细胞的增殖;恶性肿瘤细胞还可以随着血液的流动而转移,使得恶性肿瘤的治疗难度大大增加^[6]。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 是肿瘤血管生成中的关键因子之一,肿瘤细胞会大量分泌 VEGF-A,其能够与血管内皮细胞上的受体 (VEGFR-1 和 VEGFR-2) 结合^[7]; VEGFR-1 调节 VEGFR-2 的活性,而 VEGFR-2 是血管生成和促血管生成的主要途径^[8],从而促进肿瘤血管的异常增加。

阿昔替尼是一种靶向药物,可以通过抑制 VEGFR,阻断肿瘤血管生成信号传导,当 VEGFR 被抑制后,内皮细胞的增殖受到阻碍^[9]。阿昔替尼被广泛用于泌尿系统肿瘤晚期,尤其是应用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌的成人患者^[10]。在泌尿系统肿瘤发展到晚期阶段时,肿瘤的生长、侵袭和转移高度依赖新生血管来提供营养物质和氧气,而 VEGF 及其受体介导的血管生成通路起着核心驱动作用。然而,阿昔替尼在抑制肿瘤血管形成的同时还有一系列的不良事件 (adverse drug events, ADE)^[11]。

本研究拟通过提取并分析 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 的相关数据,对阿昔替尼治疗泌尿系统

肿瘤的 ADE 进行评估与比较,分析其在真实世界中 ADE 发生情况,以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于美国 FDA 自 2004 年开始对外公开的 FAERS 数据库,收集了由不同地区卫生专业人员、消费者和药品制造商提交的 ADE 报告数据。本研究利用 EasyFAERS 数据平台,筛选 FAERS 数据库中首要怀疑药物为阿昔替尼,检索词为阿昔替尼通用名“Axitinib”及其商品名“Inlyta”,检索时间为 2012 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日。使用《国际医学用语词典》(MedDRA) (26.1 版) 中药物 ADE 术语集的首选系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 对 ADE 报告进行规范化编码。根据 easyfaers 数据平台的注释文件对已获取的原始数据进行标注,收集数据统计年份、年龄、性别、体重、上报人员、上报数量前 5 的国家及 ADE 结局,排除缺失数据,根据 ADE 按照不同系统进行分类处理。

1.2 信号检测

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯可信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法对 ADE 报告进行信号检测^[12],本研究用报告比值比法对数据进行分析。当目标药物 ADE 报告数量 ≥ 3 且 ROR 的 95% 下限 > 1 ,则说明目标药物和目标药物 ADE 之间关联性存在统计学意义则定义为 1 个阳性 ADE 信号^[13]。ROR 数值越高且 95%CI 下限数值越高则表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联性越强;而 BCPNN 法结合贝叶斯逻辑学和神经网络结构,结

果更稳定、特异性更高，本研究将 2 种方法结合可降低单一算法所致结果偏倚。具体见表 1。

所有数据分析通过使用 R4.3.2 软件完成。当 2 种算法同时检测出信号，则为本研究确定的阳性信号，数值越高，表明目标药物与 ADE 之间的关联越强。

2 结果

2.1 不良事件报告构成情况

共获以阿昔替尼为首要怀疑药物的 ADE 报

告共 12 927 份。排除缺失数据，男性患者 8 428 份（65.2%），女性患者 3 493 份（27.0%）；65~85 岁患者居多（42.9%）；数据报告主要来源于美国 8 591 份（66.5%），其次是日本 1 072 份（8.3%），阿根廷 532 份（4.1%）。近 39.3% 不良事件的结局为数据缺失，其次是住院（20.3%）、死亡（19.6%）。阿昔替尼相关 ADE 报告的基本信息具体见表 2。各年阿昔替尼相关 ADE 报告数量呈波动变化，其中以 2022 年报告数最多，见图 1。

表1 ROR法、BCPNN法的公式及阈值

Table 1. Formulas and thresholds of the ROR and BCPNN methods

算法	公式	阈值
ROR	$ROR=ad/bc$ $95\%CI=e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	95%CI下限>1, a≥3, 则提示生成1个信号
BCPNN	$IC=\log 2[a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)]$ $IC_{0.25}=e^{\ln(IC)-1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	IC _{0.25} >0, 则提示生成1个信号

注：a.目标药物目标ADE报告数，b.目标药物其他ADE报告数，c.其他药物目标ADE报告数，d.其他药物其他ADE报告数。

表2 阿昔替尼相关不良事件报告基本信息

Table 2. Basic information of axitinib-related adverse event reports

项目	报告数（构成比%）	项目	报告数（构成比%）
性别		其他健康专家	1 146 (8.9)
女性	3 493 (27.0)	药剂师	575 (4.4)
男性	8 428 (65.2)	注册护士	3 669 (28.4)
缺失	1 006 (7.8)	缺失	3 443 (26.6)
体重（kg）		上报数目前5名国家	
<50	177 (1.4)	美国	8 591 (66.5)
50~<100	2 386 (18.5)	日本	1 072 (8.3)
≥100	461 (3.6)	阿根廷共和国	532 (4.1)
缺失	9 903 (76.6)	加拿大	397 (3.1)
年龄（岁）		法国	273 (2.1)
<18	14 (0.1)	不良事件结局	
18~<65	4 899 (37.9)	住院	2 624 (20.3)
65~<85	5 545 (42.9)	死亡	2 528 (19.6)
≥85	159 (1.2)	其他	2 465 (19.1)
缺失	2 310 (17.9)	危及生命	191 (1.5)
上报人员		残疾	34 (0.3)
消费者	3 669 (28.4)	永久缺陷	8 (0.1)
健康专业人员	3 443 (26.6)	先天畸形	1 (0.0)
律师	3 149 (24.4)	数据缺失	5 076 (39.3)
医师	945 (7.3)		

2.2 信号检测结果

按照 ROR 和 BCPNN 法阈值标准，排除产品问题以及阿昔替尼适应证相关的信号，剔除了与药物 ADE 无关的信号，包括产品缺陷、各类损伤情形、中毒事件、操作诱导的并发症及

社会环境因素等，对 12 927 项不良事件信号进行系统分类。共筛选阳性风险信号 63 个，涉及 12 个 SOC，记录前 50 个不良事件，并进行数据统计。对比结果显示，发生报告数较多的系统器官为胃肠系统疾病（1 886 份）、良性、恶性

及性质不明的肿瘤（1 807 份）、血管与淋巴管类疾病（951 份）和口腔系统疾病（920 份）；频数发生较多的 PT 主要是腹泻、进展性肿瘤、高血压病等，具体见表 3。

表3 阿昔替尼在 PT 层级报告的信号强度
Table 3. Signal intensity of axitinib reported at the PT level

SOC	例	ROR (95%CI)	IC (IC025)
肾脏及泌尿系统疾病			
肾功能损害	183	3.38 (2.92, 3.91)	1.75 (0.08)
肾病综合征	38	9.73 (7.07, 13.39)	3.27 (1.60)
肾出血	11	8.03 (4.43, 14.52)	3.00 (1.33)
肾炎	10	4.86 (2.61, 9.04)	2.28 (0.61)
膀胱出血	8	5.69 (2.84, 11.40)	2.50 (0.83)
泌尿道出血	7	4.03 (1.92, 8.48)	2.01 (0.34)
肾肿块	6	4.37 (1.96, 9.74)	2.12 (0.45)
单功能肾	5	11.01 (4.56, 26.58)	3.45 (1.78)
免疫介导性肾炎	5	24.94 (10.28, 60.52)	4.61 (2.93)
口腔系统疾病			
口腔黏膜炎	438	10.91 (9.93, 12.00)	3.42 (1.75)
口腔疼痛	212	14.15 (12.36, 16.21)	3.80 (2.13)
舌痛	111	8.04 (6.67, 9.69)	2.99 (1.33)
口腔不适	50	5.64 (4.27, 7.44)	2.49 (0.82)
口腔粘膜起疱	36	7.76 (5.59, 10.77)	2.95 (1.28)
舌不适	30	9.66 (6.74, 13.83)	3.26 (1.59)
牙龈疼痛	24	4.87 (3.26, 7.27)	2.28 (0.61)
牙齿感觉过敏	8	4.20 (2.10, 8.41)	2.07 (0.40)
口腔粘膜发疹	6	5.70 (2.56, 12.73)	2.51 (0.84)
口腔粘膜脱落	5	5.52 (2.29, 13.29)	2.46 (0.79)
胃肠系统疾病			
腹泻	1 850	4.47 (4.27, 4.68)	2.10 (0.44)
吞咽痛	13	3.68 (2.13, 6.34)	1.88 (0.21)
胃肠穿孔	11	4.15 (2.30, 7.51)	2.05 (0.38)
腹腔积气	7	6.10 (2.90, 12.83)	2.60 (0.93)
自身免疫性结肠炎	5	10.15 (4.21, 24.48)	3.33 (1.66)
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）			
进展性肿瘤	1 197	47.27 (44.57, 50.12)	5.46 (3.80)
肾细胞癌	139	43.92 (37.06, 52.05)	5.40 (3.73)
肾癌	136	3.28 (2.77, 3.89)	1.71 (0.04)
转移性肾细胞癌	126	109.32 (91.02, 131.3)	6.63 (4.97)
第二种原发恶性肿瘤	104	15.74 (12.97, 19.11)	3.95 (2.29)
肾癌转移	28	52.29 (35.79, 76.4)	5.64 (3.97)
癌症疼痛	27	14.86 (10.17, 21.73)	3.87 (2.21)
肿瘤复发	13	6.17 (3.58, 10.64)	2.62 (0.95)
肾透明细胞癌	11	20.85 (11.48, 37.86)	4.36 (2.69)
肿瘤疼痛	10	10.25 (5.50, 19.11)	3.35 (1.68)
肿瘤出血	10	5.48 (2.94, 10.20)	2.45 (0.78)
肾细胞癌IV期	6	82.41 (35.96, 188.85)	6.26 (4.57)
血管与淋巴管类疾病			
高血压病	919	7.02 (6.57, 7.49)	2.77 (1.11)
高血压危象	24	3.31 (2.22, 4.94)	1.72 (0.06)

续表3

SOC	例	ROR (95%CI)	IC (IC025)
高血压急症	5	6.33 (2.63, 15.24)	2.65 (0.99)
恶性高血压	3	5.97 (1.92, 18.57)	2.57 (0.90)
各类神经系统疾病			
味觉障碍	74	5.72 (4.55, 7.19)	2.51 (0.84)
味觉丧失	53	3.61 (2.76, 4.73)	1.85 (0.18)
感觉过敏	34	6.06 (4.32, 8.49)	2.59 (0.93)
味觉减退	8	6.90 (3.45, 13.84)	2.78 (1.11)
高血压脑病	5	16.65 (6.89, 40.28)	4.04 (2.36)
老年性痴呆	4	9.03 (3.37, 24.15)	3.16 (1.49)
全身性疾病及给药部位各种反应			
粘膜炎症	71	4.44 (3.51, 5.60)	2.14 (0.48)
心脏器官疾病			
心肌炎	25	3.73 (2.52, 5.52)	1.89 (0.23)
急性冠脉综合征	22	4.29 (2.82, 6.52)	2.10 (0.43)
心功能失调	10	4.15 (2.23, 7.73)	2.05 (0.38)
冠状动脉血栓形成	6	6.42 (2.88, 14.33)	2.68 (1.01)
自身免疫性心肌炎	3	19.29 (6.16, 60.40)	4.25 (2.57)
精神病类			
进食障碍	62	4.33 (3.37, 5.56)	2.11 (0.44)
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
气胸	36	3.47 (2.50, 4.81)	1.79 (0.12)
自发性气胸	4	7.92 (2.96, 21.17)	2.98 (1.31)
咽喉病变	4	8.66 (3.24, 23.15)	3.10 (1.43)
生殖系统及乳腺疾病			
生殖器皮疹	9	10.07 (5.23, 19.42)	3.32 (1.65)
阴囊肿胀	3	5.21 (1.67, 16.19)	2.37 (0.70)
阴囊溃疡	3	17.75 (5.67, 55.54)	4.13 (2.45)
生殖器病损	3	11.79 (3.78, 36.78)	3.55 (1.87)
阴囊皮炎	3	71.00 (22.10, 228.13)	6.06 (4.35)
感染及侵染类疾病			
手足口病	12	25.98 (14.65, 46.04)	4.67 (3.00)
免疫系统疾病			
免疫介导性不良反应	4	5.04 (1.89, 13.46)	2.33 (0.66)

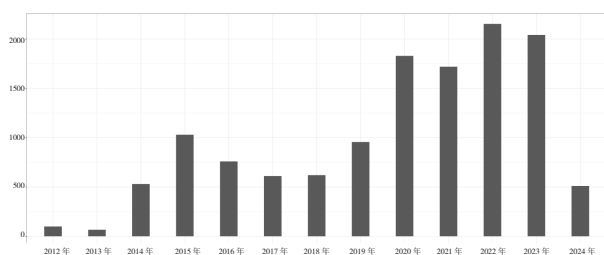


图1 2012年第1季度至2024年第2季度间阿昔替尼相关ADE的报告数量

Figure 1. The number of reports of axitinib-related ADEs from the 1st quarter of 2012 to the 2nd quarter of 2024

对以阿昔替尼为首要怀疑对象的 12 927 份报告进行 ROR 法和 BCPNN 法筛选,共挖掘到 63 个有效 ADE 信号。阿昔替尼发生频次排

名前 50 位的有部分不良报告事件说明书中已记载。按照信号强度 (ROR 与 95%CI 下限) 对前 50 位的 PT 进行排序,结果显示,挖掘到的信号包含阿昔替尼说明书记载的口腔不适,进展性肿瘤,高血压、口腔黏膜炎等相关信号。具体见表 4。

由表 5 可见,服药时间小于 7 d 时,阿昔替尼引起泌尿系统肿瘤 ADE 数有 12 例 (6.5%),引起其它系统器官 ADE 数有 172 例 (93.5%);服药时间大于 8 d 且小于 1 个月时,阿昔替尼引起泌尿系统肿瘤 ADE 数有 21 例 (4.3%),引起其他系统器官 ADE 数有 465 例 (91.5%);服药时间大于 1 个月且小于 3 个月时,阿昔替尼引起泌尿系统肿瘤 ADE 数有 35 例 (13.2%),引起其他系

统器官 ADE 数有 473 例 (93.1%)；服药时间大于 3 个月时，阿昔替尼引起泌尿系统肿瘤 ADE 数有 49 例 (6.7%)，引起其他系统器官 ADE 数有

685 例 (93.3%)；与其他系统 ADE 相比较，患者的用药疗程对泌尿系统肿瘤 ADE 的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具体见表 5。

表4 阿昔替尼相关不良事件信号强度居前50位的PT
Table 4. Top 50 PTs with the highest signal intensity for axitinib-related adverse events

PT	例	ROR (95%CI)	PT	例	ROR (95%CI)
转移性肾细胞癌	126	109.32 (91.02, 131.30)	肾出血	11	8.03 (4.43, 14.52)
进展性肿瘤	1 197	47.27 (44.57, 50.12)	感觉过敏	34	6.06 (4.32, 8.49)
肾细胞癌	139	43.92 (37.06, 52.05)	腹泻	1 850	4.47 (4.27, 4.68)
肾细胞癌IV期	6	82.41 (35.96, 188.85)	口腔不适	50	5.64 (4.27, 7.44)
肾癌转移	28	52.29 (35.79, 76.40)	自身免疫性结肠炎	5	10.15 (4.21, 24.48)
阴囊皮炎	3	71.00 (22.10, 228.13)	生殖器病损	3	11.79 (3.78, 36.78)
手足口病	12	25.98 (14.65, 46.04)	肿瘤复发	13	6.17 (3.58, 10.64)
第二种原发恶性肿瘤	104	15.74 (12.97, 19.11)	粘膜炎症	71	4.44 (3.51, 5.60)
口腔疼痛	212	14.15 (12.36, 16.21)	味觉减退	8	6.90 (3.45, 13.84)
肾透明细胞癌	11	20.85 (11.48, 37.86)	进食障碍	62	4.33 (3.37, 5.56)
免疫介导性肾炎	5	24.94 (10.28, 60.52)	老年性痴呆	4	9.03 (3.37, 24.15)
癌症疼痛	27	14.86 (10.17, 21.73)	牙龈疼痛	24	4.87 (3.26, 7.27)
口腔黏膜炎	438	10.91 (9.93, 12.00)	咽喉病变	4	8.66 (3.24, 23.15)
肾病综合征	38	9.73 (7.07, 13.39)	自发性气胸	4	7.92 (2.96, 21.17)
高血压脑病	5	16.65 (6.89, 40.28)	肿瘤出血	10	5.48 (2.94, 10.20)
舌不适	30	9.66 (6.74, 13.83)	肾功能损害	183	3.38 (2.92, 3.91)
舌痛	111	8.04 (6.67, 9.69)	腹腔积气	7	6.10 (2.90, 12.83)
高血压病	919	7.02 (6.57, 7.49)	冠状动脉血栓形成	6	6.42 (2.88, 14.33)
自身免疫性心肌炎	3	19.29 (6.16, 60.40)	膀胱出血	8	5.69 (2.84, 11.40)
阴囊溃疡	3	17.75 (5.67, 55.54)	急性冠脉综合征	22	4.29 (2.82, 6.52)
口腔粘膜起疱	36	7.76 (5.59, 10.77)	肾癌	136	3.28 (2.77, 3.89)
肿瘤疼痛	10	10.25 (5.50, 19.11)	味觉丧失	53	3.61 (2.76, 4.73)
生殖器皮疹	9	10.07 (5.23, 19.42)	高血压急症	5	6.33 (2.63, 15.24)
单功能肾	5	11.01 (4.56, 26.58)	肾炎	10	4.86 (2.61, 9.04)
味觉障碍	74	5.72 (4.55, 7.19)	口腔粘膜发疹	6	5.70 (2.56, 12.73)

注：ROR，报告比值比；CI，置信区间。

表5 泌尿系统肿瘤ADE与其他系统ADE影响因素比较结果 [n (%)]
Table 5. Comparison results of factors influencing ADEs in urological tumors versus ADEs in other systems [n (%)]

项目	其他系统	肾脏和泌尿道恶性及性质不明的肿瘤	χ^2	P
疗程			3.708 3	0.294 7
≤7 d	172 (93.5)	12 (6.5)		
≥8 d, 且<1个月	465 (95.7)	21 (4.3)		
≥1个月, 且<3个月	473 (93.1)	35 (6.9)		
≥3个月	685 (93.3)	49 (6.7)		

3 讨论

本文以阿昔替尼为首要怀疑药物的相关 ADE 报告进行分析和挖掘，研究结果显示，男性 ADE 的报告数 (8 428 份, 65.2%) 明显高于女性 ADE

的报告数 (3 493 份, 27.0%)，提示男性发生阿昔替尼相关 ADE 的风险可能高于女性，65~85 岁中老年人群的 ADE 报告数 (42.9%) 最严重，且 ADE 发生最高的是胃肠道系统疾病。

细菌感染是导致泌尿系统肿瘤的元凶之一，其

中大肠埃希菌是泌尿系统最常见的病原菌。除大肠埃希菌之外,可能引起泌尿系统肿瘤的常见细菌种类还包括革兰氏阴性肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、幽门螺杆菌等。细菌感染导致泌尿系统肿瘤的机制是一个较为复杂的过程,其主要发病机制包括慢性炎症刺激、细菌毒素直接作用、菌群失调、细菌诱导基因改变等^[14-15]。阿昔替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制血管内皮生长因子受体的活性,抑制肿瘤血管生成^[16],从而切断肿瘤的“营养供应线”,限制肿瘤的生长和转移,达到治疗肿瘤的目的。相较于其他单一靶点传统药物,阿昔替尼主要通过多靶点作用机制实现精准抑制,且具有不良反应相对较小、不损伤正常细胞的优点。

目前,阿昔替尼多用于治疗泌尿系统肿瘤晚期。有研究表明,在中老年人晚期肾细胞癌患者中,阿昔替尼在延缓疾病进展方面有一定优势,但同时也有系列的 ADE^[17]。在阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗组和舒尼替尼治疗组中,ADE 的发生情况在不同年龄组中呈现出一定规律。此外,在阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗组中,<65 岁、≥65 至<75 岁和≥75 岁患者中任何等级的 ADE 发生率分别为 100%、100% 和 100%,≥3 级 ADE 发生率分别为 76.9%、81.2% 和 72.7%^[18]。一项个案临床研究显示,在 18 例个案报道中,以 50~70 岁居多,分析原因可能与肾癌在老年人中发病率较高有关^[19],并且老年患者的身体机能下降,使药物在机体内代谢、排泄受到影响,导致 ADE 发生几率增加。此外,Schmidinger 等^[20]研究表明,阿昔替尼的药物暴露存在患者差异,在耐受的前提下,增加剂量会导致暴露增加。Rini 等^[21]研究表明,大多数 ADE 发生在阿昔替尼给药的前 6 个月,随着时间的推移,ADE 发生率稳定或下降。其与本研究的研究结果相似,常见 ADE 有腹泻、高血压、疲劳、手足综合征、恶心等。因此,阿昔替尼在老年人中的疗效在不同年龄层有不同表现,ADE 也较为常见,但具体的治疗效果和耐受性因个体差异而异。在使用阿昔替尼治疗老年患者时,医生需要综合考虑疗效与 ADE,密切监测患者情况,以优化治疗方案。

阿昔替尼通常和其他药物联合用于治疗泌尿系统肿瘤方面的疾病。有研究表面,派姆单抗联合阿昔替尼在治疗肾细胞癌时效果显著,但同时也有不可忽略的不良反应。最常见不良事件为腹泻和高血压。派姆单抗-阿昔替尼组中 10% 或更多患者

发生的 3 级或更高级别 ADE 为高血压和肝功能异常^[22]。Motzer 等^[23]研究表明,在使用阿昔替尼治疗肾细胞癌时,相关的常见 ADE (发生率≥10%) 较多,如腹泻(54%)、高血压(42%)、疲劳(37%)、食欲下降(31%)、恶心(30%)等,这些 ADE 可能会影响患者的生活质量,并且有一定的严重性,但相对来说,部分症状在一定程度上可以通过对症治疗或调整药物剂量等方式进行处理。

本研究受限于 FAERS 数据库,可能存在人群偏倚、漏报、信息不完整报告较多、缺少不良事件等级等情况。2017 年阿昔替尼进入国家医保目录,我国人群的真实世界研究可持续关注,临床用药过程中需加强 ADE 上报意识,为患者用药安全提供进一步基础数据。

综上所述,阿昔替尼作为泌尿系统肿瘤治疗药物,为转移性肾细胞癌患者提供了新的治疗选择,优化了治疗策略,有助于改善患者预后,但在使用的同时也伴随着一定的不良反应,相应的 ADE 信号也有待进一步发现、呈报及更新,其疗效和安全性还有待进一步评价,其他潜在应用价值和作用机制还有待进一步探索和验证,从而为临床提供更具价值的用药指导,保障患者安全合理用药。

参考文献

- Owens-Walton J, Williams C, Rompré-Brodeur A, et al. Minority enrollment in phase ii and iii clinical trials in urologic oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1583-1589. DOI: [10.1200/jco.21.01885](https://doi.org/10.1200/jco.21.01885).
- Zhang Y, Chen J, Liu H, et al. The incidence of immune-related adverse events (irAEs) and their association with clinical outcomes in advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129: 102787. DOI: [10.1016/j.ctrv.2024.102787](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102787).
- Dai YN, Yu E, Zeegers MP, et al. The association between dietary inflammatory potential and urologic cancers: a Meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2024, 15(1): 100124. DOI: [10.1016/j.advnut.2023.09.012](https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.012).
- Kumar R, Matulewicz R, Mari A, et al. Impact of smoking on urologic cancers: a snapshot of current evidence[J]. *World J Urol*, 2023, 41(6): 1473-1479. DOI: [10.1007/s00345-023-04406-y](https://doi.org/10.1007/s00345-023-04406-y).

- 5 Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(6): 784–795. DOI: [10.1016/j.eururo.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001).
- 6 Kim AE, Lou KW, Giobbie-Hurder A, et al. Abnormal vascular structure and function within brain metastases is linked to pembrolizumab resistance[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(5): 965–974. DOI: [10.1093/neuonc/noad236](https://doi.org/10.1093/neuonc/noad236).
- 7 Naito H, Iba T, Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(5): 295–305. DOI: [10.1093/intimm/dxaa008](https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa008).
- 8 Roskoski R, Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120: 116–132. DOI: [10.1016/j.phrs.2017.03.010](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.010).
- 9 Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009. DOI: [10.1038/nrdp.2017.9](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9).
- 10 LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [EB/OL]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>.
- 11 Yamamoto Y, Tsunedomi R, Fujita Y, et al. Pharmacogenetics-based area-under-curve model can predict efficacy and adverse events from axitinib in individual patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(24): 17160–17170. DOI: [10.18632/oncotarget.24715](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24715).
- 12 Wang J, Zhang A, Ye M, et al. Examining the safety of mirabegron: an analysis of real-world pharmacovigilance data from the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1376535. DOI: [10.3389/fphar.2024.1376535](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1376535).
- 13 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902. DOI: [10.3389/fphar.2024.1338902](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338902).
- 14 Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, et al. The microbiome and genitourinary cancer: a collaborative review[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 637–646. DOI: [10.1016/j.eururo.2018.12.043](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.12.043).
- 15 Martin A, Woolbright BL, Umar S, et al. Bladder cancer, inflammation and microbiomes[J]. *Nat Rev Urol*, 2022, 19(8): 495–509. DOI: [10.1038/s41585-022-00611-3](https://doi.org/10.1038/s41585-022-00611-3).
- 16 Ma YH, Wang SY, Ren YP, et al. Antitumor effect of axitinib combined with dopamine and PK-PD modeling in the treatment of human breast cancer xenograft[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(2): 243–256. DOI: [10.1038/s41401-018-0006-x](https://doi.org/10.1038/s41401-018-0006-x).
- 17 Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563–1573. DOI: [10.1016/s1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30436-8).
- 18 Tomita Y, Motzer RJ, Choueiri TK, et al. Efficacy and safety of avelumab plus axitinib in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: extended follow-up results from JAVELIN Renal 101[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(2): 100450. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100450](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100450).
- 19 白艳玉. 肾细胞癌的临床病理特征及其特异性生存影响因素分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(54): 193. DOI: [10.16281/j.cnki.jocml.2018.54.162](https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2018.54.162).
- 20 Schmidinger M, Danesi R, Jones R, et al. Individualized dosing with axitinib: rationale and practical guidance[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(9): 861–875. DOI: [10.2217/fon-2017-0455](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0455).
- 21 Rini BI, Escudier B, Hariharan S, et al. Long-term safety with axitinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(6): 540–547. e77. DOI: [10.1016/j.clgc.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.07.001).
- 22 Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116–1127. DOI: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714).
- 23 Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 552–562. DOI: [10.1016/s1470-2045\(13\)70093-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70093-7).

收稿日期: 2024年11月20日 修回日期: 2024年11月29日
本文编辑: 李阳 钟巧妮