

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的西妥昔单抗不良事件挖掘分析

芮文悦^{1, 2}, 刘嘉慧^{1, 2}, 乔 谦^{1, 2}, 陈兆峰², 刘 敏²

1. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)

2. 兰州大学第一医院消化内科 (兰州 730000)

【摘要】目的 挖掘西妥昔单抗不良事件 (AEs) 风险信号, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度期间西妥昔单抗 AEs, 按照国际医学用语词典 (MedDRA) 系统器官分类和首选术语进行描述分类, 采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络和经验贝叶斯几何均值 4 种信号挖掘方法进行分析, 并对性别和年龄进行亚组分析, 利用 Weibull 分布模型来评估其时间风险模式。**结果** 本研究检索到 12 007 例西妥昔单抗相关病例, 共 33 797 个 AEs, 筛选出 320 个显著信号。常见 AEs 包括皮疹、中性粒细胞减少和脱水, 还新发现了高钾血症、弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、吞咽困难、肠梗阻等可疑信号。亚组分析显示, 男性易出现低血压、黏膜炎症、过敏反应、间质性肺炎, 女性则以皮疹、低钾血症为主; 18~<60 岁年龄组易出现骨髓抑制、恶性肿瘤进展、皮疹、深静脉血栓形成等不良反应, 老年人 (≥ 60 岁) 需警惕速发严重过敏反应、间质性肺疾病、过敏性休克、急性呼吸窘迫综合征等。AEs 的中位发生时间为 15 d (四分位距 10~20 d), 呈早期失败模型。**结论** 通过挖掘分析西妥昔单抗真实世界的 AEs 数据, 发现潜在 AEs 风险信号, 规范临床合理用药, 为临床风险管理提供数据支持。

【关键词】 西妥昔单抗; FAERS 数据库; 不良事件; 药物警戒; 信号挖掘; 贝叶斯置信传播神经网络; 比例报告比; 药物相互作用

【中图分类号】 R969**【文献标识码】** A

Analysis of adverse events associated with cetuximab based on the FAERS database

RUI Wenyue^{1,2}, LIU Jiahui^{1,2}, QIAO Qian^{1,2}, CHEN Zhaofeng², LIU Min²1. *The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*2. *Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*

Corresponding author: LIU Min, Email: Idyy_liumldyy@lzu.edu.cn

【Abstract】Objective To detect risk signals of adverse events (AEs) associated with cetuximab and provide references for rational clinical use. **Methods** Adverse event reports related to cetuximab from the FAERS database were retrieved, covering the period from Q1 2004 to Q2 2025. The reports were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) system organ classification (SOC) and preferred terms (PT). Four signal detection methods were employed for analysis: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and empirical Bayesian geometric mean. Subgroup analyses were conducted based on gender and age, and the Weibull distribution model was used to assess the time-risk patterns. **Results** A

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202511063

通信作者: 刘敏, 博士, 副主任医师, Email: Idyy_liumldyy@lzu.edu.cn

total of 12,007 cases related to cetuximab were identified, comprising 33,797 adverse events (AEs) and resulting in 320 significant signals. Common adverse events included rash, neutropenia, and dehydration. New potential signals were also discovered, including hyperkalemia, disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress syndrome, dysphagia, and intestinal obstruction. Subgroup analyses indicated that males were more prone to hypotension, mucosal inflammation, allergic reactions, and interstitial pneumonia, while females primarily experienced rash and hypokalemia. The age group of 18- $<$ 60 years was associated with adverse reactions such as bone marrow suppression, malignant tumor progression, rash, and deep vein thrombosis. Elderly patients (\geq 60 years) should be cautious of rapidly occurring severe allergic reactions, interstitial lung disease, anaphylactic shock, and acute respiratory distress syndrome. The median time-to-onset of AEs occurrence was 15 days (interquartile range 10-20 days), indicating an early failure pattern.

Conclusion By analyzing real-world AEs data associated with cetuximab, potential risk signals for AEs were identified, which can help standardize rational clinical use and provide data support for clinical risk management.

【Keywords】Cetuximab; FAERS Database; Adverse events; Pharmacovigilance; Signal mining; Bayesian confidence propagation neural network; Proportional report ratio; Drug-drug interactions

西妥昔单抗 (cetuximab) 是一种嵌合 (鼠/人) 免疫球蛋白 G1 的单克隆抗体, 选择性结合表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)^[1]。EGFR 是 ErbB 受体酪氨酸激酶家族的成员, 在细胞增殖、分化、血管生成和凋亡的调控中至关重要^[2], 组成性表达于人体许多正常组织, 包括皮肤和毛囊、心脏、肺部、胃肠道等^[3]。异常的 EGFR 信号传导通过受体过度表达、基因扩增或激活突变而引起许多恶性肿瘤的标志, 包括结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌^[4-5]。西妥昔单抗通过竞争性结合 EGFR, 阻止细胞内配体介导的受体相关酪氨酸激酶磷酸化, 从而抑制下游信号通路, 最终导致细胞周期停滞、细胞凋亡和肿瘤生长受限^[6]。基于其靶向机制, 西妥昔单抗已成为治疗 EGFR 表达阳性恶性肿瘤患者的重要选择。

尽管临床获益明确, 但由于 EGFR 在正常组织中广泛表达, 西妥昔单抗的不良事件 (adverse events, AEs) 也不容忽视, 常见的 AEs 包括输液反应、皮肤毒性 (如痤疮样皮疹) 和电解质紊乱, 尤其是低镁血症^[7]。目前的研究多基于临床试验, 但这通常纳入了经过严格筛选的特定人群 (如体能状态好且合并症较少的患者), 且随访时间受限于患者依从性和资源成本^[8], 使得难以全面评估长期用药的累积毒性及迟发性不良反应。此外, 临床试验因样本量限制难以捕捉罕见 AEs^[9]。因此, 西妥昔单抗在真实世界中的安全性特征仍存在难以忽视的认知缺口。

美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA

adverse event reporting system, FAERS) 是世界上最大的可公开访问的药物警戒数据库, 通过收集全球范围内的药物 AEs, 为探索和量化药物警戒信号, 特别是识别药物与特定 AEs 间是否存在超乎预期的关联, 提供了丰富的数据来源^[10]。因此, 本研究依托 FAERS 数据库, 针对 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度期间西妥昔单抗相关 AEs 报告展开系统性回顾并深入分析其安全性特征, 进一步探讨 FAERS 数据中提示的、临床试验未明确提及的罕见 AEs 信号, 并评估其临床可干预性, 此外基于人口学特征 (如年龄、性别) 为个体化用药提供依据, 推动精准化治疗策略的制定。通过填补最新真实世界安全性数据的空白, 为临床优化用药安全提供参考依据, 促进用药安全和治疗相关并发症的负担减轻。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究提取了 FAERS 数据库中西妥昔单抗自 2004 年 1 月至 2025 年 6 月期间的所有安全性数据。详细数据源于 FDA 官方网站 (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>)。

1.2 方法

1.2.1 研究类型

采用回顾性和观察性药物警戒研究。

1.2.2 数据处理和清洗

研究按照 FDA 推荐的方法去重: 选择人口统计学 (demographic, DEMO) 表的主要标识符 (primary identifier, PRIMARYID)、病例标识

符 (case identifier, CASEID)、FDA 相关日期 (FDA date, FDA_DT) 字段, 按 CASEID、FDA_DT、PRIMARYID 进行排序; 如果有 CASEID 相同的报表, 则保留 FDA_DT 值最大的报表; 如果有 CASEID 和 FDA_DT 相同的记录, 则保留 PRIMARYID 值最大的记录^[11]; 使用医学主题词表 (Medical Subject Headings, MESH) 检索西妥昔单抗所有参考名称, 包括 Erbitux、IMC C225、Mab C225 等名称, 仅提取该药作为首要怀疑 (primary suspect, PS) 的 AEs 报告^[10]; 使用《监管活动医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 28.1 版》, 根据系统器官类别 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 分类识别西妥昔单抗 AEs (图 1)。

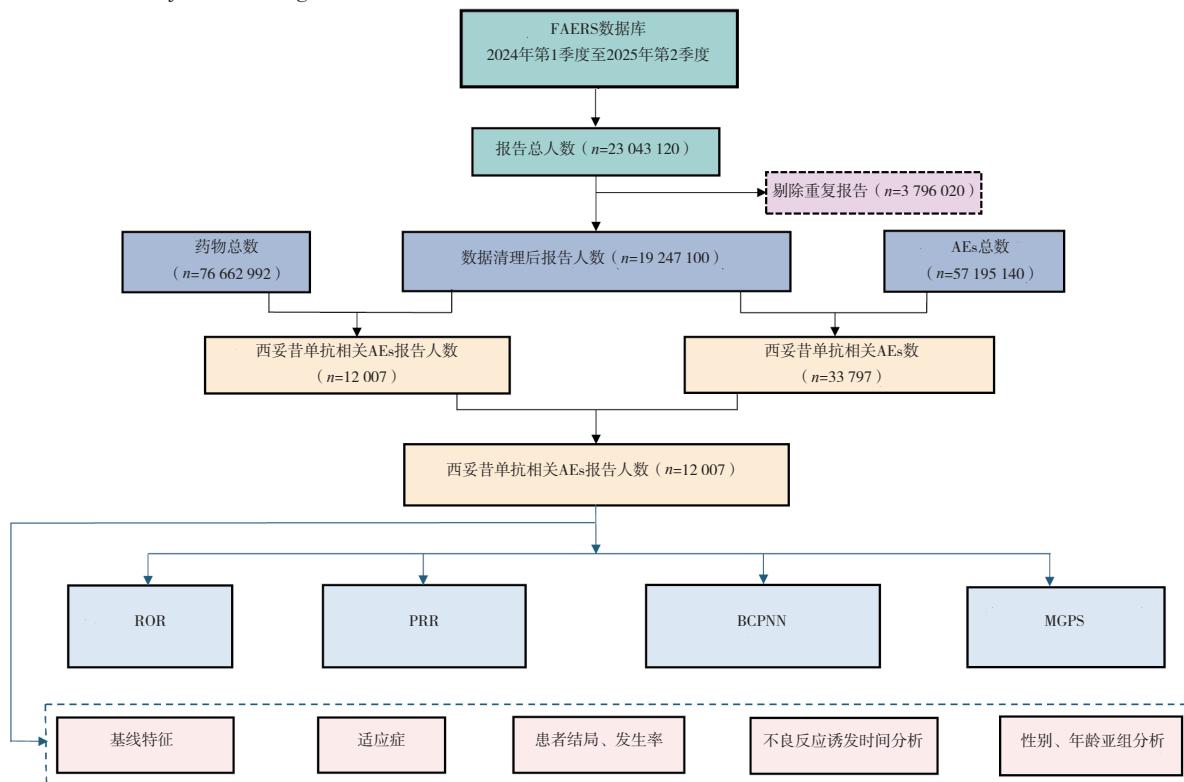


图 1 数据处理流程图

Figure 1. Flowchart of data processing

注: ROR: 报告比值比 (reporting odds ratio); PRR: 比例报告比 (proportional reporting ratio); BCPNN: 贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network); MGPS: 多项式伽马泊松分布缩减法 (multi-item gamma poisson shrinker)。

1.2.3 数据挖掘和统计分析

分析采用比例失衡法 (表 1), 包括 ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 等方法, 这些方法广泛应用于药物警戒信号挖掘^[12-13], 相关公式及阈值见表 2。非 BCPNN 法可在早期信号检测中显示出更好的效果, 而 BCPNN 法即使在报告数量很少时, 也具有很强的检测能力^[12]。ROR 适合小数据量和低频事件, 具有低偏倚和高敏感性, 但在样本有限时信号可靠性削弱; PRR 则具有较高的特异性可减少假阳性的发生, 但在低频事件中灵敏度可能下降; BCPNN 可在数据不足时进行信号检测, 特别适合多来源数据的整合和交叉验证研究, 随着报告数量的增加, 结果的稳定性也会提高, 但计算复杂

且缺乏透明性; MGPS 更善于分析罕见事件, 但需较大样本量以确保可靠性^[14-15]。ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 的值越大, 目标药物和目标 AEs 之间的统计关系越强, AEs 信号越强^[16]。为提高准确性和敏感度, 4 种算法结合使用, 且同时满足 4 种算法条件时识别为显著 AEs 信号^[17-18]。数据处理使用 R 语言 4.3.1 进行。

表1 比值失衡法四格表

Table 1. Four-fold table of measures of for disproportionality analysis

| 药物 | 目标AEs频次 | 其他AEs频次 | 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+c+b+d |

表2 计算公式及阈值

Table 2. Four algorithms and threshold used for signal detection

| 方法 | 计算公式 | 阈值 |
|-------|--|---|
| ROR | $ROR = (a/b)/(c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$ | $a \geq 3$ $ROR 95\%CI 下限 > 1$ |
| PRR | $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = (a+b+c+d)(ad+bc)^2 / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ | $a \geq 3, PRR \geq 2$ $\chi^2 \geq 4$ |
| BCPNN | $IC = \log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$ | $IC_{025} > 0$ |
| MGPS | $EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+b)(b+c)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) - 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$ | $EBGM_{05} > 2$ |

注: a: 目标药物目标不良事件的报告数量; b: 目标药物其他不良事件的报告数量; c: 其他药物发生目标不良事件的报告数量; d: 其他药物及其相关不良反应的报告数量。CI: 置信区间 (confidence interval, CI); χ^2 : 卡方检验; IC₀₂₅: 信息成分 (information component, IC) 的95%CI下限; EBGM: 经验贝叶斯几何均值 (empirical Bayesian geometric mean); EBGM₀₅: EBGM的95%CI下限。

AEs发生时间 (time-to-onset, TTO) 定义为西妥昔单抗治疗开始至AEs发生的时间间隔。为适应非正态分布数据特征,本研究采用中位数和四分位距对TTO分布进行统计,并使用Weibull分布模型对相关AEs发生时间进一步分析^[19]。

2 结果

2.1 基线特征

截至2025年第2季度,在FAERS数据库中总计有12 007例西妥昔单抗作为PS的不良反应报告(表3),涵盖33 797个相关的PT。明确提交性别的报告10 430份,其中男性占比显著高于女性。在已知年龄的人群中,AEs集中在60岁以上患者,其次是45~<60岁年龄组。上报人群主要是由患者自主报告及医疗类人员。适应证方面,明确转移性结直肠癌是最常见的应用指征,其次是结肠癌。

2.2 信号挖掘分析

基于西妥昔单抗的33 797例相关AEs,发现其与27个SOC有关,进一步根据ROR筛选结果,结果包括12种SOCs,具体见图2。

在PT层面,基于12 007份西妥昔单抗AEs报告,挖掘出的33 797种AEs,并满足4种不同算法的规定(图3),ROR方法发现479个PT,PRR方法发现443个PT,EBGM方法发现554个PT,BCPNN方法发现424个PT,最终确定320种显著PT(表3)。符合所有4种算法标准的前20个最常见的AEs中(表4),除超适应症用药外,前10名PT包括:皮疹、中性粒细胞减少症、恶性肿瘤进展、脱水、白细胞计数降低、低血压、贫血、骨髓抑制、食欲减退、黏膜炎症。

表3 中西妥昔单抗治疗患者的基线特征

Table 3. Baseline characteristics of cetuximab treated patients

| 基线特征 | 报告例数占比 (%) |
|-----------|-----------------|
| 性别 | |
| 男性 | 7 225 (60.17) |
| 女性 | 3 205 (26.69) |
| 不详 | 1 577 (13.13) |
| 年龄 (岁) | |
| <18 | 15 (0.12) |
| 18~<45 | 572 (4.76) |
| 45~<60 | 2 671 (22.25) |
| ≥60 | 5 798 (48.29) |
| 不详 | 2 951 (24.58) |
| 体重 (kg) | |
| <80 | 3 420 (28.48) |
| 80~<100 | 778 (6.48) |
| ≥100 | 276 (2.30) |
| 不详 | 7 533 (62.74) |
| 上报人 | |
| 消费者 | 7 075 (58.92) |
| 医务、卫生健康人员 | 4 714 (39.26) |
| 不详 | 218 (1.82) |
| 适应症 (前5) | |
| 适应症不明 | 2 054 (12.38) |
| 转移性结直肠癌 | 1 339 (8.07) |
| 结肠癌 | 1 133 (6.83) |
| 头颈部癌 | 1 117 (6.73) |
| 非小细胞肺癌 | 772 (4.65) |
| 上报国家 (前5) | |
| 德国 | 5 792 (48.24) |
| 美国 | 3 230 (26.90) |
| 日本 | 657 (5.47) |
| 中国 | 360 (3.00) |
| 法国 | 241 (2.01) |

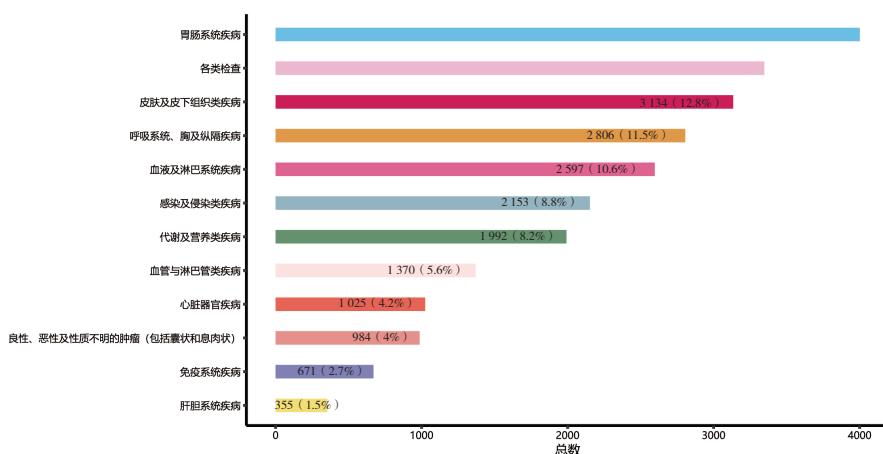


图2 SOC层面信号探测
Figure 2. Signal detection at the SOC level

表4 PT层面的最常见的前20种AEs

Table 4. The top 20 common AEs at the PTs level

| PT | 数量 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | EBGM (EBGM05) | IC (IC ₀₂₅) |
|-------------|-------|----------------------|-------------------|---------------|-------------------------|
| 超说明书使用 | 1 152 | 2.52 (2.38, 2.68) | 2.47 (1 021.39) | 2.47 (2.35) | 1.30 (1.22) |
| 皮疹 | 621 | 2.64 (2.44, 2.86) | 2.61 (620.23) | 2.61 (2.44) | 1.38 (1.26) |
| 中性粒细胞减少症 | 517 | 6.99 (6.41, 7.62) | 6.90 (2 601.38) | 6.87 (6.39) | 2.78 (2.64) |
| 恶性肿瘤进展 | 484 | 8.87 (8.11, 9.70) | 8.76 (3 313.00) | 8.71 (8.08) | 3.12 (2.97) |
| 脱水 | 445 | 5.97 (5.44, 6.56) | 5.91 (1 811.22) | 5.89 (5.44) | 2.56 (2.40) |
| 白细胞计数降低 | 430 | 7.12 (6.47, 7.83) | 7.04 (2 224.20) | 7.02 (6.48) | 2.81 (2.65) |
| 低血压 | 407 | 3.66 (3.32, 4.03) | 3.62 (774.08) | 3.62 (3.33) | 1.86 (1.70) |
| 贫血 | 402 | 3.75 (3.40, 4.14) | 3.72 (800.18) | 3.71 (3.42) | 1.89 (1.74) |
| 骨髓抑制 | 394 | 26.85 (24.29, 29.68) | 26.55 (9 537.06) | 26.14 (24.04) | 4.71 (4.47) |
| 食欲减退 | 385 | 3.03 (2.74, 3.35) | 3.01 (516.25) | 3.00 (2.76) | 1.59 (1.43) |
| 黏膜炎症 | 362 | 25.60 (23.07, 28.42) | 25.34 (8 338.02) | 24.97 (22.88) | 4.64 (4.40) |
| 输液相关反应 | 328 | 9.54 (8.56, 10.64) | 9.46 (2 470.04) | 9.41 (8.59) | 3.23 (3.04) |
| 吞咽困难 | 326 | 6.24 (5.59, 6.96) | 6.19 (1 415.27) | 6.17 (5.63) | 2.63 (2.44) |
| 中性粒细胞计数降低 | 306 | 13.97 (12.48, 15.65) | 13.86 (3 622.29) | 13.75 (12.51) | 3.78 (3.56) |
| 血小板减少症 | 299 | 4.85 (4.33, 5.44) | 4.82 (904.07) | 4.81 (4.37) | 2.27 (2.08) |
| 发热性中性粒细胞减少症 | 265 | 7.34 (6.50, 8.28) | 7.29 (1 433.37) | 7.26 (6.56) | 2.86 (2.65) |
| 白细胞减少症 | 260 | 9.45 (8.36, 10.68) | 9.38 (1 938.18) | 9.34 (8.43) | 3.22 (3.00) |
| 痤疮样皮炎 | 251 | 78.93 (69.51, 89.62) | 78.35 (18 296.46) | 74.83 (67.28) | 6.23 (5.67) |
| 肺栓塞 | 249 | 4.61 (4.07, 5.22) | 4.58 (696.61) | 4.57 (4.12) | 2.19 (1.99) |
| 口腔黏膜炎 | 247 | 7.47 (6.59, 8.47) | 7.43 (1 368.71) | 7.40 (6.66) | 2.89 (2.67) |

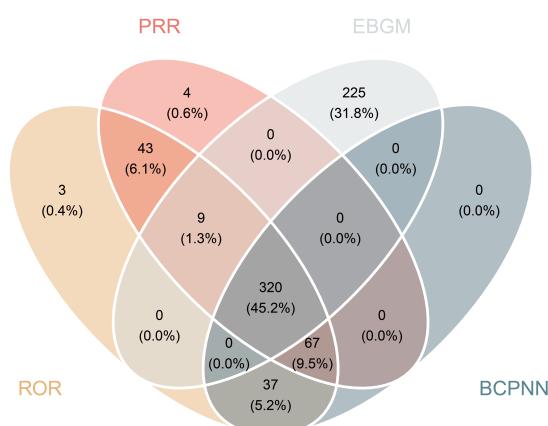


图3 320 种 PT 同时满足4种算法的Venn图
Figure 3. Venn diagrams with 320 PTs satisfy all four algorithms simultaneously

根据 EBGM05 (最保守的算法) 的结果进一步识别 (表5)，具有显著潜在风险信号的 AEs 包括放射性黏膜炎、皮肤放射损伤、咽部炎症、痤疮样皮炎、沙雷氏菌肺炎等。研究结果证实了药物标签上列出的已知 AEs，例如皮疹、中性粒细胞减少症、痤疮样皮炎、输液相关反应、脱水、掌跖红肿综合征等。更重要的是，本研究挖掘了西妥昔单抗处方信息中未明确提及的重要 AEs，包括高钾血症、弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、吞咽困难、肠梗阻等，这些发现突出并增强了对西妥昔单抗安全性概况的整体理解。需强调的是，尽管研究已采用目前药物警戒分析中最常用的 4 种分析方法，但仍难以完全排除潜在的混杂因素和偏倚，以上所有

发现均为初步警戒信号，未来仍需前瞻性研究进一步验证其因果性。

2.3 亚组分析

性别亚组中，对所有符合阳性信号标准的 AEs 进行亚组分析，通过 ROR 方法确定出 34 种 PT 的发生率存在明显性别差异性（图 4）。男性相比于女性更易出现低血压、黏膜炎症、吞咽困难、痤疮样皮炎、间质性肺疾病、速发严重过敏反应、心肺骤停、弥散性血管内凝血等；而女性患者更倾向于发生皮疹、中性粒细胞减少、骨髓抑制、

深静脉血栓形成、皮肤毒性、低钾血症等。

基于不同年龄层（未成年人<18岁、中青年 18~<60岁、老年人≥60岁）的常见 PT 进行年龄亚组分析（表 4），西妥昔单抗相关 AEs 主要发生于≥60岁人群，差异性分析显示（图 5），在 18~<60岁年龄组倾向发生骨髓抑制、恶性肿瘤进展、皮疹、深静脉血栓形成等不良反应。在老年人群中更易出现速发严重过敏反应、间质性肺疾病、过敏性休克、急性呼吸窘迫综合征等，而未成年人在 AEs 报告中的数量有限，其结果存在不确定性。

表5 基于EBGM05的西妥昔单抗前20位不良反应信号

Table 5. Top 20 cetuximab-associated adverse event signals ranked by EBGM05

| PT | 数量 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | EBGM (EBGM05) | IC (IC ₀₂₅) |
|-----------|-----|---------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| 放射性黏膜炎 | 28 | 357.21 (237.35, 537.59) | 356.91 (8 165.36) | 293.44 (208.44) | 8.20 (4.14) |
| 皮肤放射损伤 | 131 | 224.32 (186.84, 269.32) | 223.45 (25 540.89) | 196.84 (168.92) | 7.62 (6.04) |
| 咽部炎症 | 69 | 108.28 (84.85, 138.17) | 108.06 (6 867.46) | 101.46 (82.73) | 6.66 (5.02) |
| 放射后吞咽困难 | 4 | 187.95 (66.79, 528.85) | 187.93 (667.45) | 168.75 (71.01) | 7.40 (0.92) |
| 痤疮样皮炎 | 251 | 78.93 (69.51, 89.62) | 78.35 (18 296.46) | 74.83 (67.28) | 6.23 (5.67) |
| 粒细胞计数降低 | 70 | 80.77 (63.53, 102.70) | 80.61 (5 246.23) | 76.89 (62.89) | 6.26 (4.86) |
| 黏膜感染 | 12 | 95.82 (53.54, 171.51) | 95.79 (1 063.62) | 90.57 (55.65) | 6.50 (2.70) |
| 先天性睫毛粗长症 | 6 | 118.89 (51.91, 272.28) | 118.87 (653.99) | 110.92 (55.45) | 6.79 (1.60) |
| 沙雷氏菌肺炎 | 3 | 126.50 (39.09, 409.37) | 126.49 (346.81) | 117.53 (43.99) | 6.88 (0.45) |
| 放射性骨坏死 | 10 | 77.59 (41.14, 146.31) | 77.56 (721.73) | 74.11 (43.59) | 6.21 (2.38) |
| 甲沟炎 | 108 | 47.23 (38.99, 57.20) | 47.08 (4735.80) | 45.80 (39.02) | 5.52 (4.74) |
| 肝切除术 | 10 | 63.75 (33.89, 119.92) | 63.73 (594.46) | 61.39 (36.19) | 5.94 (2.35) |
| 皮肤毒性 | 123 | 43.26 (36.16, 51.76) | 43.11 (4 930.14) | 42.03 (36.17) | 5.39 (4.72) |
| 肿瘤并发症 | 26 | 48.13 (32.58, 71.09) | 48.09 (1 164.87) | 46.75 (33.73) | 5.55 (3.55) |
| 股动脉栓塞 | 3 | 88.10 (27.57, 281.47) | 88.09 (245.17) | 83.66 (31.65) | 6.39 (0.46) |
| 门静脉积气 | 10 | 53.75 (28.63, 100.92) | 53.74 (501.18) | 52.07 (30.74) | 5.70 (2.32) |
| 甲床炎症 | 9 | 54.83 (28.22, 106.53) | 54.81 (460.13) | 53.08 (30.45) | 5.73 (2.17) |
| k-ras基因突变 | 3 | 75.90 (23.85, 241.50) | 75.89 (211.94) | 72.59 (27.56) | 6.18 (0.46) |
| 皮肤症状 | 15 | 41.97 (25.14, 70.07) | 41.95 (584.67) | 40.93 (26.65) | 5.36 (2.82) |
| 血红蛋白 | 6 | 54.22 (24.04, 122.28) | 54.21 (303.37) | 52.51 (26.59) | 5.71 (1.54) |

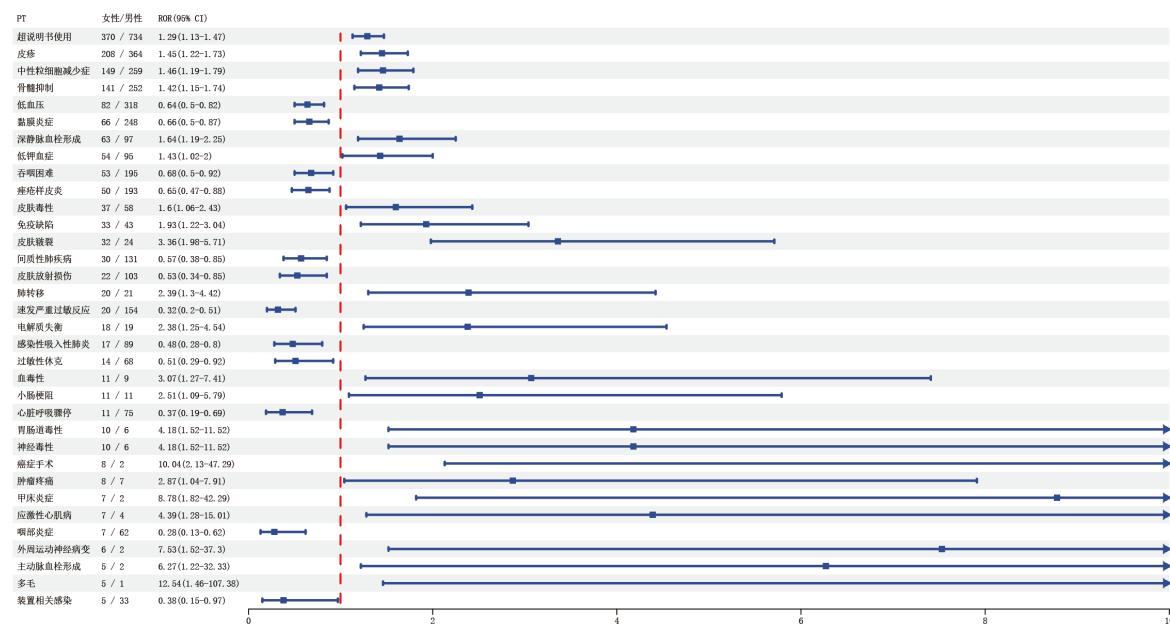


图4 西妥昔单抗的性别差异风险信号分析
Figure 4. Analysis of gender-differentiated risk signals in cetuximab

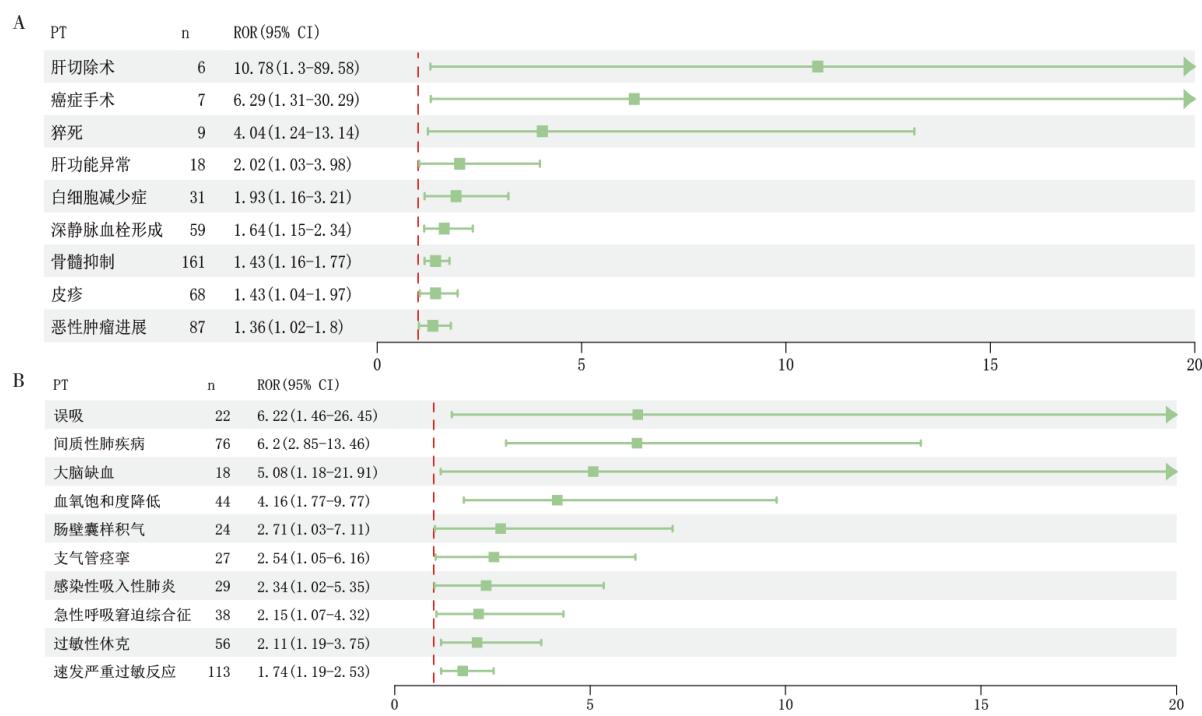


图5 年龄亚组森林图

Figure 5. Forest plot of subgroup analysis for age

注：A. 18~<60岁；B. ≥60岁。

2.4 TTO分析

共有 5 016 名患者完整记录 AEs 的发作时间（图 6）。结果显示，西妥昔单抗相关 AEs 的中位 TTO 为 15 d (10~20 d)，大多发生于西妥昔单抗给药后 1 个月内 (3 255 例，64.89%)。然而，即使在西妥昔单抗治疗 1 年后，患者仍存在发生不良反应的风险 (113 例，2.25%)。Weibull 分布检验结果显示，尺度参数 α 为 58.18，95%CI (55.01, 66.36)，形状参数 β 为 0.59，95%CI (0.58, 0.60)。由于 $\beta < 1$ ，提示西妥昔单抗相关 AEs 属于早期失效模型，即发生率随着时间的推移而降低。

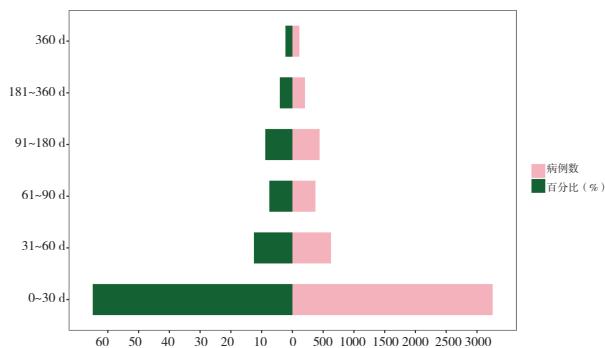


图6 AEs的发生时间

Figure 6. Occurrence time of AEs

3 讨论

通过 FAERS 数据库从最大样本中收集和评估真实世界数据，对西妥昔单抗相关 AEs 进行全面的数据挖掘和信号检测，不仅证实了既往已知的常见 AEs，也挖掘出一些潜在的、值得进一步关注的新风险。特别注意到，“超说明书使用” (1 152 例) 在所有显著 PT 中最为普遍，这强调了标准化药物使用的重要性以及持续监测患者对治疗反应的必要性。

皮肤和皮下组织疾病是西妥昔单抗治疗中最常见且重要的 AEs，以皮疹尤为突出。在头颈部鳞状细胞癌患者的临床研究中，研究者普遍观察到高比例的患者出现不同程度的皮肤 AEs，皮疹甚至超过 70%^[20]。其次，还表现为痤疮样皮炎^[21]，主要累及面部、颈部和躯干上部，并伴随不同程度的瘙痒和炎症反应，显著降低患者的生活质量^[22]。其发病机制源于表皮细胞中 EGFR 的广泛表达，包括角质形成细胞和毛囊皮脂腺细胞，调控细胞存活、增殖、分化和迁移等关键过程，西妥昔单抗抑制 EGFR，直接导致表皮细胞功能障碍，破坏表皮屏障，引发异常的细胞增殖和分化，最终表现为皮肤脂溢区域的痤疮样皮疹，还会激活炎症反应，诱导趋化因子 CC 配体 18 (C-C

motif chemokine ligand, CCL18)、CXC 基序趋化因子配体 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 1、CXCL9 和 CXCL1 等趋化因子的表达, 加剧皮肤炎症^[23]。除典型的痤疮样皮炎外, 个别患者报告了多毛症、甲床脱落、毛囊性皮疹和脂溢性皮炎等少见的皮肤反应, 尽管频率较低, 但提示西妥昔单抗引起的皮肤毒性谱比通常认为的更为广泛。

在呼吸系统、胸及纵隔疾病方面, 主要 AEs 包括肺栓塞、间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 和呼吸衰竭等严重呼吸系统问题。既往研究已报告西妥昔单抗治疗期间出现 ILD^[24], 严重者可导致呼吸衰竭, 甚至危及生命。药物诱导 ILD 的发生机制主要包括抗肿瘤药物对肺部上皮细胞的直接细胞毒性作用, 以及免疫细胞激活引发的自身免疫耐受破坏^[25]。此外, 免疫抑制、误吸以及某些药物的联合使用均可增加肺炎的风险。对于少见但严重的呼吸系统 AEs 如支气管阻塞、气管狭窄及急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 强调在有基础肺部疾病的患者中, 需谨慎评估西妥昔单抗治疗的风险与益处。

研究揭示了西妥昔单抗与血液及淋巴系统疾病的关联, 这一关联未在药物说明书中明确记载, 包含多个 PT 如中性粒细胞减少症和白细胞减少症, 反映了西妥昔单抗引发全身性血液毒性风险。既往转移性结直肠癌的临床试验已表明中性粒细胞减少症是常见不良反应^[26], 本研究结果提示了西妥昔单抗对血液淋巴系统潜在的影响。其潜在机制可能涉及西妥昔单抗对骨髓细胞的直接抑制作用, 尤其与化疗药物联用时, 这种效应会加剧骨髓抑制风险。肝素 (heparin, HB) 结合 EGF 样生长因子 (HB-EGF) 通过 EGFR 在调节基质干细胞的分化和造血成熟细胞的增殖中发挥关键作用, 西妥昔单抗可能通过抑制 HB-EGF 介导的造血干细胞分化和成熟中性粒细胞增殖, 导致中性粒细胞生成减少^[27]; 其次, 通过影响某些细胞因子的产生, 如粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), 间接抑制骨髓造血功能^[28]。研究还发现贫血、血小板减少症及弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 等潜在 AEs 比例

较高。尽管既往研究偶有报道^[29], 但并未作为主要风险进行强调, 尤其是 DIC, 作为一种严重的凝血功能障碍, 可能与药物诱导的炎症反应和内皮损伤有关^[30]。

西妥昔单抗对代谢和营养状态的影响从食欲减退、脱水到严重的电解质紊乱和营养不良等 AEs, 临床试验证实西妥昔单抗与这些代谢和营养相关的 AEs 存在关联^[31]。EGFR 亦高表达于胃肠道和肾脏, 西妥昔单抗可能破坏胃肠功能使得机体营养吸收障碍, 并干扰肾脏对电解质的重吸收, 加剧代谢紊乱^[32-33]。同时, 也需警惕一些相对少见的电解质紊乱如高钾血症和手足搐搦, 或提示潜在的肾功能不全、其他合并用药的影响以及补充电解质不当引起。

各类损伤、中毒及操作并发症亦需引起重视, 它涉及了与医疗干预相关的各种 AEs。放射性损伤是最显著的 AE, 西妥昔单抗常与其他治疗手段联合应用, 联合放疗可能增加放射性皮炎和黏膜炎的发生率^[34]。此外, 该药在输注过程中可发生超敏反应, 严重时可导致过敏性休克^[35]。同时, 本研究提示了一些与特定操作相关的并发症, 如气管造口功能不全和胃造瘘管部位并发症, 患者治疗期间的免疫功能受损、营养状况不良等因素会影响组织修复能力。这也提示了对于接受西妥昔单抗治疗且接受相关操作的患者, 应加强术前评估和术后管理, 注意预防感染, 并提供充分的营养支持。

对于高钾血症、弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、吞咽困难、肠梗阻这些新发现的 AEs 信号, 目前, 现有的临床前及临床研究数据均未提供确凿证据支持西妥昔单抗具有直接诱导其发生的作用, 其潜在机制或与已知不良反应存在关联, 需谨慎看待。高钾血症可能与西妥昔单抗抑制 EGFR 信号导致肾脏远曲小管镁重吸收减少引发低镁血症相关^[36], 低镁血症通过抑制钠钾 ATP 酶活性干扰钾离子转运, 联用顺铂等化疗药物肾毒性可能导致肾功能下降, 肾脏排钾能力降低, 此外, 药物致肿瘤细胞的凋亡、细胞内成分的释放、细胞内钾外移增加可导致血钾升高^[37]。DIC 与炎症因子风暴 (如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α) 激活凝血系统及感染风险增加有关^[38], EGFR 抑制可能进一步损伤血管内皮功能, 加剧纤溶失衡。西妥昔单抗能引发严重皮肤毒性反应

(如重度皮疹、脓疱疹)，局部炎症反应可激活凝血系统，而肿瘤本身也可能诱导凝血因子的释放^[39]，均可增加 DIC 的风险。一项食管腺癌的 2 期临床试验 (E2205) 因西妥昔单抗的显著肺毒性而终止—4 名患者死于 ARDS^[40]，具体机制仍不明了，EGFR 亦表达于肺泡上皮细胞，或与 EGFR 的抑制导致肺部细胞的损伤和修复抑制有关^[41]。此外，吞咽困难和肠梗阻的上报可能与放疗联合治疗时的放射性黏膜炎、放射性肠炎导致的消化道纤维化狭窄相关。这些新发的潜在信号提示未来仍需更多前瞻性研究确认，并加强多维度监测及个体化干预，并规避高风险联用药物。

男性在西妥昔单抗相关 AEs 报告中占比例明显高于女性。这与药物适应症一致，男性结直肠癌的患病率高于女性^[42]，并且随着年龄的增长而增加。年龄与性别对药物的生物利用度、代谢及清除速率具有显著影响^[43-44]，进而会影响药效及 AEs 的发生。亚组分析揭示了性别特异性 AEs 谱，然而既往研究未明确性别在西妥昔单抗相关 AEs 中的显著差异，这与临床试验样本量相较 FAERS 数据库有限而导致了未被发现的差异有关。西妥昔单抗的性别与年龄亚组差异可能源于生物学机制与临床特征的复杂交互作用。女性因雌激素作用更易发生免疫应答反应^[45]，性别差异可能与激素水平有关，这会影响相关 AEs 的发生率。年龄差异多源于生理功能的下降和合并症的影响，老年人常伴有慢性基础疾病，多药物治疗背景增加了药物相互作用的风险，进而影响药物 AEs 的发生^[46]。免疫系统的衰退使得老年人对药物的反应更加脆弱，感染风险增加。此外，遗传因素、生活方式也可能在其中发挥作用^[47-48]。目前，西妥昔单抗相关 AEs 的临床试验中尚未发现明确的性别和年龄差异，然而，针对 FAERS 数据库中提示的不良反应差异，未来的研究仍需进一步观察检验，以期为临床实践提供更为科学的指导。同时，临床实践需强化对不同性别和年龄患者的规定 AEs 的监测，以提升药物安全性和患者舒适度。

在临床实践中，应在患者接受治疗初期加强对常见不良反应的评估，并及时采取相应的对症处理方案，以降低不良反应的发生率和患者的不适感。例如，针对中性粒细胞减少症可考虑使用 G-CSF^[49]，及时干预以降低感染风险；贫血则可考虑补充铁剂、促红细胞生成素、输血^[50]，同

时加强感染预防与管理。其次，患者教育和自我管理对于改善治疗依从性和临床结果具有重要意义。合理的饮食指导是必要的，以应对脱水和食欲减退的风险。此外，个体化治疗方案的制定可基于患者的临床特征和生物标志物，结合患者的既往病史综合评估，以优化疗效并减少 AEs 的发生。同时，罕见不良反应亦不容忽视，注重多学科协作优势，尤其是在处理复杂病例时，各科专业人员的协作将有助于为患者提供全面的支持和管理。同时，利用 FAERS 数据库等大数据资源，实时监测与分析，及时识别新发不良反应信号，并根据最新的临床数据完善治疗方案。

本研究亦存在若干局限性。首先，作为一个自发报告系统，FAERS 可能存在数据缺失、报告偏差、数据质量不一的问题，导致某些 AEs 未被记录，从而可能低估其真实发生率。其次，该数据库仅提供相关性数据，无法确认 AEs 与药物之间的因果关系，且潜在的混杂因素（如合并用药和患者特征）可能未被充分记录，从而限制了报告关联的有效性。此外，FAERS 的上报国家及人群存在偏好，可能限制了研究结果的普遍性。因此，解读本研究结果时，需结合 FAERS 数据固有的局限性，同时参考患者具体情况、既往病史、合并用药及其他真实世界证据。

综上所述，本研究对 FAERS 数据库进行了全面、系统的药物警戒分析，识别了西妥昔单抗相关的多器官系统 AEs 信号。尽管本研究为西妥昔单抗的安全性提供了更为全面的证据，但仍需考虑 FAERS 数据库的固有局限性以及潜在的混杂因素和偏倚，因此对研究结果的解读也应保持谨慎。临床医生需仔细监测接受西妥昔单抗治疗的患者，并充分评估潜在的 AEs 风险。未来，更需要相应的前瞻性临床试验和流行病学研究对用药安全进行更准确地评估。

参考文献

- 1 Luo FR, Yang Z, Dong H, et al. Prediction of active drug plasma concentrations achieved in cancer patients by pharmacodynamic biomarkers identified from the geo human colon carcinoma xenograft model[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15): 5558-5565. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0368.
- 2 Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, et al. A structural perspective on the regulation of the EGF receptor[J]. Annu Rev Biochem, 2015, 84(1): 739-764. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034402.

- 3 Chen J, Zeng F, Forrester SJ, et al. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 1025–1069. DOI: [10.1152/physrev.00030.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2015).
- 4 High PC, Liang Z, Guernsey-Biddle C, et al. Cetuximab increases LGR5 expression and augments LGR5-targeting antibody-drug conjugate efficacy in patient-derived colorectal cancer models[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(10): 102363. DOI: [10.1016/j.xcrm.2025.102363](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102363).
- 5 Xue J, Ma Y, Zhao Y, et al. Izalontamab (SI-B001), a novel EGFRxHER3 bispecific antibody in patients with locally advanced or metastatic epithelial tumor: results from first-in-human phase I/ib study[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(21): 4438–4445. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-25-0206](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-0206).
- 6 Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 22. DOI: [10.1038/s41392-020-0116-z](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z).
- 7 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2040–2048. DOI: [10.1056/NEJMoa071834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834).
- 8 Bossi P, Alberti A, Bergamini C, et al. Immunotherapy followed by cetuximab in locally advanced/metastatic cutaneous squamous cell carcinomas: the I-TACKLE trial[J]. *Eur J Cancer*, 2025, 220(7): 115379. DOI: [10.1016/j.ejca.2025.115379](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115379).
- 9 Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 901–908. DOI: [10.1038/s41591-024-03443-3](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03443-3).
- 10 Liu WH, Hu HM, Li C, et al. Real-world study of adverse events associated with triptan use in migraine treatment based on the U.S. food and drug administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 206. DOI: [10.1186/s10194-024-01913-0](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01913-0).
- 11 郑靖萍, 张震波, 马麟, 等. 麦考酚钠合并用药的不良事件风险: 基于 FAERS 数据库分析 [J]. 药学前沿, 2025, 29(10): 1724–1730. [Zheng JP, Zhang ZP, Ma L, et al. Mycophenolate sodium in combination therapy: a signal detection analysis using the FAERS database[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2025, 29(10): 1724–1730.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202501005](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202501005).
- 12 Wen MT, Li JC, Lu BW, et al. Indications and adverse events of teriparatide: based on FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1): 1391356. DOI: [10.3389/fphar.2024.1391356](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1391356).
- 13 Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab347. DOI: [10.1093/bib/bbab347](https://doi.org/10.1093/bib/bbab347).
- 14 Xu M, Xu SG, Yi XL. A comparative analysis of drug-induced kidney injury adverse reactions between cyclosporine and tacrolimus based on the FAERS database[J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1): 35. DOI: [10.1186/s12865-025-00714-7](https://doi.org/10.1186/s12865-025-00714-7).
- 15 Cheng Y, Zhang MJ, Yao Y, et al. A real-world drug safety surveillance study from the FAERS database of hepatocellular carcinoma patients receiving durvalumab in combination with tremelimumab[J]. *Front Immunol*, 2025, 16(1): 1657398. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1657398](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1657398).
- 16 Zhang XS, Ren XL, Zhu TY, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for sunitinib[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1): 1407709. DOI: [10.3389/fphar.2024.1407709](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1407709).
- 17 Li Z, Guo CY, Liu XF, et al. Post-marketing safety evaluation of lurbinectedin: a pharmacovigilance analysis based on the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1): 1368763. DOI: [10.3389/fphar.2024.1368763](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368763).
- 18 Wang HF, Xu C, Xie WM, et al. Real-world pharmacovigilance and clinical risks of fluvoxamine: a disproportionality analysis based on FAERS data[J]. *J Affect Disord*, 2026, 395: 120713. DOI: [10.1016/j.jad.2025.120713](https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.120713).
- 19 Liu D, Mao W, Hu B, et al. A real-world pharmacovigilance study of polatuzumab vedotin based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1): 1405023. DOI: [10.3389/fphar.2024.1405023](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405023).
- 20 Chung CH, Li J, Steuer CE, et al. Phase II multi-institutional clinical trial result of concurrent cetuximab and nivolumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2329–2338. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3849](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3849).
- 21 Bonomo P, Loi M, Desideri I, et al. Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120(12): 98–110. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.10.011).
- 22 Rutkowski D, Scholey R, Davies J, et al. Epidermal growth factor receptor/mitogen-activated kinase inhibitor treatment induces a distinct inflammatory hair follicle response that includes collapse of immune privilege[J]. *Br J Dermatol*, 2024, 191(5): 791–804. DOI: [10.1093/bjd/ljae243](https://doi.org/10.1093/bjd/ljae243).
- 23 Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(9): 1425–1433. DOI: [10.1093/annonc/mdi279](https://doi.org/10.1093/annonc/mdi279).
- 24 Satoh T, Gemma A, Kudoh S, et al. Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(11): 1032–1039. DOI: [10.1093/jjco/hyu128](https://doi.org/10.1093/jjco/hyu128).
- 25 Matsuo M, Yasumatsu R, Masuda M, et al. Drug-induced interstitial lung disease in recurrent and/or metastatic head and neck cancer patients treated with cetuximab and/or nivolumab[J]. *Oral Oncol*, 2021, 113(2): 105129. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2020.105129](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105129).
- 26 Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 101(14): 263–272. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.024).
- 27 Funakoshi T, Suzuki M, Tamura K. Infectious complications in cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab

- and panitumumab: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(10): 1221–1229. DOI: [10.1016/j.ctrv.2014.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.09.002).
- 28 Guiyay J, Aupérin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014–01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 463–475. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30755-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5).
- 29 Neyns B, Sadones J, Joosens E, et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9): 1596–1603. DOI: [10.1093/annonc/mdp032](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp032).
- 30 Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(5): 803–818. DOI: [10.1111/bjh.17172](https://doi.org/10.1111/bjh.17172).
- 31 Burtress B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915–1928. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
- 32 Cao SR, Pan Y, Terker AS, et al. Epidermal growth factor receptor activation is essential for kidney fibrosis development[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7357. DOI: [10.1038/s41467-023-43226-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43226-x).
- 33 Ji PF, Chen TT, Li C, et al. Comprehensive review of signaling pathways and therapeutic targets in gastrointestinal cancers[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 206(2): 104586. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2024.104586](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104586).
- 34 Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 2940–2950. DOI: [10.1200/JCO.2013.53.5633](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633).
- 35 Lungulescu CV, Ungureanu BS, Turcu-Stiolica A, et al. The role of IgE specific for galactose- α -1,3-galactose in predicting cetuximab induced hypersensitivity reaction: a systematic review and a diagnostic meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21355. DOI: [10.1038/s41598-020-78497-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-78497-7).
- 36 Wang QL, Qi YX, Zhang D, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials[J]. *Tumour Biol*, 2014, 36(5): 3471–3482. DOI: [10.1007/s13277-014-2983-9](https://doi.org/10.1007/s13277-014-2983-9).
- 37 Howard SC, Avagyan A, Workneh B, et al. Tumour lysis syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 58. DOI: [10.1038/s41572-024-00542-w](https://doi.org/10.1038/s41572-024-00542-w).
- 38 Gong F, Zheng X, Zhao S, et al. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy[J]. *MedComm*, 2025, 6(2): e70058. DOI: [10.1002/mco2.70058](https://doi.org/10.1002/mco2.70058).
- 39 Wada H, Matsumoto T, Aota T, et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH: comment[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(6): 1314–1315. DOI: [10.1111/jth.13297](https://doi.org/10.1111/jth.13297).
- 40 Gibson MK, Catalano P, Kleinberg LR, et al. Phase II study of preoperative chemoradiotherapy with oxaliplatin, infusional 5-fluorouracil, and cetuximab followed by postoperative docetaxel and cetuximab in patients with adenocarcinoma of the esophagus: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2205)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(1): e53–e59. DOI: [10.1634/theoncologist.2018-0750](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0750).
- 41 Isono T, Hirayama S, Domon H, et al. Degradation of EGFR on lung epithelial cells by neutrophil elastase contributes to the aggravation of pneumococcal pneumonia[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(6): 104760. DOI: [10.1016/j.jbc.2023.104760](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104760).
- 42 Baraibar I, Ros J, Saoudi N, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(2): 101204. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.101204](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101204).
- 43 Özdemir BC. Removing barriers to address sex differences in anticancer drug toxicity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(3): 161–162. DOI: [10.1038/s41568-023-00651-w](https://doi.org/10.1038/s41568-023-00651-w).
- 44 Ngcobo NN. Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: a review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64(3): 335–367. DOI: [10.1007/s40262-024-01466-0](https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0).
- 45 Bird MD, Karavitis J, Kovacs EJ. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury[J]. *Cellular Immunol*, 2008, 252(1–2): 57–67. DOI: [10.1016/j.cellimm.2007.09.007](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.007).
- 46 Alhumaidi RM, Bamagous GA, Alsanosi SM, et al. Risk of polypharmacy and its outcome in terms of drug interaction in an elderly population: a retrospective cross-sectional study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(12): 3960. DOI: [10.3390/jcm12123960](https://doi.org/10.3390/jcm12123960).
- 47 Karnes JH, Miller MA, White KD, et al. Applications of immunopharmacogenomics: predicting, preventing, and understanding immune-mediated adverse drug reactions[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59(1): 463–486. DOI: [10.1146/annurev-pharmtox-010818-021818](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021818).
- 48 刘艳, 刘玉芹. 关注老年人药物不良反应[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(1): 51–54. [Liu Y, Liu YQ. Concerned about adverse drug reactions of the elderly[J]. Journal of Jilin Medical University, 2019, 40(1): 51–54.] DOI: [10.13845/j.enki.issn1673-2995.2019.01.024](https://doi.org/10.13845/j.enki.issn1673-2995.2019.01.024).
- 49 Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: a review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109(8): 102427. DOI: [10.1016/j.ctrv.2022.102427](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102427).
- 50 Adams A, Scheckel B, Habsaoui A, et al. Intravenous iron versus oral iron versus no iron with or without erythropoiesis - stimulating agents (ESA) for cancer patients with anaemia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022(6): CD012633. DOI: [10.1002/14651858.CD012633.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012633.pub2).

收稿日期: 2025 年 11 月 26 日 修回日期: 2025 年 12 月 16 日

本文编辑: 马琳璐 李阳