

# 基于FAERS数据库的乳腺癌抗体偶联药物风险信号挖掘与分析



谢雨璇<sup>1</sup>, 王慧如<sup>1</sup>, 赖泳<sup>1</sup>, 李霞<sup>2</sup>, 刘全义<sup>2</sup>, 杨逸鑫<sup>2</sup>, 古云<sup>2</sup>

1. 大理大学药学院 (云南大理 671003)
2. 大理大学第一附属医院药剂科 (云南大理 671000)

**【摘要】目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 分析恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗及戈沙妥珠单抗 3 种乳腺癌抗体药物偶联物 (ADC) 上市后药品不良事件 (ADE) 风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度 FAERS 数据库, 提取 3 种 ADC 的首要怀疑药物报告, 采用报告比值比和比例报告比进行信号挖掘, 筛选信号并分析主要系统器官 (SOC) 分布及严重结局。**结果** 共纳入 7 620 例 ADC 药物相关 ADE 报告, 其中恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗和戈沙妥珠单抗分别为 2 786、3 705、1 129 例; “死亡”结局比例分别为 15.83%、22.29% 和 18.42%。3 种药物分别在肝胆、呼吸、胃肠系统显示出显著风险信号, 部分信号如肝包膜下血肿、耶氏肺孢子虫感染、坏死性结肠炎等未在说明书中明确提示, 获得新的 ADE 信号涉及 14 个 SOC, 共 40 个首选术语。**结论** 3 种 ADC 药物在乳腺癌人群中存在多系统 ADE 信号, 部分风险提示尚不充分。临床需加强对 ADC 相关严重 ADE 的识别与监测, 特别是在免疫功能低下、接受多线治疗或合并基础疾病患者中。本研究可为优化 ADC 药物的临床管理策略提供真实世界依据。

**【关键词】** 抗体药物偶联物; 乳腺癌; FAERS 数据库; 药物警戒; 不良事件; 恩美曲妥珠单抗; 德曲妥珠单抗; 戈沙妥珠单抗

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标识码】** A

## Signal detection and analysis of antibody-drug conjugates for breast cancer based on the FAERS database

XIE Yuxuan<sup>1</sup>, WANG Huiru<sup>1</sup>, LAI Yong<sup>1</sup>, LI Xia<sup>2</sup>, LIU Quanyi<sup>2</sup>, YANG Yixin<sup>2</sup>, GU Yun<sup>2</sup>

1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671003, Yunnan Province, China

2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Corresponding author: GU Yun, Email: 13529653088@163.com

**【Abstract】Objective** Using the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database to analyze post-marketing adverse drug event (ADE) risk signals of three antibody-drug conjugates (ADCs)—trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, and sacituzumab govitecan—for breast cancer, and to provide references for safe clinical medication. **Methods** Reports were retrieved from the FAERS database from Q1 2004 to Q1 2025, extracting primary suspected drug reports for three ADC drugs. Signal detection

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512045

通信作者: 古云, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: 13529653088@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

was performed using report odds ratio and the proportion of reports ratio. Signals were screened, and the distribution of system organ classes (SOCs) and severe outcomes were analyzed. **Results** A total of 7,620 ADE reports were included, 2,786 for trastuzumab emtansine, 3,705 for trastuzumab deruxtecan, and 1,129 for sacituzumab govitecan. The proportions of death outcomes were 15.83%, 22.29%, and 18.42%, respectively. Three drugs exhibited significant risk signals in the hepatobiliary, respiratory, and gastrointestinal systems, respectively. Certain signals—such as subcapsular hepatic hematoma, Pneumocystis jirovecii pneumonia, and necrotizing colitis—were not explicitly highlighted in the product labeling. A total of 14 SOCs and 40 preferred terms were identified as new ADE signals. **Conclusion** Three ADCs exhibit multisystem ADE signals in breast cancer populations, with some risk indicators remaining insufficiently characterize. Clinicians should enhance recognition and monitoring of severe ADEs associated with ADC drugs, particularly in immunocompromised patients, those receiving multiple lines of therapy, or individuals with comorbidities. This study provides real-world evidence to optimize clinical management strategies for ADC drugs.

**【Keywords】** Antibody-drug conjugates; Breast cancer; FAERS database; Pharmacovigilance; Adverse events; Trastuzumab emtansine ; Trastuzumab deruxtecan; Sacituzumab govitecan

乳腺癌是全球女性中发病率最高的恶性肿瘤之一，仅次于肺癌。根据 2022 年全球癌症统计报告，新发乳腺癌病例约 230 万例，相关死亡超过 66.5 万人，占全球癌症死亡的 6.9%，对公共健康构成严重威胁<sup>[1]</sup>。近年来，抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates, ADCs）作为新一代靶向治疗药物，在乳腺癌治疗中展现出良好前景。ADC 可通过将单克隆抗体与强效细胞毒药物以连接子连接，精准定位肿瘤部位，实现局部高浓度递送、减少对正常组织的毒性损伤，显著改善某些亚型乳腺癌 [ 如人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性、HER2 低表达等 ] 的治疗效果<sup>[2]</sup>。III 期临床试验 EMILIA（NCT00829166）中，恩美曲妥珠单抗与拉帕替尼联合卡培他滨相比，HER2 阳性乳腺癌患者的中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）和中位总生存期（overall survival, OS）均显著延长，成为首个取代拉帕替尼 + 卡培他滨方案二线治疗 HER2 阳性乳腺癌 ADC 类药物<sup>[3]</sup>。在 DESTINY-Breast04 研究中，德曲妥珠单抗也展现出对 HER2 低表达乳腺癌的显著疗效，成为首个获批用于该亚型患者的 ADC<sup>[4]</sup>。另外靶向 Trop-2 的 ADC 戈沙妥珠单抗也已在三阴性乳腺癌（triple-negative advanced breast cancer, TNBC）及激素受体阳性/HER2 阴性乳腺癌患者中展现出良好的临床获益<sup>[5]</sup>。

随着 ADC 类药物在临床的广泛使用，其相关不良反应逐渐受到关注，如间质性肺病、骨髓抑制、消化道毒性等。部分药品不良事件（adverse drug event, ADE）虽在上市前已被识别，但在真实世界使用中仍可能存在低估、延迟报告或新发风险。ADE 信号的监测与识别是保障药物安全性的重要手段。美国食品药品监督管理局的不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）作为全球最大的自发报告数据库之一，为评估药物在真实世界中的安全性提供了数据基础。本研究基于 FAERS 数据库，对 3 种常用乳腺癌 ADC 药物进行 ADE 信号挖掘，旨在识别潜在安全风险，为临床用药和药物监管提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

收集 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度的数据（<https://www.fda.gov/industry/data-standards>），每个季度的数据文件包含人口统计学信息、药物信息、用药适应证、不良反应事件及患者结局等内容。

### 1.2 数据清洗与提取

FAERS 数据库及本研究涉及的 ADE 名称均根据《监管活动医学词典》（*Medical dictionary for regulatory activities*, MedDRA）中的首选术语（preferred term, PT）进行编码，并以 MedDRA 23.0 中系统器官分类（system organ class, SOC）

为标准，对其进行分类。研究纳入以恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗为首要怀疑（primary suspect drug, PS）药物的报告，并使用 Microsoft Excel 软件进行数据处理。为减少“适应证偏倚”的影响，本研究将与恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗适应证不相关的 PT 从分析中删除。根据官方提供的 Deleted 文件删除错误事件，同时剔除疗效/疾病状态、适应证/诊断、用药差错/产品质量、给药过程/器械相关及检查结果描述等条目。仅保留 PS 药物为抗体偶联药物的 ADE 报告。

### 1.3 信号挖掘与分析

本研究采用报告比值比（reporting odds ratio, ROR）和比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）法<sup>[6-7]</sup>进行信号挖掘，具体见表 1。若满足以下条件之一，则判定为潜在 ADE 信号：①报告数量≥3；②ROR 的 95% 置信区间（confidence interval, CI）下限大于 1；③PRR≥2；④ $\chi^2 \geq 4$ 。ROR 和 PRR 数值越高，提示药物与 ADE 的潜在关联性越强。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共检索到 7 620 例与乳腺癌 ADC 相关的 ADE 报告。女性患者为主要人群，年龄多集中在 18~85 岁之间。患者 ADE 结局方面，德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗以导致重要医疗事件为主（表 2）。在呈报国家的分布上，3 种 ADC 药物均以美国为主。各国上报数量分布图见图 1。

表 1 ROR与PRR公式

Table 1. Formulas for the ROR and PRR methods

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a \geq 3$ 95%CI 下限 > 1
PRR	$PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$ PRR ≥ 2 $\chi^2 \geq 4$

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。

表 2 ADE 报告的基本人群信息 [n (%) ]

Table 2. Baseline demographic characteristics of ADE reports [n(%)]

项目	乳腺癌ADC		
	德曲妥珠单抗 (n=3 705)	恩美曲妥珠单抗 (n=2 786)	戈沙妥珠单抗 (n=1 129)
性别			
男性	42 (1.13)	36 (1.29)	7 (0.62)
女性	3 256 (87.88)	2 594 (93.11)	1 088 (96.37)
未知	407 (10.99)	156 (5.60)	34 (3.01)
年龄 (岁)			
<18	104 (2.81)	70 (2.51)	11 (0.97)
18~64	921 (24.86)	1 197 (42.96)	503 (44.55)
65~85	502 (13.55)	364 (13.07)	168 (14.88)
>85	14 (0.38)	13 (0.47)	1 (0.09)
未知	2 164 (58.41)	1 142 (40.99)	446 (39.50)
结局			
死亡	826 (22.29)	441 (15.83)	208 (18.42)
危及生命	62 (1.67)	77 (2.76)	26 (2.30)
住院时间延长	648 (17.49)	502 (18.02)	222 (19.66)
致残	19 (0.51)	31 (1.11)	16 (1.42)
重要医疗事件	1 026 (27.69)	1 169 (41.96)	547 (48.45)
未知	1 124 (30.34)	566 (20.32)	110 (9.74)

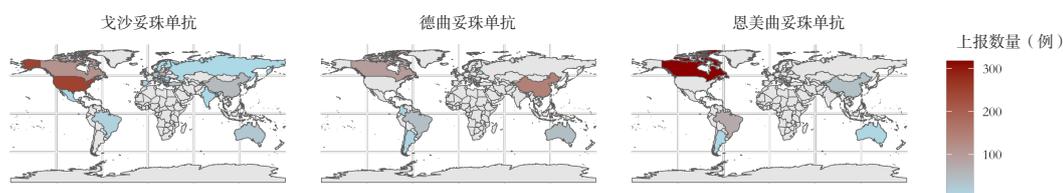


图 1 各国上报数量分布图

Figure 1. Geographic distribution of reports by country

## 2.2 恩美曲妥珠单抗ADE信号

共识别出与恩美曲妥珠单抗相关且满足标准的125个ADE信号，前20位高信号强度的事件主要涉及肝胆系统疾病（6个）、胃肠系统疾病（2个）、眼器官疾病（2个）、皮肤及皮下组织疾病（2个）、肿瘤类疾病（2个）、神经系统疾病（2个）等SOC。其中，肝包膜下血肿、蜘蛛痣、角膜沉积物、结节再生性过度增生等信号较强，提示其与药物之间可能存在较强关联。具体见表3。

## 2.3 德曲妥珠单抗ADE信号

共收集到70个满足标准的恩美曲妥珠单抗ADE信号，信号强度排前20的ADE涉及SOC包括：呼吸系统、胸及纵膈疾病（6个），感染及侵袭类疾病（5个），代谢及营养类疾病（2个），各类损伤、中毒及操作并发症（2个），胃肠系统疾病（2个），社会环境（1个）、眼器官疾

病（1个），各类检查（1个）。间质性肺病为报告频次最高的ADE（460例），此外，还识别出机会性感染、眼毒性、细胞死亡、放射性坏死等高强度信号。具体见表4。

## 2.4 戈沙妥珠单抗ADE信号

共收集到45个满足标准的戈沙妥珠单抗ADE信号，信号强度前20的事件主要涵盖胃肠系统疾病（6个）、神经系统疾病（3个）、感染类疾病（2个）、检查异常（2个）、全身性反应及免疫系统疾病（2个）等。其中胆碱能综合征、坏死性结肠炎、重现样精神状态改变等为显著信号。具体见表5。

## 2.5 新ADE风险信号

研究识别出的ADE信号与各药物说明书已明确提及或相关的不良反应对比，获得新的ADE信号涉及14个SOC，共40个PT。具体见表6。

表3 恩美曲妥珠单抗排名前20的ADE信号

Table 3. Top 20 ADE signals for trastuzumab emtansine

序号	PT	SOC	报告数（个）	ROR（95%CI下限）	PRR（ $\chi^2$ ）
1	肝包膜下血肿	肝胆系统疾病	3	324.03（33.70）	323.92（241.44）
2	蜘蛛痣	皮肤及皮下组织类疾病	12	216.24（81.14）	215.95（855.82）
3	角膜沉积物	眼器官疾病	4	216.05（39.57）	215.95（285.27）
4	局灶性结节性增生	良性、恶性及性质不明的肿瘤	6	64.83（23.56）	64.78（235.50）
5	充血性肝病	肝胆系统疾病	3	54.00（13.50）	53.99（104.01）
6	结节再生性过度增生	肝胆系统疾病	24	50.95（31.35）	50.81（796.98）
7	肝肺综合征	呼吸系统、胸及纵膈疾病	6	38.13（15.03）	38.11（160.25）
8	颅内肿瘤出血	各类神经系统疾病	5	36.01（13.09）	35.99（127.57）
9	肝细胞癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤	3	36.00（9.75）	35.99（76.54）
10	血管破裂	血管与淋巴管类疾病	4	33.24（10.84）	33.22（95.60）
11	中枢神经系统坏死	各类神经系统疾病	3	32.40（8.92）	32.39（70.21）
12	远视	眼器官疾病	3	27.00（7.62）	26.99（60.07）
13	门静脉高压症	肝胆系统疾病	32	25.13（17.09）	25.04（599.57）
14	胃静脉曲张	胃肠系统疾病	3	24.93（7.10）	24.92（55.96）
15	血清铁蛋白降低	各类检查	3	24.93（7.10）	24.92（55.96）
16	非硬化性门脉高血压	肝胆系统疾病	5	20.78（7.98）	20.76（78.89）
17	毛细血管扩张症	皮肤及皮下组织类疾病	8	19.65（9.25）	19.63（119.70）
18	食管静脉曲张	胃肠系统疾病	12	19.36（10.47）	19.34（177.00）
19	脾肿大	血液及淋巴系统疾病	18	19.28（11.67）	19.24（264.25）
20	静脉闭塞性肝病	肝胆系统疾病	6	18.52（7.79）	18.51（84.84）

表4 德曲妥珠单抗排名前20的ADE信号

Table 4. Top 20 ADE signals for trastuzumab deruxtecan

序号	PT	SOC	报告数（个）	ROR（95%CI下限）	PRR（ $\chi^2$ ）
1	机会感染	感染及侵袭类疾病	3	167.37（17.41）	167.32（124.00）
2	眼毒性	眼器官疾病	7	55.81（19.57）	55.77（188.28）
3	冠状病毒肺炎	感染及侵袭类疾病	4	44.64（11.98）	44.62（94.76）
4	体液失调	代谢及营养类疾病	3	33.47（8.00）	33.46（59.05）
5	间质性肺疾病	呼吸系统、胸及纵膈疾病	460	19.02（17.08）	18.21（5658.23）
6	生活质量下降	各类检查	17	12.50（7.38）	12.48（146.67）

续表4

序号	PT	SOC	报告数 (个)	ROR (95%CI下限)	PRR ( $\chi^2$ )
7	细胞死亡	代谢及营养类疾病	21	12.35 (7.70)	12.33 (179.07)
8	耶氏肺孢子虫感染	感染及侵染类疾病	6	11.96 (4.95)	11.95 (49.59)
9	喷射样呕吐	胃肠系统疾病	3	11.95 (3.44)	11.95 (24.79)
10	放射性坏死	各类损伤、中毒及操作并发症	12	11.55 (6.20)	11.54 (95.72)
11	耶氏肺孢子虫肺炎	感染及侵染类疾病	48	11.34 (8.30)	11.30 (374.78)
12	细菌性肺炎	感染及侵染类疾病	12	10.15 (5.49)	10.14 (83.67)
13	化学性肺炎	各类损伤、中毒及操作并发症	4	10.14 (3.50)	10.14 (27.89)
14	纵膈积气	呼吸系统、胸及纵膈疾病	3	9.85 (2.88)	9.84 (20.26)
15	肺毒性	呼吸系统、胸及纵膈疾病	32	9.27 (6.38)	9.25 (201.99)
16	肺浸润	呼吸系统、胸及纵膈疾病	12	8.59 (4.68)	8.58 (69.66)
17	胃肠道毒性	胃肠系统疾病	21	8.50 (5.37)	8.49 (120.42)
18	肺实变影	呼吸系统、胸及纵膈疾病	18	8.24 (5.02)	8.23 (99.64)
19	驾驶能力受损	社会环境	3	7.61 (2.28)	7.61 (15.15)
20	肺部炎症	呼吸系统、胸及纵膈疾病	158	7.56 (6.40)	7.46 (781.61)

表5 戈沙妥珠单抗信号排名前20的ADE信号

Table 5. Top 20 ADE signals for sacituzumab govitecan

序号	PT	SOC	报告数 (个)	ROR (95%CI下限)	PRR ( $\chi^2$ )
1	胆碱能综合征	各类神经系统疾病	6	254.57 (51.36)	254.15 (378.24)
2	坏死性结肠炎	胃肠系统疾病	3	84.79 (17.11)	84.72 (124.09)
3	重现	精神病类	3	63.59 (14.23)	63.54 (105.52)
4	中性粒细胞减少性结肠炎	胃肠系统疾病	16	29.59 (16.74)	29.47 (326.52)
5	麻痹性肠梗阻	胃肠系统疾病	3	25.43 (7.00)	25.41 (54.13)
6	镇静	各类神经系统疾病	3	19.57 (5.57)	19.55 (42.90)
7	苔舌	胃肠系统疾病	3	18.17 (5.22)	18.15 (40.05)
8	疾病进展	全身性疾病及给药部位反应	382	15.33 (13.68)	13.83 (3942.83)
9	体重波动	代谢及营养类疾病	45	12.48 (9.11)	12.34 (409.69)
10	活动减少	全身性疾病及给药部位反应	3	11.56 (3.46)	11.55 (25.45)
11	输液相关超敏反应	免疫系统疾病	3	11.56 (3.46)	11.55 (25.45)
12	全身性强直阵挛性癫痫发作	各类神经系统疾病	3	11.06 (3.32)	11.05 (24.26)
13	发热性骨髓再生障碍	血液及淋巴系统疾病	14	10.63 (6.09)	10.59 (108.11)
14	一般身体状况异常	各类检查	9	10.19 (5.10)	10.17 (66.43)
15	感染性休克	感染及侵染类疾病	18	8.19 (5.04)	8.15 (103.13)
16	小肠结肠炎	胃肠系统疾病	6	8.08 (3.49)	8.07 (33.93)
17	中性粒细胞计数异常	各类检查	8	7.46 (3.62)	7.45 (41.06)
18	菌血症	感染及侵染类疾病	3	6.20 (1.92)	6.20 (12.19)
19	毛发生长异常	皮肤及皮下组织类疾病	4	6.06 (2.20)	6.05 (15.74)
20	肠炎	胃肠系统疾病	3	6.06 (1.88)	6.05 (11.81)

表6 乳腺癌抗体偶联药物新ADE风险信号

Table 6. Novel ADE risk signals associated breast cancer ADC

SOC	PT	报告数 (个)	ROR (95%CI下限)	PRR ( $\chi^2$ )
恩美曲妥珠单抗				
肝胆系统疾病	肝包膜下血肿	3	324.03 (33.70)	323.92 (241.44)
肝胆系统疾病	充血性肝病	3	54.00 (13.50)	53.99 (104.01)
肝胆系统疾病	静脉闭塞性肝病	6	18.52 (7.79)	18.51 (84.84)
胃肠系统疾病	食管静脉曲张	12	19.36 (10.47)	19.34 (177.00)
胃肠系统疾病	胃静脉曲张	3	24.93 (7.10)	24.92 (55.96)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	肝肺综合征	6	38.13 (15.03)	38.11 (160.25)
皮肤及皮下组织类疾病	蜘蛛痣	12	216.24 (81.14)	215.95 (855.82)
血液及淋巴系统疾病	脾肿大	18	19.28 (11.67)	19.24 (264.25)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	局灶性结节性增生	6	64.83 (23.56)	64.78 (235.50)

续表6

SOC	PT	报告数 (个)	ROR (95%CI下限)	PRR ( $\chi^2$ )
良性、恶性及性质不明的肿瘤	肝细胞癌	3	36.00 (9.75)	35.99 (76.54)
各类神经系统疾病	颅内肿瘤出血	5	36.01 (13.09)	35.99 (127.57)
各类神经系统疾病	中枢神经系统坏死	3	32.40 (8.92)	32.39 (70.21)
眼器官疾病	远视	3	27.00 (7.62)	26.99 (60.07)
各类检查	血清铁蛋白降低	3	24.93 (7.10)	24.92 (55.96)
德曲妥珠单抗				
感染及侵袭类疾病	机会感染	3	167.37 (17.41)	167.32 (124.00)
感染及侵袭类疾病	耶氏肺孢子虫肺炎	48	11.34 (8.30)	11.30 (374.78)
感染及侵袭类疾病	细菌性肺炎	12	10.15 (5.49)	10.14 (83.67)
感染及侵袭类疾病	冠状病毒肺炎	4	44.64 (11.98)	44.62 (94.76)
感染及侵袭类疾病	耶氏肺孢子虫感染	6	11.96 (4.95)	11.95 (49.59)
各类损伤、中毒及操作并发症	放射性坏死	12	11.55 (6.20)	11.54 (95.72)
各类损伤、中毒及操作并发症	化学性肺炎	4	10.14 (3.50)	10.14 (27.89)
代谢及营养类疾病	细胞死亡	21	12.35 (7.70)	12.33 (179.07)
各类检查	生活质量下降	17	12.50 (7.38)	12.48 (146.67)
社会环境	驾驶能力受损	3	7.61 (2.28)	7.61 (15.15)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	纵隔积气	3	9.85 (2.88)	9.84 (20.26)
戈沙妥珠单抗				
代谢及营养类疾病	体重波动	45	12.48 (9.11)	12.34 (409.69)
感染及侵袭类疾病	感染性休克	18	8.19 (5.04)	8.15 (103.13)
感染及侵袭类疾病	菌血症	3	6.20 (1.92)	6.20 (12.19)
胃肠系统疾病	坏死性结肠炎	3	84.79 (17.11)	84.72 (124.09)
胃肠系统疾病	中性粒细胞减少性结肠炎	16	29.59 (16.74)	29.47 (326.52)
胃肠系统疾病	麻痹性肠梗阻	3	25.43 (7.00)	25.41 (54.13)
胃肠系统疾病	苔舌	3	18.17 (5.22)	18.15 (40.05)
胃肠系统疾病	小肠结肠炎	6	8.08 (3.49)	8.07 (33.93)
胃肠系统疾病	肠炎	3	6.06 (1.88)	6.05 (11.81)
各类神经系统疾病	胆碱能综合征	6	254.57 (51.36)	254.15 (378.24)
各类神经系统疾病	镇静	3	19.57 (5.57)	19.55 (42.90)
精神病类	重现	3	63.59 (14.23)	63.54 (105.52)
血液及淋巴系统疾病	发热性骨髓再生障碍	14	10.63 (6.09)	10.59 (108.11)
皮肤及皮下组织类疾病	毛发生长异常	4	6.06 (2.20)	6.05 (15.74)
各类检查	一般身体状况异常	9	10.19 (5.10)	10.17 (66.43)

### 3 讨论

ADC 作为一种全新的靶向治疗手段,其载荷成分、靶点特性及肿瘤病理等均与 ADE 的发生密切相关<sup>[8-9]</sup>。研究表明,ADC 三级以上 ADE 的发生率达 46.1%,治疗相关的死亡率为 1.3%<sup>[10]</sup>。临床试验可能无法完全反映药物在实际临床中的 ADE 情况,尤其在适应症和更广泛人群中的真实风险更值得关注。

本研究纳入的报告主要集中在 18~64.9 岁患者,与该年龄段乳腺癌发病率和 ADC 治疗比例较高相符<sup>[11]</sup>。在严重结局方面,3 种 ADC 相关 ADE 报告中,恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗和戈沙妥珠单抗的“死亡”结局比例分别为 15.83%、

22.29% 和 18.42%;“危及生命”结局比例分别为 2.76%、1.67% 和 2.30%。需注意该比例是相对于所有报告事件而言,不能与临床试验中以事件发生率为基础的数据直接比较,两者统计基准和研究人群不一致。此外,3 种药物在“住院时间延长”和“致残”等严重不良结局中占有一定比例,其中“住院时间延长”分别为 18.02%、17.49% 和 19.66%，“致残”分别为 1.11%、0.51% 和 1.42%，而“重要医疗事件”占比也较高（41.96%、27.69% 和 48.45%）。尽管 FAERS 数据报告不能代表实际发生率,但该结果提示,在临床实践中,3 种 ADC 均可能引发说明书未充分警示的严重 ADE。

恩美曲妥珠单抗在上报的乳腺癌患者中主要表现为肝胆系统相关的 ADE,除说明书已列明的

门脉高压、肝毒性等外，FAERS 中还提示肝包膜下血肿、静脉闭塞性肝病、充血性肝病等信号。既往研究表明，其肝毒性可能由 HER-2 依赖性路径及细胞骨架相关蛋白依赖性路径介导<sup>[12]</sup>。Meta 分析显示，恩美曲妥珠单抗的治疗与天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高的风险增加有关<sup>[13]</sup>。本研究结果进一步支持了在恩美曲妥珠单抗初始及每次给药前监测肝功能和相关实验室指标的必要性，特别是在伴有肝功能异常或肝转移的患者中。

本研究在恩美曲妥珠单抗相关报告中识别到以肝窦/门脉血管损伤及非肝硬化性门脉高压（non-cirrhotic portal hypertension, NCPH）为特征的新风险信号组合，包括门静脉高压、结节再生性过度增生（nodular regenerative hyperplasia, NRH）以及食管/胃静脉曲张等。既往病例及病理证据提示，恩美曲妥珠单抗可能通过肝窦内皮损伤诱发肝窦阻塞综合征/静脉闭塞性肝病（sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease, SOS/VOD），并可进一步进展为 NRH，进而导致 NCPH 及其相关并发症<sup>[14-15]</sup>。此外，药品说明书也对 NRH/NCPH 风险作出明确警示，提示临床应结合肝功能、血小板计数/凝血功能及影像学线索尽早识别高风险患者并加强监测。此外，恩美曲妥珠单抗在皮肤及皮下组织、眼器官及血液系统等 SOC 中也呈现一定信号强度，如蜘蛛痣和毛细血管扩张症，可能是肝功能异常及门脉高压的间接表现。蜘蛛痣、角膜沉积物等虽报告数不多，但应引起临床监测警觉<sup>[16-17]</sup>。

德曲妥珠单抗在 FAERS 数据库中显示出多系统 ADE 信号，其中以间质性肺疾病相关的呼吸系统 ADE 最为突出。既往系统评价表明，德曲妥珠单抗相关间质性肺疾病在晚期实体肿瘤患者中的总体发生率可达 12.4%<sup>[18]</sup>，说明书明确提示其肺毒性风险。本研究进一步发现，除间质性肺疾病外，德曲妥珠单抗还与肺炎、肺毒性、实变影等多种肺部异常密切相关。Wei 等<sup>[19]</sup> 研究指出，德曲妥珠单抗可通过 Fc $\gamma$  受体介导的非靶向吞噬作用激活肺泡巨噬细胞，引发肺部免疫微环境的炎症反应，进而产生肺毒性。考虑到乳腺癌患者通常具有更长的 PFS，其德曲妥珠单抗暴露时间亦相对延长，这可能进一步增加肺毒性累积风险<sup>[20]</sup>。已有研究证实，间质性肺疾病和药物相关肺炎如未能早期识别与干预，可能导

致严重甚至致命后果。因此，临床应强化间质性肺疾病的早期识别与分级处置流程，并在出现呼吸症状或影像学异常时尽早干预，以降低重症与致死风险<sup>[21]</sup>。

除肺毒性外，本研究观察到德曲妥珠单抗相关感染性信号增加，包括耶氏肺孢子虫肺炎、细菌性肺炎等。该结果更可能反映骨髓抑制、既往多线治疗导致的免疫累积损伤，以及间质性肺疾病处理过程中糖皮质激素应用等多因素叠加下的机会性感染风险<sup>[22-23]</sup>，而非简单归因于直接免疫抑制。尤其是耶氏肺孢子虫肺炎在临床与影像学上可与药物性肺炎/间质性肺疾病相似，既往亦有德曲妥珠单抗治疗期间发生耶氏肺孢子虫肺炎的病例报道，可能造成“间质性肺疾病/感染”在自发报告层面相互混杂<sup>[24]</sup>。基于此，临床出现弥漫性磨玻璃影或低氧血症时，除按间质性肺疾病流程管理外，应同步开展感染病因学评估并将耶氏肺孢子虫肺炎纳入鉴别诊断。此外，德曲妥珠单抗在代谢与营养、胃肠系统、眼器官等多个 SOC 中亦显示多发风险信号，部分未在说明书中详尽列出。建议在德曲妥珠单抗应用于多线治疗、免疫功能低下或存在肺部基础疾病的乳腺癌患者时，应充分评估其潜在多系统不良反应风险，并强化治疗期间的动态监测与个体化风险管理。

戈沙妥珠单抗以胃肠道 ADE 信号最为突出，涉及麻痹性肠梗阻、坏死性结肠炎、中性粒细胞减少性结肠炎及小肠结肠炎等，部分在说明书中未被充分提示。作为一种 Trop-2 靶向 ADC<sup>[25]</sup>，其载荷 SN-38 在肠道黏膜的暴露水平较高，胃肠道毒性显著<sup>[26]</sup>。其中，早发型腹泻的发生被认为与 SN-38 诱导的胆碱能反应密切相关<sup>[27]</sup>。本研究中胆碱能综合征信号强度较高（ROR=254.57），进一步支持其与胃肠道并发症相关的生物学合理性。

对于戈沙妥珠单抗相关“坏死性结肠炎/中性粒细胞减少性结肠炎”等新信号，更符合黏膜损伤—重度中性粒细胞减少—细菌移位与失控感染的病理生理链条<sup>[28-29]</sup>，其本质可归入中性粒细胞减少性肠结肠炎谱系，严重者可进展为肠壁坏死、出血、穿孔与脓毒症。结合戈沙妥珠单抗的载荷 SN-38（与伊立替康同属拓扑异构酶 I 抑制剂）具有显著胃肠道黏膜毒性，且戈沙妥珠单抗治疗中重度中性粒细胞减少与腹泻较为常见<sup>[30]</sup>，上述

严重结肠炎信号在机制上具有较强一致性；同时也有临床个案报道戈沙妥珠单抗相关严重小肠结肠炎/结肠炎<sup>[31]</sup>。基于此，若出现腹痛、发热、腹胀、血便或腹泻伴显著粒细胞下降，应尽早影像学评估并采取停药、补液、电解质纠正、经验性抗感染及必要的外科评估等综合处置，以降低严重并发症风险。除胃肠道外戈沙妥珠单抗在感染类疾病及骨髓抑制相关不良反应方面也表现出显著信号，提示其可能通过抑制免疫功能和造血系统，进而增加感染和血液系统并发症的风险。研究指出，戈沙妥珠单抗 ADE 中的中性粒细胞减少性结肠炎和感染性休克被列为高临床优先级事件，且起病时间较早（分别为 13 d 和 10 d），提示在药物安全监测与临床用药过程中应提高警惕，密切关注此类严重 ADE 的早期信号<sup>[25]</sup>。

本研究存在一定的局限性。首先，FAERS 数据库作为自发呈报系统，可能存在漏报、报告倾向和信息不完整等问题，导致不良反应信号强度的估计偏倚。且个案层面临床细节有限（如剂量/疗程、用药时序、合并用药、基础疾病与关键实验室指标等），使部分信号难以充分排除疾病进展或共用药所致的替代解释。其次，3 种 ADC 药物上市时间相对较短，部分 ADE 报告数较少，ROR 信号的稳定性可能受到影响；且该类信号检测基于自发报告比例，难以控制适应证、合并用药及疾病严重程度等混杂因素。最后，本研究提示了 3 种 ADC 药物与相关 ADE 的关联，但尚无法量化群体发生率或证明因果关系，仍需结合前瞻性研究予以验证。

综上，本研究基于 FAERS 数据库，系统评估了恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗及戈沙妥珠单抗在乳腺癌患者中的不良反应风险信号，结果显示，3 种 ADC 药物分别在肝胆、呼吸及胃肠系统中呈现显著的信号强度，其中部分风险信号尚未在说明书中被充分提示。尽管基于自发报告数据库的分析无法明确因果关系，但结果提示，在临床实践中，乳腺癌患者使用 ADC 类药物时，合理的监测及更多的关注是必要的，尤其是多线治疗、免疫功能低下及伴随基础疾病的患者。

## 参考文献

1 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. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).

2 Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: novel targets and diverse approaches in ADC design[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181: 126–142. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.07.013](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.013).

3 Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783–1791. DOI: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124).

4 Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690).

5 Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529–1541. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485).

6 谢栋, 王煜, 林浩佳, 等. 乌司奴单抗与乌帕替尼治疗炎症性肠病的药物不良事件分析: 基于 FAERS 数据库的药物警戒信号挖掘[J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(6): 1376–1383. [Xie D, Wang Y, Lin HJ, et al. Pharmacovigilance signal mining and analysis of ustekinumab versus upadacitinib for inflammatory bowel disease based on the FAERS database[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2025, 16(6): 1376–1383.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2025-0749](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2025-0749).

7 Park G, Jung H, Heo SJ, et al. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(8): 138. DOI: [10.3390/life10080138](https://doi.org/10.3390/life10080138).

8 Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, et al. Optimizing the safety of antibody–drug conjugates for patients with solid tumours[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 558–576. DOI: [10.1038/s41571-023-00783-w](https://doi.org/10.1038/s41571-023-00783-w).

9 He Q, Jiang L, Xu Y, et al. Evaluating the safety of antibody–drug conjugates in lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2025, 201: 108425. DOI: [10.1016/j.lungcan.2025.108425](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108425).

10 Zhu Y, Liu K, Wang K, et al. Treatment-related adverse events of antibody–drug conjugates in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(2): 283–295. DOI: [10.1002/encr.34507](https://doi.org/10.1002/encr.34507).

11 梁铨, 杨剑, 高婷, 等. 全球女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(4): 313–321. [Liang X, Yang J, Gao T, et al. Analysis of global incidence trends and changes in the age distribution of female breast cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2023, 45(4): 313–321.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20220604-00386](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220604-00386).

12 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 中国乳腺癌抗体药物偶联物安全管理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 913–927. [Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association, International Medical Exchange Society, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus of antibody–drug conjugate toxicity management for breast cancer[J]. *Chinese Journal of*

- Oncology, 2022, 44(9): 913–927.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20220521-00360](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220521-00360).
- 13 Cobert AM, Helms C, Larek C, et al. Risk of hepatotoxicity with trastuzumab emtansine in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 2042098620915058. DOI: [10.1177/2042098620915058](https://doi.org/10.1177/2042098620915058).
  - 14 Fujii Y, Doi M, Tsukiyama N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome post-treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) in advanced breast cancer[J]. *Int Cancer Conf J*, 2019, 9(1): 18–23. DOI: [10.1007/s11523-024-01058-9](https://doi.org/10.1007/s11523-024-01058-9).
  - 15 Garrido I, Magalhães A, Lopes J, et al. Trastuzumab emtansine-induced nodular regenerative hyperplasia: is dose reduction enough as a preventable measure?[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(6): 787–792. DOI: [10.1159/000521933](https://doi.org/10.1159/000521933).
  - 16 Mao K, Chen P, Sun H, et al. Ocular adverse events associated with antibody–drug conjugates in oncology: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 425617. DOI: [10.3389/fphar.2024.1425617](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1425617).
  - 17 夏凡, 张晶晶, 杭永付, 等. 抗体药物偶联物相关眼毒性的研究进展 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 985–990. [Xia F, Zhang JJ, Hang YF, et al. Research progress of drug-induced ocular toxicity of antibody–drug conjugate[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(9): 985–990.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202309004](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202309004).
  - 18 Liao D, Zhang J, Yan T, et al. A systematic review of mechanisms, incidence, and management of trastuzumab deruxtecan induced ILD/pneumonitis in solid tumors[J]. *Drug Des Devel Thera*, 2025, 19: 1655–1668. DOI: [10.2147/DDDT.S508773](https://doi.org/10.2147/DDDT.S508773).
  - 19 Wei Q, Yang T, Zhang Z, et al. Perivascular niche-resident alveolar macrophages promote interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan treatment[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(11): 2081–2099. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-24-2021](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-2021).
  - 20 Powell C, Modi S, Iwata H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100554. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100554](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554).
  - 21 Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100553. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100553](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553).
  - 22 Chiu JWY, Lee SC, Ho JC, et al. Clinical guidance on the monitoring and management of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related adverse events: insights from an asia-pacific multidisciplinary panel[J]. *Drug Saf*, 2023, 46(10): 927–949. DOI: [10.1007/s40264-023-01328-x](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01328-x).
  - 23 Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3043–3054. DOI: [10.1200/JCO.18.00374](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00374).
  - 24 Mallah H, Altshuler E, Ramnarain B, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in a patient treated with trastuzumab–deruxtecan[J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(2): e253647. DOI: [10.1136/bcr-2022-253647](https://doi.org/10.1136/bcr-2022-253647).
  - 25 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3365–3376. DOI: [10.1200/JCO.22.01002](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01002).
  - 26 Li X, Zhang L, Hu S, et al. Postmarketing safety of sacituzumab govitecan: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(2): 256–268. DOI: [10.1002/cpt.3098](https://doi.org/10.1002/cpt.3098).
  - 27 Cecco S, Puligheddu S, Fusaroli M, et al. Emerging toxicities of antibody–drug conjugates for breast cancer: clinical prioritization of adverse events from the FDA adverse event reporting system[J]. *Target Oncol*, 2024, 19(3): 435–445. DOI: [10.1007/s11523-024-01058-9](https://doi.org/10.1007/s11523-024-01058-9).
  - 28 Bertozzi G, Maiese A, Passaro G, et al. Neutropenic enterocolitis and sepsis: towards the de-definition of a pathologic profile[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(6): 638. DOI: [10.3390/medicina57060638](https://doi.org/10.3390/medicina57060638).
  - 29 Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 42–47. DOI: [10.3748/wjg.v23.i1.42](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.42).
  - 30 Sun R, Zhu L, Li L, et al. Irinotecan-mediated diarrhea is mainly correlated with intestinal exposure to SN-38: critical role of gut ugt[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 398: 115032. DOI: [10.1016/j.taap.2020.115032](https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115032).
  - 31 Prescott AE, Ravindra A, Javed A. Neutropenic enterocolitis: a rare complication of sacituzumab govitecan[J]. *Case Rep Oncol*, 2022, 15(2): 687–693. DOI: [10.1159/000525351](https://doi.org/10.1159/000525351).

收稿日期: 2025 年 12 月 12 日 修回日期: 2026 年 01 月 29 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮