

# 基于FAERS数据库对图卡替尼不良事件信号的挖掘与分析



赵君, 赵振营, 王美飒, 李伟娅, 蒋媛, 杨凤昆

天津市人民医院(南开大学第一附属医院)药学部(天津 300121)

**【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, 分析图卡替尼相关不良事件 (AE) 风险信号, 以期指导临床安全用药。**方法** 提取 2020 年第 4 季度至 2025 年第 2 季度图卡替尼作为主要怀疑药物的 AE 报告, 使用不良反应首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对 AE 进行编码, 采用 4 种比例失衡法进行信号分析。**结果** 图卡替尼相关 AEs 报告共 2 968 份, 上报地区主要为美国 (82.40%), 上报人员中患者 (38.00%) 占多数; 女性患者高达 89.10%, 60~74 岁人群的 AE 发生率最高 (21.30%); AE 主要发生在给药后 1 个月内 (45.52%, 178/391)。去除产品问题以及原发病影响等无关信号后, 共得到 82 个 PT 阳性信号, 涉及 15 个 SOC。图卡替尼说明书已收录的常见不良反应如腹泻、恶心呕吐、手掌或脚掌红肿、疲劳、肝功能异常等与本研究中频次和信号强度较高的 PT 和涉及 SOC 基本一致。此外, 本研究还发现多种未收录但信号强烈的 AE, 包括甲痛和指甲剥离、记忆受损、脑水肿以及射血分数下降等检查异常。**结论** 临床使用图卡替尼时, 应密切监测患者胃肠道疾病和肝肾功能以及皮肤疾病和神经精神表现, 定期检测心功能和电解质指标, 如出现异常应及时干预并调整治疗方案。

**【关键词】** 图卡替尼; 乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2 抑制剂; FAERS 数据库; 不良事件; 比例失衡法

**【中图分类号】** R969

**【文献标识码】** A

## Adverse event signal mining and analysis of tucatinib based on the FAERS database

ZHAO Jun, ZHAO Zhenying, WANG Meisa, LI Weiya, JIANG Yuan, YANG Fengkun

Department of Pharmacy, Tianjin People's Hospital (First Affiliated Hospital of Nankai University),  
Tianjin 300121, China

Corresponding author: YANG Fengkun, Email: yangfengkun018@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the adverse events (AEs) associated with tucatinib based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, the adverse events (AEs) associated with tucatinib, and to provide guidance for its safe clinical application. **Methods** AE reports listing tucatinib as the primary suspected drug from Q4 2020 to Q2 2025 were extracted from FAERS. AEs were coded using preferred terms (PT) and system organ class (SOC). Four disproportionality methods were employed for signal detection and analysis. **Results** A total of 2,968

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512105

基金项目: 天津市医学重点学科建设资助项目 (TJYXZDXK-3-019C); 天津市中医中西医结合项目 (2025177); 天津药学院青年科研项目 (TJYX2024-04)

通信作者: 杨凤昆, 主任药师, Email: yangfengkun018@163.com

AE reports associated with tucatinib were identified, predominantly from the United States (82.40%) and submitted by consumers (38.00%). Female patients accounted for as high as 89.10%, with the majority aged 60-74 years (21.30%). Most AEs occurred within 1 month of drug administration (45.52%, 178/391). After excluding irrelevant signals such as product issues and primary disease effects, statistical analysis was conducted on the positive results generated by the four algorithms, with a total of 82 PTs positive signals obtained, involving 15 SOCs. The common AEs listed in the tucatinib package insert, including diarrhea, nausea, palmar-plantar erythrodysesthesia, fatigue, and abnormal liver function, were generally consistent with the PTs and SOCs with high frequencies and signal intensities identified in this study. In addition, a variety of AEs with strong signals that were not recorded in the package insert, such as onychalgia, onycholysis, memory impairment, cerebral edema, and abnormal examination results of reduced ejection fraction. **Conclusion** When using tucatinib in clinical practice, patients should be closely monitored for gastrointestinal disorders, liver and kidney function, skin conditions and neuropsychiatric symptoms. Cardiac function and electrolyte levels should be regularly assessed during treatment, and any abnormalities should prompt timely intervention and therapeutic adjustment.

**【Keywords】** Tucatinib; Breast cancer; HER2 inhibitor; FAERS database; Adverse event; Disproportionality method

乳腺癌是女性最常见的一种恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。其中，人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）过表达型乳腺癌约占侵袭性乳腺癌病例的15%~20%<sup>[3-5]</sup>。该亚型以高侵袭性和不良预后为特征，得益于HER2靶向药物的发展，其诊疗和预后已发生显著改善<sup>[6]</sup>。曲妥珠单抗（trastuzumab）和帕妥珠单抗（pertuzumab）等单克隆抗体在原发性及转移性HER2+乳腺癌的治疗中疗效显著<sup>[7-8]</sup>。然而，转移性患者面临治疗耐药难题，促使全球科研机构持续开展新药研发。在此背景下，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已批准包括单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）在内的多类靶向药物，其中TKI图卡替尼（tucatinib）的获批为临床治疗提供了新选择<sup>[9]</sup>。

图卡替尼于2020年获得美国FDA批准上市，并于2024年提交中国上市申请，该药物是一种高选择性的口服TKI，主要应用于HER2+阳性转移性乳腺癌患者，尤其针对已接受曲妥珠单抗治疗后仍出现疾病进展的患者群体<sup>[10]</sup>。相关临床研究（如HER2CLIMB试验）证实，图卡替尼联合曲妥珠单抗及卡培他滨的三联方案，可显著改善HER2+乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期，并将合并脑转移患者的12个月生存率提高至70%<sup>[11]</sup>。尽管疗效显著，图卡替尼的安全性仍需关注。基于临床试验和系统

综述数据，常见治疗相关不良反应包括：消化道反应（腹泻、恶心、呕吐）、皮肤毒性（掌跖红斑综合征和皮疹）、全身性症状（疲劳）和肝功能异常等。随着该药物在全球临床实践中的广泛应用，基于真实世界数据的长期安全性评估将持续优化其风险获益特征，为临床用药决策提供更全面的参考。

FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）作为全球药物安全监测的重要工具，其数据来源涵盖医疗专业人员、患者及制药企业等的自发报告，包含大量药物不良事件（adverse event, AE）信息，具有不受时空限制的实时监测优势<sup>[12]</sup>。由于其数据量大、信息多样、格式标准化和免费公开可用性，FAERS受到国际认可并广泛用于药物AE挖掘分析<sup>[13-14]</sup>。本项研究基于FAERS系统，采用多维度分析方法对图卡替尼进行安全性评估，旨在通过信号检测技术识别潜在在不良反应信号，为临床用药风险管控提供参考。本研究特别关注药物说明书未记载的罕见AE，以期完善HER2靶向治疗的安全管理策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集与预处理

本研究以tucatinib（通用名）和tukysa（商品名）为检索词，在FAERS数据库检索了2020年第4季度至2025年第2季度与图卡替尼相

关的 AE 报告。收集数据包括患者人口统计数据、治疗结果和其他相关临床数据。将 FAERS 数据库中下载的数据包导入 R 4.4.2 统计分析软件，对数据进行整合、清洗和标准化。根据 FDA 建议的删除原则，以人口统计和管理信息（demographic and administrative information, DEMO）表中 CASEID、FDA\_DT、Primaryid 为主要字段实现重复报告的数据去重。保留基本信息缺失值记录，剔除生理不可能值，并删除拼写错误药品报告以及无关 AE。在检索到的 AE 数据中，图卡替尼的作用可分为主要怀疑、次要怀疑、伴随或相互作用，本项研究主要关注将图卡替尼作为主要怀疑药物的报告。根据国际医学用语词典（*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*）（v25.0）中不良反应术语集的首选术语（preferred term, PT）对图卡替尼相关 AE 进行编码，并列出相应的系统器官分类（system organ class, SOC）以方便统计分析和分类。

## 1.2 数据分析与信号检测

采用报告比值比（reporting odds ratio, ROR）、比例报告比值比（proportional reporting ratio, PRR）、多项式伽马泊松分布缩减（multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS）、贝叶斯可信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）4 种比例失衡法，对筛选后并标准化的 AE 数据进行分析<sup>[15-18]</sup>。同时满足 4 种方法阈值标准时识别为 1 个阳性信号，其中 ROR 值 95%CI 下限值越高，信号强度越强，表明目标药物与 AE 之间存在统计学显著关联的可能性越大。4 种方法计算公式及阳性信号阈值见表 1。

## 2 结果

### 2.1 图卡替尼相关AE分布

检索得到以图卡替尼为主要怀疑药物的 AE 报告共 2 968 份。其中 2024 年 AE 报告数量明显增加，2025 年 2 个季度 AE 报告已达 13.2%，且呈上升趋势（图 1）。

表1 4种比例失衡法的计算公式及阳性信号阈值

Table 1. Calculation formulas and positive signal thresholds for four proportion imbalance methods

算法	计算公式	阳性信号阈值
ROR	$ROR=(a/b)/(c/d)$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geq 3$ 且ROR 95%CI下限>1
PRR	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2=(a+b+c+d)(ad-bc)^2/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$a\geq 3$ , $PRR\geq 2$ 且 $\chi^2\geq 4$
MGPS	$E_{BGM}=\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(b+c)}$ $E_{BGM05}=e^{\ln(E_{BGM})-1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$E_{BGM05}>2$
BCPNN	$IC=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $IC_{025}=e^{\ln(E_{BGM})-1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$IC_{025}>0$

注：a. 目标药物的目标AE数；b. 目标药物其他AE数；c. 其他药物目标AE数；d. 其他药物其他AE数。

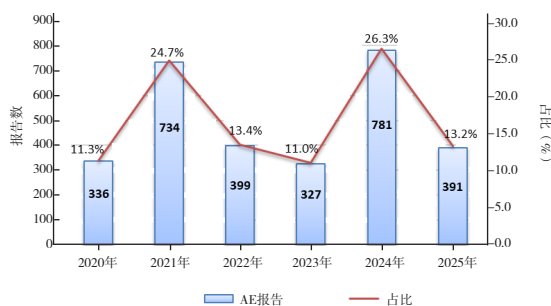


图1 图卡替尼相关AE报告年度分布

Figure 1. Annual distribution of tucatinib-related AE reports

### 2.2 图卡替尼相关AE临床基本信息

图卡替尼的 AE 报告所涉及的适应证以乳腺癌为主（65.20%），此外还包括结直肠癌（2.50%）、脑转移癌（1.80%）等。从性别分布来看，女性患

者占比（89.10%）显著高于男性患者（4.60%）。年龄信息方面，49.30% 的报告未提供具体年龄数据，在可获取年龄数据的报告中，60~74 岁人群的 AE 发生率最高（21.30%），其次为 45~59 岁人群（16.30%），提示图卡替尼相关 AE 主要集中于中老年人群。上报国家中，82.40% 的报告来自美国。报告来源方面，患者（38.00%）和医生（36.20%）提交的报告占比较高。临床转归方面，除未明确 AE（62.90%）外，导致住院的 AE 最为常见（26.40%），其次为死亡（9.70%）、残疾（0.60%）、危及生命事件（0.30%）以及致畸（0.10%）。具体见表 2。

### 2.3 图卡替尼相关AE发生时间

检索获得个体 AE 发生时间信息的报告共 391

份, 多数 AEs 出现在用药后 1 个月内 (45.52%), 1~2 个月内发生 AE 的占比为 16.37%, 超过半年的发生率为 18.16%。具体见图 2。

表2 FAERS数据库中图卡替尼相关AE发生的基本信息 [n (%) ]

Table 2. Basic information of tucatinib-related AE reports in the FAERS database [n (%) ]

项目	报告数	项目	报告数
适应症		上报国家	
乳腺癌	1 936 (65.20)	美国	2 447 (82.40)
结直肠癌	74 (2.50)	法国	126 (4.20)
脑转移癌	54 (1.80)	其他	395 (13.30)
其他	354 (11.90)	上报人员	
未知	550 (18.50)	患者	1 129 (38.00)
性别		医生	1 073 (36.20)
女	2 644 (89.10)	药师	147 (5.00)
男	137 (4.60)	其他健康专家	617 (20.80)
未知	187 (6.30)	未知	2 (0.10)
年龄 (岁)		结局	
<18	1 (0.03)	死亡	289 (9.70)
18~44	222 (7.50)	危及生命	8 (0.30)
45~59	485 (16.30)	残疾	17 (0.60)
60~74	632 (21.30)	致畸	2 (0.10)
≥75	166 (5.60)	住院	784 (26.40)
未知	1 462 (49.30)	其他严重报告	828 (27.90)
		非严重AE报告	1 040 (35.00)

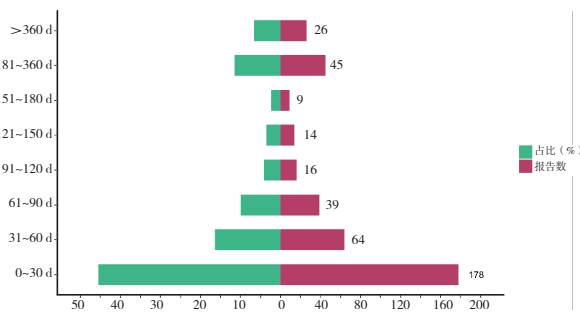


图2 图卡替尼相关AE在个体中发生时间分布

Figure 2. Time-to-onset distribution of tucatinib-related AEs in individual patients

表3 图卡替尼相关AE涉及PT阳性信号分布情况

Table 3. Distribution of PT positive signals associated with tucatinib-related AEs

SOC	报告数	信号数	PT报告数
胃肠系统疾病	1 593	12	腹泻 (772)、恶心 (427)、呕吐 (227)、口腔黏膜炎 (69)、肠胃气胀 (30)、粪便松软 (16)、口腔疼痛 (16)、干呕 (14)、嘴唇起泡 (7)、唇炎 (7)、嘴唇疼痛 (5)、舌水疱 (3)
皮肤及皮下组织类疾病	453	19	掌跖红肿综合征 (111)、皮肤干燥 (72)、皮肤变色 (64)、皮肤剥脱 (64)、水疱 (39)、皮肤皴裂 (18)、甲疾病* (13)、内生甲* (10)、指甲折断* (10)、皮肤敏感 (9)、指甲变色* (7)、皮肤色素沉着过度 (7)、脱甲* (6)、血疱 (5)、甲痛* (4)、指甲剥离* (4)、皮肤肥厚 (4)、指纹消失* (3)、甲部不适* (3)
全身性疾病及给药部位各种反应	440	3	疲劳 (423)、触痛 (13)、早饱* (4)

## 2.4 图卡替尼AE报告累及SOC分布情况

对图卡替尼相关 2 968 份 AE 报告进行 SOC 分析, 去除产品问题、各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作并发症、社会环境、各种先天性家族性遗传性疾病以及原发病影响等无关信号后, 共累及 21 个 SOC, 其中排前 5 的 SOC 为胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、各类检查和皮肤及皮下组织类疾病。具体见图 3。

## 2.5 图卡替尼AE报告涉及的PT阳性信号

ROR、PRR、MGPS 以及 BCPNN 法分别检测到 247、226、278、219 个 PT 阳性信号, 同时满足 4 种算法的阳性信号共 82 个, 涉及 15 个 SOC, 其中皮肤及皮下组织类疾病涉及阳性信号数最多共 19 个, 其次是各类检查涉及 17 个, 另外胃肠系统疾病涉及 12 个, 各类神经系统疾病涉及 8 个, 具体分布情况见表 3。

## 2.6 PT信号频次和强度分析

按报告例数排前 30 的相关 PT 阳性信号进行分析, 发生较多的 AE 为腹泻 (772 个)、恶心 (427 个)、疲劳 (423 个) 以及掌跖红肿综

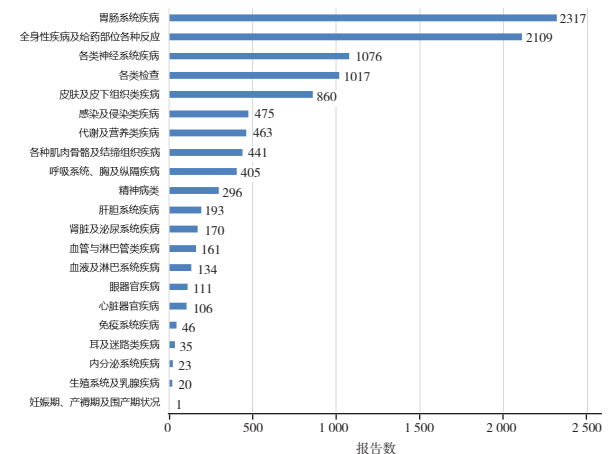


图3 图卡替尼相关AE累及SOC分布情况

Figure 3. SOC distribution of tucatinib-related AEs

续表3

SOC	报告数	信号数	PT报告数
各类检查	377	17	肝酶升高 (67)、血钾降低 (53)、血胆红素升高 (46)、肝功能检查值升高 (45)、血肌酐升高 (34)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (29)、红细胞计数下降 (25)、血镁降低 (16)、血钙降低 (14)、射血分数降低* (14)、血胆红素异常 (9)、血肌酸升高 (6)、血钾异常 (5)、血磷降低 (5)、血乳酸脱氢酶异常 (3)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶异常 (3)、头部磁共振成像异常* (3)
代谢及营养类疾病	362	7	食欲减退 (153)、脱水 (137)、低钾血症 (42)、电解质失衡 (10)、进食障碍症状 (9)、贪食 (6)、液体摄入下降 (5)
各类神经系统疾病	271	8	记忆受损* (96)、周围神经病变 (89)、睡眠过度* (24)、脑水肿* (23)、中枢神经系统病损* (18)、大脑疾病 (12)、非感染性脑炎* (5)、神经代偿失调* (4)
肝胆系统疾病	61	3	肝细胞溶解 (24)、高胆红素血症 (19)、肝脏毒性 (18)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	52	4	鼻衄 (42)、口咽水疱 (4)、咽部溃疡 (3)、鼻溃疡 (3)
肾脏及泌尿系统疾病	50	1	肾功能损害 (50)
精神病类	15	1	进食障碍 (15)
血管与淋巴管类疾病	8	1	淋巴水肿 (8)
感染及侵袭类疾病	8	2	手足口病* (5)、软组织感染* (3)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	2	鼻畸形* (3)、尾骨疼痛 (3)
内分泌系统疾病	4	1	类库欣* (4)
心脏器官疾病	4	1	主动脉瓣关闭不全* (4)

注：\*表示说明书中未记载的AE。

合征 (111 个) 等 (图 4)。信号强度排前 30 的 PT 为进食障碍症状和脱水等代谢及营养类疾病；指纹消失、甲部不适、掌跖红肿综合征、内生甲、

甲痛、指甲变色等皮肤及皮下组织类疾病；血胆红素异常和肝功能检查值升高等肝胆系统检查异常等。具体见表 4。

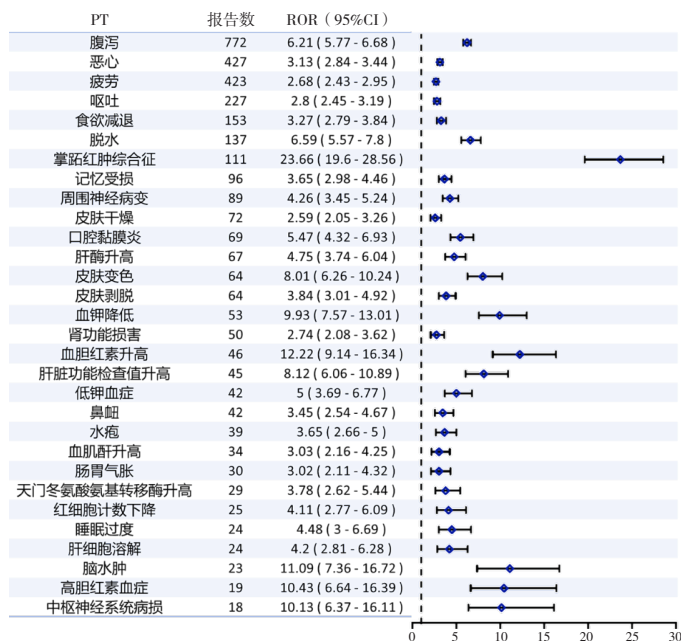


图4 图卡替尼相关AE报告例数排名前30的PT阳性信号

Figure 4. Top 30 PT positive signals by report frequency for tucatinib-related AEs

表4 图卡替尼相关AE信号强度排名前30的PT阳性信号

Table 4. Top 30 PT positive signals by signal strength for tucatinib-related AEs

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM05)	IC (IC <sub>025</sub> )
进食障碍症状	9	107.84 (54.93, 211.69)	107.76 (893.64)	101.22 (51.56)	6.66 (2.26)
指纹消失*	3	105.49 (32.83, 338.97)	105.47 (291.80)	99.20 (30.87)	6.63 (0.46)
甲部不适*	3	95.35 (29.77, 305.35)	95.33 (264.73)	90.18 (28.16)	6.49 (0.46)

续表4

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBCM (EBGM05)	IC (IC <sub>025</sub> )
血胆红素异常	9	38.35 (19.80, 74.29)	38.33 (319.76)	37.48 (19.35)	5.23 (2.09)
掌跖红肿综合征	111	23.66 (19.60, 28.56)	23.46 (2354.53)	23.15 (19.18)	4.53 (4.00)
鼻畸形*	3	42.38 (13.47, 133.32)	42.37 (118.14)	41.33 (13.14)	5.37 (0.43)
内生甲*	10	22.02 (11.80, 41.10)	22.00 (197.84)	21.73 (11.64)	4.44 (2.04)
手足口病*	5	24.67 (10.20, 59.67)	24.66 (111.84)	24.31 (10.05)	4.60 (1.13)
非感染性脑炎*	5	23.96 (9.91, 57.93)	23.95 (108.37)	23.62 (9.77)	4.56 (1.12)
血胆红素升高	46	12.22 (9.14, 16.34)	12.18 (468.68)	12.10 (9.05)	3.60 (2.87)
口咽水疱	4	23.95 (8.93, 64.29)	23.95 (86.70)	23.62 (8.80)	4.56 (0.79)
血乳酸脱氢酶异常	3	25.96 (8.30, 81.21)	25.95 (70.86)	25.57 (8.17)	4.68 (0.38)
$\gamma$ -谷氨酰转氨酶异常	3	25.56 (8.17, 79.95)	25.55 (69.69)	25.18 (8.05)	4.65 (0.38)
血钾降低	53	9.93 (7.57, 13.01)	9.89 (421.17)	9.84 (7.50)	3.30 (2.68)
嘴唇起疱	7	15.85 (7.53, 33.38)	15.84 (96.43)	15.70 (7.46)	3.97 (1.44)
脑水肿*	23	11.09 (7.36, 16.72)	11.07 (209.32)	11.00 (7.30)	3.46 (2.37)
甲痛*	4	19.68 (7.34, 52.74)	19.67 (70.05)	19.45 (7.26)	4.28 (0.75)
高胆红素血症	19	10.43 (6.64, 16.39)	10.42 (160.80)	10.36 (6.60)	3.37 (2.17)
中枢神经系统病损*	18	10.13 (6.37, 16.11)	10.12 (146.99)	10.06 (6.33)	3.33 (2.10)
皮肤变色	64	8.01 (6.26, 10.24)	7.97 (388.46)	7.94 (6.20)	2.99 (2.48)
肝脏功能检查值升高	45	8.12 (6.06, 10.89)	8.10 (278.68)	8.06 (6.01)	3.01 (2.38)
腹泻	772	6.21 (5.77, 6.68)	5.89 (3 155.26)	5.87 (5.46)	2.55 (2.44)
早饱	4	15.45 (5.77, 41.35)	15.44 (53.53)	15.31 (5.72)	3.94 (0.69)
脱水	137	6.59 (5.57, 7.80)	6.53 (640.19)	6.51 (5.50)	2.70 (2.40)
血镁降低	16	8.67 (5.30, 14.17)	8.66 (107.85)	8.62 (5.27)	3.11 (1.87)
血钙降低	14	7.62 (4.51, 12.88)	7.61 (80.05)	7.58 (4.48)	2.92 (1.65)
指甲变色*	7	9.41 (4.47, 19.78)	9.40 (52.27)	9.36 (4.45)	3.23 (1.17)
粪便松软	16	7.08 (4.33, 11.58)	7.08 (83.14)	7.05 (4.31)	2.82 (1.68)
口腔黏膜炎	69	5.47 (4.32, 6.93)	5.45 (249.90)	5.43 (4.29)	2.44 (2.01)
嘴唇疼痛	5	10.32 (4.28, 24.86)	10.31 (41.80)	10.26 (4.26)	3.36 (0.83)

注：\*表示说明书中未记载的AE。

### 3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库对图卡替尼 AE 特征进行系统分析, 发现其 AE 报告具有显著的临床人群特征与时间分布规律。其适应症以乳腺癌为主, 其次为结直肠癌及脑转移癌等, 与图卡替尼作为 HER2 靶向药物的临床定位一致。38.00% 的 AE 报告源于患者自发提交, 表明了患者参与在药物安全监测中的早期预警价值。82.40% 的报告源自美国, 反映了新药上市后监测的典型地域集中特征。性别分布上女性报告者占比远超男性, 与乳腺癌的女性高发流行病学特征相符<sup>[19]</sup>。图卡替尼 AE 发生率主要集中在 45~74 岁, 与美国癌症学会 2022 年统计数据显示的 83.00% 乳腺癌病例为 50 岁及以上女性以及中国女性 45~55 岁 (围绝经期) 和 60~69 岁双高峰发病模式相吻合<sup>[2, 20]</sup>。另外, 衰老可能影响图卡替尼 (经肝代谢、

肾排泄) 的血药浓度, 从而增加 AE 风险。临床在对中老年患者用药时应综合考量合并用药、器官功能状态等个体化因素, 治疗过程中需特别关注肝功能异常、腹泻等与代谢相关的典型 AE。对时间分布看, 图卡替尼大多数 AE 发生在给药后 1 个月内或半年后, 早期发生 AE 可能反映药物急性毒性反应, 而 AE 延迟发生则提示需关注长期用药累积效应或免疫相关迟发性 AE。这一发现为临床监测提供相关时间节点, 建议在治疗启动阶段加强每周随访, 并在 6 个月后维持定期监测, 通过动态评估实现风险-效益平衡。

图卡替尼说明书常见副作用包括胃肠道疾病 (腹泻、口腔溃疡、食欲下降、恶心呕吐等)、皮肤及皮下组织类疾病 (手掌或脚掌红肿、肿胀或出现红疹、皮疹、水疱)、全身性疾病 (疲劳)、肝胆系统疾病相关肝功能检测指标异常, 另外还有周围神经病变、头疼、贫血、疼痛以及生殖功

能障碍等。与本研究频次较高的阳性 PT 信号和涉及 SOC 基本一致。图卡替尼引起腹泻可能与其对 HER2 高选择性有关，其破坏胃肠道上皮细胞的正常功能，或降低增殖和修复能力，以及改变肠黏膜细胞的分化，从而导致腹泻、恶心和呕吐<sup>[21]</sup>。严重腹泻可能引发脱水、电解质紊乱、低血压甚至急性肾损伤等危及生命的并发症，因此需根据腹泻严重程度及时采取止泻治疗、剂量调整或永久停药等措施。此外，治疗期间需定期监测肝功能指标，一旦出现异常应立即调整治疗方案；同时应密切观察皮肤变化，避免摩擦和高温刺激，保持口腔卫生；规律休息，适度运动；定期监测血压。

本研究识别到多种未收录但信号较强的图卡替尼相关 AE，包括皮下组织类疾病（内生甲、指甲折断、甲痛和指甲剥离等甲疾病）、神经系统疾病（记忆受损、睡眠过度、脑水肿和中枢神经系统病损以及头部磁共振成像异常等）、心脏疾病（射血分数降低和主动脉瓣关闭不全）以及感染及侵染类疾病（手足口病、软组织感染）等。图卡替尼治疗后，甲部不适和甲痛等 AE 呈现较强信号强度。这些 AE 可能与药物对 HER2 和表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）信号通路的抑制作用密切相关<sup>[22]</sup>。通过抑制 HER2 和 EGFR，图卡替尼可能导致表皮角质形成细胞的增殖分化异常，同时干扰甲母质干细胞的分裂增殖功能，最终破坏皮肤屏障的完整性，引发干燥和剥脱等表现症状，此外，也会直接影响甲板的正常生长周期，最终导致甲板生长停滞、结构脆弱甚至脱落等严重甲病变<sup>[23]</sup>。因此，图卡替尼治疗期间应密切观察患者皮肤和指甲变化，避免摩擦和高温刺激，避免热水浴，穿着宽松鞋袜。如果出现甲脱落，保持甲床清洁以预防感染，严重甲病变需评估减量或换药。

本研究还发现了神经系统疾病相关 PT 阳性信号，记忆受损发生率较高，脑水肿和中枢神经系统病损显示出较高的信号强度。结合 HER2CLIMB 临床试验中周围神经病变发生率 13%（3 级事件占 0.5%）的结果，提示其神经毒性风险不可忽视，此类 AE 需先排除脑转移干扰<sup>[24]</sup>。其发生可能与图卡替尼的药物性质和药理机制有关，图卡替尼可在一定程度上穿透血脑屏障，在脑组织中达到可能产生直接神经毒性作用的浓度<sup>[25]</sup>。此外，图

卡替尼对脑内 HER2 活性的抑制可能导致神经元功能异常及神经传导障碍，进而引发记忆受损<sup>[26]</sup>。对于脑水肿这类严重并发症，其发生机制可能涉及多因素协同作用，既包括药物直接诱导的肝毒性和心脏毒性，也与患者代谢紊乱（如低白蛋白血症）等基础病理状态密切相关。因此治疗期间密切监测患者心脏和肝脏功能尤为重要，并谨防低蛋白血症，及时补充营养。

图卡替尼心血管系统相关 AE（射血分数下降和主动脉瓣关闭不全）发生频次和信号强度均较低，其发生可能与图卡替尼联用曲妥珠单抗和卡培他滨相关，也可能源于 HER2 信号通路抑制导致心肌收缩功能异常，进而影响左心室射血分数。临床应用中需特别注意监测患者的心率和射血分数变化，以便早期发现并干预潜在的心血管风险。另外，相关 AE 显示出手足口病等感染性疾病，但信号具有不确定性，可能为偶然关联或共病所致，需更多证据证实；如临床再次发现相关 AE，应注意鉴别 EV-A71 感染引起的手足口病与药物性皮肤反应（如手足综合征），若确诊感染，需及时进行抗病毒干预。值得关注的是，图卡替尼发生常见 AE 腹泻和呕吐后可导致大量电解质丢失从而引起电解质失衡，因此，患者如发生轻度腹泻应口服补液盐预防脱水，饮食调整为低纤维、低脂食物，如发生中重度腹泻，应立即使用洛哌丁胺，治疗期间应定期检测电解质（钠、钾、钙、镁）。

本研究也存在一定局限性：一是大多数 AE 病例源于患者自发报告，可能引入选择偏倚，产生风险信号放大效应；采用 4 种算法筛查阳性信号虽能提升检测灵敏度，但可能导致低频率但高临床意义的信号被排除。二是本研究未分析图卡替尼 AE 与剂量和疗程的关系，未来需要积累更多数据做进一步亚组/分层分析。三是本研究对图卡替尼作为主要怀疑药物的报告进行分析，并在信号验证阶段排除适应症偏倚以及对逻辑合理的关联进行筛选，但仍无法排除存在合并用药等交互信号的局限性。四是图卡替尼相关 AE 上报地区主要为美国，主要反映了美国人群的用药经验，AE 谱可能受到当地医疗实践、报告习惯、人种差异等因素影响。图卡替尼在中国上市后，需开展基于中国人群的上市后监测以验证这些信号。

## 参考文献

- 1 Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49. DOI: [10.1038/s41392-024-02108-4](https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4).
- 2 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 3 Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106535. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106535](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535).
- 4 Li Z, Wei H, Li S, et al. The role of progesterone receptors in breast cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 305–314. DOI: [10.2147/dddt.S336643](https://doi.org/10.2147/dddt.S336643).
- 5 Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2–targeted therapies for HER2–positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4278–4288. DOI: [10.1002/cncr.33102](https://doi.org/10.1002/cncr.33102).
- 6 Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2–positive breast cancer: advances and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101–126. DOI: [10.1038/s41573-022-00579-0](https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0).
- 7 Michelon I, Vilbert M, Marinho AD, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(2): 102233. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.102233](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102233).
- 8 Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2–positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122–131. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643).
- 9 Lee A. Tucatinib: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(10): 1033–1038. DOI: [10.1007/s40265-020-01340-w](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01340-w).
- 10 Sirhan Z, Thyagarajan A, Sahu RP. The efficacy of tucatinib–based therapeutic approaches for HER2–positive breast cancer[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 39. DOI: [10.1186/s40779-022-00401-3](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00401-3).
- 11 Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 321–329. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.12.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005).
- 12 US Food & Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files[DB/OL]. [2025–08–21]. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files>.
- 13 He CZ, Qiu Q, Lu SJ, et al. Adverse event reporting of faricimab: a disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1521358. DOI: [10.3389/fphar.2025.1521358](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1521358).
- 14 沈杨, 陈垵航. 基于 FAERS 的地舒单抗联合维生素 D 不良反应信号分析[J]. *药学前沿*, 2025, 29(11): 1898–1905. [Shen Y, Chen JH. Analysis of adverse reaction signals of denosumab combined with vitamin D based on the FAERS database[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2025, 29(11): 1898–1905.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202507083](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202507083).
- 15 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](https://doi.org/10.1002/pds.1001).
- 16 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- 17 Szarfman A, Machado SG, O'neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher–than–expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381–392. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00001](https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00001).
- 18 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- 19 Tang DD, Ye ZJ, Liu WW, et al. Survival feature and trend of female breast cancer: a comprehensive review of survival analysis from cancer registration data[J]. *Breast*, 2025, 79: 103862. DOI: [10.1016/j.breast.2024.103862](https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103862).
- 20 Chotai N, Renganathan R, Uematsu T, et al. Breast cancer screening in asian countries: epidemiology, screening practices, outcomes, challenges, and future directions[J]. *Korean J Radiol*, 2025, 26(8): 743–758. DOI: [10.3348/kjr.2025.0338](https://doi.org/10.3348/kjr.2025.0338).
- 21 Hoyek C, Zheng–Lin B, Jones J, et al. Tucatinib in the treatment of HER2–overexpressing gastrointestinal cancers: current insights and future prospects[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2025, 34(3): 161–168. DOI: [10.1080/13543784.2025.2472411](https://doi.org/10.1080/13543784.2025.2472411).
- 22 Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor–induced skin toxicity: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 505–514. DOI: [10.1016/j.ctrv.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.09.004).
- 23 Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(3): 460–465. DOI: [10.1016/j.jaad.2006.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.013).
- 24 Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs. placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)–positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(2): 197–205. DOI: [10.1001/jamaoncol.2022.5610](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5610).
- 25 Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, et al. Targeting brain metastases in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 103: 102324. DOI: [10.1016/j.ctrv.2021.102324](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102324).
- 26 Peles E, Yarden Y. Neu and its ligands: from an oncogene to neural factors[J]. *Bioessays*, 1993, 15(12): 815–824. DOI: [10.1002/bies.950151207](https://doi.org/10.1002/bies.950151207).

收稿日期: 2025 年 12 月 16 日 修回日期: 2025 年 03 月 21 日  
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮