

基于FAERS数据库的镱^[177Lu]特昔维匹肽不良事件信号挖掘与分析



朱宇轩^{1, 2}, 黄凌莉¹

1. 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省恶性肿瘤先进诊疗重点实验室 (南京 210009)

2. 中国药科大学基础医学与临床药学院 (南京 211198)

【摘要】目的 挖掘镱^[177Lu]特昔维匹肽相关的药品不良事件(ADE)信号, 评估其在真实世界中的安全性特征。**方法** 收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库2022年第一季度至2025年第四季度镱^[177Lu]特昔维匹肽相关的ADE报告, 采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络和多项伽马泊松缩减法进行信号挖掘, 并分析ADE的发生时间特征。**结果** 共收集到镱^[177Lu]特昔维匹肽相关ADE报告11 396份。信号挖掘共识别出33个阳性信号, 涉及11个系统器官分类。报告数前10位的信号依次为全身状况恶化、死亡、实验室检查异常、贫血、血小板计数降低、血小板减少症、血红蛋白降低、口干、全血细胞减少症、全血细胞计数减少; 信号强度前10位为全身状况恶化、辐射暴露、血液学检测异常、实验室检查异常、脊髓感染、唾液分泌不足、脊髓压迫、肾肌酐清除率降低、放射性损伤、性欲丧失。新发现全身状况恶化、血尿症、性欲丧失等11个说明书中未收录的潜在信号。ADE中位发生时间为61 (28 ~ 124) d, 韦伯分布形状参数 β 为0.92 (0.86 ~ 0.98), 呈早期失败型特征, 风险随治疗时间推移逐渐下降。**结论** 本研究揭示了镱^[177Lu]特昔维匹肽在真实世界中的ADE特征, 除已知的血液系统毒性外, 还识别出肾脏及泌尿系统、神经系统、精神类等新发潜在信号。ADE多发生于治疗早期, 提示临床应在治疗初期加强血液学及肾功能监测。

【关键词】 镱^[177Lu]特昔维匹肽; 转移性去势抵抗性前列腺癌; 药品不良事件; FAERS数据库; 比例失衡分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

Mining and analysis of adverse event signals for Lutetium Lu-177 vipivotide tetraxetan based on the FAERS database

ZHU Yuxuan^{1,2}, HUANG Lingli¹

1. Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Jiangsu Key Laboratory of Innovative Cancer Diagnosis & Therapeutics, Nanjing 210009, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Corresponding author: HUANG Lingli, Email: huang_lingli@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605035

基金项目: 江苏省肿瘤医院科技发展基金项目 (ZYGL202402、ZYGL202502)

通信作者: 黄凌莉, 硕士, 主管药师, Email: huang_lingli@163.com

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) signals associated with lutetium [^{177}Lu] vipivotide tetraxetan based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database and evaluate its safety profile in real-world settings. **Methods** ADE reports related to lutetium [^{177}Lu] vipivotide tetraxetan were collected from the FAERS database from the first quarter of 2022 to the fourth quarter of 2025. Reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS), were used for signal detection. The time-to-onset characteristics of ADEs were also analyzed. **Results** A total of 11,396 ADE reports associated with lutetium [^{177}Lu] vipivotide tetraxetan were collected. A total of 33 positive signals were identified through signal mining, involving 11 system organ classes. The top 10 signals by number of reports were, in order: physical deterioration, death, laboratory test abnormality, anemia, platelet count decreased, thrombocytopenia, hemoglobin decreased, dry mouth, pancytopenia, and blood cell count decreased; the top 10 by signal strength were: physical deterioration, radiation exposure, haematology test abnormal, laboratory test abnormality, spinal infection, salivary hyposecretion, spinal cord compression, renal creatinine clearance decreased, radiation injury, and loss of libido. Eleven potential signals not mentioned in the drug label were newly identified, including general physical health deterioration, hematuria, loss of libido, subdural hematoma, hydronephrosis, decreased renal creatinine clearance, increased blood creatine, decreased performance status, failure to thrive, spinal infection, and urinary tract obstruction. Time-to-onset analysis showed a median time to ADE occurrence of 61 (28-124) days, with a Weibull distribution shape parameter β of 0.92 (0.86-0.98), indicating an "early failure" pattern and a risk that gradually decreases as treatment progresses. **Conclusion** This study systematically characterizes the real-world adverse event profile of lutetium [^{177}Lu] vipivotide tetraxetan. In addition to known hematologic toxicities, new potential signals involving the renal and urinary system, nervous system, and psychiatric disorders were identified. ADEs predominantly occurred during the early treatment phase, suggesting that enhanced monitoring of hematologic and renal function should be strengthened during the early stage of treatment.

【Keywords】 Lutetium Lu-177 vipivotide tetraxetan; Metastatic castration-resistant prostate cancer; Adverse drug event; FAERS database; Disproportionality analysis

前列腺癌是全球男性中最常见的恶性肿瘤之一，也是导致男性癌症相关死亡的重要原因。根据国际癌症研究机构发布的 GLOBOCAN 2022 数据显示，2022 年全球前列腺癌新发病例约 146.7 万例，占男性恶性肿瘤发病的 14.2%，居第 2 位；死亡病例约 39.7 万例^[1]。近年来，随着人口老龄化加剧及筛查水平提高，前列腺癌的发病率持续上升，已成为严重威胁男性健康的重要公共卫生问题^[2]。前列腺癌具有明显的临床异质性，从惰性肿瘤到高度侵袭性疾病不等^[3]。对于晚期或转移性患者，以雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy, ADT）为基础，联合新型内分泌治疗药物及化疗等综合治疗^[4]。然而，绝大多数患者在治疗过程中最终会进展为转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC），其预后较差，中位生

存期明显缩短^[5]。

近年来，随着精准医学的发展，靶向前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）的诊疗策略成为研究热点。PSMA 在前列腺癌细胞中高度表达，尤其是在晚期及转移性疾病中表达更为显著，为靶向治疗提供了重要基础^[6]。在此背景下，PSMA 靶向放射性配体疗法逐渐兴起，其中镥 [^{177}Lu] 特昔维匹肽作为代表性药物，通过将放射性核素镥-177 与 PSMA 配体结合，实现对肿瘤细胞的精准靶向照射，从而发挥抗肿瘤作用。该药在关键的 III 期临床试验中显示出可显著延长 mCRPC 患者总生存期和影像学无进展生存期的效果^[7]。2022 年 3 月获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，用于 PSMA 阳性 mCRPC 患者的治疗。2025 年 11 月该药在中国上市。

尽管镱 [^{177}Lu] 特昔维匹肽在临床中展现出良好的疗效，但作为一种新型放射性药物，安全性问题仍需关注。现有研究多来源于临床试验，样本量及人群选择有一定局限性，可能无法全面反映真实世界中的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 发生情况。因此，基于真实世界药物警戒数据库对其 ADE 进行系统挖掘，对于完善药物安全性认知、指导临床安全用药具有重要意义。本研究基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库，对镱 [^{177}Lu] 特昔维匹肽相关 ADE 进行信号挖掘分析，旨在识别潜在风险信号并探讨其发生特征，为临床安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于 FAERS 数据库，检索 2022 年第一季度至 2025 年第四季度，以“镱 [^{177}Lu] 特昔维匹肽 (Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan, 商品名: Pluvicto)”为首要怀疑药物的 ADE 报告。采用《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 29.0 版对 ADE 进行标准化编码，并按照系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 进行归类和描述。

按照 FAERS 数据库官网推荐的方法对原始数据进行清洗和处理：①去重。对于 CASEID 相同的多份报告 (含 PRIMARYID 不同者)，视为同一病例事件，保留 FDA_DT (报告接收日期) 最新的记录；对同一患者 (相同年龄、性别、事件日期) 在同一时间点提交的多份报告，进行合并去重，以避免重复计数导致信号高估。②限定目标

药物。以首要怀疑药物筛选目标药物相关报告，排除次要怀疑药物及伴随用药的报告，以聚焦于该药本身的安全性信号评估。③排除非 ADE 报告。剔除因用药错误、产品问题、治疗失败等非 ADE 相关报告。

1.2 信号挖掘方法

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法、贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法和多项伽马泊松缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法对 ADE 进行信号挖掘。

信号强度在本研究中以统计关联强度为定量评价依据，即目标药物与目标 ADE 之间报告频次超出背景预期的程度。4 种方法各自设定的阳性判定阈值构成了信号强度的识别标准：ROR 与 PRR 值越大，提示信号强度越高；BCPNN 的信息成分 (information component, IC) 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 IC_{025} 值越大，表明关联的后验概率越高；MGPS 的经验贝叶斯几何均数 (empirical Bayesian geometric mean, EBGM) 95% CI 下限 EBGM_{05} 值越大，则信号越稳定可靠^[8]。当 PT 同时满足 4 种方法的判定标准时，即认定为阳性信号，具体判定标准见表 1^[8]。确定阳性信号后，进一步依据临床相关性进行人工筛选，排除明确与疾病诊断或进展相关的事件。新信号指同时满足以下 2 个条件：①经 4 种算法判定为阳性信号；②在 FDA 批准的镱 [^{177}Lu] 特昔维匹肽说明书 (2025 年 3 月更新版) “不良反应” 部分未收录的 PT。

1.3 临床优先级评估

采用 4 种算法联合判定阳性信号后，进一步依据临床相关性进行人工筛选，排除疾病进展相

表 1 4 种信号检测方法的判定标准

Table 1. Criteria for four signal detection methods

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

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。

关、非特异性及操作相关事件，最终纳入临床优先级分层评估。参考既往药物警戒研究，从信号报告率、信号稳定性、死亡率和临床相关性 4 个

方面对阳性信号进行优先级别划分^[9]。总评分 ≥ 6 分为高优先级，3 ~ 5 分为中优先级， ≤ 2 分为低优先级。各维度具体评分标准见表 2。

表 2 信号优先级评分标准
Table 2. Criteria and scores for signal priority stratification

评估维度	0 分	1 分	2 分
报告率（报告数占比）	< 1%	1% ~ 10%	> 10%
信号稳定性（4 种算法均为阳性）	否	—	是
死亡率（死亡结局报告占比）	< 25%	25% ~ 50%	> 50%
临床相关性	无	重要医学事件	指定医学事件

注：—表示不适用。

1.4 发生时间分析

发生时间为 ADE 发生日期与镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽首次用药日期（指 FAERS 数据库中 START_DT 字段，-即药物开始使用日期）之间的时间间隔，对于缺失 START_DT 或事件日期（EVENT_DT）的记录，不纳入时间分析。使用中位数和四分位数范围描述发生时间分布，利用韦伯分布检验分析对事件发生趋势进行分析。韦伯分布检验由尺度（ α ）和性状（ β ）描述：当 $\beta < 1$ 且 95%CI < 1 时，为早期失败型；当 $\beta = 1$ 且 95%CI 包含 1 时，为随机失败型；当 $\beta > 1$ 时且 95%CI > 1 时，呈磨损型故障型^[10]。采用 R 4.5.1 软件对数据进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

共收集镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽相关 ADE 报告 11 396 份，大多数患者的性别（83.43 %）和年龄缺失（93.16%）；美国是上报例数最多的国家（95.05%）；镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽相关性死亡有 1 453 例（12.75%）；上报人员以医务人员（94.66%）为主；2023—2025 年的上报例数均较高。具体见表 3。

2.2 镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽相关 ADE 信号

相关 ADE 信号共涉及 26 个 SOC，其中含有阳性 PT 信号的 SOC 有 11 个，新信号涉及肾脏及泌尿系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类、各类损伤、中毒及操作并发症、各类检查、感染及侵染类疾病、代谢及营养类疾病，包括 11 个 PT 和 5 122 份报告。具体见表 4。

2.3 镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽相关 ADE 报告数和信号强度

共获得阳性信号 58 个，排除疾病诊断、疾病

表 3 镱 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽相关 ADE 报告基本特征

Table 3. Basic characteristics of adverse events related to Lu-177 vipivotide tetraxetan

类别	报告频次	构成比（%）
性别		
女	20	0.18
男	1 868	16.39
未知	9 508	83.43
年龄（岁）		
> 85	51	0.45
18 ~ 64	136	1.19
65 ~ 85	592	5.19
未知	10 617	93.16
结局		
死亡	1 453	12.75
残疾	15	0.13
住院	397	3.48
危及生命	34	0.30
其他	9 497	83.34
报告国家		
美国	10 832	95.05
欧盟	127	1.11
法国	110	0.97
其他	327	2.87
报告人员		
医疗专业人员	9 885	86.74
医师	843	7.40
消费者	608	5.34
药师	59	0.52
其他	1	0.01
报告年份		
2022 年	483	4.24
2023 年	3 309	29.04
2024 年	4 126	36.21
2025 年	3 478	30.52

表4 镱¹⁷⁷Lu]特昔维匹肽相关ADE信号的SOC分布

Table 4. SOC distribution of adverse event signals related to Lu-177 vipivotide tetraxetan

SOC	PT		报告数	
	阳性信号	新信号	阳性信号	新信号
各类检查	16	2	944	16
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	16	0	645	0
全身性疾病及给药部位各种反应	7	2	10 126	5 022
血液及淋巴系统疾病	7	0	368	0
肾脏及泌尿系统疾病	3	3	36	36
各类损伤、中毒及操作并发症	3	1	22	16
胃肠系统疾病	2	0	96	0
精神病类	1	1	21	21
各类神经系统疾病	1	0	11	0
代谢及营养类疾病	1	1	6	6
感染及侵袭类疾病	1	1	5	5

进展等混杂因素后确认33个阳性信号，涉及7 406份报告。报告数量排前10位的阳性信号为：全身状况恶化、死亡、实验室检查异常、贫血、血小板计数降低、血小板减少症、血红蛋白降低、口干、全血细胞减少症、全血细胞计数减少。信号强度排序前10位的PT是全身状况恶化、辐射暴露、血液学检测异常、实验室检查异常、脊髓感染、唾液分泌不足、骨髓压迫、肾肌酐清除率降低、放射性损伤、性欲丧失。说明书未收录的潜在信号包括全身状况恶化、血尿症、性欲丧失、硬膜下血肿、肾积水、肾肌酐清除率降低、血肌酸升高、体力状态下降、发育停滞、脊髓感染、尿路阻塞。具体见表5。

2.4 临床优先级分层

在33个阳性信号基础上，本研究进一步依据临床相关性进行筛选，排除11个信号，包括疾病进展相关事件（全身状况恶化、死亡、体力状态下降、骨髓浸润、脊髓压迫）、非特异性实验室指标（实验室检查异常、血液检查异常、血液学检测异常）及操作相关事件（外渗、给药部位外渗、辐射暴露）。最终纳入临床优先级分层的阳性信号共22个（表6）。其中，中优先级信号9个

（总评分3~5分），以硬膜下血肿、发育停滞（5分）、血小板减少症、全血细胞减少症、尿路阻塞（4分）及脊髓感染、肾积水、血细胞减少症、血碱性磷酸酶升高（3分）为代表，此类信号多涉及严重临床结局或为新发现潜在风险，需高度警惕；低优先级信号13个（总评分2分），包括贫血、血小板减少等已知血液毒性及口干、性欲丧失等影响生活质量的事件，按常规监测与对症处理即可。

2.5 镱¹⁷⁷Lu]特昔维匹肽相关ADE发生时间分析

共有519份报告描述了ADE发生时间，中位发生时间为61（28~124）d，仅有15份（2.9%）报告的发生时间>300 d。韦伯分布形状参数 β 为0.92（0.86，0.98），呈现出早期失败型曲线特征，ADE随着时间的推移发生风险逐渐下降。

进一步按系统分类进行分层时间分析显示，主要SOC（血液及淋巴系统疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、肾脏及泌尿系统疾病、胃肠系统疾病）ADE中位发生时间分别为51、57.5、63、44、49 d，均集中于治疗早期，与整体分析结果一致。

表5 镱¹⁷⁷Lu]特昔维匹肽相关的ADE报告份数和信号强度

Table 5. The number of ADE reports and signal strength related to Lu-177 vipivotide tetraxetan

PT	报告数量	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
全身状况恶化 ^a	5 016	228.32 (220.51, 236.4)	159.26 (691 166.68)	139.36 (134.60)	7.12 (7.03)
死亡	1 198	5.97 (5.63, 6.33)	5.61 (4 575.36)	5.59 (5.27)	2.48 (2.39)
实验室检查异常	239	34.75 (30.53, 39.56)	34.26 (7 489.58)	33.27 (29.22)	5.06 (4.68)
贫血	151	3.58 (3.05, 4.20)	3.55 (276.73)	3.54 (3.02)	1.83 (1.57)
血小板计数降低	135	4.82 (4.07, 5.72)	4.79 (404.23)	4.78 (4.03)	2.26 (1.97)

续表5

PT	报告数量	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
血小板减少症	114	4.07 (3.39, 4.90)	4.05 (261.36)	4.04 (3.36)	2.01 (1.71)
血红蛋白降低	109	4.81 (3.98, 5.80)	4.78 (324.93)	4.76 (3.94)	2.25 (1.93)
口干	93	4.84 (3.95, 5.94)	4.82 (280.69)	4.80 (3.92)	2.26 (1.91)
全血细胞减少症	61	4.44 (3.45, 5.72)	4.43 (161.57)	4.42 (3.43)	2.14 (1.70)
全血细胞计数减少	51	8.27 (6.27, 10.89)	8.24 (322.30)	8.19 (6.21)	3.03 (2.44)
血液检查异常	26	5.57 (3.79, 8.19)	5.56 (96.80)	5.54 (3.77)	2.47 (1.69)
血尿症 ^a	23	3.71 (2.46, 5.59)	3.71 (45.32)	3.70 (2.45)	1.89 (1.14)
性欲丧失 ^a	21	9.65 (6.28, 14.83)	9.64 (161.20)	9.56 (6.22)	3.26 (2.16)
血细胞减少症	20	3.72 (2.40, 5.78)	3.72 (39.66)	3.71 (2.39)	1.89 (1.09)
血碱性磷酸酶升高	17	4.35 (2.70, 7.00)	4.34 (43.60)	4.33 (2.69)	2.11 (1.19)
血毒性	16	5.14 (3.15, 8.41)	5.14 (53.12)	5.12 (3.13)	2.36 (1.34)
硬膜下血肿 ^a	16	6.90 (4.22, 11.28)	6.89 (80.15)	6.86 (4.19)	2.78 (1.65)
红细胞压积降低	13	3.65 (2.12, 6.29)	3.65 (24.92)	3.64 (2.11)	1.86 (0.84)
脊髓压迫	11	12.84 (7.09, 23.28)	12.84 (118.69)	12.70 (7.01)	3.67 (1.85)
肾积水 ^a	9	5.11 (2.66, 9.84)	5.11 (29.63)	5.09 (2.65)	2.35 (0.94)
肾肌酐清除率降低 ^a	9	11.4 (5.91, 21.98)	11.39 (84.45)	11.29 (5.85)	3.5 (1.56)
血红蛋白异常	9	4.83 (2.51, 9.30)	4.83 (27.19)	4.81 (2.50)	2.27 (0.88)
血肌酸升高 ^a	7	6.33 (3.01, 13.30)	6.32 (31.19)	6.29 (2.99)	2.65 (0.90)
体力状态下降 ^a	6	6.45 (2.89, 14.39)	6.45 (27.44)	6.41 (2.87)	2.68 (0.76)
发育停滞 ^a	6	7.21 (3.23, 16.09)	7.21 (31.87)	7.17 (3.21)	2.84 (0.83)
外渗	5	7.82 (3.25, 18.86)	7.82 (29.54)	7.77 (3.22)	2.96 (0.68)
脊髓感染 ^a	5	25.06 (10.33, 60.82)	25.06 (112.93)	24.52 (10.11)	4.62 (1.12)
尿路阻塞 ^a	4	7.32 (2.74, 19.58)	7.32 (21.69)	7.28 (2.72)	2.86 (0.39)
血液学检测异常	4	55.39 (20.29, 151.21)	55.37 (203.40)	52.78 (19.33)	5.72 (0.89)
唾液分泌不足	3	13.73 (4.40, 42.88)	13.73 (34.97)	13.57 (4.35)	3.76 (0.26)
给药部位外渗	3	8.48 (2.72, 26.40)	8.48 (19.63)	8.42 (2.70)	3.07 (0.11)
辐射暴露	3	87.45 (26.99, 283.32)	87.43 (237.57)	81.11 (25.03)	6.34 (0.44)
放射性损伤	3	10.58 (3.39, 32.99)	10.58 (25.78)	10.49 (3.36)	3.39 (0.18)

注：^a说明书未收录的ADE。

表6 镥^[177Lu]特昔维匹肽相关ADE临床优先级分层
Table 6. Clinical priority stratification of ADE signals related to Lu-177 vipivotide tetraxetan

优先级	PT	总评分
中优先级	硬膜下血肿 ^a 、发育停滞 ^a	5
	血小板减少症、全血细胞减少症、尿路阻塞 ^a	4
	脊髓感染 ^a 、肾积水 ^a 、血细胞减少症、血碱性磷酸酶升高	3
低优先级	贫血、血小板计数降低、血红蛋白降低、全血细胞计数减少、红细胞压积降低、血红蛋白异常、血毒性、口干、 唾液分泌不足、血尿症 ^a 、性欲丧失 ^a 、肾肌酐清除率降低、血肌酸升高	2

注：^a说明书未收录的新信号。

3 讨论

本研究基于FAERS数据库对镥^[177Lu]特昔维匹肽相关ADE进行了系统性信号挖掘，共识别出33个阳性信号，涉及血液系统、肾脏及泌尿系

统、神经系统、全身性反应等多个SOC。总体上，本研究发现的主要安全性问题与既往临床研究^[7, 11]基本一致，进一步验证了该药物血液学毒性、肾脏毒性及唾液腺相关不良反应。此外，本研究捕获了一些临床试验中较少关注的低频率

件,包括性欲丧失、硬膜下血肿、脊髓感染等说明书未收录信号。由于这些信号反映的是统计关联而非确定因果关系,因此需要结合药物作用机制和疾病背景进行综合解释。

血液系统不良反应是本研究中最为突出的安全性问题之一。本研究发现,贫血、血小板减少症、全血细胞减少症等信号报告数较多,且信号强度较高,这一结果与Sartor等^[7]结果一致。其潜在机制主要与放射性核素镥-177释放 β 射线对骨髓造血干细胞产生抑制作用有关,导致多系血细胞生成减少^[12]。此外,晚期前列腺癌患者常伴随骨转移,骨髓储备功能下降,也可能进一步加重血液毒性的发生^[13-14]。从临床管理角度,应在治疗前评估患者基线血常规水平,并在治疗过程中定期监测血液学指标,对于中重度骨髓抑制患者,应考虑延迟给药或调整剂量,必要时给予输血或生长因子支持治疗。

在肾脏及泌尿系统不良反应方面,本研究识别出血尿症、肾积水、尿路阻塞及肾肌酐清除率降低等信号,其中血尿症、肾积水、肾肌酐清除率降低、血肌酐升高为说明书未收录的新信号。肾脏是放射性配体治疗药物的重要排泄器官,镥^[177Lu]特昔维匹肽经静脉给药后,部分药物可通过肾脏清除,肾小管及肾间质可能受到一定程度的放射性暴露^[15]。本研究发现的肾肌酐清除率降低信号与放射性药物经肾排泄过程中潜在肾脏辐射损伤机制具有一定关联性,提示临床治疗过程中需加强肾功能评估和动态监测。血肌酐(或肌酐)升高通常提示肾小球滤过功能下降,可作为药物性肾损伤的早期“替代标志物”^[16]。对于肾积水和尿路阻塞等泌尿系统事件,其发生机制可能更为复杂。mCRPC患者通常处于疾病晚期阶段,常伴随盆腔、腹膜后或骨盆区域转移,肿瘤进展可能导致输尿管受压、尿路梗阻及继发性肾功能损伤^[17]。因此,上述信号可能同时受到镥^[177Lu]特昔维匹肽相关肾脏辐射暴露、患者基础肾功能状态以及疾病进展因素的共同影响,而不能简单仅仅归因于药物本身。

神经系统及中枢相关不良反应也是本研究关注的重点之一,一项II期临床试验报告神经相关不良反应发生率为10%^[11]。本研究发现硬膜下血肿、脊髓压迫及脊髓感染等信号,尽管报告数量较少,但部分信号强度较高,提示其潜在风险

不容忽视。其可能机制包括:一方面,骨髓抑制可导致血小板减少及凝血功能异常,从而增加出血风险,诱发硬膜下血肿;另一方面,免疫功能抑制可能增加感染风险,进而导致脊髓感染^[18-19]。此外,脊柱骨转移也可能是脊髓压迫的重要原因。临床上需对出现神经系统症状的患者提高警惕,及时进行影像学检查,并根据具体情况给予抗感染、止血或减压治疗。

与PSMA生理性表达相关的唾液腺毒性在本研究中也有所体现,检出较为典型的口干及唾液分泌不足信号。放射性配体在唾液腺内的非特异性摄取可导致局部辐射损伤,从而影响唾液分泌功能。既往研究表明,口干是PSMA靶向放射性治疗中较为常见的不良反应之一^[20]。临床上可通过增加水分摄入、使用人工唾液或唾液腺保护措施(如冰敷)等方式进行对症处理,以改善患者生活质量。

本研究还识别出精神及内分泌相关的不良反应信号,发现性欲丧失为潜在信号之一。该不良反应可能与晚期肿瘤状态、长期ADT所致的内分泌改变以及疾病负担增加等多因素相关^[21-22]。虽然该类不良反应对生命威胁较小,但可能显著影响患者生活质量,临床上应加强心理评估与支持干预。从全身性反应及给药相关事件来看,“全身状况恶化”“死亡”等信号报告数较多。需要指出的是,接受镥^[177Lu]特昔维匹肽治疗的患者多为mCRPC晚期人群,其基础疾病负担较重,因此上述ADE可能部分反映疾病进展而非单纯药物毒性。此外,辐射暴露、放射性损伤及给药部位外渗等信号提示,在药物制备与给药过程中仍需严格遵循放射性药物操作规范,以降低职业暴露及局部组织损伤风险。

除上述常见毒性外,本研究进一步发现11项说明书未收录潜在信号。Sartor等^[7]和Hofman等^[11]的既往研究主要关注血液毒性、肾功能异常、口干等发生频率较高的ADE,而对于低频但具有临床意义的事件报道有限。对于硬膜下血肿,其可能与治疗相关骨髓抑制导致的血小板减少有关;对于脊髓感染,免疫功能下降以及晚期肿瘤患者长期治疗状态可能增加感染风险。此外,部分事件如性欲丧失、全身状况恶化等可能更多反映mCRPC患者长期ADT、疾病进展以及整体健康状态下降,而不能简单归因于镥^[177Lu]特昔维匹

肽本身。因此, 这些信号更适合作为临床风险监测线索, 而非确定的不良反应结论。与 Jin 等^[12]基于 FAERS 数据库开展的 Lu-177-PSMA-617 安全性研究相比, 本研究进一步关注镥 [¹⁷⁷Lu] 特昔维匹肽这一特定药物, 并通过多算法联合筛选获得潜在风险信号。不同研究间信号差异可能与数据库时间范围、药物暴露量、报告数量以及患者疾病阶段差异有关。

本研究临床优先级分层评估结果显示, 中优先级信号以硬膜下血肿、发育停滞、全血细胞减少症及尿路阻塞为代表, 此类事件虽报告数量有限, 但多涉及严重临床结局或为说明书未收录的新信号, 需引起临床关注。其中, 硬膜下血肿可能与治疗相关的血小板减少及凝血功能障碍有关, 而尿路阻塞则需警惕盆腔转移或放射性炎症所致的输尿管受累。低优先级信号以贫血、血小板减少、口干等已知不良反应为主, 虽报告频次较高, 但其临床管理路径相对明确, 按常规监测与对症支持处理即可。该分层结果提示, 在临床实践中应优先关注中优先级信号所涉及的系统性风险, 尤其是在治疗早期加强神经系统症状评估及泌尿系统影像学监测, 以实现 ADE 的早期识别与干预。时间维度分析显示, ADE 中位发生时间为 61 d, 且绝大多数事件发生于治疗早期阶段, 呈“早期失败型”特征, 即 ADE 发生风险随时间推移逐渐下降。这一发现具有重要的临床指导意义, 提示在治疗初始阶段 (尤其是前 2~3 个月) 应加强对患者的密切监测与随访, 重点关注血液学指标及肾功能变化, 以实现不良反应的早期识别与干预。

本研究也存在一定局限性。第一, FAERS 数据库为自发呈报系统, 人口学信息字段非强制填报, 上报人员多侧重于药物与 ADE 之间的关联描述。本研究为基于真实世界数据库的探索性信号挖掘, 旨在发现潜在安全信号而非估算发生率, 高缺失率虽限制了对特定亚群的分析, 但大样本总量仍为信号识别提供了足够的统计效能。第二, 本研究采用 ADE 作为信号挖掘对象。ADE 指患者在药物治疗过程中发生的任何不良医学事件, 包括但不限于药品不良反应。不良反应强调药物与不良事件之间存在合理的因果关联, 而 FAERS 数据库来源于自发报告系统, 通常缺乏完整的临床信息及因果评价依据, 因此基于 FAERS

识别的信号应被视为潜在安全风险信号, 而不能直接等同于确定性的 ADR。第三, 本研究采用 4 种算法同时阳性作为信号判定标准, 该策略在既往 FAERS 信号挖掘研究中已有广泛应用, 其优势在于最大程度控制假阳性率, 确保所报告信号具有较高的可信度^[23-24]。然而, 该标准相对严苛, 可能漏掉部分仅在 1~2 种算法中呈阳性的边缘信号, 对罕见 ADE 的检测灵敏度可能不足, 提示本研究所识别的信号谱可能偏向于高频或强关联事件。第四, FAERS 数据库不包含患者基线肾功能、骨髓转移负荷、既往及合并用药等详细信息, 本研究无法控制上述混杂因素的影响, 部分 ADE 可能混杂了疾病进展、合并用药或基础疾病本身的影响。未来需基于临床研究或真实世界队列数据进一步验证。第五, 有关时间分析结果仅 519 份 (4.55%) 报告包含明确的 ADE 发生时间信息, 样本代表性有限, 时间分析结果应谨慎解读, 不能外推至全部用药人群。

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 A Cancer J Clinicians*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: [10.1097/CM9.000000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000002108).
- 3 Shoag J, Barbieri C. Clinical variability and molecular heterogeneity in prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(4): 543. DOI: [10.4103/1008-682X.178852](https://doi.org/10.4103/1008-682X.178852).
- 4 Tilki D, Van Den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II—2024 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(2): 164-182. DOI: [10.1016/j.eururo.2024.04.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010).
- 5 Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(11): 566-575. DOI: [10.1016/j.neo.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.002).
- 6 Unterrainer LM, Calais J, Bander NH. Prostate-specific membrane antigen: gateway to management of advanced prostate cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2024, 75(1): 49-66. DOI: [10.1146/annurev-med-081522-031439](https://doi.org/10.1146/annurev-med-081522-031439).
- 7 Sartor O, De Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177 - PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI: [10.1056/NEJMoa2107322](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322).
- 8 Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases[J].

- Stat Methods Med Res, 2013, 22(1): 39–56. DOI: [10.1177/0962280211403602](https://doi.org/10.1177/0962280211403602).
- 9 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).
 - 10 Chen H, Liu S, Gao S, et al. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18063. DOI: [10.1038/s41598-025-01206-9](https://doi.org/10.1038/s41598-025-01206-9).
 - 11 Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 797–804. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00237-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00237-3/fulltext).
 - 12 Jin Y, Zhang Y, Wang M, et al. Adverse events associated with Lutetium-177-PSMA-617 (Pluvicto®) in advanced prostate cancer: a disproportionality analysis based on the FDA's adverse event reporting system (FAERS)[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1470. DOI: [10.1186/s12885-025-14846-x](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14846-x).
 - 13 Shahait M, Abu-Hijlih R, Salamat A, et al. Bone marrow involvement in patients with metastatic castration sensitive prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0270956. DOI: [10.1371/journal.pone.0270956](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270956).
 - 14 Borges N, Losee M, Liu M, et al. Effect of bone marrow disease on hematologic toxicity and response to [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy: insights from PSMA-PET/CT imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2026, 53(3): 1559–1569. DOI: [10.1007/s00259-025-07541-3](https://doi.org/10.1007/s00259-025-07541-3).
 - 15 Rosar F, Kochems N, Bartholomä M, et al. Renal safety of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with compromised baseline kidney function[J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 3095. DOI: [10.3390/cancers13123095](https://doi.org/10.3390/cancers13123095).
 - 16 Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury[J]. *J Toxicol*, 2011, 2011: 1–10. DOI: [10.1155/2011/328120](https://doi.org/10.1155/2011/328120).
 - 17 Al-Bitar A, Senjab A, Alhamwy Z, et al. Obstructive ureteral metastasis from prostate cancer[J]. *Clin Case Rep*, 2025, 13(8): e70753. DOI: [10.1002/ccr3.70753](https://doi.org/10.1002/ccr3.70753).
 - 18 Nkoke C, Luchuo EB, Teuwafu D, et al. Chronic subdural hematoma associated with thrombocytopenia in a patient with human immunodeficiency virus infection in cameroon[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2017, 2017: 5395829. DOI: [10.1155/2017/5395829](https://doi.org/10.1155/2017/5395829).
 - 19 Tsantes AG, Papadopoulos DV, Vrioni G, et al. Spinal infections: an update[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4): 476. DOI: [10.3390/microorganisms8040476](https://doi.org/10.3390/microorganisms8040476).
 - 20 Muniz M, Loprinzi CL, Orme JJ, et al. Salivary toxicity from PSMA-targeted radiopharmaceuticals: What we have learned and where we are going[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 127: 102748. DOI: [10.1016/j.ctrv.2024.102748](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102748).
 - 21 Bagrodia A, Diblasio C, Wake R, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: current management issues[J]. *Indian J Urol*, 2009, 25(2): 169–176. DOI: [10.4103/0970-1591.52907](https://doi.org/10.4103/0970-1591.52907).
 - 22 Benedict C, Traeger L, Dahn JR, et al. Sexual bother in men with advanced prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy[J]. *J Sex Med*, 2014, 11(10): 2571–2580. DOI: [10.1111/jsm.12645](https://doi.org/10.1111/jsm.12645).
 - 23 Yuan T, Li F, Hou Y, et al. Adverse events in patients with advanced urothelial carcinoma treated with erdafitinib: a retrospective pharmacovigilance study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1266890. DOI: [10.3389/fphar.2023.1266890](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1266890).
 - 24 Tang M, Liu P, Du L, et al. Detection and analysis of the safety profile of talazoparib based on FAERS database[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(5): 577–584. DOI: [10.1080/14740338.2024.2392011](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2392011).

收稿日期: 2026 年 05 月 12 日 修回日期: 2026 年 08 月 08 日
 本文编辑: 李 阳 洗静怡