



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.11

文章编号: 2095-1264(2024)02-0209-08

基于 FAERS 数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型) 不良事件真实世界研究^{*}

段远琼^{1,2}, 王文翔^{1,2}, 杨琳^{1,2}, 尹如铁^{1,2*}

(¹四川大学华西第二医院妇产科, 四川成都, 610041;

²出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都, 610041)

摘要: **目的** 挖掘真实世界中注射用紫杉醇(白蛋白结合型)相关不良事件(ADE)信号,为临床安全合理用药提供参考。**方法** 在美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中检索2004年第1季度至2023年第3季度注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的ADE报告,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPPN)算法进行信号挖掘,分析其在真实世界中的ADE发生情况。**结果** 共检测到200个ADE信号,累及22个系统器官分类(SOC),合计报告5 061份,其中女性占比高于男性,年龄主要分布在45岁以上。累及SOC主要包括全身性疾病及给药部位各种反应(23.43%)、血液和淋巴系统疾病(18.55%)、胃肠道疾病(10.06%)、各类检查(8.32%)、代谢与营养类疾病(5.97%)、各类神经系统疾病(5.10%)等。报告数较多的ADE信号包括嗜中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少、周围神经病变、脓毒症等;相关性较强的ADE信号主要包括胆道感染、周围感觉神经病变、免疫介导性肝炎、胆管狭窄、黄斑水肿等。挖掘到30个说明书未记录的新型可疑不良反应(ADR),主要包括淋巴细胞减少、心理状态改变、高血糖症、食管炎、多发性神经病等。**结论** 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在真实世界中的常见不良反应与说明书具有一致性,但存在部分新发现的疑似不良反应,临床用药时应重点关注此类不良反应。

关键词: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 药物不良事件; FDA不良事件报告系统; 信号挖掘; 药物警戒分析
中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Real-world study of adverse events of paclitaxel for injection (albumin bound) based on the FAERS database^{*}

DUAN Yuanqiong^{1,2}, WANG Wenxiang^{1,2}, YANG Lin^{1,2}, YIN Rutie^{1,2*}

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ²Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu, 610041, Sichuan, China)

Abstract: Objective To explore the adverse drug event (ADE) signals associated with paclitaxel for injection (albumin bound) in the real world, in order to provide references for clinically rational and safe medication. **Methods** ADE reports of paclitaxel for injection (albumin bound) from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023 were retrieved from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). The reporting odds ratio (ROR) method and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPPN) method were used to find signals and study how ADEs happen in the real world. **Results** A total of 200 ADE signals were detected, involving 22 system organ classes (SOC), with 5 061 reports in total. A higher proportion of reports were from females than from males, and the reports were mainly from individuals aged 45 and above. The

^{*}基金项目:四川省科学技术厅重点研发项目(2019YFS0532);成都市科技局项目(2021-YF05-01725-SN)

作者简介:段远琼,女,硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤。

^{*}通信作者:尹如铁,女,博士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤。

accumulated SOCs mainly included general disorders and administration site conditions (23.43%), blood and lymphatic system disorders (18.55%), gastrointestinal disorders (10.06%), various examinations (8.32%), metabolic and nutritional disorders (5.97%), and various neurological disorders (5.10%), etc. Neutropenia, anemia, thrombocytopenia, febrile neutropenia, peripheral neuropathy, and sepsis were the ADE signals that were reported the most. On the other hand, ADE signals with strong correlation mainly included biliary infection, peripheral sensory neuropathy, immune-mediated hepatitis, bile duct stenosis, macular edema, etc. A total of 30 new suspected adverse reactions (ADR) not recorded in the drug instruction were found, mainly including lymphopenia, changes in mental status, hyperglycemia, esophagitis, multiple neuropathies, etc.

Conclusion The common adverse reactions of paclitaxel for injection (albumin bound) in the real world were consistent with those listed in the drug instruction, but there were some newly discovered suspected adverse reactions. These should be paid special attention to in clinical medication.

Keywords: Paclitaxel for injection (albumin bound); Adverse drug events; FDA Adverse Event Reporting System; Signal mining; Pharmacovigilance analysis

0 前言

紫杉醇是从太平洋红豆杉的树皮中提取的细胞毒性抗肿瘤药物,其主要作用机制是通过促进微管蛋白组装成微管,并稳定微管结构,防止其解离,进而在分子层面上阻断细胞周期,抑制细胞生长^[1-2]。紫杉醇独特的抗肿瘤机制使其成为临床上广泛使用的天然抗肿瘤药物之一,已被应用于治疗多种恶性肿瘤,包括乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、食管癌、胃癌等^[3-6]。传统紫杉醇制剂由于具有极强的疏水性,需要以聚乙烯蓖麻油为溶剂,而后者易引发一系列过敏反应^[7],严重限制了紫杉醇的临床应用。为解决这一问题,研究人员开发了纳米给药系统,旨在促进药物在肿瘤细胞周围聚集,减少化疗相关药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)。新一代纳米给药系统通过精准靶向肿瘤组织,在保持疗效的同时显著降低毒性,提高生物相容性和安全性^[8-9]。白蛋白作为一种常用的有机纳米载体,因其优异的生物降解性、生物相容性、低免疫原性及良好的载药性和稳定性而受到关注。2005年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了一种新型紫杉醇制剂——注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(商品名 Abraxane),用于联合化疗失败及辅助化疗6个月内复发的乳腺癌^[10]。该制剂利用人血白蛋白为载体,不仅增加了紫杉醇的生物利用度,而且显著提高了肿瘤组织对紫杉醇的摄取和蓄积,表现出更加显著的抗肿瘤活性^[11-12]。随着注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的广泛应用,其相关药物不良事件(adverse drug event, ADE)的监测和分析成为临床决策的重要组成部分。因此,深入评估该药物的安全性和有效性,尤其是实际临床应用中的安全性和有效性,变得至关重要。

FDA 不良事件自动报告系统(FDA's Adverse Event Reporting System, FAERS)提供了一种独特的平台,用于收集和分析真实世界的 ADE 数据^[13-14]。这些数据反映了药物在临床使用中的安全性特征,填补了传统临床试验可能遗漏的信息空白,有助于评估药物的长期安全性和耐受性。2022 年国家卫生健康委员会发布了《抗肿瘤药物的临床综合评价技术指南(2022 年版试行)》,重点提出以安全性(主要指标为 ADR)作为评价的关键维度之一,并提议对所有抗肿瘤药物进行的临床综合评价应包括安全性评估^[15]。本研究旨在基于 FAERS 数据库对真实世界中注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的 ADE 进行风险信号挖掘与分析,归纳、评价药物上市后临床应用的安全性,并筛选出潜在的 ADE 信号,为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 (<https://openvigil.sourceforge.net/>) 是一个专门用于药物警戒数据挖掘与分析的在线工具,广泛应用于 ADR 的信号探测和分析。本研究使用该工具从 FAERS 数据库检索和提取结构化的 ADE 报告数据,检索时间范围设定为 2004 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度,目标药物的通用名称描述为“paclitaxel for injection (albumin bound)”“paclitaxel protein-bound particles”“albumin-bound paclitaxel”,或者商品名描述为“Abraxane”。本研究聚焦于注射用紫杉醇(白蛋白结合型)作为首要怀疑药物的 ADE 报告数据。

1.2 研究方法

1.2.1 数据规范化 依据国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)对

ADE 进行首选术语 (preferred term, PT) 的规范化和标准化处理,整合归于同一 PT 的 ADE 报告,并根据系统器官分类 (system organ class, SOC) 对 PT 进行分类和编排。

1.2.2 数据筛查及统计分析 采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 算法进行数据挖掘^[16-17]。ROR 计算依据比例失衡测量法四格表 (表 1),能有效减少偏差,灵敏度高,但特异性较低,可能导致假阳性。而 BCPNN 结合了贝叶斯理论与神经网络架构,稳定性和特异性更高。本研究融合 ROR 和 BCPNN 方法 (表 2) 对 PT 进行筛选,以减少单一算法可能引起的结果偏差,最后排除与 FDA 批准适应证相关的 PT,以降低“适应证偏倚”,确定用于分析的最终 ADE 信号,以期更准确地识别其他潜在安全风险。

表 1 比例失衡法 2×2 四格表

Tab. 1 Proportional imbalance method 2×2 four-fold table

药物种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	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+b+c+d

表 2 ROR 法与 BCPNN 法阈值

Tab. 2 Formulas and thresholds for the BCPNN and

算法	ROR methods	
	计算公式	阈值
ROR	$ROR=ad/bc$	95% CI 下
	$95\% CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	限>1, n≥3
BCPNN	$IC=\log_2[a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)]$ $95\% CI=e^{\ln(IC)\pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	IC025>0

注:IC:信息成分;IC025:IC的95% CI 下限。

Note: IC: information component; IC025: The lower limit of the 95% CI for IC.

2 结果

2.1 ADE 报告概述

共收集 2004 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度以注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 为首要怀疑药物的 ADE 报告共 10 439 份。按照先前设定的 ADE 信号判定标准,从中挖掘出 200 个与注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 相关的 ADE 信号,涉及的报告数为 5 061 例 (表 3)。

表 3 临床资料特征

Tab. 3 Clinical information characteristics

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	1 507	29.77
	女	2 176	43.00
	不明	1 378	27.23
年龄/岁	<18	1	0.02
	18~44	184	3.64
	45~65	1 486	29.36
	>65	1 351	26.69
	不明	2 039	40.29
地区	非洲	5	0.10
	亚洲	835	16.50
	欧洲	1 518	29.99
	北美洲	2 269	44.83
	南美洲	44	0.87
	大洋洲	88	1.74
	未知	302	5.97
临床结局	死亡	2 008	39.68
	致残	96	1.90
	危及生命	406	8.02
	住院或住院时间延长	1 901	37.56
	先天性畸形	4	0.08
	其他	646	12.76
总报告数		5 061	100.00

2.2 ADE 信号的 SOC

200 个 ADE 信号共累及 22 个不同的 SOC。其中,频繁累及的 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应 (23.43%)、血液和淋巴系统疾病 (18.55%)、胃肠道疾病 (10.06%)、各类检查 (8.32%)、代谢与营养类疾病 (5.97%)、各类神经系统疾病 (5.10%) 等 (表 4)。

2.3 ADE 风险信号分析

为了获取注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 常见的、显著相关的 ADE,进一步对 200 个 ADE 信号按照发生频次和信号强度 (ROR 的 95% CI 下限) 进行排序,筛选出排名前 30 的 PT。其中,发生频次较高的 PT 包括嗜中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少、周围神经病变、脓毒症、腹部疼痛、食欲下降等;信号强度较大的 PT 主要包括胆道感染、周围感觉神经病变、免疫介导性肝炎、胆管狭窄、黄斑水肿等 (表 5)。

2.4 新发现的可疑不良反应

将 200 个 ADE 信号按照信号强度分级标准进行分级,排除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、

表 4 ADE 信号累及的 SOC
 Tab. 4 Results of the SOC of ADE signals

SOC	信号数	报告数	构成比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	12	1186	23.43
血液和淋巴系统疾病	16	939	18.55
胃肠道疾病	25	509	10.06
各类检查	18	421	8.32
代谢与营养类疾病	10	302	5.97
肝胆疾病	23	294	5.81
各类神经系统疾病	8	258	5.10
感染和侵扰类疾病	17	238	4.70
呼吸、胸腔和纵隔疾病	15	203	4.01
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉)	8	134	2.65
血管类疾病	9	116	2.29
皮肤和皮下组织疾病	10	97	1.92
各类损伤、中毒及操作并发症	7	79	1.56
心脏器官疾病	8	74	1.46
免疫系统疾病	2	62	1.23
生殖系统和乳腺疾病	1	41	0.81
眼器官疾病	2	36	0.71
内分泌系统疾病	1	26	0.51
肾脏及泌尿系统疾病	4	20	0.40
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	14	0.28
产品问题	1	7	0.14
妊娠、产褥期和围生期情况	1	5	0.10

社会环境、各种手术及医疗操作等与药物本身无关的信号,记录中等强度以上的 ADE,并与注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的说明书进行比对分析,以期挖

掘新的可疑 ADE。结果共挖掘出 151 个 ADE 信号,其中大部分为说明书已明确提及或相关的不良反应,其余 30 个则为新发现的可疑不良反应(表 6)。

3 讨论

3.1 ADE 信号基本信息分析

本研究共纳入 5 061 份关于注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的 ADE 报告。尽管性别不明的报告占据了一定比例,但女性比例依然超过男性,这可能与该药物的主要适应证为乳腺癌、卵巢癌等疾病相关。年龄分布主要集中在 45~65 岁及 65 岁以上老年人群,符合该药物的主要适用人群年龄特征,这在一定程度上增强了研究结果的可信度。报告来源以北美洲(44.83%)和欧洲(29.99%)为主,可能反映了不同地区药物使用频率差异及不同种族发病率差异。值得注意的是,由于 FARES 数据库的报告主要来自欧美国家,亚洲地区(日本除外)的报告相对较少,从而导致了地域信息的不对称性。在严重 ADE 方面,约 80% 的报告涉及患者死亡或住院时间延长,不排除死亡原因与患者本身合并其他基础疾病有关,而死亡原因与药物之间的关系仍有待进一步研究验证。尽管如此,这也凸显了该药物潜在的严重不良反应风险,提示对于合并较多基础疾病的人群,应加强药物治疗的监督,尽可能避免严重 ADE 的发生。因此,使用该药物时需要进行严格的风险与效益评估,密切监测患者反应,以期最大限度降低严重 ADE 的发生率。此外,以上数据也强调了对该药物进行更深入研究的重要性与必要性,以便为临床医生提供更全面的使用指导。

表 5 发生频次和信号强度排名前 30 的 PT
 Tab. 5 The top 30 PT in frequency and signal intensity

序号	发生频次				信号强度			
	PT	频次	BCPNN	95% CI (ROR)下限	PT	频次	BCPNN	95% CI (ROR)下限
1	嗜中性粒细胞减少症	244	3.549 347	10.973 48	胆道感染	89	7.251 193	89.824 89
2	贫血	229	3.079 662	7.838 765	周围感觉神经病变	54	6.096 272	54.058 96
3	血小板减少症	166	3.353 437	9.138 891	免疫介导性肝炎	11	5.997 213	35.951 65
4	发热性中性粒细胞减少	157	4.203 586	16.438	胆管狭窄	8	5.657 495	25.537 23
5	周围神经病变	209	3.437 670	9.524 771	黄斑水肿	33	5.135 920	23.478 35
6	脓毒症	122	2.927 322	6.549 571	假性肝硬化	4	5.900 352	22.641 59
7	腹部疼痛	117	1.777 576	2.919 176	小肠结肠炎感染	7	5.524 107	22.160 7
8	食欲下降	103	1.665 224	2.659 661	十二指肠梗阻	3	5.990 107	20.682 18
9	胆道感染	89	7.251 193	89.824 89	粒细胞减少性感染	6	5.461 468	19.975 68
10	白细胞减少症	85	3.573 679	9.837 394	黄斑囊样水肿	11	5.135 920	19.660 21

续表 5

序号	发生频次				信号强度			
	PT	频次	BCPNN	95% CI (ROR)下限	PT	频次	BCPNN	95% CI (ROR)下限
11	脱水	80	2.103 339	3.504 106	血液毒性	34	4.668 293	18.418 73
12	白细胞计数减少	73	2.122 717	3.510 677	淋巴紊乱	4	5.553 901	17.770 66
13	中性粒细胞计数减少	68	3.553 822	9.423 717	周围运动神经病	7	5.102 280	16.503 19
14	身体健康状况普遍恶化	60	1.964 623	3.063 331	发热性中性粒细胞减少	157	4.203 586	16.438
15	骨髓抑制	59	4.216 470	14.663 28	肝脓肿	12	4.723 826	15.126 28
16	黏膜炎症	57	3.981 156	12.383 72	骨髓抑制	59	4.216 470	14.663 28
17	丙氨酸转氨酶升高	55	2.565 244	4.597 372	毛细血管渗漏综合征	8	4.861 381	14.640 27
18	周围感觉神经病变	54	6.096 272	54.058 96	肠炎	16	4.358 389	12.662 78
19	口腔炎	52	2.606 815	4.693 923	黏膜炎症	57	3.981 156	12.383 72
20	胸腔积液	50	2.488 977	4.299 362	甲营养不良	15	5.193 935	11.865 6
21	间质性肺疾病	50	2.846 810	5.514 918	上腔静脉综合征	3	5.144 277	11.462 15
22	肺炎	49	3.724 364	10.126 83	胃排空障碍	11	4.717 357	11.005 47
23	天冬氨酸转氨酶升高	48	2.846 810	4.626 727	嗜中性粒细胞减少症	244	4.203 586	10.973 48
24	血胆红素升高	45	3.410 461	8.032 939	胆道梗阻	4	4.856 374	10.925 47
25	腹水	41	3.255 330	7.104 775	神经毒性	37	3.872 220	10.730 22
26	感染性休克	40	2.805 633	5.175 47	栓塞	26	3.946 175	10.326 37
27	全血细胞减少症	38	2.252 481	3.492 978	肺炎	49	3.724 364	10.126 83
28	神经毒性	37	3.872 220	10.730 22	白细胞减少症	85	3.573 679	9.837 394
29	肝功能异常	35	2.658 989	4.569 895	周围神经病变	209	3.437 670	9.524 771
30	血液毒性	34	4.668 293	18.418 73	中性粒细胞计数减少	68	6.087 463	9.423 717

3.2 ADE 信号累及的 SOC 分析

在 ADE 信号涉及的 22 个 SOC 中,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)主要累及的 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应、血液和淋巴系统疾病、胃肠道疾病、各类检查、代谢与营养类疾病、肝胆疾病及各类神经系统疾病等,与说明书的描述基本一致^[18]。具体来看,全身性疾病及给药部位的反应占比最高(23.43%),显示了其在临床实践中的普遍性。这类反应通常包括发热、乏力、给药部位的疼痛和红肿等,提示在临床使用中需要注意给药过程的规范性和药品的妥善存储。紧接着是血液和淋巴系统疾病相关的不良反应(18.55%),包括但不限于贫血、骨髓抑制、白细胞减少症和血小板减少症等,可能导致感染风险、出血倾向,甚至降低药物剂量或中断治疗^[19]。胃肠道疾病的不良反应(10.06%)同样不可忽视,例如恶心、呕吐、腹泻和口腔黏膜炎症等,可能严重影响患者的生活质量^[20]。其他显著的不良反应类别,如对代谢与营养(5.97%)、肝胆系统(5.81%)及神经系统(5.10%)的影响,表明该药物可能广泛作用于多个系统器官。因此,在应用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)时,需进行多学科、综合

性的患者评估和密切监测,以便及时识别并处理各种潜在不良反应,确保治疗的安全性与有效性。

3.3 ADE 信号分析

3.3.1 说明书有记录的 ADE 信号 本研究涵盖了注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的大部分 ADE 信号和 SOC,与说明书中的常见不良反应基本相符。近年来,该药物引起的血液学和神经系统毒性备受关注。研究显示,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)主要引发骨髓抑制,一般在化疗后 8~10 天出现,可能导致化疗延迟或中断,从而影响疗效和患者存活^[21]。另有研究表明,该药物对未成熟造血细胞的损伤具有可逆性,粒细胞集落刺激因子有助于改善骨髓抑制,但不推荐常规使用^[22]。因此,仍需有效策略来控制中性粒细胞和白细胞减少的发生率。值得注意的是,本研究结果显示,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的神经系统 ADE 发生频率和强度均较高,周围感觉神经病变的 95% CI(ROR)下限高达 54.06%,并已在临床实践中得到证实。一项纳入 4 613 例患者的荟萃分析^[23]显示,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)显著增加了非小细胞肺癌患者 3 级感觉神经病变的风险;在胰腺癌中,与吉西他滨联用较单药使

表 6 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的可疑不良反应
 Tab. 6 Suspected adverse effects of paclitaxel for injection (albumin bound)

SOC	PT(报告数)
各类检查	中性粒细胞计数减少(68)、血胆红素升高(45)、血培养阳性(7)、尿培养阳性*(3)、天冬氨酸转氨酶升高(48)、丙氨酸转氨酶升高(55)、血白蛋白降低(9)、转氨酶增加(22)、白细胞计数减少(73)、碱性磷酸酶升高(19)、肝功能异常(28)、谷氨酰胺转氨酶升高(11)、C反应蛋白升高(14)、呼吸频率增加(5)、呼吸音异常(3)、血尿素升高(7)
血液和淋巴系统疾病	淋巴紊乱*(4)、骨髓抑制(59)、嗜中性粒细胞减少症(244)、血液毒性(34)、白细胞减少症(85)、血小板减少症(166)、溶血尿毒综合征(7)、淋巴细胞减少*(25)、贫血(229)、粒细胞减少性脓毒症(10)、全血细胞减少症(38)、骨髓衰竭(17)、淋巴水肿*(6)、溶血性贫血*(4)
神经系统疾病	周围感觉神经病变(209)、周围运动神经病(7)、颅神经障碍(3)、多发性神经病*(20)、腓神经麻痹*(10)、视神经病变(4)、面瘫*(5)
血管类疾病	门静脉血栓形成*(7)、弥漫性血管内凝血*(20)、感染性休克(40)、栓塞(26)、血栓性微血管病*(11)、血栓性血小板减少性紫癜(4)
皮肤和皮下组织疾病	甲营养不良(15)、痤疮样皮炎(9)、甲脱离(5)、掌跖红肿感觉障碍综合征(30)、感觉不良(5)、斑丘疹(16)、皮肤色素沉着过度(6)、多形性红斑(7)
呼吸、胸腔和纵隔疾病	肺炎(49)、耶氏肺孢子菌肺炎(28)、肺脓毒症(3)、肺脓肿(4)、肺毒性(10)、胸腔积液(50)、缺氧(19)、气胸(8)、打嗝*(5)、肺不张*(4)
肾脏及泌尿系统疾病	膀胱炎出血*(3)、蛋白尿*(9)、肾盂积水*(4)、肾盂肾炎(4)
代谢与营养类疾病	嗜睡(22)、低钾血症(33)、脱水(80)、电解质失衡(10)、食欲下降(103)、低钠血症(30)、低钙血症(11)、代谢紊乱(4)、低镁血症*(6)
感染和侵扰类疾病	小肠结肠炎(7)、粒细胞减少性感染(6)、乳腺炎(5)、克雷伯氏菌败血症(3)、脓毒症(122)、腹部感染(5)、大肠杆菌败血症(4)、蜂窝织炎(27)、艰难梭菌性结肠炎(7)、皮肤感染(7)、皮下脓肿(4)、菌血症(7)、腹膜炎(8)、口腔念珠菌病(6)、梭菌属感染(3)、细菌性肺炎(4)
肝胆疾病	胆道感染(89)、免疫介导性肝炎*(11)、胆管狭窄(8)、假性肝硬化*(4)、肝脓肿(12)、胆道梗阻(4)、转氨酶升高(12)、低蛋白血症(12)、黄疸淤胆型(7)、肝功能异常(35)、肝损伤(5)、高胆红素血症(9)、肝毒性(16)、胆囊炎(12)、肝衰竭(19)、黄疸(15)、肝痛*(3)、胆汁淤积(7)
全身性疾病及给药部位各种反应	发热性中性粒细胞减少(157)、毛细血管渗漏综合征*(8)、黏膜炎症(57)、体温过高(6)、性能状态下降*(7)、身体健康状况普遍恶化(60)、猝死(8)
胃肠道疾病	十二指肠梗阻(3)、肠炎(16)、胃排空障碍(11)、胃肠道穿孔(17)、肠梗阻(14)、小肠出血(4)、口腔炎(52)、食管炎*(12)、结肠炎(29)、小肠梗阻(11)、不完全肠梗阻(3)、小肠结肠炎(6)、腹部疼痛*(117)、上消化道出血(13)、大肠出血(3)、麻痹性肠梗阻(4)、胃肠道毒性(4)、口腔溃疡(3)
心脏器官疾病	腹水(41)、左心房扩大(3)、心室性心律失常(4)、心房扑动(6)、心脏毒性(7)、左心室功能不全(5)、室上性心动过速(5)、急性肺水肿(3)
其他需要注意的SOC	发育障碍*(5)、上腔静脉综合征*(3)、肌炎*(4)、间质性肺疾病(50)、急性呼吸窘迫综合征(12)、黄斑水肿(44)、心理状态改变*(12)、角膜炎*(3)、高血糖症*(26)

注：*表示可疑不良反应。

Note: * means suspected adverse effects.

用神经病变发生率更高(17% vs. 1%)。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引发的神经毒性具体发生机制尚不明确,可能与紫杉醇类剂量限制和长期不良反应引起的轴突和施万细胞微管异常聚集有关^[24-25]。这些微管的聚集、累积可能会干扰神经细胞的正常功能,从而引起疼痛、麻木及其他神经系统相关症状,目前尚缺乏有效预防药物。化疗期间发生神经毒性时,给予甲钴胺和冰手套、脚套等对症治疗能在一定程度上缓解症状。近期研究表明,化疗期间患者白细胞介素-20(interleukin-20, IL-20)水平升

高与外周神经毒性风险密切相关^[26]。抑制 IL-20 活性不仅能够预防感觉神经毒性,而且不影响药物治疗效果,为未来的治疗提供了新思路。然而,这一发现转化成临床实践中的治疗策略还需要更多的临床试验来提供循证医学证据。这些研究的开展和结果将为我们提供更有效的神经毒性管理方法,以改善患者的生活质量。

本研究结果与药品说明书也存在部分差异。说明书中眼器官疾病分类下的黄斑水肿或囊样黄斑水肿被视为罕见不良反应,而本研究中此类 PT 的

报告数并不少。近年来,国内外陆续有注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起囊样黄斑水肿的病例报道^[27-30]。因此,临床用药期间应注意定期进行眼科检查,尤其是出现视力敏锐度减退、视野变化等情况时,如有必要,可进行光学相干断层扫描,以实现早期发现和及时干预。其次,本研究显示,肝胆疾病分类下的胆道感染、胆管狭窄、假性肝硬化,感染和侵扰类疾病分类下的小肠结肠炎,胃肠道疾病下的十二指肠梗阻均具有较高的ROR强度,表明这些ADE的发生风险较高,对肝胆系统、胃肠系统等的监测亦至关重要。鉴于这些ADE的显著风险,未来的研究需加强对其发生机制和危险因素的关注,并制定相应的管理策略。

3.3.2 新发现的可疑不良反应 本研究发现了30个说明书未记录但信号强度中等以上的新型可疑ADE。其中,淋巴细胞减少是值得进一步关注的新发现可疑不良反应,其机制可能是药物在抑制肿瘤细胞分裂的同时也抑制了快速分裂的淋巴细胞,从而导致淋巴细胞减少和功能紊乱,进一步增加了患者感染,尤其是病毒感染的风险。研究表明^[31-32],化疗期间使用淋巴细胞增殖辅助刺激因子能显著降低感染发生率,提高患者的用药安全性。因此,使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)时监测患者血液中的淋巴细胞,对预防严重感染有一定的保护意义。此外,心理状态的改变也是本研究发现的一个积极的不良反应信号。患者在治疗过程中的心理状态可能受到疾病、治疗方式、药物选择、未来的不确定性及社会经济压力等多种因素的影响。在报告不良反应时,除药物因素外,也不应忽视患者的其他相关因素。因此,在临床实践中,医生应积极关注患者的心理状态,全面考虑其生理、心理和社会因素,以确保患者治疗期间的心理健康和安全。其他报告数和信号数比较突出的新发现的可疑不良反应还包括高血糖症、食管炎、多发性神经病、免疫介导性肝炎、弥漫性血管内凝血、腓神经麻痹及血栓性微血管病等。虽然当前对此领域的研究不多,但当患者在使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的过程中出现上述不良反应时,临床医生应仔细鉴别是否与药物相关,必要时采取干预手段甚至及时停药。

3.4 局限性

本研究在某些方面存在一定的局限性。首先,由于FARES数据库是一个自发报告系统,其数据可能受到漏报、错报、信息缺失等问题的影响。其次,信息的来源多样化,包括制药公司、患者和医生等,

这可能导致报告偏倚。尽管本研究联合了ROR与BCPNN方法以提高ADE信号的检测阈值,但仍无法完全排除假阳性ADE信号。需要强调的是,ADE信号的生成仅表明药物与ADE之间的统计学相关性,并不能直接推断二者具有因果关系,因果关系的确立需要更深入的临床研究和评估。虽然存在这些局限性,但FARES数据库的数据规模庞大,对于挖掘ADE并进行分析仍然具有重要价值。

4 小结

本研究基于FARES数据库对真实世界注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的不良反应信号进行了深入挖掘与分析,研究结果与药品说明书基本一致。临床医师除了需要关注常见不良反应,如骨髓抑制、神经系统毒性等,也需加强对眼部相关症状、血液中淋巴细胞及患者心理状态的关注,必要时开展药理学监护,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] YANG Y H, MAO J W, TAN X L. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 890-897. DOI: 10.1016/S1875-5364(20)60032-2.
- [2] ZIERHUT C, YAMAGUCHI N, PAREDES M, et al. The cytoplasmic DNA sensor cGAS promotes mitotic cell death [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 302-315. e23. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.035.
- [3] GLUZ O, KUEMMEL S, NITZ U, et al. Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2- early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(6): 531-542. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.04.002.
- [4] YONESHIMA Y, MORITA S, ANDO M, et al. Phase 3 trial comparing nanoparticle albumin-bound paclitaxel with docetaxel for previously treated advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1523-1532. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.027.
- [5] WANG H, FAN L Y, WU X, et al. Efficacy evaluation of albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for primary epithelial ovarian cancer [J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 224. DOI: 10.1186/s12905-022-01794-y.
- [6] XIN D, SONG Y, MU L, et al. The efficacy and safety of nanoparticle albumin bound-paclitaxel-based regimen as second- or third-line treatment in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(15): 1392-1397. DOI: 10.1111/1759-7714.14885.
- [7] VILLARREAL-GONZÁLEZ R V, GONZÁLEZ-DÍAZ S, VIDAL-GUTIÉRREZ O, et al. Hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive and systematic review of the efficacy and safety of desensitization [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 65(2): 231-250. DOI: 10.1007/s12016-023-08968-y.

- [8] FU S W, LI G T, ZANG W L, et al. Pure drug nano-assemblies: a facile carrier-free nanoplatform for efficient cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 92–106. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.08.012.
- [9] ZHANG N, FENG N N, XIN X Y, et al. Nano-drug delivery system with enhanced tumour penetration and layered anti-tumour efficacy [J]. *Nanomedicine*, 2022, 45: 102592. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102592.
- [10] GRADISHAR W J, TJULANDIN S, DAVIDSON N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7794–7803. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.937.
- [11] CHO S Y, HWANG H, KIM Y H, et al. Refining classification of cholangiocarcinoma subtypes via proteogenomic integration reveals new therapeutic prospects [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1293–1309. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.045.
- [12] SONABEND A M, GOULD A, AMIDEI C, et al. Repeated blood-brain barrier opening with an implantable ultrasound device for delivery of albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma: a phase I trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5): 509–522. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00112-2.
- [13] YANG Z, LV Y H, YU M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 925377. DOI: 10.3389/fphar.2022.925377.
- [14] ZHOU C Z, PENG S K, LIN A Q, et al. Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 59: 101967. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101967.
- [15] 国家药物和卫生技术综合评估中心, 国家癌症中心, 国家卫生健康委药具管理中心. 抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022年版试行) [EB/OL]. (2022-06-29)[2024-01-11]. <https://www.nhei.cn/nhei/zjjd/202206/6334af5e701b477d94494fd6aa747468.shtml>.
- [16] YANG H Y, WAN Z, CHEN M L, et al. A real-world data analysis of topotecan in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(4): 217–223. DOI: 10.1080/17425255.2023.2219390.
- [17] ZHAO H, LI J M, LI Z R, et al. Major adverse cardiovascular events associated with testosterone treatment: a pharmacovigilance study of the FAERS database [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1182113. DOI: 10.3389/fphar.2023.1182113.
- [18] U.S. Food and Drug Administration. ABRAXANE® for injectable suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), for intravenous use [EB/OL]. (2020-08-25) [2024-01-11]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021660>.
- [19] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(11): 1020–1027. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.11.011.
- [20] 程颖, 柳菁菁. 《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022年版)》解读[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(5): 351–353. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.020.
- [21] HIGUCHI M, TAKAGI H, OWADA Y, et al. Efficacy and tolerability of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with carboplatin as a late-phase chemotherapy for recurrent and advanced non-small-cell lung cancer: a multi-center study of the Fukushima lung cancer association group of surgeons [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4315–4321. DOI: 10.3892/ol.2017.5998.
- [22] NIEUWEBOER A J M, SMID M, DE GRAAN A J M, et al. Predicting paclitaxel-induced neutropenia using the DMET platform [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(11): 1231–1241. DOI: 10.2217/pgs.15.68.
- [23] TAN H, HU J, LIU S. Efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 268–277. DOI: 10.1080/21691401.2018.1552595.
- [24] BAE E H, GREENWALD M K, SCHWARTZ A G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4): 2384–2396. DOI: 10.1007/s13311-021-01142-2.
- [25] HU L Y, MI W L, WU G C, et al. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2): 184–196. DOI: 10.2174/1570159X15666170915143217.
- [26] CHEN L H, YEH Y M, CHEN Y F, et al. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Pain*, 2020, 161(6): 1237–1254. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001831.
- [27] LEE J, RA H, BAEK J. Ultra-widefield angiographic imaging of albumin-bound paclitaxel-induced cystoid macular edema [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(12): 2058–2059. DOI: 10.4103/ijo.IJO_734_19.
- [28] YAMANE H, ITAGAKI T, KAJITANI K, et al. Cystoid macular edema following treatment with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and atezolizumab for metastatic breast cancer [J]. *Case Rep Oncol*, 2023, 16(1): 1121–1128. DOI: 10.1159/000533999.
- [29] YE S N, FANG Q Q, YAO J Y, et al. Intravitreal ranibizumab had limited effect on cystoid macular edema due to albumin-bound paclitaxel: a case report and literature review [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 773540. DOI: 10.3389/fonc.2021.773540.
- [30] 刘婧雯, 张日佳, 张伟, 等. 白蛋白结合型紫杉醇致黄斑囊样水肿一例 [J]. *眼科学报*, 2023, 38(8): 587–594. DOI: 10.12419/2303160002.
- [31] WOLF E, MILAZZO S, BOEHM K, et al. Thymic peptides for treatment of cancer patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(2): CD003993. DOI: 10.1002/14651858.CD003993.pub3.
- [32] LIU Y F, LU J B. Mechanism and clinical application of thymosin in the treatment of lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237978. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1237978.

校稿: 董珊珊 王娟

本文引用格式: 段远琼, 王文翔, 杨琳, 等. 基于 FAERS 数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良事件真实世界研究[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(2): 209–216. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.11.

Cite this article as: DUAN Yuanqiong, WANG Wenxiang, YANG Lin, et al. Real-world study of adverse events of paclitaxel for injection (albumin bound) based on the FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 209–216. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.11.