

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0129-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.028



# 基于 FAERS 数据库的周期蛋白依赖性激酶 4 / 6 抑制剂 相关颌骨坏死不良事件信号挖掘与重构\*

郎晓琴<sup>1</sup>, 枉前<sup>1</sup>, 刘通<sup>2Δ</sup>

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038; 2. 中国人民解放军陆军第九五八医院, 重庆 400020)

**摘要:**目的 挖掘美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 / 6 抑制剂与颌骨坏死 (ONJ) 的关联性信号, 为临床安全用药提供参考。方法 使用 OpenVigil 2.1 药物警戒分析工具提取 FAERS 数据库中 2004 年 1 月至 2022 年 9 月的 CDK4 / 6 抑制剂 ONJ 不良事件信号, 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比 (PRR) 法评价 CDK4 / 6 抑制剂与 ONJ 的关联性, 并利用布尔代数函数对信号进行重构, 以评估作为假信号的可能性。结果 共筛选出 12 645 份 ONJ 不良事件报告, 其中 225 份与 CDK4 / 6 抑制剂相关。3 种 CDK4 / 6 抑制剂中除阿贝西利外, 哌柏西利 [ $ROR = 2.47, 95\%CI(2.11, 2.89); PRR = 2.46, \chi^2 = 135.24$ ] 及瑞博西利 [ $ROR = 3.80, 95\%CI(2.90, 4.96); PRR = 3.78, \chi^2 = 107.48$ ] 初步信号检测结果显示与 ONJ 均存在显著相关性; 去除伴随药物中与 ONJ 存在显著关联性的双膦酸盐、地诺单抗报告后, 哌柏西利 [ $ROR = 0.50, 95\%CI(0.35, 0.71); PRR = 0.50, \chi^2 = 14.95$ ] 和瑞博西利 [ $ROR = 0.38, 95\%CI(0.16, 0.91); PRR = 0.37, \chi^2 = 4.55$ ] 信号强度均低于检测阈值。双膦酸盐和地诺单抗去除含有 CDK4 / 6 抑制剂报告前后与 ONJ 的信号强度均无显著变化。结论 FAERS 数据库中 CDK4 / 6 抑制剂与 ONJ 相关的信号不排除为假阳性的可能。

**关键词:** 周期蛋白依赖性激酶 4 / 6 抑制剂; 颌骨坏死; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统; 信号重构

## Signal Mining and Reconstruction of CDK4 / 6 Inhibitor - Associated Osteonecrosis of the Jaw Adverse Events Based on the FAERS Database

LANG Xiaolin<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, LIU Tong<sup>2</sup>

(1. The First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. No. 958 of Army Military Hospital, Chongqing, China 400020)

**Abstract: Objective** To investigate the association signals between cyclin dependent kinase (CDK) 4 / 6 inhibitors and osteonecrosis of the jaw (ONJ) based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide a reference for safe medication in the clinic. **Methods** The signals of CDK4 / 6 inhibitor - associated ONJ adverse events in the FAERS database from January 2004 to September 2022 were extracted by the OpenVigil 2.1 pharmacovigilance analysis tool, the association of CDK4 / 6 inhibitors with ONJ was evaluated by the reported ratio (ROR) method and proportional report ratio (PRR) method, and the signals were reconstructed by the Boolean algebraic function to assess as the possibility of the pseudo signal. **Results** A total of 12 645 ONJ adverse event reports were screened, of which 225 reports were associated with CDK4 / 6 inhibitors. Among the three types of CDK4 / 6 inhibitors, except for abecedarian, the preliminary signal detection results of piperacillin [ $ROR = 2.47, 95\% CI(2.11, 2.89); PRR = 2.46, \chi^2 = 135.24$ ] and reboxetine [ $ROR = 3.80, 95\% CI(2.90, 4.96); PRR = 3.78, \chi^2 = 107.48$ ] showed significant correlation with ONJ. After removing reports of bisphosphonates and denosumab that were significantly associated with ONJ in the accompanying drugs, the signal strength of piperacillin [ $ROR = 0.50, 95\% CI(0.35, 0.71); PRR = 0.50, \chi^2 = 14.95$ ], reboxetine [ $ROR = 0.38, 95\% CI(0.16, 0.91); PRR = 0.37, \chi^2 = 4.55$ ] was below the detection threshold. No significant change in signal intensity with ONJ was observed before and after the removal of CDK4 / 6 inhibitors by bisphosphonates and denosumab. **Conclusion** The signals of CDK4 / 6 inhibitor - associated ONJ in the FAERS database were not excluded as false positive signals.

**Key words:** CDK4 / 6 inhibitors; osteonecrosis of the jaw; FAERS; signal reconstruction

周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 / 6 抑制剂可通过抑制激酶活性, 阻断细胞周期从 G<sub>1</sub> 期到 S 期的进展, 进而阻碍癌细胞生长<sup>[1]</sup>。目前, 经美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的 3 种 CDK4 / 6 抑制剂包括哌柏西利 (2015 年)、

瑞博西利 (2017 年)、阿贝西利 (2018 年)。一系列高质量循证医学证据表明, CDK4 / 6 抑制剂联合内分泌治疗能显著延长晚期乳腺癌患者无进展生存期, 以及激素受体阳性 (HR +)、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2 -)

\* 基金项目: 重庆市卫生健康委员会临床药学重点专科建设项目 [渝卫办发 [2021] 52 号]。

第一作者: 郎晓琴, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话) 023-68766803 (电子信箱) 350073189@qq.com。

Δ 通信作者: 刘通, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为中西医结合, (电子信箱) 363846961@qq.com。

晚期乳腺癌患者的总生存期<sup>[2-3]</sup>,但部分患者使用哌柏西利、阿贝西利后出现颌骨坏死(ONJ)<sup>[4]</sup>。ONJ不仅加大了乳腺癌的治疗难度,影响治疗进程,还会引起严重的疼痛,降低患者的生活质量<sup>[5]</sup>。由于ONJ的罕见性,以及受限于临床试验的纳入与排除标准、有限的病例数量及随访时间,对评估CDK4/6抑制剂与ONJ的相关性造成一定困扰。本研究中基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS),通过OpenVigil 2.1药物警戒分析工具中比例失衡分析方法评价3种CDK4/6抑制剂与ONJ的关联性,并利用布尔代数函数去除混杂因素(并用药品)后,进一步评估该信号作为假阳性的可能,为CDK4/6抑制剂上市后的安全评估提供客观证据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集与处理

本研究中使用OpenVigil 2.1药物警戒分析工具<sup>[6]</sup>的比例失衡分析法中报告比值比(ROR)法、比例报告比(PRR)法,挖掘FAERS数据库中2004年1月至2022年9月的CDK4/6抑制剂与ONJ的关联性信号。以3种CDK4/6抑制剂哌柏西利、瑞博西利和阿贝西利作为药物检索词;根据国际医学词典(MedDRA)24.0版的首选术语(PT),以“Osteonecrosis of jaw”作为不良事件检索词,提取“Raw\_data”中患者的基本信息,包括“ISR”“Case\_ID”“Drug\_name”“Event”“Outcome”“Indication”“Gender”“Reporter\_country”“Age\_in\_Report”“Role\_Code”“Date\_received”。提取“Raw\_data”数据后,根据FDA推荐的方法进行去重处理,若具有相同的“Case\_ID”则选择最新的“FDA\_DT”;“Case\_ID”“FDA\_DT”相同时,选择较大的“ISR”<sup>[7]</sup>;提取“Frequentist\_methods”中“PRR”“Chi\_squared”“ROR”“ROR\_lower\_bound”“ROR\_upper\_bound”。

### 1.2 信号重构

针对1.1项下筛选的CDK4/6抑制剂与ONJ阳性信号,使用OpenVigil 2.1药物警戒分析工具中的药物组合检索功能,利用布尔代数函数(AND, OR, NOT)<sup>[8]</sup>,将3种CDK4/6抑制剂哌柏西利、瑞博西利和阿贝西利与伴随药物中可能导致ONJ的7种双膦酸盐类药物(唑来膦酸盐、唑来膦酸、帕米膦酸盐、阿仑膦酸盐、阿仑膦

酸、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐)<sup>[9]</sup>及地诺单抗组成不同的组合,分别提取不同药物组合与ONJ关联性信号进行信号重构,以确定消除合并用药混杂因素后CDK4/6抑制剂与ONJ的关联性信号强度。与ONJ相关不良事件的药物组合:1)CDK4/6抑制剂去除含有地诺单抗后报告;2)CDK4/6抑制剂去除含有7种双膦酸盐后报告;3)CDK4/6抑制剂去除含有7种双膦酸盐和地诺单抗后报告;4)7种双膦酸盐与ONJ相关报告;5)7种双膦酸盐去除含有CDK4/6抑制剂后报告;6)地诺单抗与ONJ相关报告;7)地诺单抗去除含有CDK4/6抑制剂后报告。

### 1.3 数据统计与分析

ROR及PRR计算方法均基于比例失衡测量法四格表<sup>[10-11]</sup>,计算公式与判断标准见表1。其中,95%CI为95%置信区间,*N*为同时出现的次数。ROR和PRR中两项检测结果均为阳性时,判定为可疑不良事件信号。ROR和PRR值越大,信号关联度越高<sup>[10-11]</sup>。采用Graphpad Prism 9.4.1软件绘制CDK4/6抑制剂及去除含有伴随药物报告后与ONJ的关联性信号。

## 2 结果

### 2.1 CDK4/6抑制剂相关ONJ临床特征与关联性分析

#### 2.1.1 临床特征

FAERS数据库共筛选出ONJ相关报告12645份,其中地诺单抗5409份,7种双膦酸盐类药物6748份,CDK4/6抑制剂225份,其他药物263份。2015年哌柏西利批准用于临床,2015年至2022年CDK4/6抑制剂相关ONJ的年报告数分别为1,9,23,23,29,15,57,68份,呈逐年上升趋势。CDK4/6抑制剂导致ONJ的药物主要为哌柏西利(70.67%),其次为瑞博西利(24.00%)、阿贝西利(5.33%)。255例患者中女性居多(90.22%);年龄大于70岁占比较高(25.33%),平均(66.21±9.73)岁,中位年龄为69.50(41~89)岁;适应证主要为乳腺肿瘤(70.67%);死亡4例,危及生命1例,致残2例,住院48例。详见表2。

#### 2.1.2 CDK4/6抑制剂与ONJ关联性分析

在关联性分析中,哌柏西利[ROR=2.47,95%CI(2.11,2.89);PRR=2.46,χ<sup>2</sup>=135.24]和瑞博西利[ROR=3.80,95%CI(2.90,4.96);PRR=3.78,χ<sup>2</sup>=

表1 CDK4/6抑制剂与ONJ关联性评估的计算公式与判断标准

Tab.1 Formulas and judgement criteria for association assessment of CDK4/6 inhibitor with ONJ

分析方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$95\%CI > 1, N \geq 2$
PRR	$PRR = [a / (a + c)] / [b / (b + d)]$ $\chi^2 = (ad - bc)^2 / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, N \geq 3$

表2 CDK4/6抑制剂相关ONJ不良事件报告的临床特征  
(n = 225)

Tab. 2 Characteristics of CDK4/6 inhibitor-associated ONJ adverse event reports (n = 225)

临床特征	报告数[例(%)]	临床特征	报告数[例(%)]
性别	男 4(1.78)	适应证 乳腺癌	159(70.67)
	女 203(90.22)	转移癌	3(1.33)
	未知 18(8.00)	前列腺癌	1(0.44)
年龄	40~50岁 12(5.33)	未知	62(27.56)
	51~60岁 21(9.33)	结局 死亡	4(1.78)
	61~70岁 34(15.11)	危及生命	1(0.44)
	>70岁 57(25.33)	住院	48(21.33)
	未知 101(44.89)	致残	2(0.89)
可疑药物	哌柏西利 159(70.67)	其他	166(73.78)
	瑞博西利 54(24.00)	未知	4(1.78)
	阿贝西利 12(5.33)		

107.48]与ONJ均存在显著相关性;阿贝西利[ROR = 1.63, 95%CI(0.93, 2.88); PRR = 1.63,  $\chi^2 = 2.35$ ]未检测到阳性信号。详见图1和表3。

## 2.2 信号重构

### 2.2.1 哌柏西利

去除含有双膦酸盐和地诺单抗报告后,哌柏西利与ONJ相关报告数量由159例降至31例。哌柏西利与ONJ相关报告中,去除含有双膦酸盐报告后与ONJ相关的PRR关联信号由阳性转为阴性( $PRR = 1.98, \chi^2 = 59.97$ );去除含有地诺单抗报告后,与ONJ相关的ROR及RPP信号均由阳性转为阴性[ROR = 0.92, 95%CI(0.71, 1.19); PRR = 0.92,  $\chi^2 = 0.31$ ];去除含有双膦酸盐和地诺单抗报告后,与ONJ相关的ROR及RPP信号

强度进一步降至检测阈值以下[ROR = 0.50, 95%CI(0.35, 0.71); PRR = 0.50,  $\chi^2 = 14.95$ ]。详见图1和表3。

### 2.2.2 瑞博西利

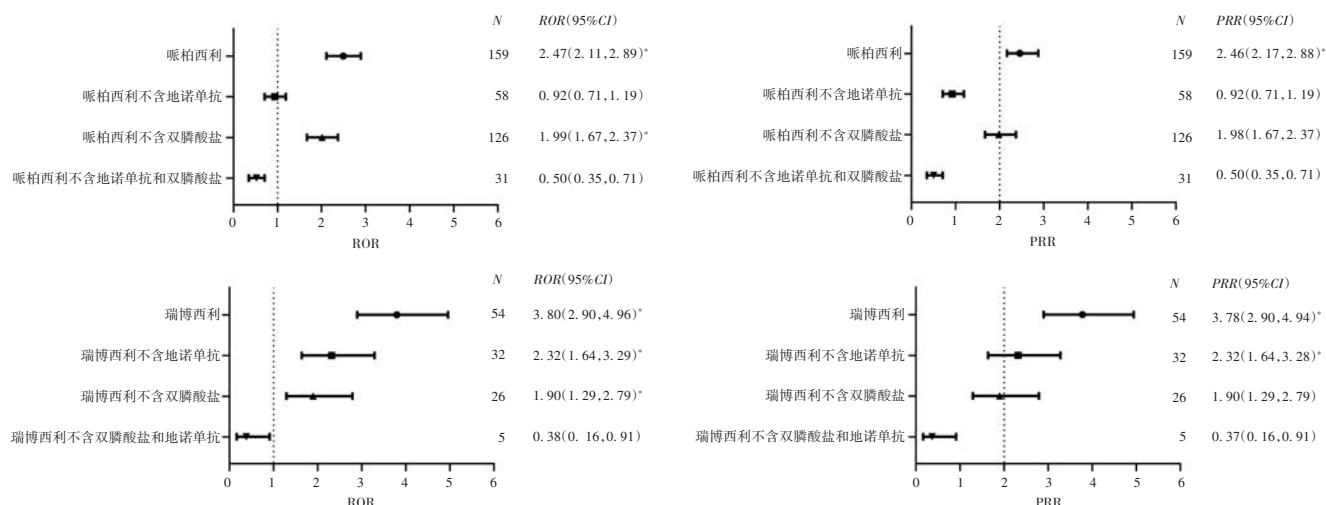
去除含有双膦酸盐和地诺单抗报告后,瑞博西利与ONJ相关报告数量由54例降至5例。瑞博西利与ONJ相关报告中,去除含有地诺单抗报告后信号强度仍高于检测阈值[ROR = 2.32, 95%CI(1.64, 3.29); PRR = 2.32,  $\chi^2 = 22.66$ ];去除含有双膦酸盐报告后,与ONJ相关的ROR关联信号仍高于检测阈值,但PRR关联信号由阳性转为阴性[ROR = 1.90, 95%CI(1.29, 2.79); PRR = 1.90,  $\chi^2 = 10.13$ ];去除含有双膦酸盐和地诺单抗后,与ONJ相关的ROR及PRR信号强度均低于检测阈值[ROR = 0.38, 95%CI(0.16, 0.91); PRR = 0.37,  $\chi^2 = 4.55$ ]。详见图1和表3。

## 2.3 伴随药物双膦酸盐与地诺单抗

地诺单抗[ROR = 65.79, 95%CI(63.49, 68.18); PRR = 62.95,  $\chi^2 = 188.891.53$ ]和双膦酸盐[ROR = 99.73, 95%CI(96.26, 103.33); PRR = 94.43,  $\chi^2 = 291.223.16$ ]与ONJ均具有显著关联性。去除含有CDK4/6抑制剂报告后,双膦酸盐及地诺单抗与ONJ关联性信号均无显著变化。详见表4。

## 3 讨论

有研究显示,2.09%的乳腺癌患者发生药物相关ONJ,队列研究中药物相关ONJ患者中近50%患有乳腺癌[7]。FDA批准CDK4/6抑制剂为晚期乳腺癌的一线及二线治疗药物[12],临床试验中30%使用哌柏西利、15%使用阿贝西利、12%使用瑞博西利治疗的患者发生口



注:\*为阳性信号。表3和表4同。

图1 哌柏西利、瑞博西利相关ONJ去除含有地诺单抗和双膦酸盐报告前后信号分析森林图

Note: \* refers to the positive signals (for Fig. 1 and Tab. 3 - 4).

Fig. 1 Forest plot of piperacillin and reboksetine-associated ONJ before and after removal of denosumab and bisphosphonates

表3 CDK4/6抑制剂相关ONJ去除含有地诺单抗和双膦酸盐报告前后信号强度

Tab. 3 Signal intensity of CDK4/6 inhibitors – associated ONJ adverse event reports before and after the removal of denosumab and bisphosphonates

药品	报告数量	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ 值)
哌柏西利*	159	2.47(2.11, 2.89)*	2.46(135.24)*
哌柏西利去除地诺单抗后	58	0.92(0.71, 1.19)	0.92(0.31)
哌柏西利去除双膦酸盐后	126	1.99(1.67, 2.37)*	1.98(59.97)
哌柏西利去除双膦酸盐和地诺单抗后	31	0.50(0.35, 0.71)	0.50(14.95)
瑞博西利*	54	3.80(2.90, 4.96)*	3.78(107.48)*
瑞博西利去除地诺单抗后	32	2.32(1.64, 3.29)*	2.32(22.66)*
瑞博西利去除双膦酸盐后	26	1.90(1.29, 2.79)*	1.90(10.13)
瑞博西利去除双膦酸盐和地诺单抗后	5	0.38(0.16, 0.91)	0.37(4.55)
阿贝西利*	12	1.63(0.93, 2.88)	1.63(2.35)

注：\*为未进行背景校正。表4同。

Note: # indicates that background correction has not been performed (for Tab. 3 - 4).

表4 地诺单抗及双膦酸盐去除含有CDK4/6抑制剂报告前后与ONJ的信号强度

Tab. 4 Signal intensity of denosumab and bisphosphonates with ONJ before and after removal of CDK4/6 inhibitors

药品	报告数量	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ 值)
地诺单抗*	5 409	65.79(63.49, 68.18)*	62.95(188 891.53)*
地诺单抗去除CDK4/6抑制剂后	5 287	64.52(62.25, 66.87)*	61.74(184 023.00)*
双膦酸盐*	6 748	99.73(96.26, 103.33)*	94.43(291 223.16)*
双膦酸盐去除CDK4/6抑制剂后	6 689	99.21(95.76, 102.78)*	93.91(289 917.78)*

肺炎<sup>[13-14]</sup>。一项回顾性研究报道,5例使用哌柏西利及1例使用阿贝西利治疗的患者出现ONJ,推测ONJ的发生可能与CDK4/6抑制剂引发口腔及黏膜炎,导致口腔黏膜层破裂和底层骨暴露于细菌有关<sup>[4,15-16]</sup>。

本研究中初步信号检测结果显示,CDK4/6抑制剂中除阿贝西利外,哌柏西利及瑞博西利均显示与ONJ相关的阳性信号。根据FAERS数据库中CDK4/6抑制剂相关ONJ不良事件报告信息,CDK4/6抑制剂主要用于乳腺肿瘤(70.67%)的治疗,常见的伴随药物中双膦酸盐和地诺单抗有更高引起ONJ的倾向<sup>[5]</sup>。去除含有双膦酸盐和地诺单抗报告后,哌柏西利及瑞博西利与ONJ相关的信号强度均降低至ROR和PRR检测阈值以下,而双膦酸盐和地诺单抗在去除含有CDK4/6抑制剂报告后信号强度并无明显变化。可见,联用药物双膦酸盐和地诺单抗增强了CDK4/6抑制剂与ONJ的关联性信号,从而导致假阳性信号的产生。

有研究表明,对于大多数药物,假阳性信号的比例可能高达50%<sup>[17]</sup>,如氯卡色林与体质量增加的PRR为5.47,高于检测阈值,表明药物与不良事件有显著关联

性,但结果表明该信号为假阳性<sup>[17]</sup>。对于假阳性信号的产生,除了FAERS数据库本身的局限性,如漏报、报告不精确、数据缺失等情况外<sup>[8]</sup>,另一主要原因是数据挖掘方法如ROR、PRR、贝叶斯法等评价标准仅基于检测阈值,无法回避混杂因素如并用药物、年龄、性别、适应证等因素的影响<sup>[7]</sup>。本研究中基于FAERS数据库,使用OpenVigil 2.1药物警戒分析工具中的药物组合检索功能,利用布尔代数函数(AND, OR, NOT),去除本研究中混杂因素并用药物的影响。

研究发现,年龄增长、女性、共病因素(贫血、自身免疫性疾病和糖尿病)、口腔卫生不良、药物(如双膦酸盐、地诺单抗、类固醇类药物)等是引发药物相关ONJ的危险因素<sup>[5,18]</sup>。本研究中,CDK4/6抑制剂相关ONJ患者主要为女性(90.22%);发病中位年龄较高(69.50岁),上述2项因素可能对CDK4/6抑制剂与ONJ关联性结果产生影响。研究表明,1.3%使用双膦酸盐及1.1%使用地诺单抗治疗患者发生ONJ<sup>[19]</sup>。接受唑来膦酸钠治疗发生ONJ的风险为接受安慰剂治疗癌症患者的50~100倍<sup>[4,18]</sup>。双膦酸盐可通过抑制法尼基焦磷酸合酶,破坏破骨细胞介导的骨吸收来降低破骨细胞的活性,加速细胞凋亡而减少破骨细胞数量。此外,双膦酸盐还可直接抑制内皮细胞血管生成,以上共同介导了ONJ的发生<sup>[20-21]</sup>;地诺单抗可抑制核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)与核因子- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)受体的结合,抑制破骨细胞的功能从而抑制骨吸收,破坏骨重塑,进而引发ONJ<sup>[19]</sup>。本研究中,双膦酸盐与地诺单抗均显示出与ONJ显著的关联性信号,在去除含有CDK4/6抑制剂的报告后,信号强度均无显著变化。而CDK4/6抑制剂目前仍缺乏明确的作用机制来解释与ONJ的关联性。虽在FAERS数据库中哌柏西利、瑞博西利与ONJ初步关联性信号高于检测阈值,但在去除含有双膦酸盐和地诺单抗的报告后,关联性信号均显著降低至检测阈值以下。故认为FAERS数据库中CDK4/6抑制剂与ONJ相关的阳性信号不排除为假阳性的可能。

本研究中基于FAERS数据库,故受到数据库本身局限性的影响。首先,数据库由各种职业人员自发呈报,可能存在漏报,以及不完整、不准确和不精确的报告<sup>[8,22-23]</sup>;其次,目前数据挖掘方法(如ROR、PRR、贝叶斯法等)的判断标准仅基于检测阈值,无法排除混杂因素如并用药物、年龄、性别、适应证等因素的影响。利用比例失衡分析法评价CDK4/6抑制剂与ONJ的关联性,并利用布尔代数函数去除本研究中主要混杂因素(伴随药物)的影响,对关联性信号进行重构,进一步分析CDK4/6抑制剂与ONJ关联性信号作为假阳性的可

能性,此类分析方法为今后的药物警戒相关研究提供了新方向。基于FAERS数据库的药物警戒研究有助于识别药物上市后新的、罕见及潜伏时间长的不良反应,为补充药物安全信息提供客观证据。

综上所述,FAERS数据库中CDK4/6抑制剂相关的ONJ信号不排除为假阳性可能,故在FAERS数据库中进行药物相关不良事件数据挖掘时,需重视混杂因素(如并用药物)的影响,同时结合临床研究及医药相关知识综合分析,以减少药物假阳性信号的产生。

### 参考文献

- [1] FINN RS, ALESHIN A, SLAMON DJ. Targeting the cyclin - dependent kinases (CDK) 4 / 6 in estrogen receptor - positive breast cancers[J]. Breast Cancer Research, 2016, 18(1): 17.
- [2] SPRING LM, WANDER SA, ANDRE F, et al. Cyclin - dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor - positive breast cancer: past, present, and future [J]. Lancet, 2020, 395(10226): 817 - 827.
- [3] OGATA R, KISHINO E, SAITOH W, et al. Resistance to cyclin - dependent kinase (CDK) 4 / 6 inhibitors confers cross - resistance to other CDK inhibitors but not to chemotherapeutic agents in breast cancer cells [J]. Breast Cancer, 2021, 28(1): 206 - 215.
- [4] MARCIANÒ A, GUZZO GM, PEDITTO M, et al. Medication - Related Osteonecrosis of the Jaws and CDK4 / 6 Inhibitors: A Recent Association [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(24): 9509.
- [5] YAROM N, SHAPIRO CL, PETERSON DE, et al. Medication - Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC / ISOO / ASCO Clinical Practice Guideline [J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(25): 2270 - 2290.
- [6] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e157753.
- [7] 赵喆, 王涛, 唐彦, 等. 质子泵抑制剂导致的急性泛发性发疹性脓疱病: 基于真实世界的药物警戒研究[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 965 - 971.
- [8] NEHA R, BEULAH E, ANUSHA B, et al. Aromatase inhibitors associated osteonecrosis of jaw: signal refining to identify pseudo safety signals [J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(2): 721 - 727.
- [9] GOLDFASER H, AMIR E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy [J]. Current Treatment Options in Oncology, 2019, 20(4): 26.
- [10] 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.
- [11] VAN PUIJENBROEK EP, BATE A, LEUFKENS HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2002, 11(1): 3 - 10.
- [12] 时伟峰. CDK4 / 6 抑制剂联合内分泌治疗 HR + / HER2 - 乳腺癌研究进展 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2021, 44(1): 65 - 70.
- [13] SLEDGE GJ, TOI M, NEVEN P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR + / HER2 - Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2875 - 2884.
- [14] BASILE D, DI NARDO P, CORVAJA C, et al. Mucosal Injury during Anti - Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside [J]. Cancers, 2019, 11(6): 857.
- [15] CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK [J]. Drugs, 2015, 75(12): 1335 - 1348.
- [16] KING R, TANNA N, PATEL V. Medication - related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab - a review [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 127(4): 289 - 299.
- [17] GRIGORIEV I, ZU CW, TSVETKOV P, et al. AERS spider: an online interactive tool to mine statistical associations in Adverse Event Reporting System [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23(8): 795 - 801.
- [18] KUN - DARBOIS JD, FAUVEL F. Medication - related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management [J]. Morphologie, 2021, 105(349): 170 - 187.
- [19] RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication - Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update [J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014, 72(10): 1938 - 1956.
- [20] HAMADEH IS, NGWA BA, GONG Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw [J]. Cancer Treatment Reviews, 2015, 41(5): 455 - 464.
- [21] GUPTA S, GUPTA H, MANDHYAN D, et al. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw [J]. National Journal of Maxillofacial Surgery, 2013, 4(2): 151.
- [22] 张梨, 林劲松, 林彦全, 等. 基于FAERS的巴瑞替尼药品不良反应信号挖掘 [J]. 中国药业, 2022, 31(1): 106 - 109.
- [23] 杨霞, 吴斌, 吴逢波. 基于FAERS挖掘硫唑嘌呤相关不良反应信号 [J]. 中国药业, 2021, 30(10): 84 - 88.

(收稿日期: 2023 - 01 - 09; 修回日期: 2023 - 03 - 18)