

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0109-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.027



# 基于 FAERS 的贝伐珠单抗相关药品不良事件信号挖掘\*

庞培杰<sup>1</sup>, 殷鑫<sup>1</sup>, 刘天宇<sup>2</sup>, 贾映东<sup>2Δ</sup>

(1. 川北医学院, 四川南充 637000; 2. 四川省遂宁市中心医院, 四川遂宁 629000)

**摘要:**目的 促进贝伐珠单抗的临床安全使用。方法 通过美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)提取2014年1月1日至2023年5月1日以贝伐珠单抗为首要怀疑药物的药品不良事件(ADE)报告,借助OpenVigil 2.1在线工具进行数据挖掘;采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法联合检验ADE信号,利用《监管活动医学词典》(MedDRA)25.1中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE信号进行归类与分析。结果 共获得以贝伐珠单抗为首要怀疑药物的ADE报告60675份,涉及患者60675例,上报地区主要为北美洲(48.78%)和亚洲(29.00%);严重ADE报告中,以死亡报告数最多(14358例,23.66%)。605个PT信号涉及ADE报告20127份(患者20127例),可归入21个SOC,信号数排前3的SOC分别为胃肠道疾病(89个),良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状肿瘤,68个)及眼器官疾病(66个);ADE例数排前3的SOC分别为全身性疾病及给药部位各种反应(3059例)、血液及淋巴系统疾病(2813例)和血管与淋巴管类疾病(2235例)。ADE报告例数排前5的PT分别为疾病进展(1279例)、高血压(1072例)、贫血(585例)、骨髓抑制(583例)和蛋白尿(569例)。结论 临床医师在用药期间除关注贝伐珠单抗的常见ADE外,应重点关注其导致的高血压、蛋白尿、骨髓抑制、出血、胃肠穿孔、间质性肺病等严重ADE。

**关键词:** 贝伐珠单抗;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;信号挖掘;报告比值比法;贝叶斯置信区间递进神经网络法

## Signal Mining of Bevacizumab – Related Adverse Drug Events Based on FAERS

PANG Peijie<sup>1</sup>, YIN Xin<sup>1</sup>, LIU Tianyu<sup>2</sup>, JIA Yingdong<sup>2</sup>

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000)

**Abstract: Objective** To promote the clinical safe use of bevacizumab. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports with bevacizumab as the primary suspected drug from January 1, 2014 to May 1, 2023 were obtained by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). The data mining was performed by the OpenVigil 2.1 online tool. The ADE signals were tested by the reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods, and they were classified and analyzed based on the preferred term (PT) and system organ classification (SOC) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 25.1. **Results** A total of 60 675 ADE reports with bevacizumab as the primary suspected drug were obtained, involving 60 675 patients, mainly from North America (48.78%) and Asia (29.00%); in serious ADE reports, the death reports were the most (14 358 cases, 23.66%). A total of 605 PT signals were involved in 20 127 ADE reports (20 127 patients), which could be classified into 21 SOCs; the top three SOCs with more signals were gastrointestinal diseases (89 signals), benign, malignant and unknown tumors (including cystic and polypoid tumors, 68 signals), and eye organ diseases (66 signals); the top three SOCs with more cases of ADEs were systemic diseases and various reactions at the administration site (3 059 cases), blood and lymphatic system diseases (2 813 cases), vascular and lymphatic vessel diseases (2 235 cases). The top five PTs with more cases of ADE reports were disease progression (1 279 cases), hypertension (1 072 cases), anemia (585 cases), bone marrow suppression (583 cases), proteinuria (569 cases). **Conclusion** During the medication, clinical physicians should not only pay attention to the common ADEs induced by bevacizumab, but also focus on the serious ADEs such as hypertension, proteinuria, bone marrow suppression, bleeding, gastrointestinal perforation, and interstitial pneumonia.

**Key words:** bevacizumab; FDA Adverse Event Reporting System; adverse drug event; signal mining; reporting odds ratio; Bayesian confidence propagation neural network

贝伐珠单抗为首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于抑制肿瘤血管生成的人源化抗血管内皮生长因子单克隆抗体,其通过抑制血管内皮生长因子与受体结合而抑制肿瘤血管生成<sup>[1]</sup>。贝伐珠单抗目前

已用于多种恶性肿瘤的治疗,如转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、转移性肾细胞癌等<sup>[2-4]</sup>,且在联合治疗方案中有效。但随着其临床应用的不断增加,其药品不良反应(ADR)/药品

\*基金项目:四川省医学科研青年创新课题项目[Q18046]。

第一作者:庞培杰,男,在读硕士研究生,研究方向为胃肠道肿瘤,(电子信箱)pangpeijie2021@163.com。

Δ通信作者:贾映东,男,硕士,教授,研究方向为胃肠道肿瘤,(电子信箱)cqjyd@aliyun.com。

不良事件(ADE)也越来越多。尽管已有文献对贝伐珠单抗ADE信号进行了挖掘<sup>[5-6]</sup>,但并未对常见ADE提出较好的防治措施。ROR法计算简单且易理解<sup>[7]</sup>,但假阳性信号可能较多;贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法计算复杂,灵敏度一般,但特异度高,结果可靠,信号稳定<sup>[8]</sup>。因此,本研究中利用FDA不良事件报告系统(FAERS)提取2014年1月1日至2023年5月1日的贝伐珠单抗ADE相关数据,采用报告比值比(ROR)法和BCPNN法挖掘其ADE信号,以评估其安全性;并对报告频次较高的ADE提出防治措施,为贝伐珠单抗的临床安全使用提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

提取FAERS中2014年1月1日至2023年5月1日的贝伐珠单抗ADE报告,并借助OpenVigil 2.1在线工具(<https://openvigil.sourceforge.net>)挖掘数据。根据FDA推荐的方法整理数据,去掉ADE条目总数小于3条及信息不明确的报告后,将筛选出的数据采用ROR法和BCPNN法联合检验,最终得到以贝伐珠单抗为首要怀疑药物的ADE报告。排除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作等与药物无关的信号后,采用《监管活动医学词典》(MedDRA 25.1)的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对获得的ADE进行标准化和分类。排除超药品说明书使用、故意导致的产品使用问题、无ADE的信号后,获取贝伐珠单抗ADE报告频次排前25的PT。严重ADE结局是指事件结果为死亡、危及生命、入院(含住院时间延长)、致残等。

### 1.2 数据分析

采用ROR法和BCPNN法对贝伐珠单抗的可疑ADE信号进行筛选分析(比例失衡法四格表见表1)。当同时满足2种算法的信号生成条件时判断为可疑信号,计算公式及信号检测标准见表2。采用Excel 2021软件进行数据清洗、PT映射及统计分析。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

## 2 结果

### 2.1 ADE报告基本情况

共获得以贝伐珠单抗为首要怀疑药物的ADE报告60 675份,涉及患者60 675例。上报地区主要为北美洲和亚洲。ADE结局以死亡最多,其次为入院(含住院时间延长)。详见表3。

表2 ROR法及BCPNN法的计算公式和信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of the ROR method and BCPNN method

方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ ,且95%CI下限 > 1
BCPNN法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+d)}$ $IC95\%CI = e^{\ln(IC) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ ,且95%CI下限 > 1

表3 贝伐珠单抗相关ADE报告基本信息(*n* = 60 675)

Tab. 3 Basic information of bevacizumab - related ADE reports (*n* = 60 675)

项目	分类	例数	构成比(%)	项目	分类	例数	构成比(%)
性别	男	18 745	30.89	严重ADE结局	亚洲	17 598	29.00
	女	26 024	42.89		欧洲	9 964	16.42
	未知	15 906	26.22		其他	3 516	5.79
年龄	0~18岁	596	0.98	死亡	14 358	23.66	
	19~60岁	11 376	18.75	入院	13 247	21.83	
	>60岁	15 164	24.99	危及生命	2 020	3.33	
	未知	33 539	55.28	致残	871	1.44	
上报地区	北美洲	29 597	48.78	其他	30 179	49.74	

### 2.2 ADE报告信号

共获得605个PT信号,涉及20 127例ADE、21个SOC,其中部分ADE为超药品说明书使用。PT信号数排前3的SOC分别为胃肠系统疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)及眼器官疾病;ADE例数排前3的SOC分别为全身性疾病及给药部位各种反应、血液及淋巴系统疾病、血管与淋巴管类疾病。详见表4。报告例数排前25的PT见表5。其中排前2的PT分别为疾病进展、高血压。

## 3 讨论

### 3.1 ADE报告基本情况分析

ADR的致死率较高,是导致患者死亡的重要原因<sup>[9]</sup>。尽管药物上市前临床试验确定了药品说明书中的相关ADR,但临床试验纳入患者有局限性,不能完全反映该药物的所有潜在ADR<sup>[10]</sup>。故挖掘和分析贝伐珠单抗相关ADE对于指导临床安全用药有重要意义。

本研究中涉及的资料齐全患者数量女性多于男性,且以老年(>60岁)患者最多,分别与文献<sup>[11]</sup>和<sup>[12]</sup>的研究结果一致。上报地区以北美洲为主,可能与贝伐珠单抗首先于美国上市,在美国的使用时间更长且应用广泛有关。严重ADE结局以死亡占比最高(23.66%),可能与贝伐珠单抗主要用于恶性肿瘤治疗有关。

### 3.2 相关ADE的预防及处理

高血压和蛋白尿:本研究中,高血压和蛋白尿的报告例数较多,与余文韬等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。研究显

表4 贝伐珠单抗相关 ADE 累及系统 / 器官

Tab. 4 Systems / organs involved in bevacizumab - related ADEs

SOC	PT 信号数 (个)	ADE 报告数 (例)
胃肠系统疾病	89	1 780
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括 囊状和息肉状肿瘤)	68	1 221
眼器官疾病	66	1 035
血管与淋巴管类疾病	61	2 235
各类神经系统疾病	41	1 328
各类检查	39	1 903
呼吸系统、胸及纵隔疾病	34	587
肝胆系统疾病	30	658
感染及侵袭类疾病	29	1 068
全身性疾病及给药部位各种反应	27	3 059
肾脏及泌尿系统疾病	27	897
血液及淋巴系统疾病	25	2 813
皮肤及皮下组织类疾病	14	295
各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病	13	236
心脏器官疾病	11	497
生殖系统及乳腺疾病	10	192
内分泌系统疾病	10	67
免疫系统疾病	5	203
代谢及营养类疾病	3	29
各种先天性、家族性、遗传性疾病	2	18
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	6
合计	605	20 127

示,接受贝伐珠单抗治疗的患者高血压发生率为 2.7%~32%<sup>[14]</sup>,蛋白尿发生率为 0.7%~38%,其中 3 级蛋白尿发生率 < 3%,4 级蛋白尿发生率 < 1%<sup>[15]</sup>。尽管目前对于贝伐珠单抗所致高血压的治疗尚无统一标准,但一项纳入 1 634 例贝伐珠单抗 ADR 的 Meta 分析显示,多数贝伐珠单抗所致高血压患者仅为 1-2 级 ADR,未见致死性 ADR 的发生<sup>[16]</sup>。研究显示,血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙离子通道阻滞剂或利尿剂及 β 受体拮抗剂均可用于贝伐珠单抗所致高血压的降血压治疗<sup>[17]</sup>。故对于有高血压史的患者,建议在开始贝伐珠单抗治疗前充分控制高血压,且在贝伐珠单抗用药过程中严密监测其血压及肾功能;若在用期间发生 2-3 级高血压,应暂停贝伐珠单抗并予降血压治疗,直至血压恢复至贝伐珠单抗用药前水平或 < 150/100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)<sup>[18]</sup>。对于出现蛋白尿的患者,由于蛋白尿多为可逆性,故轻度蛋白尿可不予治疗,定期监测即可,且无需停药;对于出现持续蛋白尿或肾病综合征的患者,应永久停用贝伐珠单抗<sup>[15]</sup>,必要时可予血管紧张素转化酶抑制剂

表5 贝伐珠单抗 ADE 报告例数排前 25 的 PT

Tab. 5 Top 25 PTs with more cases of bevacizumab - related

ADE reports			
序号	PT	ADE 报告例数	ROR(95%CI)
1	疾病进展	1 279	11.42(12.09,10.78)
2	高血压	1 072	6.50(6.92,6.11)
3	贫血	585	3.97(4.31,3.65)
4	骨髓抑制	583	27.71(30.17,25.45)
5	蛋白尿	569	37.85(41.31,34.69)
6	血压升高	487	3.83(4.19,3.50)
7	眼内炎	458	84.55(93.68,76.31)
8	中性粒细胞减少症	453	3.53(3.87,3.21)
9	血小板计数降低	401	4.34(4.80,3.93)
10	血小板减少症	391	4.46(4.93,4.04)
11	周围神经病	372	4.24(4.70,3.82)
12	骨髓功能衰竭	340	17.45(19.47,15.64)
13	鼻衄	310	4.47(5.00,3.99)
14	中性粒细胞计数降低	302	8.99(10.08,8.01)
15	失明	298	7.70(8.64,6.86)
16	肠梗阻	292	10.99(12.36,9.78)
17	胃肠穿孔	289	85.99(97.82,75.59)
18	感染性病原体疑似通过产品传播	218	335.52(403.68,278.86)
19	发热性中性粒细胞减少症	207	4.32(4.96,3.76)
20	腹腔积液	198	8.70(10.02,7.55)
21	进展性肿瘤	196	4.24(4.89,3.68)
22	掌跖红肿综合征	183	7.83(9.08,6.76)
23	肝转移	178	11.66(13.55,10.04)
24	间质性肺病	174	4.30(5.00,3.70)
25	白细胞减少症	173	4.43(5.15,3.81)

对症治疗。

胃肠穿孔:贝伐珠单抗所致胃肠穿孔为较严重的 ADE,尽管贝伐珠单抗联合化学药物治疗方案治疗实体瘤时胃肠穿孔的发生率仅为 0.3%~11.4%<sup>[13]</sup>,但一旦发生死亡率极高。本研究中,肠梗阻是胃肠系统疾病中报告例数最多的 ADE(292 例),尽管贝伐珠单抗所致肠梗阻在其药品说明书中已有记载,但未做进一步解释。由于肠梗阻是胃肠穿孔的危险因素,故对于肠梗阻的关注十分必要。此外,贝伐珠单抗所致胃肠穿孔还与肿瘤类型、憩室病史、胃肠梗阻或穿孔史有关<sup>[15,19]</sup>。故对于接受贝伐珠单抗治疗的患者,尤其对于存在憩室病史、胃肠梗阻或穿孔病史的高龄患者,在用药期间应密切关注有无腹胀腹痛、恶心呕吐等胃肠梗阻症状。若出现上述症状应进一步确诊,并予对症治疗;若出现腹膜刺激征等胃肠穿孔等症时,可行腹部 X 射线检查或 CT 检查确诊,一旦确诊需永久停用<sup>[20]</sup>。

出血:贝伐珠单抗所致出血在其药品说明书中主

要包括皮肤黏膜出血(如鼻出血、牙龈出血、阴道出血等)和肿瘤性出血(非小细胞肺癌所致肺出血、结直肠癌所致消化道出血等)。本研究中最常见的出血事件为鼻衄,与药品说明书中的描述一致。贝伐珠单抗所致出血主要为1-2级ADR,3级以上发生率仅为0.4%~5.0%<sup>[15]</sup>。此外,对于肺鳞状细胞癌患者及既往有出血病史的患者因使用贝伐珠单抗后出血风险高,故贝伐珠单抗药品说明书已不推荐用于上述人群。一项Meta分析指出,在贝伐珠单抗用药的前6个月更易发生出血相关ADR<sup>[21]</sup>。故在用药过程中临床医师应严密监测患者(尤其是在用药前6个月内的患者)的血常规及凝血功能。对于1-2级出血,通常无需治疗即可缓解;若发生3级以上出血应永久停用贝伐珠单抗。此外,对于恶性肿瘤中枢神经系统转移的患者,在使用贝伐珠单抗前,应先行手术或放射治疗等预处理,以降低治疗期间的出血风险<sup>[22]</sup>。故为减少围术期出血风险,贝伐珠单抗药品说明书建议其在手术前停药4~6周。

血栓栓塞:临床发现使用贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤可发生血栓栓塞,该ADR包括静脉血栓栓塞(VTE,如深静脉血栓、肺栓塞等)和动脉血栓栓塞(ATE,如心脑血管事件等)。贝伐珠单抗药品说明书中指出ATE的总发生率为3.8%,化学药物治疗后为1.7%;在针对各种适应证的临床试验中,贝伐珠单抗VTE的总发生率为2.8%~7.3%,化学药物治疗后为3.2%~15.6%。研究发现,血栓栓塞具有组织类型特异性,其中结直肠癌患者VTE发生率最高(19%),肾恶性肿瘤患者VTE发生率最低(3%);且高龄及既往有ATE病史的患者增加了ATE发生的风险<sup>[23]</sup>。在一项贝伐珠单抗治疗初始卵巢癌患者的临床研究中,39.5%的患者术后预防性使用了低分子肝素抗凝治疗,未发现术后活动性出血等并发症的发生<sup>[24]</sup>;一项Meta分析指出,使用贝伐珠单抗期间使用小剂量阿司匹林可预防ATE形成,且不会增加患者的出血风险<sup>[25]</sup>。且肿瘤相关静脉血栓与高血压、高血脂、糖尿病等合并症相关。故临床医师对于既往有ATE、高血压、高血脂、糖尿病病史及年龄>65岁的患者,应慎用贝伐珠单抗,且在用药时应严密监测血栓栓塞事件,一旦出现任何级别的ATE均应终止使用,必要时可予低分子肝素或小剂量阿司匹林;若发生VTE,应予以低分子肝素治疗,同时对患者的国际标准化比值、凝血功能等指标进行监测<sup>[26]</sup>。

眼内炎:本研究中,眼内炎是眼部疾病中报告例数最多的ADE(458例)。眼内炎包括感染性与非感染性。其中,感染性眼内炎被认为与给药方式有关,因玻璃体注射为有创操作,故眼部易受病原体侵袭<sup>[27]</sup>;非感染性眼内炎可能与贝伐珠单抗自身免疫原性有关<sup>[28]</sup>。故临

床医师在对贝伐珠单抗进行玻璃体注射时应严格遵循无菌操作,尽可能避免感染性眼内炎的发生。

掌跖红肿综合征:临床表现为以手足皮肤瘙痒、疼痛、麻木,皮肤红斑、肿胀、水疱、渗液等为主的手足综合征<sup>[29]</sup>。本研究中,掌跖红肿综合征是皮肤及皮下组织类疾病中报告例数最多的ADE(183例)。在贝伐珠单抗药品说明书中掌跖红肿综合征是其常见ADR,与本研究结果一致,但上述ADR在患者的临床治疗及相关文献中不多见。针对掌跖红肿综合征治疗的首要目的是改善骨痛、皮疹等症状<sup>[30]</sup>。

其他ADE:临床发现,贝伐珠单抗所致肝功能异常通常是一过性的,无需特殊治疗,必要时可予保肝药物。在血液及淋巴系统疾病中贫血、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低等骨髓抑制的表现报告频次较高,与既往的研究结果一致<sup>[16]</sup>,且与贝伐珠单抗药品说明书相符。故临床医师在用药期间应监测患者的血常规、凝血功能,必要时行骨髓检查。本研究中,贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤期间,患者出现腹腔积液、脏器转移及疾病进展,推测是由于恶性肿瘤本身可出现多脏器转移及疾病进展,故当上述ADR发生时不排除肿瘤控制不佳导致。间质性肺病是以呼吸困难为主要临床表现的肺部疾病,尽管贝伐珠单抗药品说明书中未提及其可导致间质性肺病,但该研究中间质性肺病报告例数较多(174例)。由于其为较严重的肺部疾病,若不及时治疗可导致死亡,故临床医师在使用贝伐珠单抗期间应予以重视。

### 3.3 小结

FAERS是自发呈报系统,存在缺失、漏报可能,不能完全收集ADE;通过FAERS挖掘出来的安全信号仅代表贝伐珠单抗与该ADR存在统计学关联,而无法明确两者间的因果关系;FAERS中的数据无法确定药物使用患者总例数,故无法计算ADE发生率;FAERS无法准确获取患者的既往病史、病情严重程度、给药剂量、给药方式、用药疗程等。故后续需通过多中心、随机对照研究进行验证。

临床医师在用药期间除关注贝伐珠单抗药品说明书中提及的恶心呕吐、腹痛腹泻等常见ADE外,还应重点关注贝伐珠单抗所致高血压、蛋白尿、骨髓抑制等较严重的ADE。此外,应警惕贝伐珠单抗所致出血及胃肠穿孔、间质性肺病等可导致死亡的严重ADE。

### 参考文献

- [1] FERRARA N, ADAMIS AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6):385-403.
- [2] AHMADIZAR F, ONLAND-MORET NC, DE BOER A, et al.

- Efficacy and Safety Assessment of the Addition of Bevacizumab to Adjuvant Therapy Agents in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e136324.
- [3] HOCHSTER HS, HART LL, RAMANATHAN RK, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(21): 3523 - 3529.
- [4] CORR BR, BREED C, SHEEDER J, et al. Bevacizumab induced hypertension in gynecologic cancer: Does it resolve after completion of therapy?[J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2016, 17: 65 - 68.
- [5] 吴向新, 张宏亮, 黄春, 等. 基于OpenFDA挖掘和分析贝伐珠单抗的不良反应[J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(10): 56 - 60.
- [6] 陈力, 吴邦华, 闫康. 比例失衡法在贝伐珠单抗药品不良反应信号挖掘中的应用[J]. *中南药学*, 2018, 16(2): 174 - 178.
- [7] MOORE N, THIESSARD F, BEGAUD B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005, 14(4): 285 - 286.
- [8] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 623 - 625.
- [9] SMITH K, GOLDER S, SARKER A, et al. Methods to Compare Adverse Events in Twitter to FAERS, Drug Information Databases, and Systematic Reviews: Proof of Concept with Adalimumab[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1397 - 1410.
- [10] VENTOLA CL. Big Data and Pharmacovigilance: Data Mining for Adverse Drug Events and Interactions[J]. *P T*, 2018, 43(6): 340 - 351.
- [11] 张超, 屈茹楠, 缪玮, 等. 贝伐珠单抗临床应用的合理性及安全性评价[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(17): 2107 - 2112.
- [12] 颜楠, 徐文俊, 陈旭, 等. 回顾性分析贝伐珠单抗致高血压等重要不良反应[J]. *药学与临床研究*, 2023, 31(2): 164 - 167.
- [13] 余文韬, 王怡鑫, 蒋刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 190 - 193.
- [14] ZHU XL, WU SH, DAHUT WL, et al. Risks of Proteinuria and Hypertension With Bevacizumab, an Antibody Against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007, 49(2): 186 - 193.
- [15] CRINÒ L, DANSIN E, GARRIDO P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 733 - 740.
- [16] 徐雯静, 陈宁, 甄健存. 贝伐珠单抗相关不良反应的文献分析[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(2): 415 - 419.
- [17] 李晓, 姜洁, 尹如铁, 等. 妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(2): 81 - 87.
- [18] 阮新建, 王飞, 宋飞翔, 等. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的相关不良反应及处理[J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(11): 1868 - 1869.
- [19] CORTES J, CALVO V, RAMÍREZ - MERINO N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis[J]. *Annals of Oncology*, 2012, 23(5): 1130 - 1137.
- [20] GANAPATHI AM, WESTMORELAND T, TYLER D, et al. Bevacizumab - Associated Fistula Formation in Postoperative Colorectal Cancer Patients[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2012, 214(4): 582 - 588.
- [21] ZHU X, TIAN X, YU C, et al. Increased risk of hemorrhage in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis of 12 randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(34): e4232.
- [22] LEIGHL NB, BENNOUNA J, YI J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study[J]. *British Journal of Cancer*, 2011, 104(3): 413 - 418.
- [23] SCAPPATICCI FA, SKILLINGS JR, HOLDEN SN, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232 - 1239.
- [24] 张楠, 郑虹, 高雨农, 等. 贝伐珠单抗治疗初治卵巢癌患者的真实世界研究[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(1): 69 - 76.
- [25] MOURAD JJ, DES GUETZ G, DEBBABI H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation[J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(5): 927 - 934.
- [26] NALLURI SR, CHU D, KERESZTES R, et al. Risk of Venous Thromboembolism With the Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300(19): 2277 - 2285.
- [27] COX JT, ELIOTT D, SOBRIN L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(5): 981.
- [28] ANDERSON WJ, DA CN, LIMA LH, et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2021, 7(1): 37.
- [29] LORUSSO D, DI STEFANO A, CARONE V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome)[J]. *Annals of Oncology*, 2007, 18(7): 1159 - 1164.
- [30] LIU S, TANG MW, CAO YH, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, 12: 1 - 14.

(收稿日期: 2023-07-01; 修回日期: 2024-01-27)