

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)19-0117-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.026



基于 FAERS 的索拉非尼药品不良事件信号挖掘

伍绮敏¹, 宿凌¹, 梁燕坤¹, 何佳欣², 丁楚凤¹, 王宇婷¹, 郑靖萍¹, 马麟^{3△}

(1. 暨南大学药学院, 广东 广州 511443; 2. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520; 3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120)

摘要:目的 挖掘索拉非尼的药品不良事件(ADE)信号, 促进索拉非尼的临床安全应用。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2006 年第一季度至 2022 年第四季度有关索拉非尼的 ADE 报告, 采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法进行信号检测, 采用国际医学用语词典中的首选语(PT)及系统器官分类(SOC)进行编码和归类。结果 共检索到以索拉非尼为首要怀疑药物的 ADE 报告 17 838 份(涉及患者 17 838 例次), 共报告 ADE 77 033 项。经 ROR 法和 MHRA 综合标准法检测, 共筛选出 ADE 信号 29 880 项, 累计 PT 375 个, 涉及 21 个 SOC。ADE 信号报告数最多的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病(7 557 项), 强度最强的为维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高(ROR 的 95% 置信区间下限 = 181.29)。结论 目前的索拉非尼药品说明书中对不良反应的表述尚不全面, 而该药的临床应用较广泛, 且较新的临床研究较少, 该研究补充了药品说明书中未收录但真实世界中信号较强的 ADE, 为该药的药物警戒工作及临床用药提供了参考。

关键词: 索拉非尼; 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

Signal Mining of Adverse Drug Events of Sorafenib Based on FAERS Database

WU Qimin¹, SU Ling¹, LIANG Yankun¹, HE Jiaxin², DING Chufeng¹, WANG Yuting¹, ZHENG Jingping¹, MA Lin³

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 511443; 2. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou, Guangdong, China 510520; 3. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: Objective To mine the adverse drug event (ADE) signals of sorafenib, and to promote the safe clinical application of sorafenib. **Methods** The ADE reports of sorafenib from the first quarter of 2006 to the fourth quarter of 2022 were extracted from

第一作者: 伍绮敏, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为药物警戒, (电子信箱)wuqimin1026@163.com。

[△]通信作者: 马麟, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药事管理学、中药鉴定、药物警戒, (电子信箱)bluemalin@qq.com。

参考文献

- [1] 余科达, 蔡毓文, 吴松阳, 等. 雌激素受体弱阳性乳腺癌: 生物学混乱和治疗悖论[J]. 癌症, 2022, 41(5): 201-214.
- [2] 余花艳, 仓顺东, 史中州. 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗晚期转移性三阴性乳腺癌的临床价值分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(20): 2102-2104.
- [3] 黄平, 黄佳欢, 陈俊青, 等. 白蛋白紫杉醇治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌的效果和安全性分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(9): 946-950.
- [4] SARHANGI N, HAJJARI S, HEYDARI SF, et al. Breast cancer in the era of precision medicine[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(10): 10023-10037.
- [5] DENG C, XIE Y, LIU Y, et al. Aromatherapy Plus Music Therapy Improve Pain Intensity and Anxiety Scores in Patients with Breast Cancer During Perioperative Periods: A Randomized Controlled Trial[J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(2): 115-120.
- [6] 张伟, 乔树平, 尚培中, 等. 乳腺浸润性导管癌 SLeX 和 BRCA1 表达研究[J]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2022, 16(2): 158-161.
- [7] 张百红, 岳红云. 实体肿瘤分子靶向治疗与免疫靶向治疗疗效评价指标的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(21): 3866-3868.
- [8] 高阳, 刘银凤, 张静, 等. 康艾注射液辅助紫杉醇、卡铂治疗三阴性乳腺癌的临床疗效及对患者炎症因子的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1318-1321.
- [9] 樊婷, 许彬, 贺萍, 等. 白蛋白紫杉醇术后辅助化疗乳腺癌患者预后的单中心回顾性队列研究[J]. 中国药业, 2023, 32(1): 115-120.
- [10] 陈郁文, 蒋滢梓, 刘苏, 等. 不同疗程高压氧治疗对重度创伤性脑损伤患者意识障碍和认知功能障碍的疗效分析[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(10): 1326-1331.
- [11] 史建军, 崔猛胜, 白骏恒, 等. 高压氧辅助治疗对乳腺癌术后皮瓣愈合及血管内皮生长因子和缺氧诱导因子的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2021, 28(1): 39-42.
- [12] 陈东汉, 曾玉英, 陈帅, 等. 抑癌基因 ST5 对乳腺癌的作用及其分子机制[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 5-9.
- [13] 王增辉, 李昊楠, 李润华, 等. 乳腺癌患者组织中 FOXA1、BRCA-1 表达与临床病理参数的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 376-379.
- [14] 巩立国, 刘海梅, 臧红艳, 等. 高压氧治疗对乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2021, 28(2): 239-240.
- [15] 薛登峰, 侯睿宏, 郭向阳, 等. 高压氧联合放化疗对乳腺癌患者免疫功能及预后的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(3): 334-337.

(收稿日期: 2023-09-22; 修回日期: 2024-03-12)

the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive method were used to mine the signals. The preferred terms (PT) and system organ classification (SOC) in the MedDRA were used for encoding and classification. **Results** A total of 17 838 reports (involving 17 838 patients) were retrieved with sorafenib as the primary suspected drug, and 77 033 ADEs were reported. Through ROR and MHRA comprehensive methods, 29 880 ADE signals were screened, with a cumulative total of 375 PTs and 21 SOCs involved. The SOC with the highest number of reported ADE signals was skin and subcutaneous tissue diseases (7 557 items), and the ADE with the strongest signal was the protein elevation induced by vitamin K absence or antagonist II (ROR 95% CI lower limit = 181.29). **Conclusion** The description of adverse reactions in the drug instructions of sorafenib is not comprehensive, and the clinical application of this drug is relatively extensive, while the new clinical studies are few. This study supplements ADEs that are not included in the drug instructions but have strong signals in the real world, which provides a reference for the pharmacovigilance work and clinical use of sorafenib.

Key words: sorafenib; FAERS; adverse drug events; signal mining

索拉非尼[Sorafenib, 商品名多吉美(Nexavar)]是由德国拜耳公司研发的口服小分子多靶点、多激酶抑制剂,其抑制肿瘤细胞的靶部位包括血管内皮生长因子受体家族(VEGFR-2, VEGFR-3)和血小板衍生生长因子受体家族(PDGFR- β , Kit),这些激酶作用于肿瘤细胞血管生成和凋亡信号通路^[1-2],从而发挥多靶点抑癌作用。该药最初于2005年12月被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗晚期肾细胞癌,2006年9月在我国获批上市,此后先后获批用于无法手术或远处转移的肝细胞癌、局部复发或转移的进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌。近年来,其安全问题受到广泛关注,故有必要开展安全性评价。为此,本研究中通过FDA不良事件报告系统(FAERS)挖掘索拉非尼的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中以FAERS的季度文件为原始数据,该季度文件有ASCII和XML 2种储存格式,且每个季度包含7个数据包,分别为人口统计学和管理信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、ADE记录(REAC)、ADE结局(OUTC)、ADE来源(PRSR)、ADE报告药物的治疗开始日期和结束日期(THER)、药物适应证(INDI)。本研究中收集2006年第一季度至2022年第四季度的ASCII格式的上述数据包,并导入Microsoft SQL Server 2019软件进行处理。

1.2 数据筛选

通过Microsoft SQL Server 2019软件对索拉非尼的通用名“Sorafenib”和商品名“Nexavar”在“drugname”字段进行模糊匹配,删除重复数据,筛选出首要怀疑药物为索拉非尼的ADE报告。本研究中的药品不良反应(ADR)采用国际医学用语词典(MedDRA)中的首选语(PT)及系统器官分类(SOC)进行编码和归类。

1.3 信号检测方法

基于比例失衡法四格表(见表1)比较目标药物的

ADE发生比例与其他药物的ADE发生比例,以检测其潜在ADE信号。为降低产生假阳性信号的可能,采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法检测ADE信号^[3]。若同时满足2种信号判断标准,即 $a > 3$ 且 ROR 的95%置信区间(95% CI)下限 > 1 , $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$,则视为产生1个阳性信号,详见表2。 ROR 值及 PRR 值越大,说明信号强度越大^[4]。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of the disproportionality analysis method			
药物类别	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	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表2 比例失衡法计算公式

Tab. 2 Calculation formulas of the disproportionality analysis method		
分析方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = (a / c) / (b / d) = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a > 3$, 95% CI 下限 > 1 , 提示生成1个ADE 信号
MHRA综合标准法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$a > 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, 提示生成1个ADE 信号

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

共检索到以索拉非尼为首要怀疑药物的ADE报告17 838份,涉及患者17 838例次,共报告ADE 77 033项。上报人群中,男性(66.97%)多于女性(26.12%);中位年龄为63岁,年龄分布集中于老年(≥ 65 岁)人群(41.90%);主要上报国家为美国(40.45%)、日本(21.05%)、中国(4.13%)、德国(3.04%)、法国(3.00%);ADE报告涉及严重结局21 702例次,除不明确的结局外,严重结局主要为住院/住院时间延长(32.53%)。详见表3。

表 3 索拉非尼 ADE 报告基本信息

Tab. 3 Basic information of sorafenib - related ADE reports			
项目		报告(次)数	构成比(%)
性别	男	11 947	66. 97
	女	4 659	26. 12
	未知	1 232	6. 91
年龄	< 18 岁	175	0. 98
	18~44 岁	838	4. 70
	45~64 岁	5 955	33. 38
	≥ 65 岁	7 475	41. 90
	未知	3 395	19. 03
上报国家	美国	7 215	40. 45
	日本	3 755	21. 05
	中国	737	4. 13
	德国	543	3. 04
	法国	536	3. 00
	其他	5 052	28. 32
	严重结局*	4 396	20. 26
	危及生命	873	4. 02
	残疾	409	1. 88
	住院/住院时间延长	7 059	32. 53
	其他	8 965	41. 31

注:*指同一患者可能发生多个严重结局事件。

Note:* refers to multiple severe outcome events may occur in the same patient.

2.2 SOC 信号检测

77 033 项索拉非尼 ADE 报告经 ROR 法和 MHRA 综合标准法检测,排除用药错误、剂量遗漏、产品储存错误、与原发疾病相关等 ADE,最终得到 ADE 信号 29 880 项,累计 PT 375 个,涉及 21 个 SOC,详见表 4。其中,SOC 信号数累计最多的为皮肤及皮下组织类疾病(25. 29%);PT 数累计最多的为胃肠系统疾病(75 个)。除各类损伤、中毒和操作并发症及眼器官疾病外,其他 SOC 均在药品说明书中有提及。

2.3 ADE 信号强度

索拉非尼的 ADE 信号强度(以 ROR 排序)排名前 20 的信号见表 5。可见,与原发疾病相关的 PT(如 α_1 甲胎蛋白升高、肝破裂、肝性胸腔积液、 α_1 甲胎蛋白异常、肝性脑病、肝性昏迷、胃底静脉曲张破裂出血等)较多,其次为皮肤类相关 PT(如反应性穿孔性胶原病、掌跖角化病)。

3 讨论

3.1 索拉非尼 ADR 的特点

由表 2 可知,索拉非尼 ADE 信号中,性别方面,男性发生 ADE 的例次数约是女性的 2. 56 倍,这可能与肝细胞癌发病率高且多发于男性有关;年龄方面,老年患

表 4 索拉非尼相关 ADE 信号的 SOC

Tab. 4 SOC of ADE signals associated with sorafenib			
SOC	信号数(项)	构成比(%)	PT 数(个)
皮肤及皮下组织类疾病*	7 557	25. 29	45
胃肠系统疾病*	6 150	20. 58	75
各类检查*	3 743	12. 53	40
代谢及营养类疾病*	2 704	9. 05	23
肝胆系统疾病*	2 213	7. 41	29
全身性疾病及给药部位各种反应*	2 020	6. 76	18
呼吸系统、胸及纵隔疾病*	1 200	4. 02	21
血管与淋巴管类疾病*	1 157	3. 87	20
各类神经系统疾病*	959	3. 21	20
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病*	947	3. 17	5
血液及淋巴系统疾病*	252	0. 84	11
感染及侵袭类疾病*	219	0. 73	18
肾脏及泌尿系统疾病*	141	0. 47	4
各类损伤、中毒和操作并发症	140	0. 47	15
精神病类*	113	0. 38	2
内分泌系统疾病*	101	0. 34	4
生殖系统及乳腺疾病*	100	0. 33	13
心脏器官疾病*	74	0. 25	6
免疫系统疾病*	49	0. 16	2
眼器官疾病	34	0. 11	3
耳及迷路类疾病*	7	0. 02	1

注:*为药品说明书中有提及。表 5 同。

Note:* refers to ADRs listed in the drug instructions (for Tab. 4 - 5).

者上报数占大多数,这可能与癌症好发于老年群体且老年人身体机能下降等因素有关^[5-6];上报国家方面,索拉非尼相关 ADE 报告以美国上报为主,亚洲人群相对较少,这可能与 FAERS 由美国设立且该药最初于美国上市有关。

3.2 药品说明书中未提及的 ADR

通过挖掘 FAERS,得到索拉非尼的 ADE 信号与药品说明书和文献[7-8]报道基本一致。本研究中检索到的 ADR 涉及 21 个 SOC,涵盖了药品说明书中 ADR 提及的 19 个 SOC。此外,还挖掘到药品说明书中未提及的 2 个 SOC(各类损伤、中毒和操作并发症及眼器官疾病)。眼器官疾病的 ADR 易被忽视,本研究中检索到的眼器官疾病包括视网膜静脉血栓形成(ROR 的 95%CI 下限 = 6. 31)、视网膜血管血栓形成(ROR 的 95%CI 下限 = 4. 63)、视网膜静脉闭塞(ROR 的 95%CI 下限 = 2. 82),提示在用药过程中有必要进行眼科专科检查。

药品说明书中的常见 ADR 有腹泻、乏力、脱发、感染、掌跖红肿综合征、皮疹,本研究中检索到的阳性信号基本涵盖,说明本研究具有可靠性。此外,还发现了

表 5 索拉非尼 ADE 信号强度排名前 20 的信号
Tab. 5 Top 20 ADE signal intensity of sorafenib

排序	PT	SOC	信号数(项)	ROR(95% CI下限)	PRR(χ^2 值)
1	维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高	各类检查	17	327.55(181.29)	327.49(3 365.50)
2	α_1 甲胎蛋白升高	各类检查	128	177.23(145.49)	176.94(17 139.33)
3	反应性穿孔性胶原病	皮肤及皮下组织类疾病	6	170.64(68.87)	170.62(660.33)
4	掌跖角化病	皮肤及皮下组织类疾病	47	126.51(92.34)	126.43(4 723.60)
5	掌跖红肿综合征*	皮肤及皮下组织类疾病	1 988	77.88(74.29)	75.89(130 341.71)
6	肝破裂	各类损伤、中毒及操作并发症	15	64.46(37.84)	64.44(789.25)
7	肝性胸腔积液	呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	63.99(27.57)	63.98(281.43)
8	脚底红斑	皮肤及皮下组织类疾病	19	61.00(38.06)	61.00(963.62)
9	拒食	代谢及营养类疾病	39	56.83(40.92)	56.80(1 901.67)
10	甲状腺萎缩	内分泌系统疾病	4	44.24(16.02)	44.24(119.64)
11	α_1 甲胎蛋白异常	各类检查	6	41.19(18.01)	41.18(184.03)
12	肝性脑病	各类神经系统疾病	436	38.13(34.60)	37.92(14 702.92)
13	肝性昏迷	各类神经系统疾病	39	36.18(26.19)	36.16(1 224.38)
14	皮肤角化症*	皮肤及皮下组织类疾病	224	34.06(29.77)	33.97(6 751.18)
15	阴囊溃疡	生殖系统及乳腺疾病	11	31.74(17.31)	31.73(282.36)
16	胃窦血管扩张	胃肠系统疾病	16	26.55(16.09)	26.54(352.43)
17	胃底静脉曲张破裂出血	胃肠系统疾病	11	26.28(14.37)	26.28(232.51)
18	曲张静脉破裂	血管与淋巴管类疾病	10	25.86(13.73)	25.85(205.75)
19	脸盲症	各类神经系统疾病	5	25.74(10.52)	25.740 45(91.46)
20	阴囊红斑	生殖系统及乳腺疾病	5	24.88(10.17)	24.882 44(88.26)

多个信号较强且未在药品说明书中提及的 ADR,除与原发疾病相关的 PT(α_1 甲胎蛋白异常、肝破裂、肝性胸腔积液、肝性脑病、胃底静脉曲张破裂出血等)外,还检索到甲状腺萎缩、阴囊溃疡等新的 ADE 信号,临床应予以重视。

3.3 ADE 信号涉及 SOC

皮肤及皮下组织类疾病:由表 4 和表 5 可知,索拉非尼 ADE 信号挖掘结果以皮肤及皮下组织类疾病占多数,掌跖红肿综合征(HFS)和皮疹是服用索拉非尼最常见的 ADR^[8]。本研究中 HFS(*ROR* 的 95%*CI* 下限 = 74.29)是强度较强的阳性信号。此外,还挖掘到反应性穿孔性胶原病、掌跖角化病。研究表明,93% 接受索拉非尼单药治疗的患者会出现皮肤反应^[9]。通过抑制 Raf 激酶来抑制皮肤中表皮生长因子受体(EGFR)诱导的信号传导可解释与索拉非尼治疗相关的皮肤毒性(即 HFS 和皮疹)^[10]。但有学者认为,皮肤反应表明 EGFR 的相关体内靶向作用,这些皮肤反应通常被视为药物疗效的积极指标^[11]。在药品说明书与多个文献报道中,多数皮肤反应为轻度至中度,多数皮疹属过敏反应^[9,12],对于过敏反应患者,可考虑诱导建立对索拉非尼的耐受。掌跖角化病(*ROR* 的 95%*CI* 下限 = 92.34)的相关 ADR 报道较少,这种 ADR 可能代表 1 种不同于传统 HFS 的新事件,减少剂量可减轻该

症状^[13]。

胃肠系统疾病:胃肠系统是风险信号数的第二大系统。在该系统中,除检索到的药品说明书中的常见 ADR 腹泻(*ROR* 的 95%*CI* 下限 = 3.26)外,本研究中还检索到较强的信号有胃窦血管扩张、胃底静脉曲张破裂出血。胃底静脉曲张破裂出血通常由肝硬化引起,无法区分该 ADR 是由原发疾病还是用药后引起。报告中有较多的胃肠系统 ADR 有别于药品说明书,提示在临床使用索拉非尼时应关注胃系统肠疾病患者的用药安全。有越来越多的报道表明,经索拉非尼治疗的患者胃肠道出血风险增加,这可能是由该药物的抗血管生成活性导致^[14-15],且该药经口服给药,对胃肠道有一定刺激作用。目前,索拉非尼治疗后的胃肠道出血相关 ADR 的报道较少,但有 1 例经索拉非尼治疗肝移植后肝细胞癌复发期间胃出血的致命病例,警示应加强对消化道出血的关注,若有消化道出血迹象,必要时应停用索拉非尼^[16]。

各类神经系统疾病:由表 5 可知,肝性脑病、肝性昏迷等 ADR 可能与原发疾病有关,无法归因于用药引起,但索拉非尼治疗肝功能异常患者的安全性仍值得关注。索拉非尼主要经肝脏消除,由细胞色素 P450(CYP)3A4 介导。目前已知索拉非尼的代谢物有 8 种,其中吡啶 *N*-氧化物是血浆中的主要循环代谢物,可推测潜在的

CYP功能障碍和生物反应性药物代谢物的存在可能导致索拉非尼诱导的严重肝功能障碍^[17]。已有研究证实服用索拉非尼诱发肝性脑病的相关性^[18]。同时,有报道1例患肺转移的肝细胞癌患者服用索拉非尼2周后出现高热和严重肝炎,进而迅速演变为肝昏迷、死亡^[17]。作为肝细胞癌的治疗用药,由于多数肝细胞癌患者都有潜在的肝病,故索拉非尼的肝毒性风险可能会增加。类固醇治疗可快速恢复患者的肝功能,对于索拉非尼诱导的严重肝损伤或严重肝炎可能需用类固醇治疗^[17,19]。有研究显示,年龄是药物性肝损伤发展的危险因素^[20],老年患者用药时更应定期监测相关指标的变化,确保安全用药。

3.4 方法评价

本研究中基于大数据信号挖掘方法,评价了索拉非尼的安全性。除现有药品说明书中已记载的ADR外,还补充了药品说明书中未收录但真实世界中信号较强的反应性穿孔性胶原病、掌跖角化病等新的ADR,为该药的药物警戒工作及临床用药提供了参考。本研究为药品上市后的ADE信号研究,数据来源于真实世界,样本量大,是评价药品安全风险的关键方法,但仍有如下局限性:FAERS属自发呈报系统,部分ADE报告可能带有随意性,偏倚、漏报、内容不完整等会影响研究结果;FAERS是ADE报告库,ADE的发生缺乏与药品的相关性评价,比例失衡法计算得到的ADE信号表示目标药物与目标ADE在统计学上有关联,并不能代表目标药物与目标ADE有必然的因果关系,其关联性还需进一步证实。

参考文献

- [1] WILHELM SM, CARTER C, TANG L, et al. BAY 43 - 9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF / MEK / ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7099 - 7109.
- [2] ADNANE L, TRAIL PA, TAYLOR I, et al. Sorafenib (BAY 43 - 9006, Nexavar), a dual - action inhibitor that targets RAF / MEK / ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR / PDGFR in tumor vasculature[J]. Methods Enzymol, 2006, 407: 597 - 612.
- [3] 王 盼, 朱文涛, 郭国富, 等. 药品不良反应信号检测研究现状[J]. 中国药房, 2013, 24(2): 97 - 100.
- [4] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796 - 803.
- [5] VERHOEST G, VEILLARD D, GUILLÉ F, et al. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2007, 51(5): 1298 - 1305.
- [6] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7 - 33.
- [7] KUDO M, FINN RS, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first - line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non - inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163 - 1173.
- [8] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3312 - 3318.
- [9] MACGREGOR JL, SILVERS DN, GROSSMAN ME, et al. Sorafenib - induced erythema multiforme[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 56(3): 527 - 528.
- [10] MORIN MJ. From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti - tumor and anti - angiogenic agents[J]. Oncogene, 2000, 19(56): 6574 - 6583.
- [11] GRIDELLI C, MAIONE P, AMOROSO D, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non - small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(2): 155 - 162.
- [12] LINAUSKIENE K, MALINAUSKIENE L, VITKAUSKAITE E, et al. Severe adverse skin reaction and desensitization to sorafenib[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 117(2): 209 - 210.
- [13] LOUNTZIS NI, MAROON MS. Sorafenib - induced palmo - plantar hyperkeratosis[J]. J Drugs Dermatol, 2008, 7(6): 588 - 589.
- [14] ELICE F, JACOUB J, RICKLES FR, et al. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients[J]. Am J Hematol, 2008, 83: 862 - 870.
- [15] JE Y, SCHUTZ FA, CHOUEIRI TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosinekinase inhibitors sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta - analysis of clinical trials[J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 967 - 974.
- [16] MANCUSO A, AIROLDI A, VIGANO R, et al. Fatal gastric bleeding during sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(9): 754.
- [17] VAN HOOTEGEM A, VERSLYPE C, VAN STEENBERGEN W. Sorafenib - induced liver failure: a case report and review of the literature[J]. Case Reports Hepatol, 2011, 2011: 941395.
- [18] SIDHU SS, AGARWAL S, GOYAL O, et al. Sorafenib induced hepatic encephalopathy[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2017, 80(4): 537 - 538.
- [19] SCHRAMM C, SCHUCH G, LOHSE AW. Sorafenib - induced liver failure[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(8): 2162 - 2163.
- [20] LEISE MD, POTERUCHA JJ, TALWALKAR JA. Drug - induced liver injury[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(1): 95 - 106.

(收稿日期: 2023 - 09 - 01; 修回日期: 2024 - 07 - 15)