

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)22-0111-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.025



基于 FAERS 的司美替尼不良事件信号挖掘*

黄 艳, 李俊霖, 夏燕平, 江兴龙, 毛 伟[△]

(重庆市南岸区人民医院, 重庆 400060)

摘要:目的 促进司美替尼在临床的安全使用。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2020 年第 2 季度至 2025 年第 1 季度司美替尼临床使用相关数据,并将其导入 PostgreSQL 数据库进行统一管理,采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法进行信号挖掘,采用监管活动医学词典(MedDRA)对药品不良事件(ADE)阳性信号进行术语标准化,同时对首选术语(PT)进行系统器官分类(SOC),并按信号 PT 发生例次和信号强度分别排序并分析。结果 获得以司美替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告 885 例,其中严重 ADE 报告 786 例。2020 年至 2024 年上报 ADE 数呈逐年上升趋势。ADE 患者中男性占比略高于女性;中位年龄为 14.00 岁,以 <18 岁年龄段为主;严重 ADE 以住院治疗或住院时间延长居多;上报国家主要为美国;上报者主要为医师和消费者。共发现 94 个 ADE 阳性信号,报告 ADE 1 095 例次。发生例次排名前 5 的依次为血肌酸磷酸激酶升高(90 例次)、皮疹(67 例次)、甲沟炎(52 例次)、痤疮样皮炎(45 例次)、腹泻(42 例次)。排名前 20 的信号中有 7 个未被药品说明书收录。信号强度排名前 5 的 PT 分别为神经纤维瘤($ROR = 3\ 134.34$)、神经纤维肉瘤($ROR = 2\ 401.20$)、神经纤维瘤病($ROR = 1\ 446.27$)、甲床感染($ROR = 805.91$)、浆液性视网膜病($ROR = 455.28$)。共累及 20 个 SOC,与 ADE 风险相关性较大的主要为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),各种先天性家族性遗传性疾病,眼器官疾病,感染及侵袭类疾病,皮肤及皮下组织类疾病等。司美替尼相关 ADE 中位发生时间为 53.5 d,且随时间推移 ADE 发生率逐渐降低。结论 临床使用司美替尼治疗丛状神经纤维瘤时应做好相关预防措施,监测眼器官疾病、皮肤毒性等不良事件,以保障患者的用药安全。

关键词:司美替尼;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;数据挖掘;安全用药

Data Mining of Adverse Drug Events for Selumetinib Based on FAERS

HUANG Yan, LI Junlin, XIA Yanping, JIANG Xinglong, MAO Wei

(Chongqing Nan'an District People's Hospital, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To promote the safe clinical use of selumetinib. **Methods** Data related to the clinical use of selumetinib from the second quarter of 2020 to the first quarter of 2025 were extracted from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and imported into the PostgreSQL database for unified management. The reporting odds ratio (ROR) method in the disproportionality analysis was used for signal mining. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was adopted to standardize the terms of positive signals of adverse drug event (ADE). Meanwhile, preferred term (PT) was classified into system organ classification (SOC), and sorted and analyzed according to the number of frequency and intensity of signal PT. **Results** A total of 885 ADE reports with selumetinib as the primary suspected drug were obtained, including 786 severe ADE reports. The number of reported ADEs showed an annual upward trend from 2020 to 2024. Among ADE patients, the proportion of males was slightly higher than that of females; the median age was 14.00 years old, mainly in the <18 years old group; severe ADE were mostly hospitalization or prolonged hospitalization; the main reporting country was the United States; the reporters were mainly physicians and consumers. A total of 94 positive ADE signals were identified, involving 1 095 ADE cases. The top five PTs by frequency were blood creatine phosphokinase increased (90 cases), rash (67 cases), paronychia (52 cases), acneiform dermatitis (45 cases), and diarrhea (42 cases); among these, seven signals were not included in the drug instructions. The top five PTs by signal intensity were neurofibroma ($ROR = 3\ 134.34$), neurofibrosarcoma ($ROR = 2\ 401.20$), neurofibromatosis ($ROR = 1\ 446.27$), nail bed infection ($ROR = 805.91$), and serous retinopathy ($ROR = 455.28$). The positive signals involved 20 SOCs, and relatively high correlation with ADE risk mainly included benign, malignant and unspecified tumors (including cystic and polypoid), various congenital familial and hereditary diseases, ocular diseases, infections and infestations, skin and subcutaneous tissue diseases, etc. The median occurrence time of selumetinib-related ADE was 53.5 d, and the incidence of ADE gradually decreased with time. **Conclusion** When selumetinib is used clinically for the treatment of plexiform neurofibromatosis, relevant preventive measures should be taken, and adverse events such as ocular diseases and skin toxicity should be monitored to ensure the safety of patients' medication.

Key words: selumetinib; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; adverse drug event; data mining; medication safety

*基金项目:重庆市卫生健康委中医药科研项目[2025ZYB016]。

第一作者:黄艳,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1430406827@qq.com。

[△]通信作者:毛伟,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)395762865@qq.com。

丛状神经纤维瘤(PN)为良性的神经鞘瘤,在 I 型神经纤维瘤病患者中的发生率为 30% ~ 50%^[1-3]。儿童期患儿 PN 生长迅速,可引起周围组织肥厚,影响生存质量^[4-6]。目前,手术是治疗 PN 的主要手段^[2]。然而,外科手术本身具有风险性,且受限于个体差异与病情复杂性,部分患者并不符合手术指征,无法实施手术。近年来,国内外关于治疗 PN 研究取得了许多突破性进展。司美替尼为口服、强效、选择性的丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK)1/2 抑制剂,作为靶向治疗药物,已于 2020 年 4 月 10 日获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗 I 型神经纤维瘤病相关的症状性、不能手术的 PN 患儿^[6-8]。尽管司美替尼能使 PN 患儿治疗获益,但其常见药品不良反应,包括胃肠道毒性、皮肤病、各种实验室检查结果异常、疲劳和严重心血管和眼毒性等也引起了临床广泛关注^[4,9]。由于司美替尼上市时间较短,在许多国家和地区尚未广泛使用。因此,司美替尼的临床应用经验不足,医师和患者对其安全性的了解仍有限^[10]。为此,本研究中通过 FDA 不良事件报告系统(FAERS)对司美替尼药品不良事件(ADE)进行挖掘与分析,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选

数据来源于 FAERS 数据库,使用 RxNorm 术语表规范药品名称,并以“Selumetinib”“Koselugo”为检索词,提取上报的 2020 年第 2 季度至 2025 年第 1 季度司美替尼相关 ADE 报告,并将其导入 PostgreSQL 数据库进行统一管理。依据监管活动医学词典(MedDRA)定义的首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)对 ADE 报告进行标准化编码、分类和描述。剔除后选择以司美替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告。

1.2 信号生成与数据挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法^[11]挖掘 FAERS 中司美替尼的 ADE 信号。比例失衡法的四格表见表 1,ROR 法中 ROR 值具体计算公式及信号生成条件见表 2。ROR 值越大表明信号越强,目标药物与可疑 ADE 的相关性越大。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method			
药品	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药品	<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>

1.3 统计学处理

采用 PostgreSQL 15.3 和 R 4.4.1 软件进行描述性分析。分类变量以率(%)表示,连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。进行 Weibull 分布形状参数检验^[12]评估 ADE 随时

表 2 ROR 法公式及阈值

Tab. 2 Formula and threshold of ROR method	
计算公式	信号生成条件
$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$, 且 ROR 的 95%CI 下限 > 1
$ROR_{95\%CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	

间的变化情况,使用 Kaplan - Meier 法^[13]估算司美替尼相关 ADE 累积发生率。

2 结果

2.1 ADE 基本信息

共获得以司美替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告 885 例,其中严重 ADR 786 例。患者中(信息完整患者,下同),男性略多于女性,< 18 岁年龄段居多,中位年龄为 14.00 岁;5 年间上报 ADE 数呈逐年上升趋势;上报者以医师、消费者为主;严重 ADR 以住院治疗或住院时间延长居多;美国上报例数最多。详见表 3。

表 3 司美替尼 ADE 报告基本信息

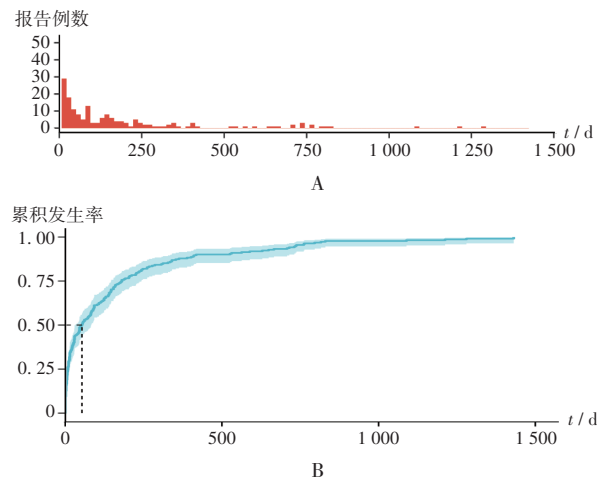
Tab. 3 Basic information of selumetinib ADE reports			
项目	例数 / 构成比(%)	项目	例数 / 构成比(%)
性别		其他医务工作者	111 / 12.54
男	302 / 34.12	消费者	267 / 30.17
女	279 / 31.53	未知	79 / 8.93
未知	304 / 34.35	严重 ADR	
年龄		死亡	54 / 6.87
< 18 岁	302 / 34.12	危及生命	20 / 2.54
18 ~ 65 岁	91 / 10.28	残疾	10 / 1.27
> 65 岁	9 / 1.02	住院治疗或住院时间延长	140 / 17.81
未知	483 / 54.58	其他	562 / 71.50
报告年份		上报国家	
2020 年	48 / 5.42	美国	544 / 61.47
2021 年	93 / 10.51	日本	63 / 7.12
2022 年	155 / 17.51	俄罗斯	61 / 6.89
2023 年	171 / 19.32	葡萄牙	31 / 3.50
2024 年	340 / 38.42	法国	26 / 2.94
2025 年	78 / 8.81		
上报者			
医师	405 / 45.76		
药师	23 / 2.60		

2.2 ADE 发生时间

剔除存在任何缺失及发病时间异常(发病时间早于用药时间)的报告,共有 222 例有效病例纳入研究。司美替尼相关 ADE 中位发生时间为 53.5 d,在 Weibull 分布分析中,形状参数(β)为 0.59(0.53, 0.65) < 1 表明司美替尼相关 ADE 发生率随时间推移而逐渐下降。在有效病例中,49.55%(110 / 222)病例的 ADE 在 50 d 内发生,且随着发病时间的推移,有效病例相关 ADE 发生率也随之降低。详见图 1。

2.3 信号挖掘结果

共报告 ADE 1 095 例次,数量排前 3 的依次为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病。得到司美替尼阳性信号 94 个,以皮肤及皮下组织类



A. 报告例数 B. 累积发生率
图1 司美替尼相关ADE发生时间

A. Reported cases B. Cumulative incidence

Fig. 1 Occurrence time of selumetinib - related ADE

表4 ADE阳性信号累计SOC分布

Tab. 4 Distribution of cumulative SOC for ADE positive signals

SOC	信号数(n = 94)		报告数(n = 1 095)	
	数量(个)	构成比(%)	例次	构成比(%)
皮肤及皮下组织类疾病	17	18.09	296	27.03
胃肠系统疾病	11	11.70	194	17.72
感染及侵染类疾病	9	9.57	103	9.41
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	9	9.57	102	9.32
心脏器官疾病	8	8.51	32	2.92
各类检查	7	7.45	154	14.06
全身性疾病及给药部位各种反应	5	5.32	43	3.93
眼器官疾病	5	5.32	31	2.83
各类神经系统疾病	4	4.26	16	1.46
肾脏及泌尿系统疾病	3	3.19	14	1.28
代谢及营养类疾病	2	2.13	8	0.73
肝胆系统疾病	2	2.13	7	0.64
各类损伤、中毒及操作并发症	2	2.13	22	2.01
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	2.13	19	1.74
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	2.13	13	1.19
血液及淋巴系统疾病	2	2.13	19	1.74
各种先天性家族性遗传性疾病	1	1.06	9	0.82
精神疾病类	1	1.06	3	0.27
社会环境	1	1.06	4	0.37
生殖系统及乳腺疾病	1	1.06	3	0.27

疾病居多,其次为胃肠系统疾病。共累及20个SOC。详见表4。在良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),各种先天性家族性遗传性疾病,眼器官疾病,感染及侵染类疾病,皮肤及皮下组织类疾病等系统的ROR值较高,与该ADE的风险相关性较大。详见图2。

发生例次排名前5位的PT依次为血肌酸磷酸激酶

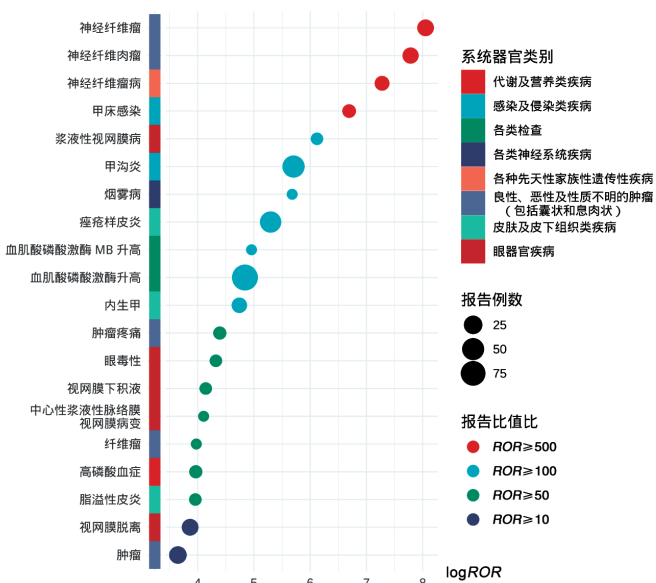


图2 排名前20的ADE风险信号散点图(按信号强度)

Fig. 2 Scatter plot of top 20 ADE risk signals (according to intensity)

表5 排名前20的风险信号(按例次)

Tab. 5 Top 20 risk signals (according to frequency)

PT	SOC	报告数 (例次)	ROR(95%CI)
血肌酸磷酸激酶升高	各类检查	90	126.50(101.59,157.52)
皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	67	3.85(3.00,4.94)
甲沟炎	感染及侵染类疾病	52	300.17(225.82,399.01)
痤疮样皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	45	199.61(147.41,270.30)
腹泻	胃肠系统疾病	42	1.54(1.13,2.11)
恶心	胃肠系统疾病	42	1.44(1.06,1.97)
痤疮*	皮肤及皮下组织类疾病	35	12.03(8.57,16.87)
脱发	皮肤及皮下组织类疾病	35	4.77(3.40,6.68)
呕吐	胃肠系统疾病	28	1.64(1.13,2.39)
腹痛	胃肠系统疾病	27	3.15(2.15,4.63)
进展性肿瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	23	10.83(7.16,16.39)
皮肤干燥	皮肤及皮下组织类疾病	22	3.68(2.41,5.62)
感染性肺炎*	感染及侵染类疾病	21	1.62(1.05,2.50)
肿瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包 括囊状和息肉状)	20	38.45(24.66,59.96)
各种制剂毒性*	各类损伤、中毒及操作并发症	19	2.72(1.73,4.28)
湿疹	皮肤及皮下组织类疾病	19	6.54(4.15,10.31)
射血分数降低	各类检查	18	25.98(16.28,41.46)
恶性肿瘤进展*	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	17	3.67(2.27,5.93)
毛发颜色改变	皮肤及皮下组织类疾病	17	37.76(23.34,61.08)
神经纤维瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	16	3 134.34(1 758.77,5 585.79)

升高、皮疹、甲沟炎、痤疮样皮炎、腹泻,详见表5。其中PT累及的SOC主要包括皮肤及皮下组织类疾病(7个

PT, 240 例次), 胃肠系统疾病(4 个 PT, 139 例次), 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(4 个 PT, 76 例次)。其中 7 个信号未被药品说明书收录(表 5 中 * 为药品说明书未收录的信号, 表 6 同), 其他 13 个信号与药品说明书一致。

信号强度排名前 5 位的 PT 依次为神经纤维瘤、神经纤维肉瘤、神经纤维瘤病、甲床感染、浆液性视网膜病。详见表 6。其中相关 PT 累及的 SOC 主要包括良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(5 个 PT, 58 例次), 眼器官疾病(5 个 PT, 31 例次), 皮肤及皮下组织类疾病(3 个 PT, 60 例次)。其中他 13 个信号未被药品说明书收录, 其 7 个信号与药品说明书一致。

表 6 排名前 20 的风险信号(按信号强度)

Tab. 6 Top 20 risk signals(according to intsenty)

PT	SOC	报告数(例次)	ROR(95%CI)
神经纤维瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	16	3 134. 34(1 758. 77, 5 585. 79)
神经纤维肉瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	14	2 401. 20(1 320. 88, 4 365. 09)
神经纤维瘤病*	各种先天性家族性遗传性疾病	9	1 446. 27(710. 55, 2 943. 79)
甲床感染*	感染及侵袭类疾病	6	805. 91(347. 71, 1 867. 88)
浆液性视网膜病*	眼器官疾病	4	455. 28(166. 04, 1 248. 33)
甲沟炎	感染及侵袭类疾病	52	300. 17(225. 82, 399. 01)
烟雾病*	各类神经系统疾病	3	292. 92(92. 44, 928. 14)
痤疮样皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	45	199. 61(147. 41, 270. 30)
血肌酸磷酸激酶	各类检查	3	142. 27(45. 36, 446. 27)
MB 升高*			
血肌酸磷酸激酶升高	各类检查	90	126. 50(101. 59, 157. 52)
内生甲*	皮肤及皮下组织类疾病	11	114. 58(62. 96, 208. 49)
肿瘤疼痛*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	80. 91(33. 45, 195. 71)
眼毒性	眼器官疾病	4	75. 53(28. 16, 202. 59)
视网膜下积液*	眼器官疾病	4	63. 06(23. 53, 169. 02)
中心性浆液性脉络膜	眼器官疾病	3	60. 72(19. 47, 189. 43)
视网膜病变*			
纤维瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	53. 31(17. 10, 166. 22)
高磷酸血症	代谢及营养类疾病	5	52. 84(21. 88, 127. 63)
脂溢性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	4	52. 42(19. 57, 140. 41)
视网膜脱离	眼器官疾病	16	47. 76(29. 09, 78. 41)
肿瘤*	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	20	38. 45(24. 66, 59. 96)

3 讨论

3.1 ADE 报告基本信息

本研究结果显示, ADE 报告中男性占比略多于女性; 未成年人群中易发, 应引起重视; 在呈报国家分布以美国为主, 这可能与 FDA 身处美国有关; 在严重 ADE

方面, 住院治疗或住院时间延长较常见, 且其他严重 ADE 占比超 70%, 提示临床用药期间需高度重视司美替尼引发严重 ADE 的潜在风险, 建立健全监测机制, 以保障患者用药安全。

3.2 ADE 信号及累及 SOC

本研究中检索到的 ADE 报告中, 涉及 94 个 PT 阳性信号, 累及 20 个 SOC, 其中神经纤维瘤、神经纤维肉瘤、神经纤维瘤病、甲沟炎、浆液性视网膜病信号强度较高。同时司美替尼在良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)、各种先天性家族性遗传性疾病、眼器官疾病、感染及侵袭类疾病、皮肤及皮下组织类疾病等系统的 ROR 值较高。表明以上 PT 及其所累及的 SOC 与 ADE 风险相关性较高, 应引起临床重点关注。有研究表明, 司美替尼治疗儿童神经纤维瘤和症状性、不能手术的 PN 期间, 未出现新的 PN 相关症状, 提示司美替尼可以预防 PN 相关疾病的发生^[14]。AVERY 等^[15]的研究表明, 使用司美替尼后可能继发视网膜外层分离。BALDO 等^[4]的研究结果表明, 司美替尼可导致接受 PN 治疗的患儿出现外周水肿和头发颜色变化。此外, 使用司美替尼治疗后还可出现皮肤病表现(如斑丘疹和痤疮样皮疹、甲沟炎、黏膜炎等)^[16], 以及影响骨骼合成代谢^[17], 与本研究结果基本一致。

本研究中, 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)器官类别中, 神经纤维瘤和神经纤维肉瘤的发生与司美替尼存在较强关联。然而, 神经纤维瘤作为 I 型神经纤维瘤病患者的基线病理表现, 其进展通常属于原发疾病的自然病程范畴, 而在 FAERS 报告中通常不会明确标注因果关系。目前, 现有的临床前及临床研究数据均未提供确凿证据支持司美替尼具有直接诱导肿瘤发生的作用。相反, 该药在 I 型神经纤维瘤病相关 PN 中的治疗作用已被随机对照试验(如 SPRINT 试验^[18])证实。因此, 尽管司美替尼的使用可能与神经纤维瘤及神经纤维肉瘤的临床报告存在关联, 但现有证据更倾向于认为此类肿瘤的发生与 I 型神经纤维瘤病疾病的自然进展相关, 而非药物直接诱导致瘤作用。进一步的前瞻性研究和长期随访数据将有助于更全面地评估司美替尼的潜在肿瘤风险。

由于司美替尼存在诱发眼部 ADE 的可能性, 临床使用司美替尼须保持高度警惕, 强化用药期间的眼部症状监测与风险管控。SPRINT 临床试验结果显示, 74 例使用司美替尼治疗的患儿中, 15% 出现视力模糊、畏光、白内障及远视等眼部不良反应^[18]。此外, 在司美替尼单药治疗相关研究中, 有 10% ~ 20% 的报告显示患者出现了眼部 ADE^[19]。MEK 抑制剂引起眼毒性的一个可能原因是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径参与了视网膜和视网膜色素上皮(RPE)的维持、保护和修复, 其

抑制可能会导致一些眼部不良事件^[20-22]。本研究中监测到视网膜异常、浆液性视网膜病及视网膜下积液等与司美替尼相关的眼部 ADE 信号。这一发现进一步证实,在司美替尼治疗全过程中,开展定期和全面的眼科评估以监测新的或恶化的视力变化具有重要意义。

本研究中,皮肤及皮下组织类疾病相关的 ADE 信号报告数最多。其中,以皮疹、痤疮样皮炎、脱发、痤疮及毛发颜色改变等症状较常见。提示临床使用司美替尼时需重点关注皮肤 ADE 的监测与干预。PALMEIRO 等^[23]的研究表明,MEK 抑制剂的皮肤毒性可能会限制患者的治疗依从性。BOULL 等^[24]的研究显示,MEK 抑制剂引发的皮疹、痤疮样皮炎和甲沟炎是较可能导致肿瘤治疗方案改变或治疗中断的皮肤反应。在治疗开始时实施预防策略可以最大限度减少皮肤反应的出现^[24]。MEK 抑制剂皮肤毒性的病理生理机制尚不清楚,但已有假设认为 MAPK 通路抑制干扰角质形成细胞增殖与分化,表现为表皮层变薄,屏障功能受损,进而引发皮疹、干燥等。NEEDLE 等^[25]。研究认为,年龄可能与某些皮肤反应的增多有关,但仍需后续的临床试验进一步证实。

3.3 本研究的局限性

FAERS 是一种动态监测系统,依赖于自发报告,这不可避免地会导致报告信息的不完整、重复、漏报等问题,同时也存在报告事件与药物之间因果关系不确定性的局限性,从而影响数据的完整性。由于司美替尼上市时间较短,本研究中能截取的 ADE 报告时间段也相对较短,导致所获得的 ADE 报告数量相对较少,无法完全反映长期药物治疗导致的 ADE,可能导致分析结果存在一定的偏倚。此外,部分患者同时使用其他药物,无法准确排除药物相互作用的影响。针对本研究挖掘出的与药品说明书不一致的 ADE 信号,未进行进一步的临床研究。

3.4 小结

本研究中通过对 FAERS 数据库的全面系统分析,提高了对司美替尼临床安全性的了解。提示临床使用司美替尼治疗 I 型神经纤维瘤病相关的症状性、不能手术的 PN 时应做好相关预防措施,监测眼器官疾病、皮肤毒性等 ADE 的出现,以保障患者的用药安全。

参考文献

[1] HIRBE AC, GUTMANN DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care[J]. *Lancet Neurology*, 2014, 13(8):834-843.
[2] GROSS AM, DOMBI E, WIDEMANN BC. Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(10):2443-2452.
[3] 夏训明. 美国 FDA 批准 Koselugo(selumetinib/司美替尼单抗)用于儿童治疗神经纤维瘤病 1 型[J]. *广东药科大学学报*,

2020, 36(3):416.

[4] BALDO F, MAGNOLATO A, BARBI E, et al. Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change [J]. *BMC Pediatrics*, 2021, 21(1):67.
[5] SUENOBU S, TERASHIMA K, AKIYAMA M, et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study[J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1):vdad054.
[6] ARMSTRONG AE, BELZBERG AJ, CRAWFORD JR, et al. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):553.
[7] 倪文骐, 刘晓盈, 朱峰. 首个治疗小儿 I 型神经纤维瘤病新药 selumetinib[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(22):2557-2560.
[8] 彭词艳, 陈景, 李斯妮, 等. 治疗神经纤维瘤病新药——丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 Selumetinib[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(3):280-283.
[9] CAMPAGNE O, YEO KK, FANGUSARO J, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selumetinib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3):283-303.
[10] LIU FF, SU HY, WEI W. Disproportionality analysis of post-marketing safety concerns associated with selumetinib in the FDA adverse event reporting system [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):9218.
[11] ROTHMAN KJ, LANES S, SACKS ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8):519-523.
[12] SHAMA MS, ALHARTHI AS, ALMULHIM FA, et al. Modified generalized Weibull distribution: theory and applications[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):12828.
[13] GOEL MK, KHANNA P, KISHORE J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate [J]. *Int J Ayurveda Res*, 2010, 1(4):274-278.
[14] GROSS AM, GLASSBERG B, WOLTERS PL, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11):1978-1988.
[15] AVERY RA, TRIMBOLI-HEIDLER C, KILBURN LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib[J]. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2016, 20(3):268-271.
[16] BALAGULA Y, BARTH HUSTON K, BUSAM KJ, et al. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib(AZD6244, ARRY-142886)[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(5):1114-1121.
[17] PRADO CMM, BEKAI-SAAB T, DOYLE LA, et al. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK