

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0125-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.027



基于 FAERS 的阿帕他胺不良事件信号挖掘*

刘小勤, 李 晨[△]

(中国人民解放军陆军特色医学中心, 重庆 400042)

摘要:目的 促进阿帕他胺在临床的安全使用。方法 通过美国食品和药物管理局(FDA)公共数据开放项目(openFDA)平台,提取FDA不良事件报告系统(FAERS)中2018年1月1日至2024年3月31日上报的阿帕他胺临床使用相关数据,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法进行信号挖掘,采用监管活动医学词典(MedDRA)26.0版标准化药品不良事件(ADE)阳性信号的首选术语(PT),同时对PT进行系统器官分类(SOC),并按信号PT发生例数和信号强度分别排序及进行分析。结果 获得以阿帕他胺为首要怀疑药物的ADE报告6473例,其中严重ADE报告2183例。2018年至2023年上报的ADE数整体呈上升趋势。ADE患者主要为男性(5884例,90.90%);年龄以≥65岁居多(2992例,46.22%);严重ADE以住院或住院时间延长和死亡居多(共2063例,31.87%);上报国家主要为美国(4559例,70.43%)。共获得75个ADE阳性信号,其中45个未被药品说明书收录。发生例数排名前5的PT依次为皮疹(659例)、疲劳(456例)、潮热(251例)、食欲减退(129例)和高血压(105例),排名前30的PT信号中有12个未被药品说明书收录。信号强度排名前5的PT分别为自主神经异常反射($PRR = 69.61, ROR = 69.64$)、剥脱性皮炎($PRR = 40.43, ROR = 40.53$)、睾丸萎缩($PRR = 23.81, ROR = 23.83$)、全身剥脱性皮炎($PRR = 19.46, ROR = 19.54$)、苔藓样角化病($PRR = 14.37, ROR = 14.39$);共累及17个SOC,主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、生殖系统及乳腺疾病,涉及8个新的SOC。结论 阿帕他胺ADE多见于老年男性患者,临床应用时,除关注药品说明书中收录的严重皮肤ADE和甲状腺疾病外,还应当注意非心源性胸痛、粒细胞缺乏症等未提及的相关风险信号,以保障患者的用药安全。

关键词:阿帕他胺;药品不良事件;药物警戒;比例报告比值比法;报告比值比法;信号挖掘

Signal Mining of Adverse Drug Events for Apalutamide Based on FAERS

LIU Xiaoqin, LI Chen

(Army Medical Center of the PLA, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To promote the safe clinical use of apalutamide. **Methods** Through the U. S. Food and Drug Administration (FDA) open data project (openFDA) platform, data related to the clinical use of apalutamide from January 1, 2018 to March 31, 2024 were extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). The reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method was used for signal mining. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 was used to standardize the preferred term (PT) of positive adverse drug event (ADE) signals. Meanwhile, 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 6 473 ADE reports with apalutamide as the primary suspect drug were obtained, including 2 183 serious ADE reports. The number of reported ADEs showed an overall upward trend from 2018 to 2023. ADE patients were mainly male (5 884 cases, 90.90%); the majority were aged ≥ 65 years (2 992 cases, 46.22%); serious ADEs were mainly hospitalization or prolonged hospital stay and death (overall 2 063 cases, 31.87%); the main reporting country was the U. S. (4 559 cases, 70.43%). A total of 75 positive ADE signals were identified, among which, 45 were not included in the drug instructions. The top five PTs by frequency were rash (659 cases), fatigue (456 cases), hot flush (251 cases), decreased appetite (129 cases), and hypertension (105 cases). Among the top 30 PT signals, 12 were not included in the drug instructions. The top five PTs by signal intensity were autonomic nervous system disorders ($PRR = 69.61, ROR = 69.64$), exfoliative dermatitis ($PRR = 40.43, ROR = 40.53$), testicular atrophy ($PRR = 23.81, ROR = 23.83$), generalized exfoliative dermatitis ($PRR = 19.46, ROR = 19.54$), and lichenoid keratosis ($PRR = 14.37, ROR = 14.39$). A total of 17 SOC were involved, mainly focusing on skin and subcutaneous tissue disorders, various nervous system disorders, renal and urinary system disorders, reproductive system and breast disorders, including 8 new SOC. **Conclusion** ADEs of apalutamide are more common in elderly male patients. In clinical application, in addition to paying attention to serious skin ADEs and thyroid diseases included in the drug instructions, attention should also be paid to unmentioned relevant risk signals such as non-cardiac chest pain and agranulocytosis to ensure the medication safety of patients.

Key words: apalutamide; adverse drug event; pharmacovigilance; proportional reporting ratio method; reporting odds ratio method; signal mining

*基金项目: 重庆市药品不良反应监测中心药物警戒开放课题[Y0120240001]。

第一作者: 刘小勤, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为合理用药与药品评价, (电子信箱)lxq15310809886@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者: 李晨, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)leephoenix@163.com。

据统计,2022年全球新发癌症约2 000万例,死亡约970万例,其中前列腺癌病例数占全球新增癌症病例总数的7.3%^[1],发病率居男性恶性肿瘤的第2位,病死率居第5位^[2-3]。前列腺癌的疾病进展与雄激素信号通路密切相关,目前雄激素剥夺治疗是前列腺癌的标准治疗方法之一。阿帕他胺为新型选择性雄激素受体(AR)抑制剂,其作用机制包括直接与AR的配体结合域结合,或抑制AR核转位及DNA结合,阻止AR介导的转录。从而有效延缓前列腺癌的疾病进展。阿帕他胺于2018年2月在美国获批上市,2019年9月在我国获批上市,用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌;2020年,阿帕他胺在我国获批用于转移性激素敏感性前列腺癌的内分泌治疗。2022年1月纳入国家医保目录。由于阿帕他胺在国内外上市时间较短,临床用药过程中的安全性仍需进一步评估。鉴于此,本研究中拟通过挖掘美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)^[4]中阿帕他胺相关的药品不良事件(ADE)信号,以为该药的临床安全应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选

利用美国FDA公共数据开放项目(openFDA)平台提取2018年1月1日至2024年3月31日上报至FAERS且以“Apalutamide”或其商品名“Erleada”为主要怀疑对象的ADE报告。利用OpenVigil 2.1平台对提取数据进行清洗和标准化,去重后筛选出以阿帕他胺为首要怀疑药物的ADE报告。通过比例失衡法挖掘阿帕他胺ADE报告的阳性信号。根据监管活动医学词典(MedDRA)26.0版中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对ADE报告进行描述和分类,并对照药品说明书筛选新的ADE信号,同时按发生频次或信号强度排序。

1.2 ADE信号挖掘

采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法挖掘FAERS中阿帕他胺的ADE信号^[5],根据比例失衡法四格表(见表1)和PT对应的报告例数计算相应的ROR值、PRR值、 χ^2 值和95%置信区间(CI)下限。具体计算方式及信号生成条件见表2。2种算法同时满足时提示生成1个阳性信号。PRR、ROR值越大表明信号越强,目标药物与目标ADE关联性越强^[6]。采用Excel 2010软件整理数据,阳性信号分别按ROR值和PRR值排序。

2 结果

2.1 ADE基本信息

共获得阿帕他胺为首要怀疑药物的ADE 6 473例,其中严重ADE报告2 183例;2018年至2023年上报

ADE数整体呈上升趋势。患者(信息完整患者,下同)以男性(90.90%),≥65岁(46.22%)为主,上报国家以美国(70.43%)为主,适应证以前列腺肿瘤(44.60%)为主;严重ADE以住院或住院时间延长和死亡为主(共31.87%)。详见表3。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method			
药物	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>

表2 两种方法的计算公式和信号生成条件
Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of two methods

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ROR值的95%CI下限 > 1
PRR法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$,且 $PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$

表3 阿帕他胺ADE报告基本信息(*n* = 6 473)
Tab. 3 Basic information of apalutamide ADE reports (*n* = 6 473)

项目	例数 / 占比(%)	项目	例数 / 占比(%)
报告年份		中国	159 / 2.46
2018年	318 / 4.91	法国	154 / 2.38
2019年	752 / 11.62	其他	891 / 13.76
2020年	831 / 12.84	适应证	
2021年	833 / 12.87	前列腺肿瘤	2 887 / 44.60
2022年	1 843 / 28.47	其他恶性肿瘤	46 / 0.71
2023年	1 488 / 22.99	甲状腺旁腺功能亢进	1 / 0.02
2024年	408 / 6.30	脊髓压迫	1 / 0.02
性别		脑梗死	1 / 0.02
男	5 884 / 90.90	获得性生长激素抵抗	1 / 0.02
女	22 / 0.34	肾脏疾病	1 / 0.02
未知	567 / 8.76	多发性硬化症	1 / 0.02
年龄		未知	3 534 / 54.60
<18岁	1 / 0.02	严重死亡	970 / 14.99
18~64岁	327 / 5.05	ADE危及生命	92 / 1.42
≥65岁	2 992 / 46.22	致残	22 / 0.34
未知	3 154 / 48.72	住院或住院时间延长	1 093 / 16.89
报告国家		其他	6 / 0.09
美国	4 559 / 70.43		
日本	538 / 8.31		
波多黎各	172 / 2.66		

2.2 信号挖掘结果

6 473例ADE中得到阿帕他胺阳性信号112个,经筛选并排除产品问题、社会环境、检查、手术医疗操作、中毒、先天性遗传性疾病及疾病并发症等,最终获得ADE阳性信号75个,共涉及17个SOC,以皮肤及皮下组织类疾病最多(23个),其次为各类神经系统疾病(9个),再

表 4 ADE 信号及累及 SOC 分布情况
Tab. 4 Distribution of ADE signals and involved SOC

SOC	信号数(个)	ADE(PRR 值)
皮肤及皮下组织类疾病	23	剥脱性皮炎(40.43)、全身剥脱性皮炎(19.46)、苔藓样角化病*(14.37)、剥脱性皮炎(11.39)、皮肤毒性(8.03)、史蒂文斯-约翰逊综合征(7.40)、中毒性表皮坏死松解症(7.14)、皮疹(6.25)、牛皮癣皮炎*(5.48)、水泡疹(5.40)、药疹(5.37)、斑丘疹(4.83)、脱甲*(4.27)、中毒性皮炎(4.07)、多形性红斑(4.01)、过敏性皮炎(3.90)、全身性皮炎(3.51)、瘙痒性皮炎(3.18)、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状(3.04)、红斑性发疹(3.01)、急性全身发疹性脓疱性皮肤病(2.76)、皮肤反应(2.54)、皮肤病变(2.43)
各类神经系统疾病*	9	自主神经异常反射*(69.61)、大脑缺血*(7.34)、脊髓压迫*(7.06)、味觉障碍*(4.04)、味觉倒错*(2.63)、不宁腿综合征*(2.56)、脑梗死*(2.32)、平衡疾病*(2.07)、痴呆*(2.07)
肾脏及泌尿系统疾病*	6	膀胱出血*(10.75)、泌尿道出血*(4.69)、夜尿症*(2.94)、血尿症*(2.35)、尿潴留*(2.14)、尿频*(2.05)
生殖系统及乳腺疾病*	6	睾丸萎缩*(23.81)、阴茎尺寸缩小*(13.86)、睾丸疼痛*(10.68)、乳房增大*(7.90)、乳房压痛*(4.25)、勃起功能障碍*(2.09)
血管与淋巴管类疾病	5	潮热(14.01)、主动脉夹层*(5.31)、静脉炎*(4.11)、高血压危象*(3.23)、高血压(2.22)
心脏器官疾病*	4	心瓣膜关闭不全*(4.37)、急性冠脉综合征*(3.16)、心血管疾病*(2.80)、心绞痛*(2.09)
全身性疾病及给药部位各种反应	4	非心源性胸痛*(12.36)、非特异性反应*(3.80)、疲劳(2.30)、外周水肿(2.14)
各类检查	3	血促甲状腺激素升高(11.26)、甲状腺激素类升高*(8.88)、甲状腺功能检查异常*(6.70)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	间质性肺疾病(3.62)、肺纤维化*(3.22)、肺毒性*(2.79)
内分泌系统疾病	3	甲状腺功能减退症(4.39)、甲状腺功能亢进症*(3.16)、甲状腺疾病*(2.34)
代谢及营养类疾病	2	消瘦(9.69)、食欲减退(2.35)
胃肠系统疾病*	2	口肿胀*(2.90)、吞咽困难*(2.14)
各类损伤、中毒及操作并发症	1	颈椎骨折(5.09)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	肌肉萎缩*(5.47)
精神病类*	1	性欲降低*(3.31)
免疫系统疾病*	1	类过敏反应*(4.45)
血液及淋巴系统疾病*	1	粒细胞缺乏症*(2.68)

次为肾脏及泌尿系统疾病、生殖系统及乳腺疾病(各6个)。药品说明书中未提及的SOC有8个,45个信号未被药品说明书收录。详见表4(*为药品说明书中未收录,下表同)。

按发生频次排序,排名前5的PT依次为皮疹、疲劳、潮热、食欲减退、高血压。其中PT累及的SOC主要包括皮肤及皮下组织类疾病(11个PT,912例),各类神经系统疾病(5个PT,134例)及肾脏及泌尿系统疾病(3个PT,53例)。排名前30的PT信号中有11个未被药品说明书收录。详见表5。

按ADE信号强度排序,排名前5的PT依次为自主神经异常反射、剥脱性皮炎、睾丸萎缩、全身剥脱性皮炎、苔藓样角化病。其中PT累及的SOC主要包括皮肤及皮下组织类疾病(12个PT,835例)、生殖系统及乳腺疾病(4个PT,19例)、各类检查(3个PT,30例)、各类神经系统疾病(3个PT,15例)。排名前30的PT信号中有15个未被药品说明书收录。详见表6。

3 讨论

3.1 ADE 基本信息

本研究结果显示,阿帕他胺自2018年在美国获批上市以来,随着临床应用增加,报告ADE数量呈逐年上升趋势。患者以男性、年龄≥65岁为主,说明其在中老

年男性人群中发病率较高,应提高警惕^[7]。调查表明,2010年至2015年,美国≥50岁的男性前列腺癌转移性病发发病率升高^[8]。一项多中心、Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照研究发现,随着年龄增长,阿帕他胺相关的ADE发生率越高,如皮疹、跌倒和骨折^[9]。本研究结果与之相符。本研究中,阿帕他胺ADE上报国家以美国为主,这可能与数据来源于美国FAERS及该药率先在美国上市有关。本研究涉及病例的主要适应证为前列腺癌,与该药药品说明书一致。且本研究中发现阿帕他胺用于其他恶性肿瘤、甲状旁腺功能亢进、脊髓压迫等疾病的治疗,属超药品说明书用药。

3.2 ADE 信号及 SOC 分布

本研究中挖掘出阿帕他胺相关ADE风险信号75个,按发生例数排序以皮疹、疲劳、潮热等居多,按信号强度以自主神经异常反射、剥脱性皮炎、睾丸萎缩等较强。与药品说明书对比后发现46个新的ADE信号,其中自主神经异常反射、苔藓样角化病等信号强度较高,部分新信号与药品说明书已知不良反应属同一疾病系统,但机制尚不明确。临床需重点关注PRR值较高的新的及严重ADE,以保障用药安全。

随机、安慰剂对照的SPARTAN试验^[10]和TITAN试验^[11]汇总数据显示,每4个月评估1次促甲状腺激素,

表 5 排名前 30 的风险信号(按例数)
Tab. 5 Top 30 risk signals (according to frequency)

PT	SOC	信号数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)	PT	SOC	信号数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	659	6.25(2 935.71)	6.89(6.35,7.47)	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	皮肤及皮下组织类疾病	26	3.035(33.43)	3.04(2.07,4.48)
疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	456	2.30(346.00)	2.41(2.19,2.65)	斑丘疹	皮肤及皮下组织类疾病	25	4.83(71.92)	4.85(3.27,7.19)
潮热	血管与淋巴管类疾病	251	14.01(2 991.24)	14.57(12.83,16.55)	中毒性表皮坏死松解症	皮肤及皮下组织类疾病	24	7.14(119.95)	7.16(4.79,10.71)
食欲减退	代谢及营养类疾病	129	2.35(99.71)	2.38(2.00,2.84)	血促甲状腺激素升高	各类检查	22	11.26(193.62)	11.29(7.42,17.20)
高血压	血管与淋巴管类疾病	105	2.22(69.47)	2.24(1.85,2.72)	皮肤病变	皮肤及皮下组织类疾病	22	2.43(17.05)	2.43(1.60,3.70)
吞咽困难*	胃肠系统疾病*	46	2.14(26.73)	2.15(1.61,2.87)	药疹	皮肤及皮下组织类疾病	21	5.37(70.14)	5.39(3.51,8.28)
间质性肺疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	44	3.62(80.60)	3.64(2.70,4.89)	尿频*	肾脏及泌尿系统疾病*	19	2.05(9.19)	2.05(1.31,3.22)
平衡疾病*	各类神经系统疾病*	38	2.07(20.01)	2.08(1.51,2.86)	痴呆*	各类神经系统疾病*	18	2.07(8.86)	2.07(1.30,3.29)
外周水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	37	2.14(21.25)	2.14(1.55,2.96)	血尿症*	肾脏及泌尿系统疾病*	18	2.35(12.62)	2.35(1.48,3.74)
瘙痒性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	37	3.18(53.01)	3.19(2.31,4.41)	剥脱性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	16	40.43(556.63)	40.53(24.60,66.77)
味觉倒错*	各类神经系统疾病*	34	2.63(32.76)	2.64(1.88,3.70)	尿滞留*	肾脏及泌尿系统疾病*	16	2.14(8.61)	2.14(1.31,3.50)
甲状腺功能减退症	内分泌系统疾病	33	4.39(82.87)	4.41(3.13,6.21)	大脑梗死*	各类神经系统疾病*	13	2.32(8.47)	2.32(1.35,4.00)
味觉障碍*	各类神经系统疾病*	31	4.05(67.90)	4.06(2.85,5.78)	肌肉萎缩*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	13	5.47(42.93)	5.48(3.18,9.46)
史蒂文斯-约翰逊综合征	皮肤及皮下组织类疾病	29	7.40(153.40)	7.44(5.16,10.72)	粒细胞缺乏症*	血液及淋巴系统疾病*	12	2.68(10.99)	2.68(1.52,4.73)
红斑性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	27	3.01(34.25)	3.02(2.07,4.41)					
全身剥脱性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	26	19.46(429.77)	19.54(13.25,28.82)					

表 6 排名前 30 的风险信号(按强度)
Tab. 6 Top 30 risk signals(according to intensity)

PT	SOC	信号数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)	PT	SOC	信号数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
自主神经异常反射*	各类神经系统疾病*	3	69.61(131.94)	69.64(21.70,223.50)	乳房增大*	生殖系统及乳腺疾病*	5	7.90(23.45)	7.90(3.28,19.05)
剥脱性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	16	40.43(556.63)	40.53(24.60,66.77)	史蒂文斯-约翰逊综合征	皮肤及皮下组织类疾病	29	7.40(153.40)	7.44(5.16,10.72)
睾丸萎缩*	生殖系统及乳腺疾病*	4	23.81(64.72)	23.83(8.85,64.16)	大脑缺血*	各类神经系统疾病*	6	7.34(26.63)	7.34(3.29,16.39)
全身剥脱性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	26	19.46(429.77)	19.54(13.25,28.82)	中毒性表皮坏死松解症	皮肤及皮下组织类疾病	24	7.14(119.95)	7.16(4.79,10.71)
苔藓样角化病*	皮肤及皮下组织类疾病	8	14.37(85.51)	14.39(7.16,28.91)	脊髓压迫*	各类神经系统疾病*	6	7.06(25.29)	7.07(3.17,15.78)
潮热	血管与淋巴管类疾病	251	14.01(2 991.24)	14.57(12.83,16.55)	甲状腺功能检查异常*	各类检查	5	6.70(18.78)	6.71(2.78,16.17)
阴茎尺寸缩小*	生殖系统及乳腺疾病*	3	13.87(23.80)	13.87(4.44,43.32)	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	659	6.25(2 935.71)	6.89(6.35,7.47)
非心源性胸痛*	全身性疾病及给药部位各种反应	5	12.36(41.00)	12.37(5.12,29.87)	牛皮癣皮炎*	皮肤及皮下组织类疾病	3	5.48(6.94)	5.49(1.76,17.06)
剥脱性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	6	11.39(46.48)	11.40(5.10,25.49)	肌肉萎缩*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	13	5.47(42.93)	5.48(3.18,9.46)
血促甲状腺激素升高	各类检查	22	11.26(193.62)	11.30(7.42,17.20)	水泡疹	皮肤及皮下组织类疾病	6	5.40(17.26)	5.41(2.42,12.06)
膀胱出血*	肾脏及泌尿系统疾病*	5	10.75(34.66)	10.75(4.46,25.96)	药疹	皮肤及皮下组织类疾病	21	5.37(70.14)	5.39(3.51,8.28)
睾丸疼痛*	生殖系统及乳腺疾病*	7	10.68(51.65)	10.69(5.08,22.52)	主动脉夹层*	血管与淋巴管类疾病*	4	5.31(9.96)	5.31(1.99,14.18)
消瘦	代谢及营养类疾病	4	9.70(22.91)	9.70(3.63,25.97)	颈椎骨折	各类损伤、中毒及操作并发症	4	5.09(9.34)	5.10(1.91,13.61)
甲状腺激素类升高	各类检查	3	8.88(13.73)	8.89(2.85,27.68)	斑丘疹	皮肤及皮下组织类疾病	25	4.83(71.92)	4.85(3.27,7.19)
皮肤毒性	皮肤及皮下组织类疾病	12	8.03(66.54)	8.04(4.56,14.20)	泌尿道出血*	肾脏及泌尿系统疾病*	3	4.70(5.40)	4.70(1.51,14.61)

阿帕他胺组甲状腺功能减退症发生率、血促甲状腺激素升高率均显著高于安慰剂组。甲状腺功能异常会影响全身多器官^[12],增加多种疾病发生风险^[13-18]。虽然阿帕他胺药品说明书中已提示甲状腺功能减退症风险,本研究中报告阿帕他胺相关甲状腺 ADE 新增血促甲状腺激素升高、甲状腺功能亢进症等甲状腺疾病。因此,建议用药前后监测患者的甲状腺功能,发现异常时及时干预。

多项研究证实,阿帕他胺皮肤相关 ADE 较常见^[19],

但严重 ADE(如中毒性表皮坏死松解症、重症多形红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症)罕见,具有潜伏期长、易误诊、预后差、死亡率高等特点^[20-24]。其发生机制尚未完全阐明,可能与多重因素相关,如激活免疫系统,或通过脱靶药理反应引发皮肤反应^[25-26],且药物暴露量越高,相关 ADE 发生率越高^[27-28]。此外,阿帕他胺引发的皮疹发生率高于其他抗雄激素药物,提示其存在独特调控机制或通路,可能与结合 JAK 激酶家族的 JAK1、JAK2 有关^[29]。本研究

涉及阿帕他胺相关严重皮肤 ADE 包括史蒂文斯 - 约翰逊综合征、全身剥脱性皮炎、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状、中毒性表皮坏死松解症,均已被药品说明书收录。表明,临床使用时需加强对严重皮肤 ADE 的关注,避免误诊延误治疗,威胁患者的生命安全^[30]。

粒细胞缺乏会导致免疫力低下,肿瘤患者常以发热就诊,导致病情延误。有研究报道,患者服用阿帕他胺 1 个月 after 出现该 ADE,停药并经升白细胞治疗后恢复正常,随访未再复发^[31-33]。但其发生机制尚不明确,研究发现,粒细胞水平与接受全雄激素阻断治疗的前列腺癌患者预后密切相关,治疗前中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(NLR)是无进展生存期、肿瘤特异性生存期的独立预测因素,还与去势抵抗性前列腺癌发生风险相关^[34-35]。本研究中报告阿帕他胺相关粒细胞缺乏症 ADE 12 例,且未被药品说明书收录,为新的 ADE。提示用药前后应监测患者的粒细胞数及 NLR。

雄激素剥夺疗法可通过影响人体代谢、血管系统及心脏生理学增加心血管疾病风险,阿帕他胺与心肌梗死、心力衰竭等存在潜在关联^[36],其可能通过诱导细胞凋亡、引发氧化应激导致心血管疾病^[37]。雄激素具有多重心血管保护作用^[38],可通过基因调控及快速信号通路改善血脂、血压、血糖等危险因素,还能抑制血管内皮损伤、减轻炎症反应等,而阿帕他胺的抗雄效应可能减弱该保护机制。本研究中阿帕他胺相关心脏器官疾病 ADE 包括心瓣膜关闭不全、急性冠状动脉综合征、心血管疾病、心绞痛,均未被药品说明书收录。提示临床,应用该药时还应重点关注心血管疾病风险。

3.3 临床建议

基于本研究结果及临床实践需求,建议在《前列腺癌诊疗指南》中增设“阿帕他胺用药安全监测规范”,具体内容如下。1)治疗前需全面评估患者基线状况,包括甲状腺功能、中性粒细胞计数及 NLR、皮肤病史、心血管风险及体质量指数。2)治疗期间应建立定期随访机制,尤其在初始治疗 6 个月关键期,需密切监测各项指标动态变化,包括每 2 周检测血常规和甲状腺功能(第 1 个月)、每月复查(第 3~6 个月),重点关注中性粒细胞减少、皮疹及心血管症状等 ADE。3)建立临床药师与医师门诊联合团队,促进临床药师对使用阿帕他胺患者的用药监护,早期干预,助力药师门诊对服用阿帕他胺患者进行适当的皮肤管理^[39]。通过实施标准化监测方案,可实现早期风险预警干预,确保用药安全。

3.4 小结

本研究中基于 FAERS 数据库,利用 PRR 法和 ROR 法挖掘了阿帕他胺上市后的 ADE 信号,可为临床合理

用药提供参考。结果表明,应重点关注阿帕他胺可能引发的自主神经异常反射、粒细胞缺乏症、苔藓样角化病、非心源性胸痛、血促甲状腺激素升高等药品说明书中暂未收录,但真实世界信号强度较高的 ADE,应用该药前应做好相关评估,密切关注疾病进展,如发生 ADE,应及时采取干预措施,必要时停药,以降低临床用药风险。但同时,本研究也存在一定的局限性。一是 FAERS 数据库是自发呈报系统,其无法综合患者年龄、体质量、药物剂量、患者疾病、共用药物、治疗方案等因素的影响,研究结果可能存在一定偏倚;二是本研究通过比例失衡法,获得的风险信号仅表示该药物与 ADE 在统计学上有所关联,但药物与 ADE 信号必然相关性及其引发机制仍需大规模的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] 李小钰,黄青,吴雨濛,等. 2022 年全球癌症统计报告的窄谱总结和展望[J]. 肿瘤防治研究,2024,51(5):307-312.
- [2] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin,2024,74(1):12-49.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [4] KASS - HOUT TA, XU ZH, MOHEBBI M, et al. OpenFDA: an innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data[J]. J Am Med Inform Assoc,2016,23(3):596-600.
- [5] 郎晓琴,罗宇飞,谷文睿,等. 基于 FAERS 的四环素类药物致急性胰腺炎药品不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药业,2025,34(2):105-109.
- [6] SLATTERY J, ALVARE ZY, HIDALGO A. Choosing thresholds for statistical signal detection with the proportional reporting ratio[J]. Drug Saf,2013,36(8):687-692.
- [7] 李纪宾,王宝华,邹小农,等. 前列腺癌的筛查策略现状及中国前列腺癌筛查专家共识[J]. 中国肿瘤临床与康复,2024,31(4):201-217.
- [8] BUTLER SS, MURALIDHAR V, ZHAO SG, et al. Prostate cancer incidence across stage, NCCN risk groups, and age before and after USPSTF Grade D recommendations against prostate - specific antigen screening in 2012[J]. Cancer,2020,126(4):717-724.
- [9] SHEN J, CHOWDHURY S, AGARWAL N, et al. Apalutamide efficacy, safety and wellbeing in older patients with advanced prostate cancer from Phase 3 randomised clinical studies TITAN and SPARTAN[J]. Br J Cancer,2024,130(1):73-81.
- [10] SMITH MR, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis - free Survival in Prostate Cancer[J]. N Engl J Med,2018,378(15):1408-1418.

- [11] CHI KN, CHOWDHURY S, BJARTELL A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration – Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double – Blind, Phase III TITAN Study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(20): 2294 – 2303.
- [12] 王庭槐. 生理学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 373 – 382.
- [13] DÍEZ JJ, IGLESIAS P. Prevalence of diabetes in people with thyroid dysfunction[J]. Med Clin (Barc), 2023, 160(8):333 – 340.
- [14] 侯明辉, 郭雅卿. 亚临床甲状腺功能减退患者超氧化物歧化酶与颈动脉内膜厚度水平研究[J]. 中国药业, 2013, 22(22):23 – 25.
- [15] WANG XC, WANG HY, YAN L, et al. The positive association between subclinical hypothyroidism and newly – diagnosed hypertension is more explicit in female individuals younger than 65[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2021, 36(4): 778 – 789.
- [16] 安仕敏, 王文尧, 唐熠达. 促甲状腺素水平升高与动脉硬化及高血压独立相关[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(z1):172.
- [17] YANG RF, YAO L, FANG Y, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta – analysis of cohort studies[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(2):209 – 220.
- [18] ZHU HL, ZHANG JC, WANG JN, et al. Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta – analysis of prospective cohort studies[J]. Endocrine, 2020, 67(3):685 – 698.
- [19] PAN A, REINGOLD RE, ZHAO JL, et al. Dermatological Adverse Events in Prostate Cancer Patients Treated with the Androgen Receptor Inhibitor Apalutamide[J]. J Urol, 2022, 207(5):1010 – 1019.
- [20] 刘芳, 成华, 陈静, 等. 阿帕他胺相关严重皮肤不良反应病例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 756 – 760.
- [21] 洪雅娜, 张云琛, 陈秀芬. 阿帕他胺致中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(10):1188 – 1193.
- [22] 黄令杰, 林山, 李金雨. 阿帕他胺致重症多形红斑1例[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(5):462 – 463.
- [23] WANG Q, CAO HL, ZHANG XT, et al. Case report: Apalutamide – induced severe lethal cutaneous adverse effects in China[J]. Front Immunol, 2024, 14:1291564.
- [24] FLYNN CR, LIU SC, BYRNE B, et al. Apalutamide – Induced Toxic Epidermal Necrolysis in a Caucasian Patient with Metastatic Castration – Sensitive Prostate Cancer: A Case Report and Review of the Literature[J]. Case Rep Oncol, 2023, 16(1):652 – 661.
- [25] JI CH, GUHA M, ZHU X, et al. Enzalutamide and apalutamide: in vitro chemical reactivity studies and activity in a mouse drug allergy model[J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(1):211 – 222.
- [26] YOICHIRO T, KOKI K, YUMI M, et al. Apalutamide – associated skin rash in patients with prostate cancer: Histological evaluation by skin biopsy[J]. IJU Case Rep, 2021, 4(5):299 – 302.
- [27] MICHE K, TAKAHIRO K, KOJIRO T, et al. Low body weight as a risk factor for apalutamide – related cutaneous adverse events[J]. Anticancer Res, 2022, 42(4):2023 – 2028.
- [28] CARLOS PR, OLIVER A, DANIELE O, et al. Efficacy and safety exposure – response relationships of apalutamide in patients with nonmetastatic castration – resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26:4460 – 4467.
- [29] CHEN YQ, HUANG LZ, LI WW, et al. Exploring skin adverse events and mechanisms of apalutamide using data mining algorithms and network pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2025, 16:1517874.
- [30] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 阿帕他胺皮肤不良事件处理专家指导意见[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(1):1 – 5.
- [31] 刘卫, 彭保龙, 王俊欣, 等. 阿帕他胺致严重粒细胞缺乏1例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2024, 45(1):65 – 66.
- [32] 郭志坚, 郭晓晶, 许金芳, 等. 基于美国不良事件报告系统数据库的阿帕他胺不良事件分析研究[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(11):744 – 749.
- [33] FANG ZH, XU ZQ, ZHU W, et al. A real – world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1101861.
- [34] 王宁, 刘建业, 邓敏华, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对接受全雄激素阻断治疗的前列腺癌患者预后的影响[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(12):911 – 915.
- [35] 罗后宙, 陈国强. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值预测前列腺癌去势治疗后的病情进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(9):1265 – 1270.
- [36] MARIE – LYSSA L, ANDREA K. Cardiometabolic side effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2022, 16(4):216 – 222.
- [37] ALICIA KM, NEAL S, DIANE C, et al. Androgen receptor inhibitor treatments: cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non – metastatic prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2021, 39(1):52 – 62.
- [38] 沈洁, 张庆勇. 雄激素在心血管疾病中的作用[J]. 医学综述, 2016, 22(15):2928 – 2931.
- [39] UMEHARA K, SAITO Y, TAKADA S, et al. Pharmacist Intervention in Outpatients With Prostate Cancer Prevents Apalutamide – induced Skin Adverse Events[J]. In Vivo, 2025, 39(1):459 – 466.

(收稿日期:2024 – 11 – 29;修回日期:2025 – 08 – 23)