

中图分类号: R969.3; R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)24-0131-08

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.028



基于 FAERS 的紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇神经毒性 信号挖掘及对比分析*

钟伟丹^{1,2}, 何志超², 毕晓莹², 朱建红², 冯欣², 邹颖¹, 邱凯锋², 伍俊妍^{1,2△}

(1. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120)

摘要:目的 比较紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇的神经毒性。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2005 年至 2023 年上报的紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇相关的神经毒性数据。采用信息成分(IC)法和报告比值比(ROR)法进行不成比例分析,采用监管活动医学词典(MedDRA)28.0 版标准化药品不良事件(ADE)阳性信号的首选术语(PT),并按 PT 信号强度排序分析。**结果** 共纳入 13 693 例神经毒性病例,其中以紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇为首要怀疑药物的分别有 11 725 例和 1 968 例。ADE 患者信号中,乳腺癌(32.97%)和胰腺癌(43.58%)分别是紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇的主要适应症;上报国家主要为美国、德国和日本。共识别出 177 个神经毒性相关的阳性信号,其中紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇分别有 113 个和 28 个阳性信号未在药品说明书中记录。PT 中,紫杉醇在蛛网膜下腔出血(IC = 5.32)、周围感觉神经病变(IC = 5.25)和继发性小脑退化(IC = 4.99)信号强度更高,白蛋白结合型紫杉醇在周围感觉神经病变(IC = 5.60)、周围运动神经病变(IC = 4.66)和多发性神经病变(IC = 4.66)报告频率更高。与紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇神经毒性的中位发生时间更长(42 d 比 28 d, $P = 0.041$),死亡率更高(19.61% 比 11.43%, $P < 0.001$)。**结论** 紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇存在明显不同的神经毒性谱,前者多为中枢神经毒性,后者以外周神经毒性为主且潜伏时间更长、死亡率更高。

关键词: 紫杉醇;白蛋白结合型紫杉醇;神经毒性;药物警戒分析;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

Signal Mining and Comparative Analysis of Neurotoxicity for Paclitaxel and Albumin - Bound Paclitaxel Based on FAERS

ZHONG Weidan^{1,2}, HE Zhichao², BI Xiaoying², ZHU Jianhong², FENG Xin², ZOU Ying¹, QIU Kaifeng², WU Junyan^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China 523808; 2. Sun Yat - Sen Memorial Hospital, Sun Yat - Sen University, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: Objective To compare the neurotoxicity of paclitaxel and albumin - bound paclitaxel. **Methods** The neurotoxicity data related to paclitaxel and albumin - bound paclitaxel reported from 2005 to 2023 in the United States Food and Drug Adverse Event Reporting System (FAERS) were extracted. The information component (IC) method and the reported odds ratio (ROR) method were used for disproportionate analysis. The preferred term (PT) of the positive signal of adverse drug events (ADE) was standardized by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 28.0, and analyzed by ranking the intensity of PT signals. **Results** A total of 13 693 neurotoxicity cases were included, among which, 11 725 cases and 1 968 cases were indentified paclitaxel and albumin - bound paclitaxel as the primary suspect drug, respectively. Among the ADE patients, breast cancer (32.97%) and pancreatic cancer (43.58%) were the primary indications for paclitaxel and albumin - bound paclitaxel, respectively. The main reporting countries were the United States, Germany, and Japan. A total of 177 positive signals related to neurotoxicity were identified. Among which, 113 signals for paclitaxel and 28 for albumin - bound paclitaxel were not recorded in drug instruction, respectively. Among the PTs, the signal intensity of paclitaxel was higher in subarachnoid hemorrhage ($IC = 5.32$), peripheral sensory neuropathy ($IC = 5.25$) and secondary cerebellar degeneration ($IC = 4.99$), and the frequency of albumin - bound paclitaxel was higher in peripheral sensory neuropathy ($IC = 5.60$), peripheral motor neuropathy ($IC = 4.66$) and multiple neuropathy ($IC = 4.66$). Compared with paclitaxel, the median occurrence time of neurotoxicity of albumin - bound paclitaxel was longer (42 d vs. 28 d, $P = 0.041$), and the mortality was higher (19.61% vs. 11.43%, $P < 0.001$). **Conclusion** Paclitaxel and albumin - bound paclitaxel have significantly different neurotoxicity spectrum. The former is mainly central neurotoxicity, while the latter is mainly peripheral neurotoxicity, with longer latency and higher mortality.

Key words: paclitaxel; albumin - bound paclitaxel; neurotoxicity; pharmacovigilance analysis; FAERS

* 基金项目: 广东省广州市科技计划项目市校(院)联合资助项目[202201020278]; 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目[WKZX2023CX210009]。

第一作者: 钟伟丹, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电子信箱)xy01080@yeah.net。

△通信作者: 伍俊妍, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)13926018606@139.com。

紫杉烷类药物因其显著疗效,已被批准用于治疗多种肿瘤,如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌等^[1]。临床常用的紫杉烷类制剂包括紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇。紫杉醇因其水溶性差和过敏反应率高等局限,应用前须预处理,导致其使用受限。白蛋白结合型紫杉醇采用人血清白蛋白作为载体,增加了紫杉醇的水溶性,具有组织分布快、暴露时间短及无溶剂相关毒性的特点,且使用前无须预处理^[2-3]。尽管紫杉烷类药物疗效确切,但其相关的神经毒性仍是一个主要的临床问题。神经毒性为常见的剂量依赖性不良反应,通常需要减少剂量或停药应对,严重影响预后^[4]。研究表明,60%~70%接受紫杉烷类药物治疗的患者会出现神经病变,表现为疼痛、麻木和感觉缺失等症状^[5-6],但目前关于这两种药物引起的神经毒性风险尚无定论^[7-9]。既往的随机对照试验研究表明,白蛋白结合型紫杉醇比紫杉醇更易引发神经毒性^[10-11],同时亦报道出药品说明书外的多种神经毒性,且其发生率和严重程度受多种因素影响,包括药物机制、治疗方案和个体特征^[1]。然而,预防或管理神经毒性的有效策略仍有限^[12],美国临床肿瘤学会指南仅推荐度洛西汀用于缓解轻度至中度神经性疼痛^[13]。临床研究通常具有严格的纳入排除标准和有限的随访时间,难以捕捉到一些罕见的不良事件。鉴于不同患者在神经毒性表现和进展上的差异,延迟识别和干预可能产生严重甚至危及生命的结果。因此,积极监测和识别神经毒性在临床实践中至关重要。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)是监测上市后药物安全性的重要工具,可为临床实践和决策制定提供依据^[14-15]。为此,本研究中基于FAERS评估紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇相关神经毒性谱的差异,并进一步探索其临床特征。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选

数据来源于FAERS(<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>),通过Openvigil 2.1 数据平台提取2005年至2023年上报的紫杉烷类药物相关的神经毒性事件报告。神经毒性参照监管活动医学词典(MedDRA, 28.0版本)中的“Nervous System Disorders”系统器官分类(SOC)下的首选术语(PT)。并对同一高位术语组(HLGT)下的PT进行分类汇总。对所获得的药品不良事件(ADE)报告提取详细信息,包括性别、年龄、适应证、使用和停用时间、药品不良反应(ADR)发生时间、严重结局报告、转归情况、上报者类型和上报国家。发生时间定义为患者首次接受紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇治疗至神经毒性发生的时间间隔,为提高准确性^[16],排除缺少完整发病日期的病例报告。

1.2 信号生成与数据挖掘

采用信息成分(IC)法和报告比值比(ROR)法进行不成比例分析^[17-18]。当IC的95%置信区间(CI)下限($IC_{0.25}$) >0 , $ROR_{0.25} > 1$,且病例数 ≥ 3 时,则提示存在1个风险信号^[19]。

1.3 敏感性分析及亚组分析

为验证研究结果的稳健性,本研究进行以下敏感性分析。1)将对照药物限定为抗肿瘤药物,通过共享共同的风险因素,以减少联合用药偏倚^[20-21]。其中抗肿瘤药物归类参照解剖治疗化学分类系统(ATC)中的L01类。2)根据紫杉烷类药物药品说明书中的适应证条目及基于FAERS纳入病例常见的用药适应证,将紫杉醇的适应证限定为乳腺癌、卵巢癌、肺癌和卡波氏肉瘤,将白蛋白结合型紫杉醇的适应证限定为乳腺癌、肺癌和胰腺癌,以减少适应证偏倚。3)为减少报告竞争偏倚,排除紫杉烷类药物药品说明书中ADR发生率排名前5的ADE,其中紫杉醇的高频ADE为脱发、中性粒细胞减少、恶心、贫血和呕吐,白蛋白结合型紫杉醇为脱发、中性粒细胞减少、恶心、贫血和疲劳。4)排除美国上报的病例,以降低地区报告偏倚。5)排除高频神经毒性相关的其他药物,包括2005年至2023年间神经毒性的ROR值和报告频数分别排名前10的药物,以降低高频药物带来的报告偏倚。同时通过亚组分析,进一步探讨这两种药物发生神经毒性的风险与年龄或性别的相关性。

1.4 统计学处理

计数资料以频数(%)表示。服从正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示;反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。两组间比较采用Mann-Whitney U检验,多组比较则使用Kruskal-Wallis秩和检验。采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验评估不同紫杉烷类药物治疗后患者的转归情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用R软件进行图形绘制与统计分析。

2 结果

2.1 基本临床特征

共收集到与紫杉烷类药物相关神经毒性的ADE 13 693例,其中紫杉醇11 725例,白蛋白结合型紫杉醇1 968例。乳腺癌是紫杉醇最常见的适应证,主要为女性患者(77.33%),胰腺癌是白蛋白结合型紫杉醇的主要适应证,且多见于男性患者(41.57%);90.47%的ADE由医疗卫生专业人员报告,其中美国、德国和日本是主要的上报国家。70.80%的病例需停药,停药后83.55%的病例症状缓解(紫杉醇为82.81%,白蛋白结合型紫杉醇为87.69%, $P = 0.033$)。与紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇的死亡比例显著更高(19.61% vs. 11.43%, $P < 0.001$)。在发生神经毒性ADE时,紫杉醇伴随疼痛的发生率显著高于白蛋白结合型紫杉醇(18.71% vs.

13.21%, $P < 0.001$)。且白蛋白结合型紫杉醇更易伴疲劳、恶心、贫血及腹泻等症状。详见表1(由于每例患者报告了多个结果,故结果总数超过所有结果可用病例数)。

表1 紫杉烷类药物相关神经毒性ADE病例特征
Tab.1 Characteristics of ADE cases for taxane-related neurotoxicity

项目		总体	紫杉醇	白蛋白结合型紫杉醇
性别[例(%)]	男	3 092(25.33)	2 379(22.67)	713(41.57)
	女	9 117(74.67)	8 115(77.33)	1 002(58.43)
	小计(例)	12 209	10 494	1 715
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		60.77 $\pm$ 12.59	60.37 $\pm$ 12.59	63.30 $\pm$ 11.46
年龄分组[例(%)]	<65岁	6 339(57.85)	5 588(59.40)	751(48.45)
	≥ 65 岁	4 618(42.15)	3 819(40.60)	799(51.55)
	小计(例)	10 957	9 407	1 550
适应症(前5) [例(%)]	1	乳腺癌 3 948(32.04)	乳腺癌 3 426(32.97)	乳腺癌 841(43.58)
	2	卵巢癌 1 419(11.52)	卵巢癌 1 401(13.48)	乳腺癌 522(27.05)
	3	肺癌 1 267(10.28)	肺癌 1 011(9.73)	肺癌 256(13.26)
	4	胰腺癌 1 141(9.26)	未知 626(6.02)	未知 128(6.63)
	5	未知 754(6.12)	胰腺癌 300(2.89)	胃癌 27(1.40)
	小计(例)	12 322	10 392	1 930
	严重结局 [例(%)]			
住院	住院	5 724(41.80)	4 870(41.54)	854(43.39)
	致残	483(3.53)	381(3.25)	102(5.18)
	危及生命	976(7.13)	879(7.50)	97(4.93)
	死亡	1 726(12.60)	1 340(11.43)	386(19.61)
	其他	8 572(62.60)	7 436(63.42)	1 136(57.72)
	小计(例)	13 693	11 725	1 968
治疗方案变更 [例(%)]	停药	3 036(70.80)	2 533(72.68)	503(62.64)
	减量	302(7.04)	249(7.14)	53(6.60)
	剂量不变	950(22.15)	703(20.17)	247(30.76)
	小计(例)	4 288	3 485	803
停药后的结果 [例(%)]	症状缓解	1 824(83.55)	1 532(82.81)	292(87.69)
	症状未缓解	359(16.45)	318(17.19)	41(12.31)
	小计(例)	2 183	1 850	333
报告人员类型 [例(%)]	医务人员	11 567(90.47)	9 810(90.36)	1 757(91.08)
	消费者	1 219(9.53)	1 047(9.64)	172(8.92)
	小计(例)	12 786	10 857	1 929
上报国家(前5) [例(%)]	1	美国 2 533(21.53)	美国 2 037(20.50)	美国 496(27.10)
	2	德国 1 311(11.14)	德国 1 034(10.41)	德国 277(15.14)
	3	日本 1 215(10.33)	日本 1 014(10.21)	日本 201(10.98)
	4	意大利 1 112(9.45)	法国 978(9.84)	意大利 186(10.16)
	5	法国 1 018(8.65)	意大利 926(9.32)	加拿大 174(9.51)
	小计(例)	11 766	9 936	1 830
伴随症状(前5) [例(%)]	1	疼痛 2 454(17.92)	疼痛 2 194(18.71)	疲劳 357(18.14)
	2	恶心 2 018(14.74)	恶心 1 688(14.40)	恶心 330(16.77)
	3	疲劳 1 772(12.94)	疲劳 1 415(12.07)	贫血 297(15.09)
	4	腹泻 1 706(12.46)	腹泻 1 414(12.06)	腹泻 292(14.84)
	5	贫血 1 338(9.77)	贫血 1 041(8.88)	疼痛 260(13.21)
	小计(例)	13 693	11 725	1 968

与紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇神经毒性的中位发生时间更晚(42 d vs. 28 d, $P = 0.041$),见图1。在接受紫杉醇治疗的患者中,女性患者的潜伏时间显著长于男性患者(29.00 d vs. 21.00 d, $P < 0.01$)。

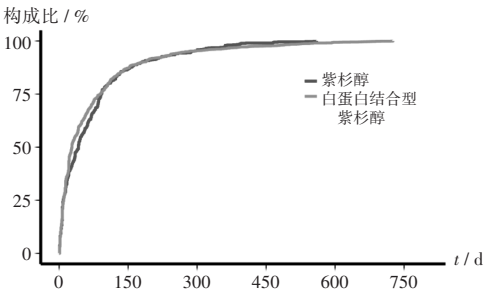


图1 紫杉烷类药物相关神经毒性的潜伏时间
Fig.1 Latency of taxane-related neurotoxicity

在亚组分析中,紫杉烷类药物相关神经毒性在女性患者中发生的频率高于男性患者[紫杉醇, $OR = 1.25$, 95%CI(1.13, 1.38);白蛋白结合型紫杉醇, $OR = 1.28$, 95%CI(1.22, 1.34)]。接受紫杉醇治疗的患者中,与 ≥ 65 岁患者比较, < 65 岁的神经毒性风险更低 [$OR = 0.90$, 95%CI(0.82, 0.99)]。详见表2。

表2 紫杉烷类药物相关神经毒性的亚组分析

Tab.2 Subgroup analysis of taxane-related neurotoxicity				
药物	项目	ROR(95%CI)	IC(95%CI)	OR(95%CI)
紫杉醇	女性	1.15(1.10, 1.21)	0.17(0.16, 0.18)	1.25(1.13, 1.38)*
	男性	1.06(0.97, 1.16)	0.07(0.07, 0.08)	
白蛋白结合型紫杉醇	女性	1.00(0.97, 1.02)	0.00(0.00, 0.00)	1.28(1.22, 1.34)*
	男性	0.94(0.90, 0.98)	-0.08(-0.08, -0.07)	
紫杉醇	<65岁	0.98(0.92, 1.04)	-0.03(-0.03, -0.02)	0.90(0.82, 0.99)*
	≥ 65 岁	1.15(1.07, 1.23)	0.16(0.15, 0.17)	
白蛋白结合型紫杉醇	<65岁	0.90(0.87, 0.93)	-0.13(-0.13, -0.13)	0.96(0.91, 1.00)
	≥ 65 岁	1.01(0.97, 1.04)	0.01(0.01, 0.01)	

注:*为有统计学意义。
Note: * indicates statistical significance.

2.2 ADE 信号分析

SOC水平,紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇均与神经毒性风险相关,具体为,紫杉醇 $ROR_{025} = 1.15$, $IC_{025} = 0.21$,白蛋白结合型紫杉醇 $ROR_{025} = 1.03$, $IC_{025} = 0.06$ 。敏感性分析结果显示,两种药物的整体神经毒性信号均较稳定,但在排除美国上报的病例后,两种药物均未显示出阳性信号。详见表3。

HLGT水平,与紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇在周围神经病变和脑病方面显示出更强的信号关联强度,此外,在颅内压升高和脑积水、脊髓和神经根紊乱及脑神经紊乱(除肿瘤外)方面也显示出阳性信号。紫杉醇在神经系统疾病(未特指)显示出阳性信号。同时,基于HLGT水平的敏感性分析表明,在排除与神经毒性相关的其他药物后,两种药物与神经毒性之间的报告

表 3 紫杉烷类药物相关神经毒性初步分析及敏感性分析
Tab.3 Primary and sensitivity analyses of taxane - related neuro-toxicity

项目	ROR(95%CI)	IC(95%CI)
初步分析		
紫杉醇	1.20(1.15,1.25)	0.21(0.21,0.22)
白蛋白结合型紫杉醇	1.05(1.03,1.07)	0.06(0.06,0.06)
敏感性分析		
1)与所有抗肿瘤药物比较		
紫杉醇	1.29(1.19,1.39)	0.31(0.28,0.33)
白蛋白结合型紫杉醇	1.13(1.11,1.16)	0.15(0.14,0.15)
2)与人群限定为肿瘤患者比较		
紫杉醇	1.33(1.24,1.42)	0.34(0.31,0.36)
白蛋白结合型紫杉醇	1.31(1.27,1.35)	0.30(0.29,0.31)
3)排除其他高频神经毒性药物的影响		
(1)排除 2005 年至 2023 年神经毒性 ROR 值排名前 10 的药物		
紫杉醇	1.22(1.17,1.27)	0.24(0.23,0.25)
白蛋白结合型紫杉醇	1.08(1.06,1.10)	0.09(0.09,0.10)
(2)排除 2005 年至 2023 年神经毒性报告频数排名前 10 的药物		
紫杉醇	1.29(1.24,1.35)	0.31(0.30,0.32)
白蛋白结合型紫杉醇	1.15(1.12,1.17)	0.17(0.16,0.17)
4)排除紫杉烷类药物药品说明书中 ADR 发生率排名前 5 的 ADE		
紫杉醇	1.20(1.14,1.25)	0.22(0.21,0.23)
白蛋白结合型紫杉醇	0.97(0.95,0.99)	-0.04(-0.04,-0.04)
5)排除美国上报的病例		
紫杉醇	1.03(0.98,1.08)	0.03(0.03,0.04)
白蛋白结合型紫杉醇	0.91(0.89,0.93)	-0.11(-0.11,-0.10)

比值与初始分析相一致。详见表 4。

PT 水平,共检测出 141 个药品说明书未记载的阳
性神经毒性信号,其中紫杉醇相关信号 113 个,白蛋白
结合型紫杉醇相关信号 28 个。基于神经毒性信号的
IC₀₂₅ 值强度列出报告频率排名前 20 的 PT 结果显示,除
了药品说明书有记录的 PT,多个药品说明书未记录的
PT 也被鉴定,提示这些潜在的安全性信号应重点关注。
例如,与紫杉醇相关的中枢神经毒性信号被鉴定且信
号强度排名靠前,如蛛网膜下腔出血、继发性小脑退化
和新生儿脑出血。而白蛋白结合型紫杉醇更多涉及外
周神经毒性信号,包括马尾综合征、腓神经麻痹、面瘫
及多发性神经病变。详见图 2、表 5。

3 讨论

本研究中利用 FAERS,系统评估了紫杉醇与白蛋
白结合型紫杉醇的神经毒性特征差异,并识别出多个
未见于药品说明书的新的神经毒性阳性信号。药物临
床试验常在严格控制的环境下进行,难以全面反映真
实世界中 ADE 的复杂性。与以往研究相比,本研究中纳
入了更多样化的患者群体,涵盖了更长的时间跨度,并
进行了多维度的敏感性分析,从而进一步提高了研究
结果的可靠性。本研究中共识别了与紫杉烷类药物相
关的神经毒性信号 177 个,其中紫杉醇和白蛋白结合型
紫杉醇分别有 113 和 28 个信号均未收载于药品说明书
中。这一差异可能与不同医疗系统的 ADE 报告管理方
式、临床试验的严格条件、患者群体的差异性及药品说

表 4 紫杉烷类药物相关神经系统疾病信号分析
Tab.4 Analysis of taxane - related signals for nervous system disorders

水平		紫杉醇			白蛋白结合型紫杉醇		
		频次	ROR(95%CI)	IC(95%CI)	频次	ROR(95%CI)	IC(95%CI)
SOC	神经系统疾病	16 395	1.20(1.15,1.25)	0.21(0.21,0.22)	2 533	1.05(1.03,1.07)	0.06(0.06,0.06)
HLGT	神经系统疾病(未特指)	7 598	1.26(1.20,1.33)	0.30(0.29,0.32)	1 057	0.96(0.93,0.98)	-0.06(-0.06,-0.06)
	周围神经病变	4 054	7.69(7.17,8.25)	2.86(2.67,3.07)	889	9.97(9.65,10.29)	3.19(3.09,3.29)
	中枢神经系统血管性疾病	962	0.71(0.62,0.82)	-0.48(-0.56,-0.42)	200	0.82(0.77,0.88)	-0.28(-0.30,-0.26)
	头痛	859	0.57(0.51,0.63)	-0.80(-0.89,-0.71)	80	0.35(0.33,0.37)	-1.48(-1.59,-1.39)
	运动障碍(包括帕金森症)	661	0.53(0.45,0.62)	-0.91(-1.07,-0.78)	52	0.51(0.46,0.56)	-0.97(-1.07,-0.88)
	癫痫发作(包括亚型)	626	1.14(0.96,1.34)	0.18(0.16,0.22)	42	0.79(0.72,0.87)	-0.34(-0.37,-0.31)
	脑病	482	2.25(1.84,2.74)	1.15(0.95,1.41)	44	2.43(2.20,2.69)	1.27(1.15,1.40)
	脑神经紊乱(除肿瘤外)	207	1.08(0.80,1.45)	0.10(0.08,0.14)	69	2.06(1.77,2.41)	1.03(0.88,1.20)
	神经肌肉疾病	125	0.55(0.36,0.86)	-0.84(-0.54,-1.30)	5	1.65(1.17,2.33)	0.71(0.50,0.99)
	颅内压升高和脑积水	108	1.45(0.99,2.13)	0.52(0.36,0.77)	17	1.40(1.13,1.73)	0.48(0.39,0.59)
	脊髓和神经根紊乱	56	0.67(0.38,1.18)	-0.55(-0.31,-0.97)	29	1.61(1.08,2.41)	0.67(0.45,1.00)
	结构性脑病	60	1.12(0.66,1.89)	0.15(0.09,0.26)	3	2.50(1.24,5.01)	1.19(0.59,2.39)
	脱髓鞘疾病	37	1.22(0.55,2.71)	0.26(0.12,0.58)	7	0.03(0.02,0.05)	-5.06(-8.91,-2.87)
	睡眠障碍(包括亚型)	13	0.50(0.28,0.90)	-0.97(-1.76,-0.54)	4	0.20(0.13,0.31)	-2.28(-3.53,-1.47)
	精神障碍	443	0.42(0.34,0.50)	-1.25(-1.51,-1.03)	35	0.31(0.27,0.34)	-1.69(-1.89,-1.52)

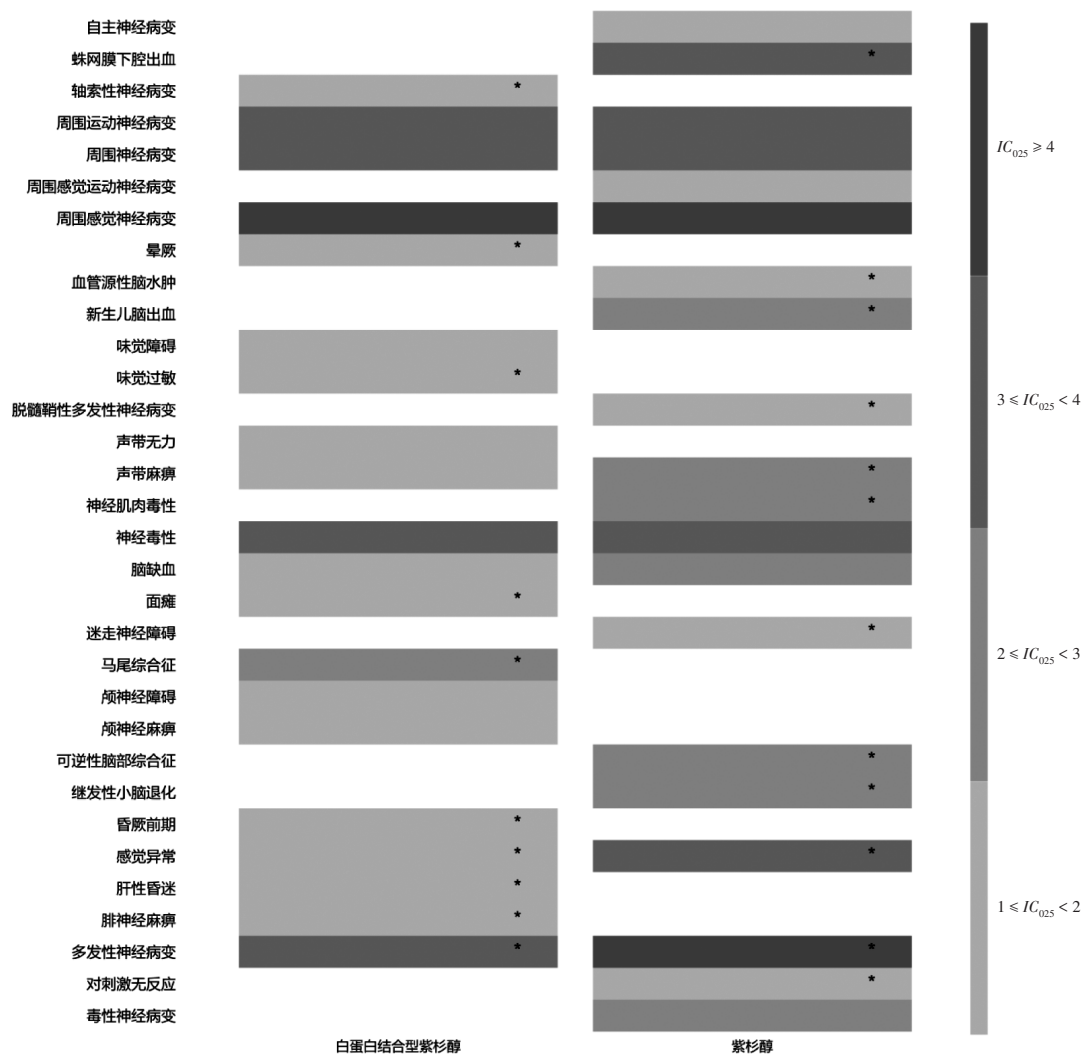


图2 报告频率排名前20的紫杉烷类药物相关神经毒性不良事件热图

Note:* indicates ADEs not listed in the drug instruction.

Fig. 2 Heatmap of the top 20 adverse events for taxane – related neurotoxicity by reporting frequencies

表5 紫杉烷类药物按信息成分信号强度排名前20的PT

Tab. 5 Top 20 PTs for taxanes by signal intensity of information components

紫杉醇			白蛋白结合型紫杉醇			紫杉醇			白蛋白结合型紫杉醇		
PT	频次	IC (95% CI)	PT	频次	IC (95% CI)	PT	频次	IC (95% CI)	PT	频次	IC (95% CI)
周围感觉神经病变	462	5.25 (4.77, 5.78)	周围感觉神经病变	143	5.60 (4.74, 6.62)	声带麻痹	41	3.29 (2.41, 4.49)	感觉异常	12	2.78 (1.58, 4.91)
多发性神经病变	510	4.41 (4.03, 4.82)	多发性神经病变	138	4.66 (3.93, 5.52)	中毒性神经病变	19	3.82 (2.41, 6.07)	面瘫	28	2.27 (1.57, 3.30)
周围运动神经病变	85	4.62 (3.71, 5.77)	神经毒性	151	4.32 (3.67, 5.07)	脑缺血	75	2.65 (2.11, 3.33)	晕厥	116	1.33 (1.11, 1.60)
周围神经病变	2 773	3.85 (3.70, 4.00)	周围神经病变	536	3.71 (3.40, 4.04)	神经肌肉毒性	13	3.68 (2.10, 6.45)	肝性昏迷	5	2.68 (1.11, 6.45)
神经毒性	495	3.86 (3.53, 4.23)	周围运动神经病变	28	4.66 (3.20, 6.78)	血管源性脑水肿	16	3.21 (1.95, 5.28)	味觉过敏	4	3.11 (1.11, 8.72)
感觉异常	103	3.94 (3.24, 4.80)	马尾综合征	11	3.79 (2.09, 6.89)	自主神经病变	20	3.02 (1.94, 4.71)	轴索性神经病	5	2.65 (1.10, 6.39)
蛛网膜下腔出血	25	5.32 (3.12, 9.08)	腓神经麻痹	21	2.79 (1.82, 4.29)	对刺激无反应	250	2.15 (1.90, 2.43)	味觉障碍	71	1.36 (1.08, 1.72)
继发性小脑退化	20	4.99 (2.89, 8.59)	昏厥前期	56	2.33 (1.79, 3.02)	周围感觉运动神经病变	20	2.91 (1.87, 4.54)	声带轻瘫	4	2.89 (1.07, 7.78)
可逆性后部脑病综合征	199	3.22 (2.79, 3.70)	脑缺血	18	2.65 (1.67, 4.22)	脱髓鞘性多发性神经病变	19	2.90 (1.84, 4.57)	颅神经麻痹	4	2.89 (1.07, 7.78)
新生儿脑出血	16	4.07 (2.44, 6.79)	颅神经障碍	8	3.35 (1.67, 6.72)	迷走神经障碍	10	3.45 (1.82, 6.52)	声带麻痹	6	2.33 (1.05, 5.20)

说明书更新滞后等因素有关。紫杉醇更多中枢神经毒性信号被识别,包括可逆性后部脑病综合征、新生儿脑出血、蛛网膜下腔出血等,且均获先前病例报告支持^[22-24]。白蛋白结合型紫杉醇主要与外周神经毒性相关,如多

发性神经病变、腓神经麻痹、轴索性神经病变等。这些新发现的ADE信号为后续临床研究提供了新的切入点,医护人员在使用紫杉烷类药物时需保持高度警觉。

本研究中,HLGT水平,白蛋白结合型紫杉醇的周围神经病变报告频率高于紫杉醇。此外,基于HLGT水平的敏感性分析进一步验证了该结果的稳健性,尤其是在排除与神经毒性相关的其他药物维度上。与普通紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇的内皮细胞运输速率约加快3倍^[25],并优先与肿瘤表面分泌蛋白酸性和富含半胱氨酸(SPARC)结合,增强了紫杉醇在肿瘤内的积累^[26]。此外,通过避免使用与过敏反应和神经毒性相关的有机溶剂,白蛋白结合型紫杉醇的临床剂量较高,其给药时间缩短至30 min。然而,较高的剂量和较短的输注时间可能会增加周围神经病变的风险^[12,27]。在一项针对转移性乳腺癌患者的药物临床Ⅲ期试验中^[28],与使用175 mg/m²紫杉醇比较,使用260 mg/m²白蛋白结合型紫杉醇后患者3级周围神经病变发生率更高(10% vs. 2%, $P < 0.001$)。

本研究结果显示,紫杉醇用药后表现出更多中枢神经毒性阳性信号,包括代谢性脑病、新生儿脑出血、注意力缺陷和认知障碍(对刺激无反应)。紫杉醇通过促进微管组装发挥抗肿瘤作用,但可能会干扰正常的神经元功能,导致认知能力下降^[28]。紫杉醇还通过激活内质网应激通路,诱导神经元凋亡,最终造成神经损伤^[1]。研究表明,相较于恶性肿瘤细胞和成熟的有丝分裂的海马神经元,神经元对紫杉醇引起的内质网应激更敏感^[29]。此外,紫杉醇所使用的溶剂聚氧乙烯蓖麻油与神经毒性相关,动物实验表明,该溶剂能改变脑电图活动并减少脑血流^[29]。这些因素可能共同作用,导致紫杉醇更易引发中枢神经毒性。然而,目前关于紫杉烷类药物引起的中枢神经毒性的机制尚缺乏确切证据,仍需进一步研究证实。

本研究中人口学亚组分析结果显示,紫杉烷诱导的神经毒性对女性的总体风险更高,这可能与这类药物在妇科癌症中的广泛使用有关^[5]。在接受白蛋白结合型紫杉醇相关神经毒性的患者中,41.57%为男性,这可能反映了该药物在胰腺癌中的广泛应用,而胰腺癌在男性中更常见^[24,30]。性别差异在神经毒性中的生物学基础尚不明晰,仍需进一步研究。与紫杉醇比较,白蛋白结合型紫杉醇的死亡率更高,这可能与更高的剂量方案和胰腺癌的疾病特征有关。胰腺癌的5年生存率显著低于其他类型的癌症,原因在于其发病隐匿、进展迅速、诊断较晚且治疗选择有限^[31-32]。然而,本研究中未限制紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇的用药剂量,且神经毒性的发生可能与患者本身疾病的严重程度相

关。因此,关于这两种药物死亡率差异的影响机制,仍需通过剂量分层、治疗方案、疾病特征等因素进一步探讨。此外,本研究结果表明, ≥ 65 岁患者在接受紫杉醇治疗时面临更高的神经毒性风险,这与已有研究结果^[33]一致。衰老相关因素,如突触功能障碍、神经细胞数量逐渐减少、神经炎症增强和认知衰退,可能加剧神经毒性效应^[34-35]。这些结果强调了老年患者紫杉烷类药物治疗过程中密切监测神经毒性的必要性。

紫杉醇的神经毒性的中位发生时间为28 d,而白蛋白结合型紫杉醇为42 d。既往研究表明,紫杉烷类药物神经毒性的中位发生时间为治疗后的1~2个月^[36-38]。白蛋白结合型紫杉醇具有较高的血浆蛋白结合率、较短的药物稳态浓度达峰时间及较快的消除速率^[39-40],其较低的药物积累速度可能是导致神经毒性发生时间延长的原因之一。

本研究具有一定的局限性。第一,由于FAERS是自发报告系统,存在固有的报告偏倚(为减少上述偏倚,本研究中仅纳入被定义为怀疑药物的紫杉烷类药物相关病例,并在多个维度上进行了敏感性分析以增强本研究结论的稳定性,且超过90%的病例来自医护人员,增强了报告来源的专业性)。第二,由于FAERS中缺少药物使用总人数,因此无法计算对应的ADR发生率。第三,由于部分病例缺失确切的治疗时间,无法系统评估紫杉烷类相关神经毒性的发病时间特征,后续仍需进一步进行大样本量的研究以验证本研究的结论。第四,由于FAERS的报告主要来自欧美国家,而来自中国的数据相对有限,因此本研究的结果是否同样适用于我国人群仍需进一步探讨。未来的研究应基于国内不良反应报告数据库或医疗机构的实际病例,进一步探讨中国人群接受紫杉烷类药物治疗时发生神经毒性的临床特征。

综上所述,本研究中提供了紫杉醇及白蛋白结合型紫杉醇相关神经毒性的药物警戒分析,二者具备不同的神经毒性谱及人群特征。提示应加强早发和迟发的神经毒性的监测,特别是在老年患者和女性等高危人群中,后续仍需进一步的基础研究来阐明紫杉醇及白蛋白结合型紫杉醇相关各类神经毒性的机制。

参考文献

- [1] DA COSTA R, PASSOS GF, QUINTÃO NLM, et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. British Journal of Pharmacology, 2020, 177(14): 3127-3146.
- [2] SPADA A, EMAMI J, TUSZYNSKI JA, et al. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery [J]. Mol Pharm, 2021, 18(5): 1862-1894.

- [3] KUNDRANDA MN, NIU J. Albumin – bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3767 – 3777.
- [4] ARGYRIOU AA, KOLTZENBURG M, POLYCHRONOPOULOS P, et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer [J]. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2008, 66(3): 218 – 228.
- [5] KIDWANI MA, OSAMA H, HASSAN A, et al. Prophylactic role of pentoxifylline against paclitaxel – induced neuropathy among patients with breast cancer: a randomized – controlled trial [J]. *Anticancer Drugs*, 2025, 36(2): 126 – 134.
- [6] HUANG X, HYUGA S, ITO M, et al. Preventive and therapeutic effects of ephedrine alkaloids – free Ephedra Herb extract on paclitaxel – induced neuropathic pain [J]. *J Nat Med*, 2025, 79(1): 107 – 121.
- [7] HIRSH V, OKAMOTO I, HON JK, et al. Patient – reported neuropathy and taxane – associated symptoms in a phase 3 trial of nab – paclitaxel plus carboplatin versus solvent – based paclitaxel plus carboplatin for advanced non – small – cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(1): 83 – 90.
- [8] KIDA K, YAMADA A, SHIMADA K, et al. A prospective comparison study utilizing patient – reported outcomes of taxane – related peripheral neuropathy between nab – paclitaxel and standard paclitaxel in patients with breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(3): 409 – 416.
- [9] PENG L, BU Z, YE X, et al. Incidence and risk of peripheral neuropathy with nab – paclitaxel in patients with cancer: a meta – analysis [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(5): 12407.
- [10] LEI L, CHEN R, FAN L, et al. Efficacy and safety of nanoparticle – albumin – bound paclitaxel compared with conventional taxanes in women with breast cancer: a systematic review and meta – analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(7): 2382 – 2394.
- [11] GIANNI L, MANSUTTI M, ANTON A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab – paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2 / HER2 – Negative Breast Cancer – The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 302 – 308.
- [12] TAO Z, CHEN Z, ZENG X, et al. An emerging aspect of cancer neuroscience: A literature review on chemotherapy – induced peripheral neuropathy [J]. *Cancer Letters*, 2025, 611: 217433.
- [13] WINER EP, BERRY DA, WOOLF S, et al. Failure of Higher – Dose Paclitaxel to Improve Outcome in Patients With Metastatic Breast Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9342 [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(11): 2061 – 2068.
- [14] FUSAROLI M, SALVO F, BEGAUD B, et al. The Reporting of a Disproportionality Analysis for Drug Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance (READUS – PV): Development and Statement [J]. *Drug Saf*, 2024, 47(6): 575 – 584.
- [15] 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): e0157753.
- [16] RASCHI E, FUSAROLI M, DIEMBERGER I, et al. Direct Oral Anticoagulants and Interstitial Lung Disease: Emerging Clues from Pharmacovigilance [J]. *Drug Saf*, 2020, 43(11): 1191 – 1194.
- [17] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315 – 321.
- [18] 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.
- [19] YANG H, WAN Z, CHEN M, et al. A real – world data analysis of topotecan in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(4): 217 – 223.
- [20] GAO S, LI Y, HE Z, et al. Thromboembolism profiles associated with cyclin – dependent kinase 4 / 6 inhibitors: a real – world pharmacovigilance study and a systematic review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(7): 599 – 609.
- [21] ZHAO W, FENG X, YANG S, et al. Ophthalmotoxicity induced by antibody – drug conjugates: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J / OL]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025: 1 – 11. doi: 10.1080/14740338.2025.2491125.
- [22] IMAI H, OKUNO N, ISHIHARA S, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after carboplatin and paclitaxel regimen for lung cancer [J]. *Intern Med*, 2012, 51(8): 911 – 915.
- [23] LI J, HUANG Y, LAO Q. Paclitaxel combined with trastuzumab chemotherapy – related posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report and literature review [J]. *Radiol Case Rep*, 2024, 19(6): 2188 – 2191.
- [24] HE F, SUN Y, ZHANG W, et al. Safety and efficacy of generic nab – paclitaxel – based therapy in Chinese patients with malignant tumors in a real – world setting: a multicenter prospective observational study [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 712.
- [25] YARDLEY DA. nab – Paclitaxel mechanisms of action and delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 170(3): 365 – 372.
- [26] HAMA M, ISHIMA Y, CHUANG VTG, et al. Evidence for Delivery of Abraxane via a Denatured – Albumin Transport System [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(17): 19736 – 19744.