

中图分类号: R969.3; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0127-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.024



基于 FAERS 的 EGFR - TKIs 相关间质性肺病不良事件信号挖掘*

林明龙¹, 符大天^{2Δ}

(1. 广东省中医院海南医院, 海南 海口 570100; 2. 海南省妇女儿童医学中心, 海南 海口 570100)

摘要:目的 为临床合理使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKIs)提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)2004年第1季度至2025年第2季度的EGFR - TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼及奥希替尼)所致间质性肺病(ILD)相关药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法及贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法进行信号挖掘,采用监管活动医学词典(MedDRA)26.0版对ADE阳性信号进行术语标准化,比较不同EGFR - TKIs致ILD的风险信号强度并分析。结果 共获得ADE报告1373例,其中吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼及奥希替尼分别为363,334,151,12,513例,ILD中位发生时间分别为23,24,15,36,35 d。2004年至2025年上报ADE数量整体呈波动下降趋势,于2019年达到峰值(142例,10.34%)。ADE患者中男性占比略高于女性;年龄≥65岁患者占比最多;上报国家主要为日本、美国及中国;上报者中医师及药师占比较高;ADE结局主要为住院或住院时间延长及死亡。5种药物均与ILD的发生具有显著相关性($IC_{025} > 0$);风险信号强度排序为吉非替尼($ROR = 14.08$) > 奥希替尼($ROR = 8.65$) > 阿法替尼($ROR = 5.90$) > 达可替尼($ROR = 4.61$) > 厄洛替尼($ROR = 2.61$)。性别相关信号差异化分析表明男性更易发生药物相关ILD(ROR 值均 < 1 且 $95\%CI < 1$)。结论 不同品种EGFR - TKIs致ILD风险存在显著异质性,高发于初始治疗阶段,老年(≥65岁)男性患者具有更高的易感性,临床用药时需重点关注。

关键词:美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS);表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;间质性肺病

Signal Mining of Adverse Events Related to EGFR - TKIs - Induced Interstitial Lung Disease Based on FAERS

LIN Minglong¹, FU Datian^{2Δ}

(1. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine·Hainan Hospital, Haikou, Hainan 570100, China; 2. Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan 570100, China)

Abstract: Objective To provide reference for the rational clinical use of epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR - TKIs). **Methods** Adverse drug event (ADE) reports of interstitial lung disease (ILD) induced by EGFR - TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and osimertinib) were extracted from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2025. Signal mining was performed using the reporting odds ratio (ROR) method and the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method. Positive ADE signals were standardized using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 26.0. The risk signal intensities of ILD induced by different EGFR - TKIs were compared and analyzed. **Results** A total of 1 373 ADE reports were obtained, including 363 for gefitinib, 334 for erlotinib, 151 for afatinib, 12 for dacomitinib, and 513 for osimertinib. The median times to onset of ILD for each drug were 23, 24, 15, 36, and 35 d, respectively. From 2004 to 2025, the overall number of reported ADEs showed a fluctuating downward trend, peaking in 2019 (142 cases, 10.34%). Among ADE patients, males accounted for slightly more than females; patients aged ≥65 years represented the largest proportion. The main reporting countries were Japan, the US, and China. Physicians and pharmacists constituted a relatively high proportion of reporters. The main ADE outcomes were hospitalization or prolonged hospital stay, and death. All five drugs were significantly associated with the occurrence of ILD ($IC_{025} > 0$). The order of risk signal intensity was gefitinib ($ROR = 14.08$) > osimertinib ($ROR = 8.65$) > afatinib ($ROR = 5.90$) > dacomitinib ($ROR = 4.61$) > erlotinib ($ROR = 2.61$). The differentiated analysis of gender - related signals indicates that males are more prone to developing related ILD ($ROR < 1$ and $95\%CI < 1$). **Conclusion** There is significant heterogeneity in the risk of ILD induced by different EGFR - TKIs, with a high incidence during the initial treatment phase. Elderly (≥65 years) male patients have higher susceptibility. Special attention should be given to these factors in clinical medication.

Key words: US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS); epidermal growth factor receptor tyrosine - kinase inhibitors; interstitial lung disease

*基金项目:海南省卫生健康科技创新联合项目[WSJK2024QN104]。

第一作者:林明龙,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)410259796@qq.com。

Δ通信作者:符大天,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fudatian0205@126.com。

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,其病理类型主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌^[1],其中非小细胞肺癌在我国更常见,且具有高度转移倾向^[2]。近年来,靶向治疗技术不断发展,显著改善了晚期非小细胞肺癌患者的预后,尤其是存在表皮生长因子受体(EGFR)突变的肺腺癌患者^[3]。目前已有3代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)应用于临床^[4]。尽管EGFR-TKIs能有效延长患者的无进展生存期并提高生活质量^[5],但其同时也会干扰正常肺上皮细胞的生长、迁移及细胞因子释放,进而募集炎性细胞诱导组织损伤。有研究指出,肺损伤(尤其是间质性肺病,ILD)和肝损伤是EGFR-TKIs相关致死性不良事件的主要诱因^[6-7]。其中ILD是该类药物的严重药物不良事件(ADE)^[8],即使在接受吸氧、抗生素、糖皮质激素及机械通气等综合治疗后,仍有1/3的患者死亡。随着EGFR-TKIs临床应用日益广泛,其相关ILD的发病率呈持续上升趋势。《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识(2022)》中详细归纳了ILD的诊断与治疗^[9]。高明朗等^[10]综述了EGFR-TKIs与ILD的相关性。目前关于EGFR-TKIs所致ILD的发生率及其相关性的研究较少,多数仅针对单一药品分析^[11]。深入认识EGFR-TKIs相关ILD的病理、生理特征,系统性评估其发生风险,以及优化干预策略以降低其发生率及死亡率,对于改善患者预后具有重要的临床价值。美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)作为全球核心的自发报告系统之一,系统汇集了FDA监管范围内所有ADE及用药错误报告数据,为该类药物安全性在真实世界的应用提供了重要的观察性证据^[12-13]。基于此,本研究中旨在利用FAERS数据库中的相关数据,针对国外已上市的5种EGFR-TKIs,评估其引发ILD的发生风险,以期为临床合理使用EGFR-TKIs提供循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选^[14]

数据源自FAERS,以5种EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼及奥希替尼)的通用名(Gefitinib、Erlotinib、Afatinib、Dacomitinib、Osimertinib)及其商品名(Iressa、Tarceva、Gilotrif、Vizimpro、Tagrisso)为检索词,采用预设检索策略提取2004年第1季度至2025年第2季度,目标药物作为首要怀疑药物的ADE报告,并将所获ASCII格式数据文件经系统集成后,导入SAS 9.4统计学软件进行数据清洗及统计分析。依据监管活动医学词典(MedDRA)26.0版定义的系统器官分类(SOC)与首选术语(PT)双层级结构对ADE报告实施标准化编码,并通过中英文术语映射实现标准化描述。剔除后,筛选出与EGFR-TKIs相关ILD的报告。

1.2 信号生成与数据挖掘

采用基于比例失衡法的ADE分析方法评估EGFR-TKIs与ILD的相关性。将同时被报告比值比(ROR)法^[15-16]和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法^[17]检测到的阳性信号定义为ADE信号。根据PT对应的报告例数计算出相应的ROR值、IC值。统计符合要求报告的阳性信号数,其对应的ROR值及IC值越大代表信号越强,即目标药物与目标ADE间的相关性越强。采用SPSS 24.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示,计量资料以 $M[P_{25}, P_{75}]$ 表示,行描述性分析。

2 结果

2.1 报告基本情况

累计报告病例1 353例,所有ADE报告均符合美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准中关于严重不良事件(SAE)的定义,且所有病例均具备完整的ADE结局记录。ADE患者中男性略多于女性; ≥ 65 岁患者占比最多;上报国家主要为日本、美国及中国;上报者中医师及药师占比较高;ADE结局主要为住院或住院时间延长及死亡。EGFR-TKIs相关ILD的ADE报告数自2024年起整体波动下降,自2015年起逐步上升,于2019年达到峰值(142例,10.34%)后逐步下降。详见表1和图1(2025年仅含前2季度)。

2.2 ILD 风险信号强度

5种药物均与ILD的发生具有显著相关性($IC_{025} > 0$),且风险信号强度排序为吉非替尼 > 奥希替尼 > 阿法替尼 > 达可替尼 > 厄洛替尼。详见表2。

2.3 发生ILD的性别差异风险信号强度

男性患者使用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼及奥希替尼时更易发生ILD风险(ROR值 < 1, 95%CI上限 < 1)。详见表3。

2.4 ILD 发生时间

应用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼及奥希替尼后发生ILD的中位时间分别为23, 24, 15, 36, 35 d。详见表4(仅837例完整记录发生时间)。

3 讨论

30%~50%接受EGFR-TKIs治疗的肿瘤患者会出现免疫介导的不良事件^[18-20],EGFR-TKIs相关ILD的发生率为2%~5%,但在不同瘤种、药物类型和联合治疗方案中均存在差异,其中单药治疗(奥希替尼)ILD发病率约3.7%^[19],而奥希替尼联合免疫抑制剂致ILD的发生率高达38%^[21-22]。ILD是EGFR-TKIs相关致死性不良事件的主要原因之一,死亡率为30%~58%^[23]。本研究结果表明,EGFR-TKIs相关ILD的死亡率为46.61%,与现有研究结果基本相符;进一步比较了不同EGFR-TKIs所致ILD的死亡率,结果显示,ILD导致死

表1 5种EGFR-TKIs相关ILD的ADE报告基本信息[例(%)]

Tab.1 Basic Information of ADE reports for five EGFR-TKIs related ILD[case(%)]

| 项目 | 吉非替尼(n=363) | 厄洛替尼(n=334) | 阿法替尼(n=151) | 达可替尼(n=12) | 奥希替尼(n=513) | 合计(n=1373) | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|
| 性别 | 男 | 211(58.13) | 199(59.58) | 81(53.64) | 5(41.67) | 662(48.22) | |
| | 女 | 139(38.29) | 106(31.74) | 61(40.40) | 7(58.33) | 577(42.02) | |
| | 未知 | 13(3.58) | 29(8.68) | 9(5.96) | 0(0) | 134(9.76) | |
| 年龄 | 18~44岁 | 13(3.58) | 12(3.59) | 2(1.32) | 0(0) | 34(2.48) | |
| | 45~64岁 | 90(24.79) | 93(27.84) | 37(24.50) | 5(41.67) | 312(22.72) | |
| | ≥65岁 | 216(59.50) | 164(49.10) | 90(59.60) | 7(58.33) | 798(58.12) | |
| | 未知 | 44(12.12) | 65(19.46) | 22(14.57) | 0(0) | 229(16.68) | |
| 报告者 | 医师 | 204(56.20) | 164(49.10) | 120(79.47) | 3(25.00) | 366(71.35) | 857(62.42) |
| | 药师 | 24(6.61) | 29(8.68) | 16(10.60) | 3(25.00) | 45(8.77) | 117(8.52) |
| | 消费者 | 5(1.38) | 69(20.66) | 6(3.97) | 6(50.00) | 31(6.04) | 117(8.52) |
| | 其他 | 130(35.81) | 72(21.55) | 9(5.96) | 0(0) | 71(13.84) | 282(20.54) |
| 报告国家 | 日本 | 50(13.77) | 66(19.76) | 87(57.61) | 1(8.33) | 311(60.62) | 515(37.51) |
| | 美国 | 1(0.28) | 47(14.07) | 16(10.60) | 0(0) | 53(10.33) | 117(8.52) |
| | 法国 | 1(0.28) | 5(1.50) | 4(2.65) | 0(0) | 31(6.04) | 41(2.99) |
| | 中国 | 16(4.41) | 17(5.09) | 8(5.30) | 1(8.33) | 57(11.11) | 99(7.21) |
| | 德国 | 0(0) | 4(1.20) | 4(2.65) | 0(0) | 5(0.97) | 13(0.95) |
| | 其他国家 | 295(81.27) | 195(58.38) | 32(21.19) | 10(83.33) | 56(10.92) | 588(42.83) |
| | ADE结局* | 危及生命 | 78(21.49) | 43(12.87) | 30(19.87) | 2(16.67) | 72(14.04) |
| 住院或住院时间延长 | 163(44.90) | 172(51.50) | 94(62.25) | 4(33.33) | 279(54.39) | 712(51.86) | |
| 致残 | 16(4.41) | 11(3.29) | 4(2.65) | 0(0) | 13(2.53) | 44(3.20) | |
| 死亡 | 191(52.62) | 160(47.90) | 89(58.94) | 3(25.00) | 197(38.40) | 640(46.61) | |
| 永久缺陷 | 49(13.50) | 2(0.60) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 51(3.71) | |
| 其他 | 90(24.79) | 174(52.10) | 59(39.07) | 9(75.00) | 324(63.16) | 656(47.78) | |

注:*表示1例ADE可能有多个结局。

Note:* indicates that there may be multiple outcomes for one ADE case.

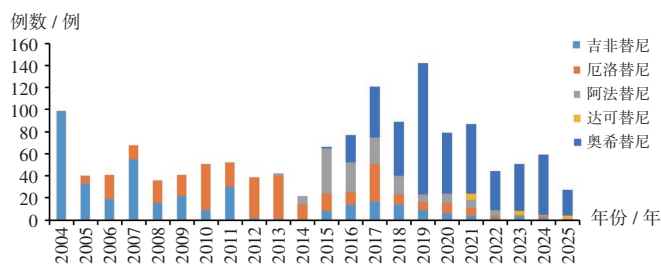


图1 2004—2025年5种EGFR-TKIs相关ILD的ADE报告数
Fig.1 Number of ADE reports for five EGFR-TKIs associated ILD from 2004 to 2025

表2 5种EGFR-TKIs致ILD的差异风险信号强度

Tab.2 Differentially expressed in risk signal intensities of ILD caused by five EGFR-TKIs

| 药物 | ILD报告(例) | 其他ADE报告(例) | ROR(95%CI) | IC ₀₂₅ |
|------|----------|------------|--------------------|-------------------|
| 吉非替尼 | 363 | 22566 | 14.08(12.70,15.61) | 3.58 |
| 厄洛替尼 | 334 | 111760 | 2.61(2.35,2.91) | 1.22 |
| 阿法替尼 | 151 | 21955 | 5.90(5.03,6.93) | 2.27 |
| 达可替尼 | 12 | 2230 | 4.61(2.61,8.13) | 1.04 |
| 奥希替尼 | 513 | 51563 | 8.65(7.93,9.43) | 2.94 |

表3 5种EGFR-TKIs致ILD的性别差异风险信号强度

Tab.3 Gender difference in risk signal intensities of ILD induced by five EGFR-TKIs

| 药物 | 女性(例) | | 男性(例) | | ROR(95%CI) |
|------|-------|---------|-------|---------|-----------------|
| | ILD报告 | 其他ADE报告 | ILD报告 | 其他ADE报告 | |
| 吉非替尼 | 139 | 12307 | 211 | 9110 | 0.48(0.39,0.59) |
| 厄洛替尼 | 106 | 59150 | 199 | 46965 | 0.42(0.33,0.53) |
| 阿法替尼 | 61 | 13504 | 81 | 7181 | 0.40(0.29,0.56) |
| 达可替尼 | 7 | 1185 | 5 | 938 | 1.11(0.35,3.5) |
| 奥希替尼 | 264 | 26948 | 166 | 12689 | 0.74(0.62,0.91) |

亡排名前3的EGFR-TKIs分别是阿法替尼(58.94%)、吉非替尼(52.62%)及厄洛替尼(47.90%)。

本研究中,ILD风险信号强度排序为吉非替尼>奥希替尼>阿法替尼>达可替尼>厄洛替尼。由于ADE的风险信号强度与其发生率具有一致性^[24],提示不同EGFR-TKIs引发ILD的发生风险可能存在差异。此外,有研究发现,EGFR-TKIs与免疫检查点抑制剂联用时,SAE发生率显著上升^[25],表明协同免疫激活可能进

表4 5种EGFR-TKIs致ILD的发生时间
Tab. 4 The onset time of ILD induced by five EGFR-TKIs

| 药物 | 合计 (例) | 开始用药至发生ILD[例(%)] | | | | | 发生时间 [$M(P_{25}, P_{75}), d$] |
|------|-----------|------------------|-------------|------------|-------------|----------|------------------------------------|
| | | ≤ 30 d | > 30 - 90 d | 91 - 180 d | 181 - 360 d | ≥ 361 d | |
| 吉非替尼 | 252 | 148(58.73) | 62(24.60) | 19(7.54) | 7(2.78) | 16(6.35) | 23(8,53) |
| 厄洛替尼 | 193 | 111(57.51) | 46(23.83) | 20(10.36) | 4(2.07) | 12(6.22) | 24(7,70) |
| 阿法替尼 | 94 | 57(60.64) | 24(25.53) | 6(6.38) | 4(4.26) | 3(3.19) | 15(6,53) |
| 达可替尼 | 6 | 3(50.00) | 1(16.67) | 0(0) | 0(0) | 2(33.33) | 36(16,416) |
| 奥希替尼 | 292 | 132(45.21) | 99(33.90) | 36(12.33) | 14(4.79) | 11(3.77) | 35(11,78) |

一步加剧肺组织损伤^[26]。免疫检查点抑制剂[尤其是抗程序性死亡配体1(PD-L1)]治疗后,序贯使用EGFR-TKIs(特别是奥希替尼)显著增加SAE(尤其是肺炎)的发生风险,发生率可达14.6%,治疗顺序对安全性有重大影响^[27]。若合并肺毒性的药物(如紫杉醇)可能损伤肺泡上皮细胞,博来霉素直接诱导肺纤维化,胺碘酮影响肺间质代谢,免疫检查点抑制剂激活免疫细胞攻击肺组织,多重作用下ILD发生风险显著上升^[28]。既往接受胸部放射治疗的患者,EGFR-TKIs相关ILD发生风险显著增加,可能与肺组织损伤叠加有关^[29]。存在基础肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化或既往间质性肺炎病史等也是独立危险因素^[30]。然而,由于各类药物的上市时间、获批适应证及研究样本量的限制,本研究结果可能存在偏倚,需进一步验证及多维度探讨。

本研究中数据分析显示,性别分布上,男性患者略多于女性,与流行病学数据相符^[31],可能是由生物学差异(性激素/免疫)、环境暴露(吸烟)、药物代谢动力学特性及临床因素等共同作用的结果^[32],提示临床应用中需加强男性患者的肺功能监测,尤其对有吸烟史或基础肺病者需提早干预。高龄是癌症发生的主要危险因素,50%的新发癌症病例确诊于65岁及以上的患者^[33]。本研究结果显示,EGFR-TKIs相关ILD患者中年龄≥65岁者多见,这与XIE等^[34]的研究结果一致,可能与年龄相关的免疫衰老及肺功能储备下降相关^[35]。本研究中参考文献^[36-37],对5种EGFR-TKIs所致ILD的性别相关信号进行了差异性分析。研究结果显示,男性患者的ILD报告比例相对更高,其中吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼的ROR值<1且95%CI上限<1,提示男性患者更易发生与上述药物相关的ILD。但ROR值仅能体现统计学关联性,而基于ROR的方法可能引入假阳性信号,后续需开展相关临床试验,以进一步验证不同EGFR-TKIs导致ILD风险的差异性。

应用EGFR-TKIs致ILD发生的时间跨度从数日至数年不等,其中53.88%的患者在用药后1个月内出现ILD。不同药物诱导ILD发生的中位时间存在差异,

其中中位发生时间为阿法替尼<吉非替尼≈厄洛替尼<奥希替尼≈达可替尼。这一结果与EGFR-TKIs的ADE概述相符^[8,38]。上述研究结果表明,临床实践应突破传统的3个月监测窗口,建立长期随访机制。此外,研究显示,早期使用糖皮质激素(≤3d)可显著降低ILD相关死亡率,但仍有25%的患者需接受二线免疫抑制剂治疗(如英夫利昔单抗)^[39]。值得注意的是,基线肺功能异常(一氧化碳弥散量<70%)的患者发生ILD的风险显著增加,因此建议此类患者在用药前进行肺功能评估^[40]。基于此,临床药师/医师在患者首次接受EGFR-TKIs治疗时,应高度重视肺毒性风险,即使患者此前已多次接受该类药物治疗,仍需保持高度警觉并密切监测。

另外,临床药师应实施系统化药学监护以降低EGFR-TKIs相关ILD发生风险。用药前综合评估患者基线状态,识别高危人群并建立个体化给药方案。治疗中动态监测,指导患者识别并报告ILD早期症状;高危患者需定期行胸部高分辨CT,监测炎症指标及血常规以鉴别感染类型。强化药物相互作用管理,避免联用已知肺毒性药物,必要时调整用药方案。发生疑似ILD时,应立即停药并协助影像学及临床分级诊断;根据严重程度参与制订糖皮质激素治疗方案,并同步监护治疗相关不良反应;对考虑药物再挑战者,需经多学科团队评估风险-获益比。全程开展患者教育,重点指导ILD症状识别、戒烟及呼吸道感染预防。通过多维监护策略协同医疗团队优化治疗安全,实现ILD早期预警与精准干预。

本研究中基于FAERS真实世界数据,系统揭示了5种EGFR-TKIs诱发ILD的差异化风险特征:ILD高发于治疗早期,且≥65岁男性患者为高危人群。不仅明确了ILD风险的人口学与时相特征,更建立了分级管理路径,包括预防层(基线HRCT联合血清标志物KL-6/SP-D筛查及肺纤维化史/吸烟/自身免疫病等危险因素评估)、监测层(每2~3个月HRCT影像学随访)及干预层(确诊后即刻启动糖皮质激素阶梯治疗)。尽管存在自发报告系统固有偏倚(漏报/报告不全)及混杂因素控制受限(如合并用药/基础肺病)等局限性,但通

过构建的“预防-监测-干预”三级管理体系有望显著降低ILD相关死亡率,为改善肿瘤患者长期生存提供循证支撑。未来需开展多中心前瞻性队列验证风险预测模型,深入探索ILD发生的分子机制及遗传易感性,并优化糖皮质激素联用免疫调节剂的治疗策略,从而改善肿瘤患者的远期预后和生活质量。

参考文献

- [1] 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. 中国肿瘤,2024,33(3):165-174.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.
- [3] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR - Mutated Advanced Non - Small - Cell Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(2): 113 - 125.
- [4] HSU WH, YANG JC, MOK TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR - mutant NSCLC[J]. Annals of Oncology, 2018, 29:13 - 19.
- [5] MOK TS, WU YL, AHN MJ, et al. Osimertinib or Platinum - Pemetrexed in EGFR T790M - Positive Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(7):629 - 640.
- [6] QI WX, SUN YJ, SHEN Z, et al. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR - TKIs in advanced non - small - cell lung cancer: a meta - analysis of 24 phase III clinical trials[J]. Journal of Chemotherapy, 2015, 27(1):40 - 51.
- [7] 张桂凡,彭婕. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂致肝损伤的文献分析[J]. 中国临床药学杂志,2023,32(1):47 - 52.
- [8] 胡洁,林丽珠,骆有群,等. EGFR - TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(2):57 - 81.
- [9] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022,44(7):693 - 702.
- [10] 高明朗,邓宇,赖凯,等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关间质性肺病的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(10):1499 - 1506.
- [11] 王紫灏,闫森. 基于 FAERS 数据库对第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼的不良反应信号挖掘研究[J]. 中国新药杂志,2025,34(8):891 - 896.
- [12] 胡晔,龚奇能,张琳琳,等. 基于 FAERS 数据库的艾拉司群真实世界不良反应分析[J]. 现代药物与临床,2025, 40(4):1038 - 1042.
- [13] 尹岳松,吴玉佩,李阳,等. 基于 FAERS 数据库的 PD - 1 / PD - L1 抑制剂致心肌炎风险分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023,21(11):76 - 80.
- [14] 戴金琳,刘岩,杨天绎,等. 基于 FAERS 数据库的利司那肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024,33(12):1325 - 1335.
- [15] BATE A, EVANS SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(6):427 - 436.
- [16] EVANS SJ, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6):483 - 486.
- [17] CAMELETTI M, GÓMEZ - RUBIO V. Software for Bayesian Statistics[J]. Journal of Statistical Software, 2021, 100(1):1 - 7.
- [18] SEQUIST LV, YANG JC, YAMAMOTO N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations [J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(27):3327 - 3334.
- [19] 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌专家委员会,抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 三代 EGFR - TKI 在 EGFR 突变 NSCLC 治疗中应用的专家共识(2022 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(9):627 - 641.
- [20] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin - paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 361(10):947 - 957.
- [21] SCHOENFELD AJ, ARBOUR KC, RIZVI H, et al. Severe immune - related adverse events are common with sequential PD - (L)1 blockade and osimertinib[J]. Annals of Oncology, 2019, 30(5):839 - 844.
- [22] 曾怡馨,王晓,王澍,等. EGFR - TKIs 在 NSCLC 中的耐药机制及治疗策略研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 161 - 166.
- [23] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and Clinical Features of EGFR - TKI - Associated Lung Injury[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(2):792.
- [24] HOCHBERG AM, PEARSON RK, O'HARA DJ, et al. Drug - versus - drug adverse event rate comparisons: a pilot study based on data from the US FDA Adverse Event Reporting System[J]. Drug Safety, 2009, 32(2):137 - 146.
- [25] 李金津. PD - 1 / PD - L1 抑制剂联合化学治疗在晚期肺癌患者中的毒性谱及危险因素探索[D]. 重庆:重庆医科大学, 2024.
- [26] NAIDOO J, WANG X, WOO KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti - Programmed Death - 1 / Programmed Death Ligand 1 Therapy [J]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(22):709 - 717.
- [27] 尹航. 驱动基因阳性非小细胞肺癌的免疫检查点抑制剂治疗的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 144 - 148.
- [28] 李明宇,高丽. 抗癌药物引发间质性肺疾病流行病学及危险因素的研究现状[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(16): 850 - 854.
- [29] PARK SH, LIM JK, KANG MK, et al. Predictive factors for severe radiation - induced lung injury in patients with lung cancer and coexisting interstitial lung disease [J]. Radiotherapy and Oncology, 2024, 192:110053.
- [30] 谢虹,王俊. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的风险因素和预后[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(6):734 - 741.
- [31] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: