



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.14

文章编号: 2095-1264(2025)03-0394-09

基于 FAERS 数据库的 4 种 MEK 抑制剂不良事件 信号挖掘与分析*

刘中秋¹, 付子仪²

(¹东南大学附属中大医院江北院区 药剂科, 江苏 南京, 210000; ²北京韩美药品有限公司 药物警戒部, 北京 101300)

摘要: 目的 挖掘 4 种丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂 (MEKi) (比尼替尼、考比替尼、曲美替尼、司美替尼) 上市后的不良事件 (AE) 信号并进行对比, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库 2004 年一季度至 2023 年一季度期间以上述 MEKi 为首要怀疑药物的 AE 报告, 运用 OpenVigil 2.1 在线工具通过比例失衡法中报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法挖掘可疑的风险信号, 并对 4 种 MEKi 上市后的 AE 风险信号进行对比分析。**结果** 截至 2023 年第一季度, FAERS 共收录以曲美替尼、比尼替尼、考比替尼、司美替尼为首要怀疑药物的 AE 报告分别为 2 409、2 091、940、406 份。经 ROR 法和 PRR 法检测, 共识别出具有统计学意义的 AE 信号 386 个 (曲美替尼 184 个、比尼替尼 85 个、考比替尼 80 个、司美替尼 37 个), 主要累及的系统器官分类 (SOC) 为皮肤及皮下组织类疾病、眼器官疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病等。4 种 MEKi 报告例次较多的 AE 与说明书基本相符, 新的 AE 信号包括感染、外周神经病、急性肾损伤、月经周期紊乱等。4 种 MEKi 主要累及的 SOC 类似, 但在报告例次方面有差别, 曲美替尼的精神病类和内分泌系统 AE 信号具有特异性, 司美替尼的生殖系统及乳腺 AE 信号具有特异性。**结论** 本研究通过 FAERS 数据库系统分析了 4 种 MEKi 的 AE 信号特征, 发现其毒性谱既存在共性又各具特点, 提示临床医师在用药过程中需警惕药物不良事件风险, 根据患者情况个体化给药。

关键词: MEK 抑制剂; 信号挖掘; 不良事件; 安全性; FAERS 数据库

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Mining and analysis of adverse event signals of four MEK inhibitors based on FAERS database*

LIU Zhongqiu¹, FU Ziyi²

(¹Department of Pharmacy, Jiangbei District of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, 210000, Jiangsu, China; ²Department of Pharmacovigilance, Hanmi Pharm. Co., Ltd., Beijing, 101300, China)

Abstract: Objective To explore and compare the post-marketing adverse event (AE) signals of four mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors (binimetinib, cobimetinib, trametinib, and selumetinib) based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide a reference for clinical medication safety. **Methods** The AE reports from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2023 with the above mentioned MEK inhibitors as the primary suspected drugs were extracted from the FAERS database, and the suspicious risk signals were mined by the OpenVigil 2.1 online tool through the reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. A comparative analysis of AE risk signals among the four MEK inhibitors was conducted. **Results** As of the first quarter of 2023, the FAERS recorded 2 409, 2 091, 940, and 406 AE reports with trametinib, binimetinib, cobimetinib, and selumetinib as the primary suspected drugs, respectively. A total of 386 statistically significant AE signals (trametinib: 184,

*基金项目: 东南大学附属中大医院江北院区--青年育苗项目 (JB202305Q)。

作者简介: 刘中秋, 女, 药师, 研究方向为肿瘤临床药学。

binimetinib: 85, cobimetinib: 80, selumetinib: 37) were identified by ROR and PRR methods. The most frequently affected system organ classes (SOC) included skin and subcutaneous tissue diseases, eye organ diseases, various examinations, systemic diseases and various reactions at the administration site, gastrointestinal diseases. The majority of frequently reported AEs for the four MEK inhibitors were consistent with those described in the drug labels. Newly identified AE signals included infections, peripheral neuropathy, acute kidney injury, and menstrual irregularities. While the four MEK inhibitors exhibited similar SOC profiles, differences were observed in reporting frequencies. Trametinib demonstrated unique psychiatric and endocrine system AE signals, whereas selumetinib showed distinct reproductive system and breast disorder AE signals. **Conclusion** This study systematically analyzed and compared the AE signal profiles of four MEK inhibitors based on the FAERS database, revealing both shared and drug-specific safety characteristics. These findings highlight the need for clinicians to be alert to the risk of adverse drug events during clinical use, and to implement individualized treatment strategies based on patient-specific factors.

Keywords: MEK inhibitors; Signal mining; Adverse events; Safety; FAERS database

0 前言

丝裂原活化细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的一部分,位于 MAPK 靶点的上游。研究表明,MEK 抑制剂(MEK inhibitor, MEKi)能够通过特异性抑制 MEK 活性有效阻断 BRAF 和 NRAS 突变肿瘤细胞的增殖信号,并诱导其凋亡,在抗肿瘤治疗中具有重要的应用价值^[1-2]。目前,美国 FDA 批准上市的 MEKi 有曲美替尼、考比替尼、比尼替尼和司美替尼。曲美替尼于 2019 年在我国上市,与达拉非尼联合治疗 BRAF V600 突变的不可切除或转移性黑色素瘤。司美替尼于 2023 年在我国上市,用于治疗 3 岁及以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤(plexiform neurofibroma, PN) I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)的儿童患者。比尼替尼于 2018 年被 FDA 批准用于治疗无法切除或伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤,后于 2023 年被 FDA 批准联合康奈非尼治疗 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌。考比替尼最早于 2015 年被 FDA 批准联合维罗非尼用于治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的晚期黑色素瘤,后于 2022 年被 FDA 批准用于治疗患有组织细胞肿瘤的成年患者^[3]。

为促进药品回归临床价值,国家卫生健康委员会制定了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022 年版试行)》《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》等文件,提出从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度对抗肿瘤药物进行临

床综合评价的要求^[4]。其中,安全性评估是抗肿瘤药物临床综合评价的核心,但抗肿瘤新药上市前的临床研究普遍样本量小、研究周期短,其安全性评价主要依据药品上市后监测到的不良反应。美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是一种收集自发呈报不良事件(adverse event, AE)信息的数据库,可检索到医疗卫生专业技术人员、药品生产企业、消费者等在真实世界中呈报的 AE^[5]。WHO 将风险信号定义为未知或尚未完全确认的药品与 AE 可能有因果关系的信息。每一个上报的 AE 都是一个“信号”,当收集到同一个“信号”足够多时,说明药品与 AE 可能存在因果关系,是一个潜在的危险因素^[6]。自发呈报系统因其监测范围广泛且不受时空限制的特点,成为药物安全性监测的重要手段。其中,FAERS 数据库凭借其数据体量大、信息维度丰富且免费公开的优势,常用于药物安全信号研究。鉴于上述背景,考虑到目前 4 种 MEKi 上市时间相对较短,且国内尚缺乏基于大规模真实世界数据的 AE 信号对比研究,本研究拟通过挖掘 FAERS 数据库中 4 种 MEKi 相关 AE 报告,检测并对比其在真实世界应用中的药物安全信号,以评估其安全性差异,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

本研究基于 FAERS 数据库,调取 2004 年一季度至 2023 年一季度以 4 种 MEKi 为首要怀疑(primary suspect, PS)药物的 AE 报告,对报告份数、患者性别、年龄、报告来源等信息进行整理统计。运用 OpenVigil 2.1 在线工具基于比例失衡法中报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值

(proportion report ratio, PRR)法筛选 AE 信号,有效风险信号需满足以下条件:(1) ROR 法为 AE 报告数 >3 且 95% *CI* 下限 >1;(2) PRR 法为 AE 报告数 >3、PRR >2 且 $\chi^2 > 4$ 。经 ROR 法和 PRR 法筛选出同时符合上述条件的风险信号^[7]。ROR 和 PRR 值越高,表示信号越强,即药物与 AE 之间关联的可能性就越大。参照《国际医学用语词典》(MedDRA 26.0 版)对 AE 涉及的系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT)进行归类 and 描述。排除无法判读及与适应证本身有关的 AE,获得最终的 AE 信号。

2 结果

2.1 AE 报告基本情况

检索到 2004 年一季度至 2023 年一季度上报的以 4 种 MEKi 为首要怀疑药物的 AE 报告共 5 846 份,包含曲美替尼 2 409 份、比尼替尼 2 091 份、考比替尼 940 份、司美替尼 406 份(表 1)。报告主要来源于欧美国家,多为严重不良反应报告;在已知年龄的患者中,曲美替尼、比尼替尼、考比替尼的 AE 报告集中在 18~64 岁,而司美替尼的 AE 报告集中在 <18 岁。

表 1 4 种 MEKi 的不良事件基本信息

Tab. 1 Basic information on adverse events of the four MEK inhibitors

项目	曲美替尼		比尼替尼		考比替尼		司美替尼	
	例数	百分比/%	例数	百分比/%	例数	百分比/%	例数	百分比/%
性别								
男	1 029	42.71	566	27.07	506	53.83	174	42.86
女	1 095	45.45	499	23.86	381	40.53	155	38.18
不详	285	11.83	1 026	49.07	53	5.64	77	18.97
年龄/岁								
<18	251	10.42	8	0.38	4	0.43	140	34.48
18~64	973	40.39	476	22.76	335	35.64	79	19.46
>64	568	23.58	464	22.19	192	20.43	32	7.88
不详	617	25.61	1 143	54.66	409	43.51	155	38.18
患者主要结局								
死亡	798	33.13	340	16.26	160	17.02	33	8.13
危及生命	78	3.24	14	0.67	20	2.13	9	2.22
致残	16	0.66	16	0.77	7	0.74	6	1.48
导致住院或住院时间延长	614	25.49	374	17.89	295	31.38	63	15.52
其他重要医学事件	825	34.25	400	19.13	227	24.15	197	48.52
不详	78	3.24	947	45.29	231	24.57	98	24.14

2.2 4 种 MEKi 相关 AE 累及的 SOC 比较

对 4 种 MEKi 相关 AE 报告应用 ROR 和 PRR 方法进行信号检测,在排除无法判读及与药物适应证相关的信号后,共筛选出具有统计学意义的信号 386 个。参照 MedDRA 术语集对这些信号的 PT 进行分类,统计出各 SOC 类别及其对应的 AE 发生例次(表 2)。结果显示,AE 累及的 SOC 主要为皮肤及皮下组织类疾病、眼器官疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病等。曲美替尼和比尼替尼全身性疾病及给药部位各种反应的 AE 报告次数最多(2 516、835 例次),考比替尼和司美替尼皮肤及皮下组织类疾病的 AE 报告次数最多

(315、99 例次)。仅曲美替尼有精神病类(绝望感、濒死感)、内分泌系统疾病(急性肾上腺皮质功能不全)相关 AE 信号,仅司美替尼有生殖系统及乳腺疾病(月经不调)相关 AE 信号。

2.3 4 种 MEKi 中信号强度、报告例次排名前 20 位的 AE 信号

在 MEKi 相关 AE 报告例次较多的 SOC 中,全身性疾病及给药部位各种反应的 PT 主要包括死亡、疲劳、发热等,死亡也可能为原发疾病预后不良所致,而非药物直接导致;皮肤及皮下组织类疾病的 PT 主要包括皮疹、痤疮、皮肤干燥等。分别以信号强度和报告例次为标准筛选出排名前 20 位的信号(表 3-

表2 4种MEKi相关AE风险信号涉及的SOC及其对应的AE发生例次

Tab. 2 SOC and AE frequencies related to the four MEK inhibitors

SOC	曲美替尼		考比替尼		比尼替尼		司美替尼	
	信号数	例次	信号数	例次	信号数	例次	信号数	例次
代谢及营养类疾病	5	111	1	17	3	39	1	3
肝胆系统疾病	5	67	5	44	3	37	—	—
感染及侵染类疾病	7	33	1	16	1	4	1	3
各类检查	20	314	12	100	10	84	5	64
各类神经系统疾病	6	39	—	—	2	30	1	3
各类损伤、中毒及操作并发症	1	476	3	189	2	723	—	—
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	12	2	15	—	—	2	9
各种手术及医疗操作	4	126	—	—	1	6	—	—
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	123	2	13	—	—	1	4
精神病类	2	8	—	—	—	—	—	—
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	20	273	3	13	7	42	1	5
内分泌系统疾病	1	4	—	—	—	—	—	—
皮肤及皮下组织类疾病	36	1 176	21	315	15	253	11	99
全身性疾病及给药部位各种反应	22	2 516	4	103	9	835	2	10
肾脏及泌尿系统疾病	1	10	3	41	1	11	3	11
生殖系统及乳腺疾病	—	—	—	—	—	—	1	3
胃肠系统疾病	15	145	5	130	11	612	2	13
心脏器官疾病	5	33	6	35	1	3	2	6
血管与淋巴管类疾病	2	15	1	3	—	—	—	—
血液及淋巴系统疾病	3	15	1	20	1	3	—	—
眼器官疾病	20	416	10	70	18	234	4	23
合计	184	5 912	80	1 124	85	2 916	37	256

注：“—”表示药品在该SOC下无对应的AE信号。

Note: “—” indicates that there are no corresponding AE signals for the drug under this SOC.

表4)。结果显示,除曲美替尼叶状脂膜炎信号强度最强以外,其他3种MEKi信号最强的AE均为浆液性视网膜病,且信号强度依次为:司美替尼>比尼替尼>考比替尼。报告例次排名前20位的信号与药品说明书中记载的不良反应基本相符,一定程度上反映了数据挖掘结果的准确性。同时,挖掘结果显示,各药品均有新的信号出现,曲美替尼新的AE信号主要分布在感染及侵染类疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤;比尼替尼新的AE信号主要为良性、恶性及性质不明的肿瘤;司美替尼和考比替尼新的AE信号涉及SOC分布较广。

3 讨论

3.1 AE报告基本信息

本研究基于真实世界数据(来源于FAERS数据库)分析了4种MEKi的AE报告。报告数排序为:曲美替尼>比尼替尼>考比替尼>司美替尼。这种差异

可能与各药品上市时间的早晚有关。报告数居前3位的药物(曲美替尼、比尼替尼、考比替尼)均以恶性黑色素瘤为主要适应证之一。根据恶性黑色素瘤的流行病学研究,其全球发病率和死亡率在近几十年呈上升趋势,年均新发病例约16万例,死亡病例约4.8万例^[8-9]。该病发病率存在显著地域差异:澳大利亚最高(>50/10万),美国约30/10万,而我国发病率相对较低(0.6/10万~1/10万),明显低于欧美等白种人高发地区。此外,男女患者比例约为3:2,各年龄段均可发病,但以50~60岁人群为高发群体。FAERS接收到的报告主要来源于欧美国家,一方面可能由于欧美国家恶性黑色素瘤的发病率显著高于亚洲国家;另一方面,从药品可及性角度分析,这些药物在欧美国家上市更早、使用范围更广,使得当地患者更易获得治疗。同时,FAERS数据存在地域报告不平衡的问题,亚洲地区的总体报告数相对较少。此外,司美替尼虽已获批用于治疗儿童神经

表 3 信号强度排名前 20 位的 AE
 Tab. 3 Top 20 AEs in terms of signal strength

排序	曲美替尼				司美替尼				比尼替尼				考比替尼			
	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR
1	叶状脂膜炎*	4	116.99	117.07	浆液性视网 膜病	4	2 538.07	2 573.18	浆液性视网 膜病	13	1 417.93	1 427.18	浆液性视网 膜病	4	761.89	765.03
2	胸壁肿瘤*	3	112.01	112.07	甲沟炎	10	229.48	237.56	浆液性视网 膜脱离	34	618.07	628.72	浆液性视网 膜脱离	5	170.57	171.45
3	脂膜炎*	34	66.44	66.80	痤疮样皮炎	14	213.97	224.66	颅内肿瘤出血	3	94.82	94.96	脂膜炎*	7	86.49	87.10
4	分流管感染*	3	52.65	52.67	高磷酸血症*	3	161.32	162.98	获得性色盲*	3	72.24	72.35	眼毒性	3	83.83	84.08
5	脑肿瘤手术*	3	49.67	49.69	CPK 升高	36	85.53	97.37	皮肤质感异常*	4	70.64	70.78	脉络膜视网 膜病变	7	81.22	81.80
6	特发性葡萄膜 大脑海炎*	3	43.87	43.89	视网膜剥离	9	77.42	79.84	虹视	6	62.86	63.04	肌钙蛋白 T 升高*	3	70.69	70.91
7	唇角炎	6	43.69	43.73	射血分数降低	9	44.45	45.83	肿瘤切除*	4	56.76	56.87	皮肤毒性	14	69.41	70.41
8	痤疮样皮炎	59	42.33	42.72	毛发颜色改变	5	32.13	32.67	软垂疣*	5	55.30	55.43	视网 膜病	11	63.65	64.37
9	甲沟炎	36	38.69	38.90	月经不凋*	3	27.89	28.27	视网 膜炎	3	44.86	44.93	痤疮样皮炎	11	50.41	50.97
10	视网膜色素上 皮层脱离	11	34.66	34.72	链球菌性咽炎*	3	26.47	28.17	眼毒性	3	40.80	40.86	虹膜睫状体炎	6	47.62	47.91
11	脾转移*	3	29.09	29.10	痤疮	11	25.35	26.69	脉络膜视网 膜病变	6	33.85	33.95	全身剥脱性皮 炎	5	44.57	44.80
12	蛋白丢失性 胃肠病*	3	24.83	24.84	心脏毒性	3	25.49	26.30	脑手术*	6	32.40	32.50	中毒性皮疹	12	35.49	35.92
13	中枢神经系统 转移*	80	24.34	24.64	皮炎	3	14.84	25.75	视网膜色素上 皮层 脱离	3	29.54	29.58	斑丘疹	26	32.36	33.22
14	γ-谷氨酰转移 酶异常	3	23.50	23.51	蛋白尿*	3	13.71	14.98	视网 膜水肿	5	29.37	29.44	葡萄膜炎*	16	32.36	32.88
15	脉络膜视网 膜 病变	13	23.30	23.35	AST 升高	8	12.76	13.84	大肠溃疡*	6	29.30	29.39	视网 膜剥离	12	31.01	31.38
16	降钙素原增高*	5	21.56	21.58	斑丘疹	3	12.41	13.09	囊性黄斑水肿	3	17.72	17.74	光敏性反 应	22	30.63	31.32
17	肠道病毒感染*	3	18.74	18.74	湿疹	4	11.80	12.52	视网 膜病	6	16.86	16.90	DRESS	37	28.41	29.49
18	指(趾)甲感染 外周运动神经 元病*	6	18.09	18.11	尿频*	5	9.80	11.95	皮肤乳头状瘤*	5	15.97	16.00	射血分数降 低	19	28.21	28.75
19	尿布性皮炎	3	17.49	17.50	血胆红素升高*	3	8.94	9.24	胃 肠 溃疡*	3	14.87	14.89	麻疹样皮 疹	3	28.01	28.09
20	尿布性皮炎	3	17.49	17.50	血胆红素升高*	3	8.94	9.24	痤疮样皮 炎	6	13.36	13.39	肢体肿 物*	3	26.50	26.57

注:*表示说明书中未提及的 AE。

Note: * indicates the AE not mentioned in the instructions. AST means aspartate transaminase; * indicates the AE not mentioned in the instructions.

表 4 报告例次排名前 20 位的 AE
Tab. 4 The top 20 AEs by number of reported cases

排序	曲美替尼					司美替尼					比尼替尼					考比替尼				
	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR	PT	例次	PRR	ROR
1	死亡	798	4.56	5.52	CPK升高	36	85.53	97.37	死亡	276	2.95	3.27	皮疹	108	5.89	6.50				
2	发热	694	8.31	9.20	皮疹	21	3.82	4.03	恶心	207	3.06	3.29	腹泻	102	4.13	4.50				
3	皮疹	549	4.61	4.95	痤疮样皮炎	14	213.97	224.66	疲劳	187	2.95	3.15	发热	74	5.74	6.13				
4	恶性肿瘤进展	353	13.45	14.19	瘙痒	12	2.82	2.89	皮疹	152	4.04	4.29	DRESS	37	28.41	29.49				
5	寒战	213	7.30	7.52	痤疮	11	25.35	26.30	腹泻	148	2.92	3.07	急性肾损伤*	29	3.55	3.63				
6	视觉损害	154	4.35	4.43	脱发	11	4.39	4.52	发热	121	4.57	4.80	斑丘疹	26	32.36	33.22				
7	疾病进展	150	4.39	4.47	甲沟炎	10	229.48	237.56	呕吐	116	2.98	3.10	CPK升高	23	16.39	16.76				
8	视物模糊	105	2.78	2.81	腹痛	10	3.75	3.84	疾病进展	83	7.69	7.98	光敏性反应	22	30.63	31.32				
9	痤疮	101	10.79	10.95	视网膜剥离	9	77.42	79.84	视物模糊	57	4.77	4.88	贫血	20	2.83	2.87				
10	脱水	85	2.69	2.71	射血分数降低	9	44.45	45.83	视觉损害	55	4.92	5.03	射血分数降低	19	28.21	28.75				
11	中枢神经系统转移*	80	24.34	24.64	AST升高	8	12.76	13.09	便秘	54	3.33	3.39	肾衰*	18	2.75	2.79				
12	外周肿胀	72	2.10	2.12	中性粒细胞减少症*	8	5.02	5.14	食欲减退*	39	2.09	2.11	脱水*	17	3.49	3.54				
13	皮肤干燥	69	3.97	4.01	疾病进展	7	4.44	4.52	浆液性视网膜膜脱离	34	618.07	628.72	葡萄膜炎*	16	32.36	32.88				
14	痤疮样皮炎	59	42.33	42.72	肿瘤	6	38.84	39.63	寒战*	34	3.68	3.73	脓毒症*	16	4.16	4.21				
15	葡萄膜炎	54	16.88	17.02	肌无力*	6	4.46	4.53	外周肿胀	28	2.59	2.61	皮肤毒性	14	69.41	70.41				
16	全身状况恶化	54	2.06	2.07	视物模糊	6	32.13	3.49	脱水*	26	2.60	2.62	心力衰竭*	14	4.16	4.21				
17	药物不耐受	53	2.04	2.04	毛发颜色改变	5	32.13	32.67	周围神经病*	20	2.62	2.64	SJS	13	12.02	12.17				
18	口腔黏膜炎	52	3.60	3.62	尿频*	5	9.80	9.96	药物不耐受	20	2.43	2.45	中毒性皮疹	12	35.49	35.92				
19	CPK升高	50	5.48	5.52	皮肤干燥	5	6.23	6.32	CPK升高	17	5.89	5.94	视网膜剥离	12	31.01	31.38				
20	AST升高	48	3.55	3.56	恶性肿瘤进展	5	4.10	4.16	皮肤干燥*	17	3.10	3.12	胆汁淤积	12	18.66	18.88				

注: *表示说明书中未提及的AE。

Note: * indicates the AE not mentioned in the instructions.

纤维瘤病,但实际报告数据提示其存在超说明书用药的情况。近年来多项临床试验正在探索司美替尼治疗携带 KRAS 或 BRAF 突变的其他恶性肿瘤的疗效^[10]。基于这些临床研究证据,司美替尼在临床实践中的适应证范围未来可能扩展,其用药人群亦可能不再局限于儿童患者。

3.2 AE 主要累及的 SOC

4 种 MEKi 相关 AE 累及的 SOC 主要包括皮肤及皮下组织类疾病、眼器官疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应等。在皮肤及皮下组织类疾病中,报告例次最多的 AE 为皮疹、痤疮、痤疮样皮炎、皮肤干燥等。MEKi 的临床试验结果显示皮肤相关不良事件的严重程度通常为 1~2 级,其中光敏反应、瘙痒和皮疹最为常见,发生率达 64%^[11]。皮疹已被多项研究认为是 MEKi 的剂量限制性毒性,其严重程度与药物暴露量和剂量呈正相关,但在大多数情况下不需要停药,可以通过剂量调整或支持性治疗有效控制^[12]。值得注意的是,MEKi 可诱发皮肤肿瘤,尤其是皮肤鳞状细胞癌,其发生率为 20%~30%。目前研究认为,其机制可能是 MAPK 信号通路的异常激活与先前存在的原癌基因突变激活了上游信号,进而诱导角化过度症和角化棘皮瘤,最终导致其向皮肤鳞状细胞癌演变^[13]。因此,相关药品说明书建议,在 MEKi 开始治疗前和治疗期间,应每 2 个月进行一次全面的皮肤病学评估。此外,药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 及史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 是 MEKi 可能引发的严重皮肤 AE。在 4 种 MEKi 排名前 20 位的信号中,仅考比替尼同时包含这两种严重皮肤 AE 信号。一项病例系列研究报道了 11 例使用考比替尼后发生 DRESS 的患者,发病时间为给药后 7~11 d,患者在出现典型 DRESS 症状前通常先经历了唇炎、口腔黏膜溃疡和咽部红斑等前驱症状,停药并进行对症支持治疗后,患者的平均恢复时间约为 1 个月^[14]。上述发现提示,相较于其他 MEKi,临床使用考比替尼时,需高度警惕严重皮肤反应的风险,应密切监测早期症状 (如唇炎、口腔黏膜改变等),注意与普通皮肤不良事件 (如皮疹) 进行鉴别,确保及时诊断和干预。

本研究中,3 种 MEKi (司美替尼、比尼替尼、考比替尼) 信号强度排名第 1 位的均为眼器官 AE,以视网膜损害为主。部分患者可能出现视力模糊或

受损等伴随症状,但多数患者可能没有明显症状,在进行眼科检查时才发现问题^[15]。尽管 MAPK 信号通路被认为在视网膜的维持、保护和修复过程中发挥重要作用,但 MEKi 诱发视网膜病变的具体分子机制尚不清楚。视网膜屏障可通过精确调控溶质及液体的通透性,维持神经视网膜的特殊微环境。该屏障功能异常可能导致层间液体积聚,进而引发视网膜脱离。研究表明,MAPK 信号通路可调控视网膜色素上皮细胞间的液体转运通道 (如水通道蛋白) 的表达密度^[16]。MEKi 可能通过改变视网膜色素上皮的通透性,引起视网膜下液体积聚,从而增加视网膜剥离的风险。一项纳入 495 例接受 MEKi 治疗的黑色素瘤患者的研究显示,共 70 例患者发生了视网膜病变,包括视网膜剥离、浆液性视网膜病变、脉络膜视网膜病变等,主要临床表现为视力下降、视物模糊及畏光;发生浆液性视网膜病变的患者中,男性和女性的占比分别为 59% 和 41%^[17]。1 级视网膜病变通常无需调整 MEKi 剂量,2 级病变需进行剂量调整,3~4 级病变则须停用 MEKi,必要时需联合眼科手术治疗。因此,临床医师在使用 MEKi 治疗期间应重视与眼科的合作,并建议患者定期进行眼科检查。

MEKi 导致的各类检查异常通常继发于各器官的损伤或感染。曲美替尼相关各类检查异常主要包括 CPK 升高 (50 例次)、AST 升高 (48 例次)、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 升高 (40 例次) 等;比尼替尼相关各类检查异常主要包括 CPK 升高 (17 例次)、肌酐升高 (15 例次)、肝酶升高 (13 例次) 等;考比替尼所致各类检查异常主要包括 CPK 升高 (23 例次)、射血分数降低 (19 例次)、肌酐升高 (10 例次) 等;司美替尼所致各类检查异常主要包括 CPK 升高 (36 例次)、射血分数降低 (9 例次)、AST 升高 (8 例次) 等。以上检查异常多继发于心脏损伤和肝肾损伤。心肌细胞中的 MAPK 信号通路通常发挥保护作用,然而 MEKi 可能通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 干扰心肌细胞的修复机制,从而造成不良反应。MEKi 相关心血管不良反应已在说明书中明确警示,包括 QT 间期延长、射血分数降低和高血压。相关研究显示,MEKi 诱导的左心室射血分数降低多发生于用药后 2 周至 5 个月内,而 CPK 升高的中位发生时间为 106 d^[18]。大多数 MEKi 相关心血管不良反应具有可逆性,临床管理中需参考说明书的建议,根据不良反应严重程度及时进行剂量调

整,并给予相应的对症支持治疗。MEKi 相关肝脏 AE 通常表现为无症状的肝功能检查指标异常,主要包括 AST、ALT 和 γ -谷氨酰转氨酶升高,导致胆红素水平异常的报告较少。当发生 3 级或以上肝脏 AE 时,通常需要中断 MEKi 治疗并采取常规对症支持治疗。部分 2 级肝脏 AE 若合并血清胆红素升高,也可能需要治疗中断。MEKi 相关肾脏损害主要表现为血清肌酐升高^[18],但部分 MEKi 相关肾功能异常可能与药物相关性发热导致的脱水有关。这类患者经充分补液及电解质平衡治疗后通常可缓解。

3.3 4 种 MEKi 相关 AE 信号的差异

4 种 MEKi 相关 AE 累及的 SOC 总体上相似。然而,特异性 AE 信号值得关注:仅曲美替尼报告了精神病类(如绝望感、濒死感)、内分泌系统疾病(如急性肾上腺皮质功能不全)相关 AE 信号,仅司美替尼报告了生殖系统及乳腺疾病(如月经周期紊乱)相关 AE 信号,提示临床在实际用药时应特别关注这些药物的特异性 AE。此外,鉴于约 50% 的黑色素瘤存在 BRAF 基因激活突变(其中 V600E 突变占 80%~90%,V600K 突变占 10%~20%),联合抑制 BRAF 和 MEK 已成为 BRAF 突变转移性黑色素瘤患者的一线治疗方案^[19],临床实践中此类患者多采用联合治疗策略。目前广泛应用的联合治疗方案包括曲美替尼+达拉非尼(以下简称“TRAM 组”)、比尼替尼+恩科拉非尼(以下简称“BINI 组”)、考比替尼+维莫非尼(以下简称“COBI 组”)。Consoli 等^[20]对 3 种联合方案治疗黑色素瘤的安全性进行了比较,结果显示,三者安全性上略有差异。COBI 组 3~4 级肝毒性、皮疹、关节痛、皮肤鳞状细胞癌和腹泻的发生率高于 TRAM 组和 BINI 组,但各级别心血管毒性事件的发生率相对较低;相较于 BINI 组,TRAM 组皮肤鳞状细胞癌的发生率较低,但高血压的发生率较高。Daud 等^[21]比较了曲美替尼与考比替尼治疗转移性黑色素瘤的安全性,结果显示,考比替尼相关皮肤 AE(如皮疹、脱发、光敏反应、瘙痒、黄斑丘疹)、肝酶升高及关节痛的发生率更高,而曲美替尼更易引发全身性 AE(如发热、寒战)。本研究基于 FAERS 数据的信号挖掘结果与上述研究结果一致。这些安全性差异可能源于不同药物固有的药理学和药代动力学特性差异,如较高的血药浓度或较高的靶点占有率。

3.4 新的 AE 信号

真实世界用药人群规模显著超过临床试验样本量,且临床试验受限于随访时间等因素,部分 AE

(尤其是罕见或迟发性事件)可能未被充分识别。本研究基于 FAERS 数据库分析,在验证已知安全性特征的同时识别出若干新的 AE 信号,涉及多个 SOC。曲美替尼:除治疗过程中的肿瘤转移和手术相关事件外,新发现与感染及外周神经病等相关的信号;考比替尼:新的 AE 信号较多,其中较为严重的为急性肾损伤、肾衰、脓毒症;司美替尼:总体信号数较少,新的 AE 信号包括高磷酸血症、月经周期紊乱、链球菌性咽炎、蛋白尿、尿频、愈合不良、胆红素升高。这些新发现的安全性信号为临床用药提供了重要的参考信息,提示医生在开具相应药物处方时需关注这些潜在风险,加强监测。

3.5 研究局限性

本研究仍存在一定的局限性。(1)FAERS 数据库中的 AE 报告多来源于欧美国家,亚洲人群用药后的耐受性是否存在差异还需进一步研究;(2)该数据库无法提供药品上市后在真实世界中的用药人群数量,仅能获取报告的构成比,因而无法计算某类不良事件的实际发生率;(3)本研究通过 OpenVigil 2.1 在线工具提取相关数据,该工具在提取和筛选过程中可能导致重要病例报告删除或报告重复的情况;(4)比例失衡法属于不相称测定方法,不能消除以下情况带来的混杂因素:自发不良反应报告数据的内在缺陷和固有偏差、个案报告数据中的重大信息缺陷和失真、数据采集的整体机制问题;(5)AE 信号只能说明药物与其存在统计学关联,并不能反映二者是否有因果关系,仍需临床进一步评判^[22-24]。尽管如此,FAERS 数据库仍是极具价值的大型真实世界数据来源。为完善药物安全性监测,可适当加强措施收集不良反应信息、开展上市后研究等;针对不相称测定法产生的偏倚,可进一步采用统计学方法来控制混杂因素和遮蔽效应。

综上,本研究基于 FAERS 数据库采用比例失衡法挖掘了 4 种已上市 MEKi 的 AE 信号,结果显示,4 种 MEKi 相关 AE 总体累及的 SOC 相似,但在各个系统的报告例次有轻微差异,临床可根据患者情况个体化给药。同时,新的 AE 信号表现多样,建议临床医师在用药时定期监测眼部、心脏及肝肾功能,及时发现潜在风险,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 蒯梦妮,乐祥阳,李乾斌,等. MEK 抑制剂的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(5): 513-522. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.05.01.
- [2] 王欣欣,田红旗. MEK 抑制剂联合用药在黑色素瘤治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(20): 96-99. DOI:

- 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.20.028.
- [3] 郭玉莹, 田红旗. 上市 MEK 抑制剂 I 期临床试验数据总结[J]. 中国医药导报, 2021, 18(20): 193-196. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2021.20.047.
- [4] 范晓, 尚涛, 柳文. 抗肿瘤药物不良反应调查及临床合理用药评价[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(10): 1392-1395. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2022.10.009.
- [5] 刘中秋, 范晓慧, 张艳华, 等. 基于 FAERS 数据库洛拉替尼不良事件信号挖掘与严重不良事件影响因素分析[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1412-1417.
- [6] 尹桂森, 刘中秋, 薛淑一, 等. 基于 openFDA 数据库对奥妥珠单抗不良事件信号的挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(11): 744-749. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.005.
- [7] 邹徐琪, 葛陈捷. 基于 OpenFDA 数据库的伏硫西汀不良事件报告信号挖掘与分析[J]. 中国医院统计, 2023, 30(2): 87-92.
- [8] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017.
- [9] BOLOGNIA J L, JORIZZO J L, RAPINI R P. 皮肤病学[M]. 朱学骏, 王宝玺, 孙建方, 等译. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015.
- [10] 郭雅欣, 王鹤晓, 齐瑞群, 等. I 型神经纤维瘤病治疗新时代——司美替尼应用现状[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2022, 36(12): 1344-1349. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202207017.
- [11] WELSH S J, CORRIE P G. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma [J]. Ther Adv Med Oncol, 2015, 7(2): 122-136. DOI: 10.1177/1758834014566428.
- [12] PENG C, JIE-XIN L. The incidence and risk of cutaneous toxicities associated with dabrafenib in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Hosp Pharm, 2021, 28(4): 182-189. DOI: 10.1136/ejhp-2020-002347.
- [13] 王瑞航, 刘晓波, 廖思, 等. 达拉非尼联合曲美替尼治疗黑色素瘤致皮肤不良反应的 Meta 分析[J]. 大理大学学报, 2022, 7(4): 12-20.
- [14] PODUJE S, BROZIĆ J M, PRKAČIN I, et al. Vemurafenib and cobimetinib-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic melanoma [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(1): e13174. DOI: 10.1111/dth.13174.
- [15] URNER-BLOCH U, URNER M, STIEGER P, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma [J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1437-1441. DOI: 10.1093/annonc/mdu169.
- [16] MOUSTARDAS P, ABERDAM D, LAGALI N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: potential therapeutic drugs and challenges[J]. Cells, 2023, 12(4): 617. DOI: 10.3390/cells12040617.
- [17] DE LA CRUZ-MERINO L, DI GUARDO L, GROB J J, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 146. DOI: 10.1186/s12967-017-1246-0.
- [18] ARANGALAGE D, DEGRAUWE N, MICHELIN O, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 100: 102282. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102282.
- [19] MEIRSON T, ASHER N, BOMZE D, et al. Safety of BRAF+MEK inhibitor combinations: severe adverse event evaluation [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1650. DOI: 10.3390/cancers12061650.
- [20] CONSOLI F, BERSANELLI M, PEREGO G, et al. Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma [J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(6): 900-907. DOI: 10.1007/s12094-019-02207-7.
- [21] DAUD A, GILL J, KAMRA S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 3. DOI: 10.1186/s13045-016-0369-8.
- [22] 宋再伟, 李欣亚, 门鹏, 等. 基于 FAERS 数据库的维泊妥珠单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(7): 752-761.
- [23] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(2): 117-122. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211309.
- [24] 孙坤, 谢吉科, 颜妍, 等. 基于 FAERS 数据库的索米妥昔单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(1): 59-65. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.08.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 刘中秋, 付子仪. 基于 FAERS 数据库的 4 种 MEK 抑制剂不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(3): 394-402. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.14.

Cite this article as: LIU Zhongqiu, FU Ziyi. Mining and analysis of adverse event signals of four MEK inhibitors based on FAERS database [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(3): 394-402. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.14.