

基于美国FDA不良事件数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良反应信号挖掘^Δ

王郁薇^{1*}, 蒙龙², 刘箫^{3#}(1.重庆大学附属肿瘤医院放射治疗中心,重庆 400030;2.重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016;3.重庆市第五人民医院普外科,重庆 400062)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)03-0328-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.13

摘要 目的:利用美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的药品不良反应信号,为其临床安全合理用药提供参考。方法:采用报告比值比(ROR)法对美国FDA公共数据开放项目(Open-FDA)数据库中于2004年1月1日—2019年12月31日上报的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的不良事件进行数据挖掘,分析不良事件涉及的人口学特征、不良反应构成和信号。结果:注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的不良事件报告数分别为1 659例,其中女性(1 169例,占70.5%)多于男性(345例,占20.8%);年龄主要在45~64岁(519例,占31.3%)。该药的不良反应信号主要集中在神经系统、血液及淋巴系统、胃肠系统、肝胆系统、呼吸系统、胸及纵隔系统和全身性不良反应。分析发现了药品说明书未记载的阳性不良反应信号20个,包括白细胞减少、淋巴细胞减少、黄斑水肿、腹痛、吞咽困难、寒战、黄疸、肝衰竭、肝硬化、尿路感染、脓性分泌物、射血分数降低、低钙血症、低钾血症、低钠血症、骨痛、面瘫、精神状态变化、鼻出血、肺不张等,其中淋巴细胞减少、黄斑水肿、精神状态改变并未记录在该药的药品说明书中,其他则为药品说明书中已记录的不良反应的具体表现。结论:临床应用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)时,除药品说明书中已提到的不良反应外,还应密切关注其神经毒性、淋巴细胞变化并定期进行眼部与精神状态监测,以避免因不良反应导致的停药或造成患者器官损害。

关键词 注射用紫杉醇(白蛋白结合型);美国FDA不良事件报告系统;不良事件;药品不良反应;信号挖掘

ADR Signal Mining of Paclitaxel for Injection (Albumin-bound Type) Based on FDA Adverse Event Database

WANG Yuwei¹, MENG Long², LIU Xiao³ (1. Radiotherapy Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Dept. of General Surgery, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To utilize ADR signal of Paclitaxel for injection (albumin-bound type) by using FDA adverse event reporting system (FAERS), and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. **METHODS:** The reporting odds ratio (ROR) method was used for data mining of adverse events (AEs) related to Paclitaxel for injection (albumin-bound type) reported by FDA public data program (Open-FDA) during Jan. 1st, 2004-Dec. 31th, 2019. The demographic characteristics, constituents and signals of ADR were analyzed. **RESULTS:** A total of 1 659 AEs were identified for Paclitaxel for injection (albumin-bound type). The female (1 169 cases, 70.5%) was more than the male (345 cases, 20.8%). The age was mainly 45-64 years old (519 cases, 31.3%). ADR signal mainly involved nerve system, blood and lymphatic system, gastrointestinal system, hepatobiliary system, respiratory system, thoracic and mediastinal system and general ADR. Twenty positive ADR signals which were not recorded in the drug instructions were found in the study, mainly including leucopenia, lymphopenia, macular edema, abdominal pain, dysphagia, shivering, jaundice, liver failure, cirrhosis, urinary tract infection, purulent secretion, decreased ejection fraction, hypocalcemia, hypokalemia, hyponatremia, bone pain, facial paralysis, mental state change, epistaxis, atelectasis. Among them, lymphopenia, macular edema and mental state changes were not recorded in the drug instructions, while others were the specific manifestations of ADR recorded in the drug instructions. **CONCLUSIONS:** In the clinical application of Paclitaxel for injection (albumin-bound type), in addition to ADR mentioned in the drug instructions, great importance should be closely paid to

^Δ 基金项目:重庆市科卫联合技术创新与应用发展项目(No. 2021MSXM041)

* 主治医师,硕士。研究方向:消化道恶性肿瘤的防治。电话:023-62505675。E-mail:38664816@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:结直肠恶性肿瘤的防治。电话:023-62895129。E-mail:20052607@qq.com

neurotoxicity, lymphocyte changes, regular eye monitoring and mental state monitoring, so as to avoid drug withdrawal or organ injury induced by ADR.

KEYWORDS Paclitaxel for injection (albumin-bound type); FDA adverse event reporting system; Adverse events; ADR; Signal mining

紫杉醇是一种抗微管剂,是一种可通过促进微管的组装和稳定来抑制细胞分裂的细胞毒性药物^[1],其对包括非小细胞肺癌和乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的治疗具有重要临床价值^[2]。但因紫杉醇极难溶解于水,故常规使用聚氧乙烯蓖麻油作为溶剂,然而该溶剂本身就可导致约20%的严重过敏事件^[3-5],且会导致紫杉醇的非线性药动学(PK)行为的增强^[6]。此外,未结合的紫杉醇也与其临床毒性有关,包括骨髓抑制、周围神经病变、肌痛/关节痛、心血管事件、脱发和胃肠道毒性等^[1,7-9]。当这些临床毒性反应出现时,一方面限制了临床医师通过加大剂量达到更好治疗效果的可能性,另一方面,为了减少临床毒性,医师可能需要减少剂量,有可能导致药物不能起到应有的治疗效果。

基于以上弊端而改进并开发的注射用紫杉醇(白蛋白结合型),作为紫杉醇的替代品被引入临床。该药品优点为可使紫杉醇更好地溶于水,并增强其在内皮细胞间的转运;直接消除了聚氧乙烯蓖麻油的毒性作用,提高了治疗的安全性^[1]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)能有效提高药物的治疗剂量、稳定性和安全性^[10],但随着其广泛应用,其不良反应也日渐受到关注。

自发呈报是目前世界上最主要的药物不良反应监测方法,而采用适当的信号挖掘技术对不良反应自发呈报系统数据库进行风险信号挖掘,可以有效地评价药物上市后临床应用的安全性^[11-12]。鉴于注射用紫杉醇(白蛋白结合型)上市使用已超过10年,因此本研究基于美国FDA不良事件数据库对该药品不良反应信号进行挖掘和研究,拟梳理、评价其在“真实世界”的安全性,寻找该药的潜在不良反应信号,以期为其临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国FDA公众健康项目(Open-FDA)数据库,其不良事件(Adverse events, AE)的原始数据由FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)导入。本研究利用open-FDA分析工具,通过对接其应用程序接口(Application programming interface)直接提取Open-FDA数据库中结构化的AE报告信息,并可以对数据库中的数据进行清洗和标准化,提取数据高效准确^[13]。目前,该方法已在其他许多类似领域成功应用^[14-15]。

1.2 数据提取

本研究限定的AE上报时间为2004年1月1日—2019年12月31日。限定目标药物通用名(Generic name)为“Paclitaxel protein-bound particles”或“Albumin-bound paclitaxel”,或限定商品名(Brand name)为“Abraxane”。不良事件报告限定为上述药品为首要

(Primary suspect)/次要怀疑(Secondary suspect)药品或合并药品(Concomitant)的不良事件报告^[16]。因为FAERS中AE数据采用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA*)的首选语(Preferred terms)编码^[17],故采用首选语对AE报告进行限定。

1.3 数据分析

本研究采用报告比值比(ROR)法对药品AE信号进行挖掘。ROR法具有灵敏度较高、可消除大量偏倚等优点^[18]。该法所需要的四格表见表1,以此计算ROR及其95%置信区间(CI)[ROR的计算公式为 $ROR=(a/c)/(b/d)$;ROR的95%CI= $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{(1/a+1/b+1/c+1/d)}}$]

表1 ROR法四格表

Tab 1 ROR fourfold table

项目	目标AE报告数量	其他AE报告数量	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

1.4 风险信号检测标准

风险信号检测标准设置为:(1)报告数 ≥ 3 ;(2)ROR的95%CI下限 > 1 ^[18]。

1.5 结局指标

对符合风险信号检测标准的AE进行提取,分析AE报告的人口学特征及严重不良反应构成情况,并对提取出的AE信号进行分析,对比注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书,挖掘药品说明书未提及的不良反应。

2 结果

2.1 纳入分析的AE报告的人口学特征与严重不良反应构成情况

通过检索和筛选,2004年1月1日—2019年12月31日期间注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在Open-FDA数据库中的AE报告数总计1 659个,AE报告的患者人口学特征及严重不良反应构成情况见表2。由表2可知,AE报告中女性(1 169例,占70.5%)多于男性(345例,占20.8%);主要发生年龄在45~64岁(519例,占31.3%)。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)相关的AE导致入院602例(占36.3%)、导致死亡571例(占34.4%)、导致威胁生命94例(占5.7%)。

2.2 纳入分析的AE报告中信号分析结果

对以注射用紫杉醇(白蛋白结合型)为首要怀疑/次要怀疑药品或合并药品的AE报告的事件进行信号分析,并映射得到对应的系统器官分类(SOC),结果见表3。由表3可知,本次调研发现注射用紫杉醇(白蛋白结合型)AE阳性信号67个,映射在17个SOC当中;其中,药品说明书未记录的阳性信号20个,包括白细胞减少、淋巴细胞减少、黄斑水肿、腹痛、吞咽困难、寒战、黄疸、肝衰竭、肝硬化、尿路感染、脓性分泌物、射血分数降低、

低钙血症、低钾血症、低钠血症、骨痛、面瘫、精神状态变化、鼻出血、肺不张。

表2 纳入分析的1 659个AE报告的人口学特征与严重不良反应构成情况

Tab 2 Demographic characteristics and serious ADR constituent of 1 659 AE reports included in the analysis

指标	不良反应例数(构成比,%)
性别	
女性	1 169(70.5)
男性	345(20.8)
未明确告知	145(8.7)
年龄	
<18岁	2(0.1)
18~44岁	98(5.9)
45~64岁	519(31.3)
65~74岁	250(15.1)
≥75岁	106(6.4)
未明确告知	684(41.2)
结局	
住院治疗	602(36.3)
残疾	74(4.5)
威胁生命	94(5.7)
死亡	571(34.4)

3 讨论

3.1 筛选出的AE信号分析

综合AE的报告例数及不良反应信号强度,本研究发现注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的不良反应主要集中在呼吸系统、神经系统、胃肠系统、血液及淋巴系统等。通过与药品说明书对比发现,以上结果与药品说明书基本吻合。另外,那些未被记录在药品说明书中的阳性信号,绝大多数(如白细胞减少、腹痛、吞咽困难、寒战、肝衰竭、肝硬化、黄疸、尿路感染、脓性分泌物、射血分数降低、低钙血症、低钾血症、低钠血症、骨痛、面瘫、鼻出血、肺不张)为药品说明书中已记录的不良反应的具体表现。而淋巴细胞减少、黄斑水肿、精神状态改变等并未记录在药品说明书中的阳性信号,考虑为新的具有临床指导价值的潜在不良反应。其中,因为精神状态改变受多种因素影响,故为临床应加以鉴别的不良反应。

3.2 神经毒性是注射用紫杉醇(白蛋白结合型)最常见的不良反应

本次分析发现,神经毒性在注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的不良反应中,发生率及强度较高,其中周围感

表3 纳入分析的报告中AE信号检测结果

Tab 3 AE signal detection results

SOC分类/首选语	AE	报告例数	ROR(95%CI下限)	药品说明书中是否收录
Blood and lymphatic system disorders(血液及淋巴系统疾病)				
Anaemia	贫血	116	8.90(7.37)*	是
Thrombocytopenia	血小板减少	78	10.36(8.25)*	是
Leukopenia	白细胞减少	31	9.17(6.42)*	否
Lymphopenia	淋巴细胞减少	21	26.72(17.35)*	否
Pancytopenia	全血细胞减少	19	4.86(3.09)*	是
Neutropenia	中性粒细胞减少	123	16.71(13.91)*	是
Febrile neutropenia	发热性中性粒细胞减少症	87	24.21(19.50)*	是
Cardiac disorders(心脏器官疾病)				
Cardiac arrest	心脏骤停	15	2.01(1.21)*	是
Tachycardia	心动过速	14	2.06(1.21)*	是
Cardiac failure congestive	充血性心力衰竭	23	2.27(1.50)*	是
Eye disorders(眼器官疾病)				
Macular oedema	黄斑水肿	22	43.23(28.33)*	否
Gastrointestinal disorders(胃肠系统疾病)				
Nausea	恶心	123	2.21(1.84)*	是
Diarrhoea	腹泻	106	2.74(2.25)*	是
Vomiting	呕吐	93	2.78(2.25)*	是
Abdominal pain	腹痛	37	2.23(1.61)*	否
Stomatitis	口腔炎	37	10.21(7.37)*	是
Dysphagia	吞咽困难	17	2.13(1.32)*	否
General disorders and administration site conditions(全身性疾病及给药部位各种反应)				
Oedema	水肿	14	3.06(1.81)*	是
Fatigue	乏力	98	2.06(1.68)*	是
Chills	寒战	22	2.74(1.80)*	否
Pyrexia	发热	56	2.34(1.79)*	是
Mucosal inflammation	黏膜炎症	54	30.96(23.59)*	是
Oedema peripheral	外周水肿	22	1.73(1.13)*	是
Hepatobiliary disorders(肝胆系统疾病)				
Jaundice	黄疸	11	4.11(2.27)*	否
Hepatic failure	肝衰竭	21	7.42(4.82)*	否

续表3
Continued tab 3

SOC 分类/首选语	AE	报告例数	ROR(95%CI下限)	药品说明书中是否收录
Hepatic cirrhosis	肝硬化	18	13.85(8.70)*	否
Hepatic function abnormal	肝功能异常	18	6.72(4.22)*	是
Alanine aminotransferase increased	丙氨酸转氨酶升高	32	6.10(4.30)*	是
Aspartate aminotransferase increased	天冬氨酸转氨酶升高	33	7.14(5.06)*	是
Immune system disorders(免疫系统疾病)				
Hypersensitivity	超敏反应	23	1.77(1.17)*	是
Infections and infestations(感染及侵袭类疾病)				
Infection	感染	30	3.28(2.29)*	是
Urinary tract infection	尿路感染	18	1.66(1.05)*	否
Purulent discharge	脓性分泌物	11	30.85(17.02)*	否
Oral candidiasis	口腔念珠菌病	7	9.10(4.33)*	是
Investigations(各类检查)				
Blood creatinine increased	血肌酐升高	16	3.29(2.01)*	是
Ejection fraction decreased	射血分数降低	15	14.47(8.69)*	否
Haemoglobin decreased	血红蛋白降低	38	5.24(3.80)*	是
Blood bilirubin increased	血胆红素升高	24	9.91(6.62)*	是
White blood cell count decreased	白细胞计数降低	68	10.27(8.06)*	是
Blood alkaline phosphatase increased	血碱性磷酸酶升高	20	8.49(5.46)*	是
Metabolism and nutrition disorders(代谢及营养类疾病)				
Dehydration	脱水	71	7.49(5.91)*	是
Hypokalaemia	低钾血症	14	4.67(2.76)*	否
Hypocalcaemia	低钙血症	13	9.54(5.52)*	否
Hyponatraemia	低钠血症	13	3.50(2.03)*	否
Musculoskeletal and connective tissue disorders(各种肌肉骨骼及结缔组织疾病)				
Bone pain	骨痛	16	3.46(2.11)*	否
Myalgia	肌痛	35	2.42(1.73)*	是
Bone disorder	骨骼异常	14	6.58(3.89)*	是
Nervous system disorders(各类神经系统疾病)				
Facial paralysis	面瘫	13	9.87(5.72)*	否
Lethargy	困倦	11	2.23(1.23)*	是
Neurotoxicity	神经毒性	12	12.51(7.08)*	是
Neuropathy peripheral	周围神经病	75	12.81(10.16)*	是
Peripheral sensory neuropathy	周围感觉神经病	35	92.28(65.81)*	是
Psychiatric disorders(精神病类)				
Mental status changes	精神状态变化	11	4.21(2.33)*	否
Renal and urinary disorders(肾脏及泌尿系统疾病)				
Renal failure	肾衰竭	20	1.57(1.01)*	是
Acute kidney injury	急性肾损伤	24	1.74(1.16)*	是
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸系统、胸及纵隔疾病)				
Pneumonitis	肺炎	17	10.89(6.75)*	是
Epistaxis	鼻出血	21	3.64(2.37)*	否
Pulmonary embolism	肺栓塞	18	1.64(1.03)*	是
Atelectasis	肺不张	12	13.48(7.63)*	否
Dyspnoea	呼吸困难	56	1.42(1.09)*	是
Interstitial lung disease	间质性肺病	13	3.93(2.27)*	是
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮肤及皮下组织类疾病)				
Alopecia	脱发	47	3.36(2.51)*	是
Nail disorder	指甲改变	13	24.25(14.03)*	是
Cellulitis	蜂窝组织炎	26	6.68(4.53)*	是
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	掌跖痛性红斑	18	9.87(6.20)*	是
Vascular disorders(血管与淋巴管类疾病)				
Hypotension	低血压	29	2.15(1.49)*	是
Hypertension	高血压	28	1.74(1.20)*	是

注：“*”表示发现风险信号

Note: “*” means found risk signal

觉神经病的ROR更是高达92.28(95%CI下限为65.81)。临床实践过程中也充分证明了这一点:一项纳入13个高质量研究、涉及4 613例患者的Meta分析指出,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在治疗非小细胞肺癌患者时,显著增加了3级感觉神经疾病的风险^[19];而在治疗胰腺癌方面,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)与吉西他滨协同作用产生的神经病变(占17%)显著多于单用吉西他滨所产生的相应病变(占1%)^[20]。周围神经病变是紫杉醇治疗的一种剂量限制性副作用,可通过减少剂量或延迟治疗来控制其发生^[21-22],其发生的机制尚不清楚,且既往无明确的有效药物可以对其进行防治。最新研究指出,以注射用紫杉醇(白蛋白结合型)进行的化疗过程中患者体内白细胞介素20水平升高,同时周围神经毒性反应发生的风险增加;而通过抑制白细胞介素20水平升高可防治该药诱导的感觉神经毒性,且更重要的是,这种治疗方式并不会改变药物的治疗效果^[23]。但这一结论仍需大量的临床研究予以佐证。

3.3 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)可造成淋巴细胞减少

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书中明确指出中性粒细胞减少、血小板减少、贫血等为其不良反应。虽然全血细胞减少在该药临床试验及上市后安全性监测中罕见,但仍应引起临床高度重视。而在本研究中发现,淋巴细胞减少为注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书中未收录的不良反应。根据该药品的作用机制,笔者推测造成这种情况的原因可能为紫杉醇可阻止癌细胞的分裂过程,同时对于快速分裂的淋巴细胞可起到抑制作用,而淋巴细胞的减少则增加了机会性感染可能性,尤其是病毒性感染的风险^[24]。有综述指出,在2 736例罹患各种恶性肿瘤患者的化疗过程中,虽化疗方案不同,但联用淋巴细胞增殖辅助刺激因子后,使化疗中患者感染的发生率明显下降^[25],明显改善了患者用药安全性。因此,笔者建议在使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)过程中,对血常规中的淋巴细胞进行监测,如出现淋巴细胞减少,可尝试使用淋巴细胞增殖辅助刺激因子,这对预防严重感染具有一定的意义。

3.4 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)可造成黄斑水肿

眼器官疾病不良反应未在注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书中明确告知,但药品说明书也指出在紫杉醇注射液安全性持续监测中曾报告的罕见AE(如结膜炎与流泪)也有可能出现。而本研究结果提示,黄斑水肿为未被注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书收录的不良反应信号。黄斑水肿是一种常见的眼科疾病,可造成视力严重下降。偶见有关紫杉醇导致的黄斑水肿的病案报道^[26-28],但均未对具体发病机制进行阐述。通过对注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药品说明书

的查阅,笔者认为其出现的可能原因包括眼内炎症、黄斑区水肿,亦有可能是上述多种共同原因造成的。而在治疗手段中,1例患者使用乙酰唑胺使视力恢复,并在持续服药且坚持使用紫杉醇化疗状态下,视力维持大于2年^[26];1例患者使用贝伐珠单抗和曲安奈德处理1年后视力得到改善^[27];1例患者停药后视力自行恢复^[28]。虽然经过治疗,患者视力可得到部分甚至完全恢复,但笔者仍建议在临床使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)化疗的过程中,定期行眼部光学相关断层扫描,以做到视力问题早发现、早干预。

3.5 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)可引起精神状态改变

虽然在药品说明书中未被提及,但精神状态改变在本次不良反应信号挖掘中亦是一个阳性信号。患者在就诊过程中,精神状态的改变可能是多方面因素共同作用的结果。患者因自身疾病、治疗方式、药物选择所造成的生理打击,因对疾病及未来的担忧所带来的负性心理刺激,因治疗所产生的高额医疗费用而造成的社会压力均可引起精神状态改变,故不可单纯地将精神状态改变归咎于药物不良反应。在上报不良反应时,无法对患者除药品外的其他相关因素予以规避,所以笔者本研究中排除了精神状态改变这一阳性信号。但在实际的临床工作中,医务工作者应积极关注患者的精神状态,了解其生物、心理及社会相关因素,保证患者心理健康、精神状态平稳,保障治疗期间的患者用药安全。

4 结语

综上所述,本研究基于信号挖掘方法对注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的AE信号进行全面分析,发现了可能造成严重损害且未被记录在药品说明书当中的不良反应——黄斑水肿、淋巴细胞减少及精神状态改变等。同时,对造成上述不良反应的机制进行了初步探究,可为临床安全使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)提供一定参考。

需要注意的是,本研究采用的ROR法产生的风险信号不代表药物与不良反应存在必然的因果联系,只能表明药物与AE信号有统计学关联,需要进一步对风险信号进行临床研究和评估加以确定。另外,由于数据库AE中的漏报、低报、缺乏患者的临床信息、偏倚等也会对数据挖掘结果造成影响^[29]。

参考文献

- [1] SLINGERLAND M, GUCHELAAR HJ, ROSING H. Bioequivalence of Liposome-Entrapped Paclitaxel Easy-To-Use (LEP-ETU) formulation and paclitaxel in polyethoxylated castor oil: a randomized, two-period crossover study in patients with advanced cancer[J]. Clin Ther, 2013, 35(12):1946-1954.
- [2] BLAIR HA, DEEKS ED. Albumin-bound paclitaxel: a re-

- view in non-small cell lung cancer[J]. *Drugs*, 2015, 75 (17):2017-2024.
- [3] DONEHOWER RC, ROWINSKY EK, GROCHOW LB. Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer[J]. *Cancer Treat Rep*, 1987, 71(12):1171-1177.
- [4] SINGLA AK, GARG A, AGGARWAL D. Paclitaxel and its formulations[J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1/2):179-192.
- [5] JOERGER M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):313-319.
- [6] SPARREBOOM A, VAN ZUYLEN L, BROUWER E. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(7):1454-1457.
- [7] CONLIN AK, SEIDMAN AD, BACH A. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-over expressing metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(4):281-287.
- [8] LLUCH A, ALVAREZ I, MUNOZ M. Treatment innovations for metastatic breast cancer: nanoparticle albumin-bound (NAB) technology targeted to tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1):62-72.
- [9] LI Y, CHEN N, PALMISANO M. Pharmacologic sensitivity of paclitaxel to its delivery vehicles drives distinct clinical outcomes of paclitaxel formulations[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(4):1308-1317.
- [10] DU X, KHAN AR, FU M. Current development in the formulations of non-injection administration of paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2018, 542(1/2):242-252.
- [11] REVOL B, JULLIAN-DESAYES I, TAMISIER R. Ticagrelor and central sleep apnea[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (20):2378-2379.
- [12] LONG M, JING H. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(5):e13331.
- [13] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T. Openvigil FDA-inspection of us american adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157753.
- [14] JI HH, TANG XW, DONG Z. Adverse event profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 monoclonal antibodies alone or in combination: analysis of spontaneous reports submitted to faers[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39 (3):319-330.
- [15] 蒙龙, 唐学文, 季欢欢. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价: 基于美国 openFDA 公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(2):244-248.
- [16] ANTONAZZO IC, POLUZZI E, FORCESI E. Myopathy with DPP-4 inhibitors and statins in the real world: investigating the likelihood of drug-drug interactions through the FDA adverse event reporting system[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57 (1):71-80.
- [17] 卜擎燕, 熊宁宁, 邹建东. Ich 国际医学用语词典 (Meddra): 药事管理的标准医学术语集[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(5):586-590.
- [18] BATE A, EVANS SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18 (6):427-436.
- [19] HONG T, JING H, SHAN L. Efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):268-277.
- [20] GRADISHAR WJ, KRASNOJON D, CHEPOROV S. Phase II trial of NAB- paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival[J]. *Clin Breast Cancer*, 2012, 12(5):313-321.
- [21] HU LY, MI WL, WU GC. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2):184-196.
- [22] STAFF NP, GRISOLD A, GRISOLD W. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6):772-781.
- [23] CHEN LH, YEH YM, CHEN YF. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2020, 161(6):1237-1254.
- [24] 焦洋, 许莹, 李太生. 氟达拉滨化疗后外周血淋巴细胞减少及相关机会性感染[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(8):684-685.
- [25] WOLF E, MILAZZO S, BOEHM K. Thymic peptides for treatment of cancer patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. DOI:10.1002/14651858.CD003993.pub3.
- [26] MEYER KM, KLINK T, UGUREL S. Regression of paclitaxel-induced maculopathy with oral acetazolamide[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250 (3):463-464.
- [27] HAM DS, LEE JE, KIM HW. A case of cystoid macular edema associated with paclitaxel chemotherapy[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26(5):388-390.
- [28] PADRÓN PÉREZ N, RUBIO CASO MJ, ARIAS BARQUET L. Bilateral cystoid macular edema in a patient with taxane-based chemotherapy[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(1):e3-e4.
- [29] 彭媛, 王程程, 唐利. 西格列汀上市后致皮肤不良反应的信号挖掘与评价[J]. *中国药房*, 2014, 25(2):156-158.

(收稿日期:2020-10-27 修回日期:2020-12-15)

(编辑:刘明伟)