

基于FAERS数据库的VEGFR-TKIs相关 高血压不良事件数据挖掘研究

廖小兰¹, 葛佳琪², 朱海斌¹, 吴婷婷¹, 任春霞¹, 余自成¹

1. 同济大学附属杨浦医院药学部 (上海 200090)

2. 中国海洋大学医药学院 (山东青岛 266003)

【摘要】目的 分析血管内皮生长因子受体 (VEGFR) - 酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 相关高血压不良事件 (AE) 特点, 比较不同 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 信号强度和发生时间。**方法** 对 2004 年第一季度至 2020 年第四季度美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 报告进行回顾性分析, 通过报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健品管理局的综合标准 (MHRA) 法和信息成分 (IC) 法对 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 进行信号挖掘, 采用 MySQL Workbench 和 R 软件对数据管理和可视化, 同时对临床特征等数据信息进行分析。**结果** 共获得 11 488 份以 9 种 VEGFR-TKIs 为主要可疑药物的高血压 AE 报告。高血压 AE 报告中 65 岁及以上患者的占比最高 (43.11%), 舒尼替尼相关高血压报告比例最高 (23.62%)。数据挖掘结果显示, 9 种 VEGFR-TKIs 均检出高血压 AE 信号, 其中仑伐替尼的信号最强。高血压 AE 主要发生在 VEGFR-TKIs 治疗用药后 30 d 内。**结论** 具有抗血管生成作用的 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 信号较强, 临床用药过程中应密切监测血压, 尤其是在患者开始服用 VEGFR-TKIs 治疗时应提醒其监测血压。

【关键词】 血管内皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂; 高血压; 药品不良事件; 药物警戒; FAERS 数据库

Data mining for hypertension associated with VEGFR-TKIs: based on FAERS database

Xiao-Lan LIAO¹, Jia-Qi GE², Hai-Bin ZHU¹, Ting-Ting WU¹, Chun-Xia REN¹, Zi-Cheng YU¹

1. Department of Pharmacy, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China

2. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Corresponding author: Zi-Cheng YU, Email: yzcheng666@hotmail.com

【Abstract】Objective To analyze the characteristics of hypertension adverse event (AE) associated with vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) - tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and compare the hypertension AE signals and onset time among different VEGFR-TKIs. **Methods** A retrospective analysis of VEGFR-TKIs-associated hypertension AE reports in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311001

通信作者: 余自成, 博士, 主任药师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: yzcheng666@hotmail.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2020 was performed to detect the AE signs of VEGFR-TKIs-associated hypertension by the reporting odds ratio (ROR) method, composite criteria method of Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in the UK and information component (IC) method, and the data were managed and visualized by using MySQL Workbench and R software, while information about the data such as clinical features was analyzed. **Results** A total of 11 488 AE reports of hypertension associated with 9 VEGFR-TKIs as the primary suspected drugs were detected. The proportion of patients over 65 years old (43.11%) and the proportion of hypertension associated with sunitinib (23.62%) were the highest in AE reports of hypertension. 9 VEGFR-TKIs were detected with hypertension related events signs. The signals of lenvatinib were the most strong among hypertension cases associated with 9 VEGFR-TKIs. AE of hypertension mostly occurred within 30 days after VEGFR-TKIs therapy. **Conclusions** The AE signals of hypertension associated with antiangiogenic TKIs were very intense. Blood pressure should be supervised more closely. It is of great significance that patients should be educated to conduct self-monitoring of blood pressure when starting VEGFR-TKIs treatment.

【Keywords】 Vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; Hypertension; Adverse drug events; Pharmacovigilance; FAERS database

恶性肿瘤是全球主要公共卫生问题之一，靶向药物由于其特殊的优势，在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用，其中血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）已被广泛应用于多种肿瘤的治疗，如肾细胞癌、肝癌、甲状腺癌和结直肠癌等^[1-4]。VEGFR-TKIs治疗多种实体肿瘤表现出了较好的疗效，且其不良事件（adverse event, AE）发生率低于传统的化疗药物，但其相关AE仍需引起注意，常见的AE为高血压、蛋白尿、肾损伤以及手足综合征等^[5-6]。高血压控制不佳可能导致严重的心血管疾病，甚至会诱发可逆性后部脑白质综合征（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS）^[7-8]。一项纳入72项随机对照试验的Meta分析^[9]显示，使用VEGFR-TKIs治疗过程中高血压的总发生率约为23.0%。由于其较高的发生率以及可能诱发严重的结局，因此VEGFR-TKIs相关高血压AE发生的特点值得深入研究，为临床安全使用VEGFR-TKIs提供参考。国际医学科学组织理事会工作小组报告^[10]指出，数据挖掘是药物警戒研究中AE信号监测的重要方法。数据挖掘除了用于新药安全信号的早期检测，还在老药的持续安全监测方面具有很好的应

用价值。美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Drug Event Spontaneous Reporting System, FAERS）数据库收集了自发呈报的大量真实世界的药物AE数据^[11-12]。本研究基于FAERS数据库的数据，对VEGFR-TKIs相关高血压AE信号进行挖掘和分析，为临床安全使用VEGFR-TKIs提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

下载FAERS数据库中2004年第一季度至2020年第四季度的所有AE数据用于分析，数据格式为美国信息互换标准代码，通过R软件将其导入到MySQL Workbench软件的本地数据库中。本研究遵循FDA关于清洗数据的规则：当两个项目具有相同的“caseids”时，应选择最新的“fda_dt”。此外，当“caseids”和“fda_dt”相同时，选择更高的“primaryid”。“primaryid”是用于识别报告的唯一值，其用于链接所有子文件间链接和查询信息的主键。本研究纳入FDA批准的9种VEGFR-TKIs，见表1。

1.2 识别目标药物和AE

由于FAERS数据库未使用统一的药品编码系统，在数据分析前应对数据库的药品名称进行文本

表1 美国FDA批准上市的VEGFR-TKIs
Table 1. Summary of U. S. FDA-approved VEGFR-TKIs

通用名	商品名	首次获批时间
索拉非尼 (sorafenib)	NEXAVAR®	2005年12月01日
舒尼替尼 (sunitinib)	SUTENT®	2006年01月26日
帕唑帕尼 (pazopanib)	VOTRIENT®	2009年10月19日
凡德他尼 (vandetanib)	CAPRELSA®	2011年04月06日
阿昔替尼 (axitinib)	INLYTA®	2012年01月27日
瑞戈非尼 (regorafenib)	STIVARGA®	2012年09月27日
卡博替尼 (cabozantinib)	COMETRIQ®	2012年11月29日
	CABOMETYX®	2016年04月25日
普纳替尼 (ponatinib)	ICLUSIG®	2012年12月14日
仑伐替尼 (lenvatinib)	LENVIMA®	2015年02月13日

处理。如“regorafenib”在“drugname”中的字段可能为“regorafenib”“stivarga”“BAY 73-4506”“BAY-73-4506”等不同的药品名称，在数据分析前，将这些可能代表该药的字段均标准化为“regorafenib”。为降低误报的概率，选取“role_code”字段为“PS”（主要怀疑药物），得到目标药物9种VEGFR-TKIs为“PS”的AE记录。《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）24.0版中与高血压相关的最低级别术语（lowest level terms, LLTs）或首选术语（preferred terms, PTs）共43个术语被用于筛选^[13]。

1.3 数据挖掘

对数据进行清洗和筛选后，收集和提取9种VEGFR-TKIs相关的高血压AE报告所涉及的患者的基线信息、结局和发病时间数据。使用比例失衡法（disproportionality analysis, DPA）中的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法、英国药品和保健品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）的综合标准法（以下简称“MHRA法”）和信息成分（information component, IC）法进行信号挖掘。其中，ROR法信号判断标准：病例数≥3，且ROR值95%CI下限值>1；MHRA法信号判断标准：比例报告比值比（proportional reporting ratio, PRR）≥2， $\chi^2 \geq 4$ ，病例数≥3；IC法信号判断标准：IC值95%CI下限值>0^[14-16]。使用MySQL Workbench 8.0.21软件和R 4.0.2软件进行数据管理、数据处理分析以及结果可视化。

2 结果

2.1 高血压AE的基本情况

检索到15 394 213份报告，经过数据清洗后得到12 922 294份报告，共有262 952份报告被鉴别为高血压AE，其中11 488份报告与VEGFR-TKIs相关，筛选流程见图1。

9种VEGFR-TKIs相关的高血压AE报告中，舒尼替尼的报告占比最高（23.62%）；除普纳替尼和仑伐替尼外，其他药物中男性患者报告占比高于女性。由消费者自发报告的总记录最多（43.86%），其次为医生报告（29.71%），见表2。

2.2 高血压AE信号挖掘结果

3种方法均检测到9种VEGFR-TKIs的高血压AE信号，其中仑伐替尼的高血压AE信号最强，见表3。

2.3 用药后发生高血压AE的时间

3 634份报告详细记录了使用VEGFR-TKIs后发生高血压AE的时间，绝大多数患者发生高血压AE的时间在VEGFR-TKIs开始治疗后的30 d内，但也存在超过180 d发生高血压AE的患者，多见于普纳替尼治疗的患者，见图2。

2.4 高血压AE导致患者的严重结局

VEGFR-TKIs相关高血压AE导致患者的严重结局见表4，其中，VEGFR-TKIs相关高血压AE导致4 784例（40.74%）患者住院或住院时间延长。

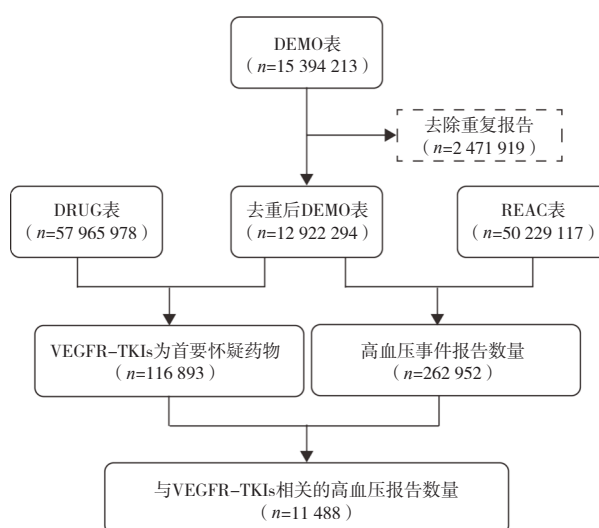


图1 VEGFR-TKIs相关高血压AE报告筛选流程图
Figure 1. The selection process of AE reports of hypertension related to VEGFR-TKIs

表2 9种VEGFR-TKIs相关高血压AE报告的基线信息[n(%)]
Table 2. Baseline information of AE reports of hypertension related to 9 VEGFR-TKIs [n(%)]

基线信息	索拉非尼 (n=1 611)	舒尼替尼 (n=2 714)	帕唑帕尼 (n=1 765)	凡德他尼 (n=94)	阿昔替尼 (n=874)	瑞戈非尼 (n=760)	卡博替尼 (n=1 147)	普纳替尼 (n=525)	仑伐替尼 (n=1 998)
年龄(岁)									
0~17	15 (0.93)	19 (0.70)	10 (0.57)	1 (1.06)	17 (1.95)	4 (0.53)	12 (1.05)	7 (1.33)	4 (0.20)
18~44	30 (1.86)	101 (3.72)	83 (4.70)	7 (7.45)	20 (2.29)	25 (3.29)	31 (2.70)	46 (8.76)	45 (2.25)
45~64	542 (33.64)	977 (36.00)	477 (27.03)	30 (31.91)	281 (32.15)	305 (40.13)	285 (24.85)	134 (25.52)	562 (28.13)
≥ 65	881 (54.69)	1 234 (45.47)	522 (29.58)	19 (20.21)	440 (50.34)	337 (44.34)	345 (30.08)	130 (24.76)	1 044 (52.25)
缺失或异常	143 (8.88)	383 (14.11)	673 (38.13)	37 (39.36)	116 (13.27)	89 (11.71)	474 (41.33)	208 (39.62)	343 (17.17)
性别									
女性	181 (11.24)	681 (25.09)	531 (30.08)	13 (13.83)	218 (24.94)	264 (34.74)	366 (31.91)	198 (37.71)	1 072 (53.65)
男性	416 (25.82)	975 (35.92)	606 (34.33)	14 (14.89)	448 (51.26)	362 (47.63)	723 (63.03)	175 (33.33)	904 (45.25)
缺失或异常	1 014 (62.94)	1 058 (38.98)	628 (35.58)	67 (71.28)	208 (23.80)	134 (17.63)	58 (5.06)	152 (28.95)	22 (1.10)
报告者									
医生	705 (43.76)	778 (28.67)	437 (24.76)	22 (23.40)	259 (29.63)	255 (33.55)	181 (15.78)	148 (28.19)	628 (31.43)
药师	77 (4.78)	195 (7.18)	160 (9.07)	4 (4.26)	116 (13.27)	66 (8.68)	19 (1.66)	16 (3.05)	60 (3.00)
消费者	285 (17.69)	1 103 (40.64)	881 (49.92)	45 (47.87)	253 (28.95)	163 (21.45)	836 (72.89)	262 (49.90)	1 211 (60.61)
其他或缺失	544 (33.77)	638 (23.51)	287 (16.26)	23 (24.47)	246 (28.15)	276 (36.32)	111 (9.68)	99 (18.86)	99 (4.95)
年份									
2020	62 (3.85)	159 (5.86)	134 (7.59)	21 (22.34)	209 (23.91)	98 (12.89)	396 (34.52)	126 (24.00)	652 (32.63)
2019	83 (5.15)	169 (6.23)	145 (8.22)	3 (3.19)	113 (12.93)	69 (9.08)	357 (31.12)	95 (18.10)	561 (28.08)
2018	127 (7.88)	285 (10.50)	175 (9.92)	2 (2.13)	65 (7.44)	100 (13.16)	184 (16.04)	41 (7.81)	336 (16.82)
2017	89 (5.52)	308 (11.35)	161 (9.12)	4 (4.26)	62 (7.09)	116 (15.26)	89 (7.76)	44 (8.38)	225 (11.26)
2016	104 (6.46)	336 (12.38)	189 (10.71)	9 (9.57)	92 (10.53)	107 (14.08)	15 (1.31)	61 (11.62)	173 (8.66)
2004—2015	1 145 (71.07)	1 457 (53.68)	960 (54.39)	55 (58.51)	331 (37.87)	266 (35.00)	106 (9.24)	158 (30.10)	51 (2.55)
缺失或异常	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	2 (0.23)	4 (0.53)	-	-	-

表3 9种VEGFR-TKIs相关高血压AE信号
Table 3. AE signals of hypertension related to 9 VEGFR-TKIs

药物名称	高血压AE报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (95%CI)
索拉非尼	1 611	4.99 (4.74, 5.25)	4.61 (4 626.64)	2.27 (2.23, 2.32)
舒尼替尼	2 714	4.27 (4.10, 4.44)	4.00 (6 173.23)	2.20 (2.09, 2.31)
帕唑帕尼	1 765	4.38 (4.17, 4.60)	4.10 (4 199.60)	1.99 (1.91, 2.07)
凡德他尼	94	5.25 (4.24, 6.50)	4.83 (291.62)	2.03 (1.93, 2.13)
阿昔替尼	874	5.51 (5.13, 5.91)	5.04 (2 883.50)	2.27 (1.84, 2.81)
瑞戈非尼	760	6.06 (5.62, 6.53)	5.49 (2 843.09)	2.33 (2.17, 2.50)
卡博替尼	1 147	4.22 (3.97, 4.48)	3.96 (2 581.52)	2.45 (2.28, 2.65)
普纳替尼	525	4.53 (4.15, 4.96)	4.23 (1 319.00)	1.98 (1.87, 2.11)
仑伐替尼	1 998	15.81 (15.03, 16.64)	12.17 (20 752.55)	2.08 (1.90, 2.27)
合计	11 488	5.44 (5.34, 5.55)	5.00 (35 935.78)	3.60 (3.42, 3.78)

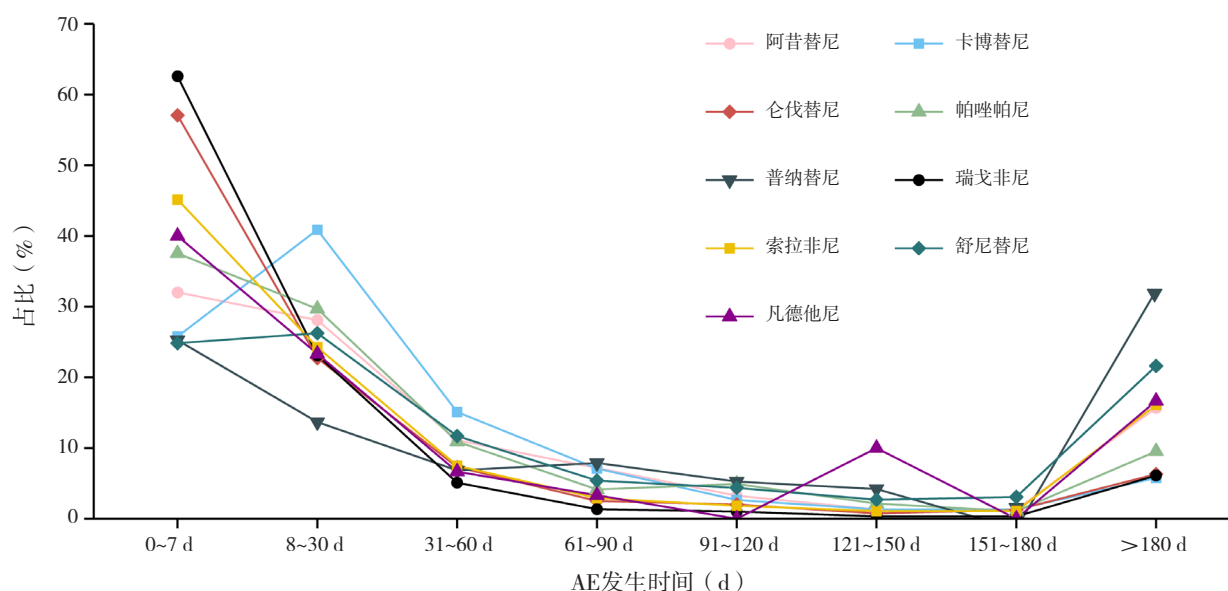


图2 使用VEGFR-TKIs治疗后发生高血压AE的时间
Figure 2. Onset time of hypertension events occurrence after VEGFR-TKIs treatment

表4 9种VEGFR-TKIs相关高血压AE导致患者的严重结局[n(%), n]

Table 4. Severe outcomes of patients with hypertension related to 9 VEGFR-TKIs [n(%), n]

药物名称	死亡	危及生命	导致住院或住院时间延长	致残	其他	合计
索拉非尼	315 (14.45)	83 (3.81)	705 (32.34)	47 (2.16)	1 030 (47.25)	2 180
舒尼替尼	258 (8.88)	83 (2.86)	923 (31.76)	29 (1.00)	1 613 (55.51)	2 906
帕唑帕尼	123 (9.12)	67 (4.97)	429 (31.80)	28 (2.08)	702 (52.04)	1 349
凡德他尼	6 (6.38)	5 (5.32)	35 (37.23)	5 (5.32)	43 (45.74)	94
阿昔替尼	73 (10.03)	18 (2.47)	256 (35.16)	6 (0.82)	375 (51.51)	728
瑞戈非尼	106 (10.39)	33 (3.24)	300 (29.41)	9 (0.88)	572 (56.08)	1 020
卡博替尼	75 (15.21)	11 (2.23)	250 (50.71)	8 (1.62)	149 (30.22)	493
普纳替尼	74 (9.78)	12 (1.59)	282 (37.25)	2 (0.26)	387 (51.12)	757
仑伐替尼	217 (9.79)	54 (2.44)	1 604 (72.35)	11 (0.50)	331 (14.93)	2 217
合计	1 247	366	4 784	145	5 202	11 744

注：1份报告可能包含多个结局；其他：严重结局但缺失数据，以及其他严重AE结局

3 讨论

本研究通过对 FAERS 数据库中高血压 AE 数据进行挖掘,全面比较了 9 种 VEGFR-TKIs 导致高血压 AE 的信号强度和发生时间。结果显示,9 种 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 信号均比较强。多项临床研究报告了 VEGFR-TKIs 可导致高血压,VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 越来越受到临床关注,一项回顾性研究^[17]发现,阿昔替尼可能导致高血压。一项 Meta 分析^[9]结果显示,使用 VEGFR-TKIs 可能会导致严重高血压 AE,相对危险度 (relative risk, RR) 为 4.60。另一项 Meta 分析^[18]也发现类似的结果,使用 VEGFR-TKIs 患者的高血压 AE 发生率较高,尤其是舒尼替尼组。然而, Furuya-Kanamori 等^[19]提出之前的研究可能高估了 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 的实际风险,其研究结果显示阿昔替尼、舒尼替尼和凡德他尼不会增加高血压的风险。因此,基于真实世界数据挖掘,对理解和认识 VEGFR-TKIs 与高血压 AE 的关联性具有重要的临床意义。

近年来,数据挖掘方法在药物警戒研究中的应用越来越广泛。Goldman 等^[20]利用 FAERS 数据库,对索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼和仑伐替尼等 5 种 VEGFR-TKIs 进行高血压 AE 信号挖掘,结果发现这 5 种 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 的信号都比较强。本研究使用了 3 种信号检测方法对 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 报告进行挖掘研究,进一步证实存在 VEGFR-TKIs 相关高血压药物警戒信号。值得注意的是,本研究发现 3 种检测方法中仑伐替尼相关高血压 AE 信号均较强,与一项 Meta 分析^[21]的结果相似。

目前,尚无研究探讨 VEGFR-TKIs 使用与高血压 AE 发生的具体时间关系。本研究结果显示,使用 VEGFR-TKIs 后患者发生高血压 AE 的时间存在较大差异,但大多数患者是在 VEGFR-TKIs 治疗开始后 30 d 内发生。提示在整个药物治疗期间,特别是早期阶段应开始监测和管理血压,并有必要向患者进行家庭血压监测教育。但应注意的是,由于 FAERS 数据库是采用自发报告的形式,仅 31.63% 的报告详细记录了 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 的发生时间,可能会给研究结果带来一定偏倚。

高血压是 VEGFR-TKIs 引起的常见 AE 之

一,其是心血管疾病的风险因素、TKIs 抗肿瘤疗效的预测指标及 VEGFR-TKIs 抗血管生成治疗更准确有效地预测生存情况的重要指标之一^[22]。METEOR 试验^[23]中,卡博替尼组报告高血压的发生率为 37%,而 CABOSUN 试验^[24]中,约 81% 的患者在使用卡博替尼后发生高血压,但高血压相关 AE 的转归结果并未报告。本研究发现,使用卡博替尼的患者死亡结局占比最高 (15.21%),因存在大量缺失数据和干扰因素而无法获得 VEGFR-TKIs 相关高血压发病率和风险因素比例等信息,但该结果可为深入理解 VEGFR-TKIs 引起高血压的预后提供参考依据。

本研究结果提示 VEGFR-TKIs 导致高血压的潜在风险较高。VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 可能会导致严重心血管疾病,甚至可能诱发 RPLS 等致命的后果,因此,在 VEGFR-TKIs 治疗过程中积极预防和管理高血压非常必要。美国国家癌症研究所的心血管毒性小组建议,在确定开始使用 VEGFR-TKIs 之前应进行正式的心血管风险评估,并需要定期监测血压和心脏毒性,尤其是在用药早期阶段^[25]。启动高血压管理方案取决于临床表现和血压分级,使用 VEGFR-TKIs 治疗的患者选用哪种抗高血压药物,暂时无临床研究的数据支持,因此,VEGFR-TKIs 导致高血压的治疗方案和建议主要是参考临床经验。Touyz 等^[26]建议,接受 VEGFR-TKIs 治疗且血压值超过 130/80 mmHg 的患者应服用抗高血压药物。钙通道阻断剂 (calcium channel blocker, CCB) 被认为是一线选择,可供选择的还有中枢降压药和利尿剂^[27]。血管紧张素转化酶也可治疗 VEGFR-TKIs 诱发的高血压,尤其是对有蛋白尿的患者^[27-29]。值得注意的是,应避免使用地尔硫卓或维拉帕米等非二氢吡啶类 CCB,这些药物可能通过抑制细胞色素 P450 3A4 而导致血浆中 VEGFR-TKIs 浓度升高。单一药物控制血压的效果较差时,可以考虑联合用药,但如果发生严重的 AE,应立即停用 VEGFR-TKIs。

本研究也存在一定局限性。首先,由于 FAERS 数据库基于自发呈报系统,大量数据可能缺失或未知,且由于药品名称尚未标准化,可能在数据处理和分析过程中存在一定的误差;其次,无法获取使用 VEGFR-TKIs 的患者信息,因此难以计算确切的发病率,且因存在许多潜在的干扰因素,使得无法进一步探索 AE 与患者临床特征

之间的可能关联；最后，大部分肿瘤患者年龄较大，为高血压多发人群，因此，如何准确判断高血压 AE 与基础疾病或药物相关是一个重要的问题，但在该数据库中，似乎并无详细记录患者基础疾病的信息，一部分报告者可能对疾病术语并不了解。VEGFR-TKIs 引起高血压 AE 的发生率和风险仍有待在前瞻性研究中进一步验证。

综上所述，本研究利用真实世界数据全面评估了 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 的潜在信号，结果发现 VEGFR-TKIs 相关高血压 AE 信号较强，提示在 VEGFR-TKIs 使用过程中应注意密切监测血压，尤其是在用药初期。在患者开始服用 VEGFR-TKIs 治疗时，应提醒其在家中血压监测。

参考文献

- 1 Enokida T, Tahara M. Management of VEGFR-targeted TKI for thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5536. DOI: 10.3390/cancers13215536.
- 2 Iwasa S, Okita N, Kuchiba A, et al. Phase II study of lenvatinib for metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: the LEMON study (NCCH1503)[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000776. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000776.
- 3 Jiang H, Liao J, Wang L, et al. The multikinase inhibitor axitinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: the current clinical applications and the molecular mechanisms[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1163967. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1163967.
- 4 Nakaigawa N, Tomita Y, Tamada S, et al. Final efficacy and safety results and biomarker analysis of a phase 2 study of cabozantinib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(3): 416-426. DOI: 10.1007/s10147-022-02283-w.
- 5 Massey PR, Okman JS, Wilkerson J, et al. Tyrosine kinase inhibitors directed against the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) have distinct cutaneous toxicity profiles: a meta-analysis and review of the literature[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(6): 1827-1835. DOI: 10.1007/s00520-014-2520-9.
- 6 Van Wynsberghe M, Flejeo J, Sakhi H, et al. Nephrotoxicity of anti-angiogenic therapies[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 640. DOI: 10.3390/diagnostics11040640.
- 7 Liu B, Ding F, Liu Y, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67661-67673. DOI: 10.18632/oncotarget.11813.
- 8 Shah RR. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: could hypomagnesaemia be the trigger?[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(5): 373-386. DOI: 10.1007/s40264-017-0508-3.
- 9 Ptinopoulou AG, Sprangers B. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension-marker of anti-tumour treatment efficacy or cardiovascular risk factor?[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(1): 14-17. DOI: 10.1093/ckj/sfaa174.
- 10 CIOMS Working Group. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance[M]. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2010: 20-24.
- 11 Kumar A. The newly available FAERS public dashboard: implications for health care professionals[J]. *Hosp Pharm*, 2019, 54(2): 75-77. DOI:10.1177/0018578718795271.
- 12 Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) quarterly data extract files (2020) [EB/OL]. (2021-03-18)[2023-02-01]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- 13 International Council for Harmonisation. Medical Dictionary for Regulatory Activities[EB/OL]. (2021-03-18)[2023-02-01]. <https://www.meddra.org/>.
- 14 Harpaz R, DuMouchel W, LePendou P, et al. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(6): 539-546. DOI: 10.1038/clpt.2013.24.
- 15 Hu Y, Bai Z, Tang Y, et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a pharmacovigilance study with data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3695101. DOI: 10.1155/2020/3695101.
- 16 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002, 11(1): 3-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.668>.

- 17 Kadowaki H, Ishida J, Akazawa H, et al. Axitinib induces and aggravates hypertension regardless of prior treatment with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Circ Rep*, 2021, 3(4): 234–240. DOI: 10.1253/circrep.CR-21-0008.
- 18 Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(5): 482–494. DOI: 10.1177/2047 487318755193.
- 19 Furuya-Kanamori L, Doi SA, Onitilo A, et al. Is there truly an increase in risk of cardiovascular and hematological adverse events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(2): 223–228. DOI: 10.1080/14740338.2020.1691167.
- 20 Goldman A, Bomze D, Dankner R, et al. Cardiovascular toxicities of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: a retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 471–483. DOI: 10.1007/s11523-021-00817-2.
- 21 Hou W, Ding M, Li X, et al. Comparative evaluation of cardiovascular risks among nine FDA-approved VEGFR-TKIs in patients with solid tumors: a Bayesian network analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(8): 2407–2420. DOI: 10.1007/s00432-021-03521-w.
- 22 Dong M, Wang R, Sun P, et al. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 315. DOI: 10.3892/ol.2021.12576.
- 23 Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 917–927. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30107-3.
- 24 Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6): 591–597. DOI: 10.1200/jco.2016.70.7398.
- 25 Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(2): 156–163. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.10.018.
- 26 Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(6): 409–425. DOI: 10.1016/j.jash.2018.03.008.
- 27 Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Uncontrolled hypertension and oncology: clinical tips[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 16(1): 23–29. DOI: 10.2174/1570161115666170414121436.
- 28 Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, et al. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3): 384–390. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.016.
- 29 Touyz RM, Lang NN. Hypertension and antiangiogenesis: the janus face of vegf inhibitors[J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(1): 37–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.

收稿日期: 2023年06月20日 修回日期: 2023年08月29日
本文编辑: 杨燕 周璐敏