

基于 FAERS 数据库呋喹替尼真实世界不良反应分析

聂太雷¹, 李 健², 程传栩³, 卢佳静^{1*}

1. 扬州大学附属医院 药学部, 江苏 扬州 225000

2. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 210009

3. 华南理工大学 生物医学工程学院, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 分析呋喹替尼不良事件, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库中 2018 年第 1 季度—2025 年第 1 季度数据, 筛选呋喹替尼为首要怀疑药物的不良事件报告, 使用报告比值比法 (ROR) 分析不良事件。**结果** 共获取呋喹替尼为首要怀疑药物的不良事件报告病例 1 632 份, 适应证结肠癌 (42.8%) 最多, 涉及 3 073 例不良事件, 阳性首选术语 (PT) 101 个, 涉及 16 个系统器官分类。高发不良事件包括血压升高、发声困难、骨髓抑制等, 与说明书所记载不良事件一致。新的不良事件如便秘、周围神经病、脱水、肾局限性血栓性微血管病等。呋喹替尼引起药品不良事件发生时间中位数为 14 d, 65.8% 的不良事件发生在用药前 30 天内。**结论** 使用呋喹替尼应重点关注胃肠、血液及皮肤等方面不良反应, 还需警惕新的不良反应。

关键词: 呋喹替尼; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 药物警戒; 血压升高; 发声困难; 骨髓抑制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)07-1798-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.032

Real-world adverse reaction analysis of fruquintinib based on FAERS database

NIE Tailei¹, LI Jian², CHENG Chuanxu³, LU Jiajing¹

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To analyze adverse events of fruquintinib based on FAERS, to provide a reference for safe clinical medication. **Methods** Data from the first quarter of 2018 to the first quarter of 2025 in the FAERS database were collected. Adverse event reports of fruquintinib as the primary suspected drug were screened, and adverse events were analyzed using the report odds ratio (ROR) method. **Results** A total of 1 632 adverse event reports with fruquintinib as the primary suspected drug were obtained. Colorectal cancer (42.8%) was the most common indication, involving 3 073 adverse events and 101 positive PTs, covering 16 system and organ classifications. High-incidence adverse events include elevated blood pressure, difficulty in speaking, bone marrow suppression, etc., which are consistent with the adverse events recorded in the instructions. New adverse events such as constipation, peripheral neuropathy, dehydration, and localized thrombotic microangiopathy of the kidney, etc. The median occurrence time of adverse drug events caused by fruquintinib was 14 days, and 65.8% of the adverse events occurred within 30 days before medication. **Conclusion** When using fruquintinib, special attention should be paid to adverse reactions in the gastrointestinal tract, blood and skin, and new adverse reactions should also be vigilant.

Key words: fruquintinib; FAERS; pharmacovigilance; elevated blood pressure; difficulty in speaking; bone marrow suppression

根据世界卫生组织的报告, 结直肠癌已经成为全球发病率第四高的恶性肿瘤^[1]。呋喹替尼作为一种高选择性口服血管内皮生长因子受体 (VEGFR)

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 在转移性结直肠癌 (mCRC) 的三线治疗中展现出显著的生存获益^[2]。其关键 III 期临床试验 (FRESCO 和 FRESCO-2) 显

收稿日期: 2025-05-01

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82404600); 扬州大学附属医院高层次人才引进科研启动项目 (2023BS-LJJ)

作者简介: 聂太雷, 初级药师, 硕士, 研究方向为药物警戒、药物经济学。E-mail: nietailei@hotmail.com

*通信作者: 卢佳静, 中级药师, 博士, 研究方向为临床药学、神经精神药理学。E-mail: lujiating_1@163.com

示, 呋喹替尼可降低患者死亡风险达 34%, 中位总生存期延长至 7.4 个月, 疾病控制达 55%, 成为化疗难治性转移性结直肠癌的重要治疗选择^[3-4]。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 作为全球最大的药物警戒数据库, 通过自发报告机制捕获上市后药物的真实世界安全性信号。本研究旨在通过挖掘 FAERS 数据库中呋喹替尼的不良事件报告, 结合比例失衡分析和不良事件诱发时间分析, 系统评估其真实世界不良反应特征, 研究结果为临床药师和医生提供循证依据, 助力个体化用药监测与风险管理, 优化呋喹替尼的临床应用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究数据来源于 FAERS 数据库 2018 年第 1 季度—2025 年第 1 季度美国信息交换标准代码 II (ASCII) 数据包。

1.2 数据提取与筛选

将 ASCII 导入 R4.4 进行数据清洗与分析。使用通用名和商品名进行检索 “Fruquintinib” “Fruzaqla”。限定为首要怀疑报告, 按照 FAERS 推荐的去重方法删除重复报告。根据《监管活动医学词典》(MedDRA) 26.0 版中的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC), 对所得到的不良事件进行分类整理。

1.3 数据挖掘

文章使用比例失衡法中的 ROR 法, 比例失衡法四格表如表 1 所示, 筛选标准见表 2。

1.4 不良反应诱发时间计算

将 FAERS 文件中不良反应开始发生的事件记录为 EVENT_DT, 将 THER 文件中开始服药事件

记录为 START_DT, 不良反应诱发时间 (TTO)。

$$TTO=EVENT_DT-START_DT$$

其中事件记录不完整或者 EVENT_DT 早于 START_DT 的则不列入不良反应诱发时间研究。

2 结果

2.1 呋喹替尼不良事件报告基本特征

从 FAERS 数据库中共获取 1 632 份不良事件报告, 男性患者少于女性患者, 18~65 岁患者占比高于其他年龄段患者; 报告国家中以美国、中国占比最高。结局中死亡与住院最多, 适应证主要是结直肠癌, 见表 3。

表 3 呋喹替尼不良事件报告基本特征

Table 3 Basic profile of relevant adverse drug event reports with fruquintinib

	项目	n/例 (占比/%)
性别	男	671 (41.1)
	女	847 (51.9)
	未知	114 (7.0)
年龄/岁	<18	92 (5.6)
	18~65	399 (24.4)
	66~85	320 (19.6)
	>85	12 (0.7)
	未知	809 (49.6)
上报国家	美国	1 027 (62.9)
	中国	238 (14.6)
	日本	132 (8.1)
	其他	235 (14.5)
	未知	20 (1.2)
结局	死亡	554 (33.9)
	住院	405 (24.8)
	危及生命	21 (1.3)
	残疾	9 (0.6)
	其他	643 (39.4)
适应证	结肠癌	736 (31.7)
	直肠癌	258 (11.1)
	结直肠癌转移	145 (6.3)
	其他	723 (31.2)
	未知	514 (22.2)

2.2 呋喹替尼不良事件 SOC 分布特征

ROR 法筛选之后, 呋喹替尼不良事件涉及 16 个 SOC。按照不良事件报告例数排序, 以全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各类检查 3 种 SOC 所发生的不良事件最多, 见表 4。

2.3 呋喹替尼不良事件 PT 分析

使用 ROR 法进行筛选得到阳性 PT 共 101 个、

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Four-cell table for disproportionate analysis

药物	目标不良事件数	其他不良事件数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 2 ROR 算法公式和筛选标准

Table 2 Equations and screening criteria for ROR

方法	公式	阈值
ROR	$ROR=ad/bc$	95% CI 下限 >
	$95\% \text{ CI}=e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	1, $N \geq 3$

表 4 呋喹替尼不良事件信号累计 SOC
Table 4 Signal accumulation SOC for adverse events of fruquintinib

SOC	PT 数量	PT 种类
全身性疾病及给药部位各种反应	949	10
胃肠系统疾病	670	27
各类检查	390	19
呼吸系统、胸及纵隔疾病	186	5
代谢及营养类疾病	182	3
皮肤及皮下组织类疾病	149	8
各类神经系统疾病	103	8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	95	2
血液及淋巴系统疾病	77	1
肾脏及泌尿系统疾病	76	5
血管与淋巴管类疾病	53	1
感染及侵染类疾病	43	4
肝胆系统疾病	42	5
各种手术及医疗操作	33	1
内分泌系统疾病	19	1
各类损伤、中毒及操作并发症	6	1

3 073 例不良事件，信号强度高且频数多的不良事件包括血压升高、发声困难、骨髓抑制。说明书未载的不良事件有便秘、周围神经病、脱水、肾局限性血栓性微血管病等，见表 5、6。

2.4 不良反应诱发时间分布

剔除不准确、缺失或者未知不良反应发生时间的报告，1 643 例不良事件符合要求，进行不良事件诱发时间分析。呋喹替尼不良事件发生时间中位数为 14 d，65.8%不良事件发生在治疗的第 1 个月，分析后还发现用药 4 个月之后所发生的不良反应占所有不良时间的 6.2%，见图 1。

3 讨论

3.1 呋喹替尼的安全性特征与临床意义

呋喹替尼不良事件主要涉及全身性疾病、胃肠系统疾病及血液系统疾病，其中血压升高、发声困难、骨髓抑制等与说明书一致的高风险事件需重点关注。FAERS 中高血压相关不良事件(如血压升高、高血压)与 FRESCO 试验中高血压发生率(约 60%)

表 5 呋喹替尼不良事件报告例数排名前 25 PT
Table 5 Top 25 PTs with reported cases of fruquintinib adverse events

PT	n/例	ROR (95% CI)	SOC
死亡	438	5.64 (5.11, 6.21)	全身性疾病及给药部位各种反应
疲劳	248	3.40 (2.99, 3.86)	全身性疾病及给药部位各种反应
血压升高	173	11.87 (10.2, 13.81)	各类检查
腹泻	139	2.28 (1.92, 2.69)	胃肠系统疾病
虚弱	130	3.60 (3.03, 4.29)	全身性疾病及给药部位各种反应
食欲减退	127	5.48 (4.60, 6.54)	代谢及营养类疾病
发声困难	123	21.96 (18.37, 26.26)	呼吸系统、胸及纵隔疾病
恶心	95	1.25 (1.02, 1.53)	胃肠系统疾病
疼痛	83	1.37 (1.11, 1.71)	全身性疾病及给药部位各种反应
骨髓抑制	77	29.25 (23.35, 36.64)	血液及淋巴系统疾病
呕吐	60	1.33 (1.03, 1.72)	胃肠系统疾病
口腔黏膜炎	56	9.59 (7.37, 12.48)	胃肠系统疾病
高血压	53	2.58 (1.97, 3.38)	血管与淋巴管类疾病
体重降低	52	1.92 (1.46, 2.53)	各类检查
上腹痛	52	2.65 (2.01, 3.48)	胃肠系统疾病
掌跖红肿综合征	51	22.41 (17.00, 29.53)	皮肤及皮下组织类疾病
肢体疼痛	51	1.75 (1.33, 2.30)	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病
腹痛	46	2.05 (1.54, 2.74)	胃肠系统疾病
便秘*	45	2.21 (1.65, 2.97)	胃肠系统疾病
背痛	44	1.94 (1.44, 2.61)	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病
周围神经病*	44	4.87 (3.62, 6.56)	各类神经系统疾病
脱水*	39	3.00 (2.19, 4.11)	代谢及营养类疾病
血小板计数降低	38	3.66 (2.66, 5.04)	各类检查
住院治疗	33	2.32 (1.65, 3.27)	各种手术及医疗操作
皮肤干燥	32	2.60 (1.84, 3.68)	皮肤及皮下组织类疾病

*说明书未列出。
*Not listed in the instructions.

表 6 呋喹替尼不良事件信号强度排名前 25 PT
Table 6 Top 25 PTs with reported signal intensity of fruquintinib adverse events

PT	n/例	ROR (95% CI)	SOC
肾局限性血栓性微血管病*	3	210.45 (67.01, 660.93)	肾脏及泌尿系统疾病
造口部位出血	6	40.93 (18.35, 91.3)	各类损伤、中毒及操作并发症
骨髓抑制	77	29.25 (23.35, 36.64)	血液及淋巴系统疾病
掌跖红肿综合征*	51	22.41 (17.00, 29.53)	皮肤及皮下组织类疾病
发声困难	123	21.96 (18.37, 26.26)	呼吸系统、胸及纵隔疾病
舌溃疡	7	20.88 (9.94, 43.85)	胃肠系统疾病
胆管阻塞*	6	20.03 (8.99, 44.64)	肝胆系统疾病
肾病综合征*	12	18.17 (10.31, 32.03)	肾脏及泌尿系统疾病
蛋白尿	30	16.90 (11.80, 24.19)	肾脏及泌尿系统疾病
腹内积液	3	14.06 (4.53, 43.66)	胃肠系统疾病
口腔疼痛	29	13.14 (9.12, 18.93)	胃肠系统疾病
失声	17	12.75 (7.92, 20.53)	呼吸系统、胸及纵隔疾病
血压升高	173	11.87 (10.20, 13.81)	各类检查
肛门出血	3	11.15 (3.59, 34.60)	胃肠系统疾病
皮肤角化症	6	11.08 (4.97, 24.68)	皮肤及皮下组织类疾病
舌不适	4	10.00 (3.75, 26.66)	胃肠系统疾病
脑雾*	9	9.90 (5.15, 19.04)	各类神经系统疾病
氨升高	5	9.88 (4.11, 23.76)	各类检查
肛门脓肿	5	9.66 (4.02, 23.23)	感染及侵染类疾病
口腔黏膜炎	56	9.59 (7.37, 12.48)	胃肠系统疾病
可逆性后部脑病综合征*	9	9.20 (4.79, 17.70)	各类神经系统疾病
牙龈疼痛	7	9.05 (4.31, 19.00)	胃肠系统疾病
尿蛋白检出	4	8.28 (3.10, 22.07)	各类检查
肛部痛	5	8.02 (3.33, 19.27)	胃肠系统疾病
器官衰竭	3	7.48 (2.41, 23.20)	全身性疾病及给药部位各种反应

*说明书未列出。
*Not listed in the instructions.

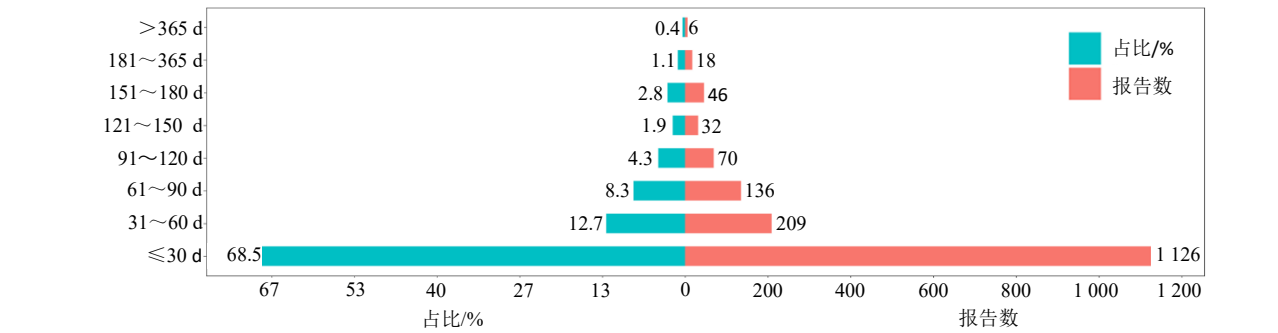


图 1 呋替尼不良反应诱发时间分布
Fig. 1 Time to onset of adverse events for fruquintinib

相符，但真实世界中因不良事件导致的住院或停药比例更高（约 18.7%）^[4]。这可能与真实世界患者合并心血管疾病、用药依从性差异或监测频率不足有关。FAERS 中骨髓抑发生率高于 FRESCO 试验中贫血（28%）、中性粒细胞减少（15%）的发生率。真实世界数据提示，老年患者或合并化疗史者可能更易出现严重血液毒性，需警惕长期用药后的累积效应。发声困难在 FAERS 中信号强度高（ROR＝23.9），但在 FRESCO 试验中未被单独报告，可能与

临床试验中归为嗓音变化或未系统记录有关。真实世界数据提示，发声困难可能是呋喹替尼特有的喉部黏膜或神经损伤表现，需临床关注^[4]。

此外，本研究中发现的死亡和住院等严重不良事件的发生率也较高，这可能与呋喹替尼用于晚期结直肠癌治疗的患者本身病情较重、身体状况较差有关。在临床实践中，对于这类患者，需要更加谨慎地评估治疗的风险与收益，制定个体化的治疗方案，并加强多学科团队合作，提高对严重不良事件

的预防和处理能力^[5-6]。

3.2 新发现不良事件的潜在机制及临床意义

新发现不良事件如便秘、周围神经病、脱水虽发生例数较少，但仍需警惕其潜在临床影响。这些发现弥补了 RCT 的局限性，为特殊人群（如老年、体力状态较差患者）的安全性管理提供了依据^[7]。与关键 III 期临床试验（FRESCO 系列）相比^[3-4]，真实世界数据中不良事件的分布与临床试验总体一致，但部分罕见事件（如肾局限性血栓性微血管病、胆管阻塞）在 FAERS 中显现出高信号强度（ROR>20），可能因随机对照实验样本量有限未被充分识别。此外，死亡和住院的高比例提示需进一步探究不良事件与患者预后的关联性，尤其是在合并症复杂的群体中^[8]。

3.3 不良反应发生时间的特点及监测建议

研究发现呋喹替尼引起的不良事件中位发生时间为 14 d，且 65.8% 的病例发生在治疗的第 1 个月内，这与药物在体内的药动学过程以及机体对药物的适应过程有关。在初始治疗阶段，药物在体内的浓度逐渐积累，患者可能对药物的不良反应更为敏感^[9]。这一结果提示在临床应用呋喹替尼时，应在治疗初期加强监测力度，尤其是在用药的第 1 个月，密切观察患者可能出现的不良反应，尤其是血压、血常规异常及呼吸道症状，以便于及时采取干预措施，降低不良事件对患者造成的伤害。同时，尽管用药 4 个月后不良反应占比相对较低，但仍有 6.2% 的发生率，表明在整个治疗过程中仍需保持警惕，持续关注患者的不良反应情况，尤其是对于长期用药的患者，应定期进行全面的健康评估，以确保用药的安全性。

4 结论

综上所述，本研究基于 FAERS 数据库对呋喹替尼在真实世界中的不良反应进行了系统分析，结果显示高发的不良事件如血压升高、骨髓抑制等与说明书所载一致，本研究还挖掘出说明书未收录的不良事件，如便秘、周围神经病、脱水等，提示呋喹替尼在真实世界应用中可能存在更广泛的不良反应谱。医务人员应结合患者的具体情况，充分考虑呋喹替尼的不良反应风险，制定个体化的用药监测方案，以提高治疗的安全性和有效性，改善患者

的预后和生活质量。同时，未来仍需要更多高质量的研究来深入探索呋喹替尼不良反应的机制，进一步完善其药物警戒体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Adebayo A S, Agbaje K, Adesina S K *et al.* Colorectal cancer: Disease process, current treatment options, and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(11): 2620.
- [3] Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R *et al.* Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): An international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10395): 41-53.
- [4] Li J, Qin S K, Xu R H *et al.* Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The FRESCO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [5] Eng C, Dasari A, Lonardi S, *et al.* Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer: Safety analysis of FRESCO-2 [J]. *Oncologist*, 2025, 30(3): oyae360.
- [6] Stintzing S, Tabernero J, Satoh T *et al.* Quality-adjusted survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with fruquintinib plus best supportive care: Results from FRESCO-2 [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(3): 104297.
- [7] Tan S R, Zhang S Y, Zhou N, *et al.* Efficacy and safety of fruquintinib dose-escalation strategy for elderly patients with refractory metastatic colorectal cancer: A single-arm, multicenter, phase II study [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24): 22038-22046.
- [8] Li J, Wang Z Q, Zhong H J, *et al.* A phase IV study to evaluate the safety of fruquintinib in Chinese patients in real-world clinical practice [J]. *Oncologist*, 2024, 29(8): e1012-e1019.
- [9] Xu R H, Li J, Bai Y X, *et al.* Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: A phase Ib study and a randomized double-blind phase II study [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 22.

[责任编辑 高源]