

【 临床评价 】

基于 FAERS 真实世界帕博利珠单抗与阿昔替尼联合治疗的安全性研究

王娟¹, 王霞², 赵晗¹, 何苗^{1*}

1. 南京中医药大学第二附属医院 江苏省第二中医院 药学部, 江苏 南京 210000

2. 南京中医药大学第二附属医院 江苏省第二中医院 肿瘤科, 江苏 南京 210000

摘要: 目的 旨在利用 FAERS 数据库, 评估接受帕博利珠单抗联合阿昔替尼的患者药品不良事件 (ADE) 信号及毒性风险。方法 提取 2012 年 1 季度—2024 年 3 季度的 FAERS 数据, 剔除重复报告后, 利用比例失衡法和组合风险比模型挖掘两药联合使用 ADE 信号, 并分析人群特征、毒性及重要医学事件 (IME) 和新信号。结果 共获取 2 968 例联合用药 ADE 报告, 男性占比 65.13%, 女性占比 27.53%; 45~75 岁年龄段患者占比 59.37%; 美国上报最多占比 42.69%; 联合用药的发病中位时间为 60 d, 较单药有所延长; 频数较高的 ADE 主要为超说明书使用、腹泻、疲劳等; 联合用药共有 224 例阳性信号, 其中 49 个毒性信号、17 个 IME 及 50 个新信号, 主要涉及肝胆系统、肿瘤进展、胃肠系统疾病、各类神经系统疾病等。结论 帕博利珠单抗联合阿昔替尼治疗的 ADE 具有独特时间特征及新风险信号, 临床需加强全程药学监护, 重点关注高频事件及新信号相关系统毒性。

关键词: 帕博利珠单抗; 阿昔替尼; FAERS 数据库; 药物不良事件; 用药安全; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)12-3662-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.021

Safety study of combination therapy of pembrolizumab and axitinib: Real-world data based on FAERS

WANG Juan¹, WANG Xia², ZHAO Han¹, HE Miao¹

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Second Central Hospital, Nanjing 210000, China

2. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Second Central Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: Objective This study aims to assess the drug adverse event signals and toxicity risks in patients receiving pembrolizumab combined with axitinib using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **Methods** Data from the FAERS database from the first quarter of 2012 to the third quarter of 2024 were extracted, and duplicate reports were removed. The disproportionality analysis and Combination Risk Ratio Model were used to mine adverse event signals. The demographic characteristics, toxicity, and important medical event (IME) signals and new signals of ADE were analyzed. **Results** A total of 2 968 ADE reports were obtained, including 65.13% of males and 27.53% of females. The age group of 45—74 years reported the most ADE of 59.37%. The United States reported the most cases of 42.69% people. The median onset time of combined medication was 60 d, which was longer than that of single medication. ADE with higher frequency are mainly super manual use, diarrhea, fatigue, etc. A total of 224 positive signals were identified in combination therapy, including 49 toxicity signals, 17 IME, and 50 new signals, mainly involving the liver and gallbladder system, tumor progression, gastrointestinal system diseases, various neurological diseases, etc. **Conclusion** ADE treated with pembrolizumab combined with axitinib have unique time characteristics, toxicity profiles and new risk signals. The clinical need to strengthen full-process pharmacological monitoring, focusing on high-frequency events and new signal-related toxicity.

Key words: pembrolizumab; axitinib; FAERS database; adverse drug events; medication safety; anti-tumor

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474375); 南京药学会-医院药学科基金资助项目 (2022YX022)

作者简介: 王娟 (1989—), 女, 主管药师, 研究方向为肿瘤药学。E-mail: wangjuan8928@126.com

*通信作者: 何苗 (1988—), 女, 副主任药师, 研究方向为肾脏病药学。E-mail: 240669402@qq.com

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤，从发病人数来看中国位居世界前列^[1]。晚期肾癌患者预后较差，总体 5 年生存率不足 20%^[2]，目前以药物治疗等手段为主。但现有的一线靶向药物疗效欠佳，中位无进展生存期(PFS)仅 1 年左右，中位总生存期(OS)为 2 年左右^[4-5]。抗血管生成药物与免疫治疗药物联合使用具有协同效应，可增强抗肿瘤免疫反应等^[6]，已成为晚期肾癌一线方案。其中，帕博利珠单抗联合阿昔替尼的治疗方案因 KEYNOTE-426 研究已证实在 OS、PFS 上具有显著优势^[7]。2019 年 4 月，美国食品药品监督管理局(FDA)基于此研究结果批准了帕博利珠单抗联合阿昔替尼的治疗方案用于晚期肾癌患者的一线治疗。截至 2022 年底，FDA 共批准帕博利珠单抗用于 18 个癌种，约 41 个适应证^[8]。但多数临床试验主要关注两者联合的疗效及对患者 OS、PFS 等结果的影响，而对真实世界中联合用药的药品不良事件(ADE)的研究有限^[9]。Di 等^[10]报道了 1 例转移性肾癌患者在仅使用了 2 次帕博利珠单抗联合阿昔替尼后就出现了严重的多器官衰竭，并伴有心力衰竭、急性肝炎和少尿，需在重症监护室进行积极治疗。因此，对靶向-免疫药物联用可能出现的 ADE 应积极监测，并及时干预是目前临床上不可忽视的问题。

美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)属于自发呈报系统数据库，包括 FDA 收集的美国上市药物的所有 ADE 信息，拥有广泛的用药人群数据和庞大的 ADE 真实世界数据。通过对 FAERS 中的 ADE 信号进行挖掘，可以对临床研发或临床试验期间未识别的安全信号进行持续的用药风险管理，为临床安全用药提供参考^[11]。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从 FAERS 数据库(<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>)提取 2012 年第 1 季度—2024 年第 3 季度数据文档。每季度报告均有 7 个子文件，分别为人口统计学信息

(DEMO)、报告来源(RPSR)、药物/生物信息(DRUG)、不良事件(REAC)、治疗开始及结束日期(THER)、结果(OUTC)和适应证(INDI)。按照 FDA 推荐的方法进行数据清洗，流程如下：(1)当 CASE_ID 相同时，选择最新的 FDA_DT；(2)当 CASE_ID 和 FDA_DT 相同时，选择最大的 PRIMARYID。自 2019 年第 1 季度开始，FDA 官网每个季度发布的数据中均会包含一份删除报告列表。在完成了数据的去重处理后，本研究进一步根据这份删除报告列表中的 PRIMARYID 信息，剔除相对应的报告。经数据清洗后，最终得到 14 999 747 份 ADE 报告。

1.2 数据提取

联合用药的筛选标准为：(1)提取帕博利珠单抗为“首要怀疑药物”同时阿昔替尼为“次要怀疑药物”“合并用药”“伴随用药”；(2)阿昔替尼为“首要怀疑药物”同时帕博利珠单抗为“次要怀疑药物”“合并用药”“伴随用药”；(3)“首要怀疑药物”为帕博利珠单抗和阿昔替尼；以上 3 种情况均纳入联合用药病例。分别以帕博利珠单抗的通用名“Pembrolizumab”、商品名“Keytruda”及阿昔替尼的通用名“Axitinib”、商品名“Inlyta”进行检索。本研究使用《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA)的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)进行编码，并筛选出 ADE 为欧盟公布的重要医学事件(IME)。本研究使用 MdeDRA 27.1 版进行汉化处理。

1.3 数据分析

本研究通过比例失衡法中的报告比值比法(PRR)^[12]进行数据挖掘信号，组合风险比法(CRR)^[13]筛选药物联用可能的毒性风险信号，并进行分析，具体计算方法见表 1。排除产品问题、操作并发症、社会环境、各种医疗操作等与药物无关的信号，根据 $PRR \geq 2$ ， $\chi^2 \geq 4$ ， $a \geq 3$ 检索信号，满足上述条件即为 1 个信号，见表 2。本研究的统计分析采用 Microsoft Excel、R4.4.1 软件。

表 1 不良事件信号挖掘四格表

Table 1 Table of ratio imbalance measurement method

药物	目标不良事件 (A)	其他不良事件 (B)	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
总计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 计算公式及检出信号标准

Table 2 Summary of major algorithms used for signal detection.

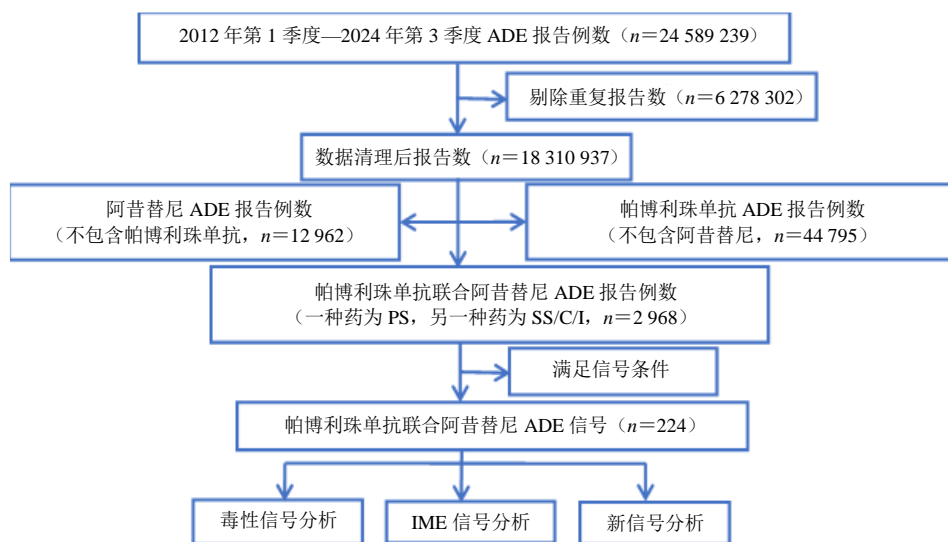
算法	计算公式	标准
PRR	$PRR = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$ $\chi^2 = [ad-bc]^2 / [(a+b+c+d)^2 \times (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
CRR	$CRR = PRR_{drug\ D1 \cap drug\ D2} / \max(PRR_{drug\ D1}, PRR_{drug\ D2})$	$PRR_{drug\ D1 \cap drug\ D2} > 2, \chi^2_{drug\ D1 \cap drug\ D2} > 4, a \geq 3, CRR > 2$

2 结果

2.1 ADE 报告的基本信息和人口学特征

本研究基于 FAERS 数据库, 2012 年第 1 季度—2024 年第 3 季度, 帕博利珠单抗和阿昔替尼相关 ADE 共检索到 60 725 例, 其中帕博利珠单抗 44 795 例 (不包含阿昔替尼), 阿昔替尼 12 962 例 (不包含帕博利珠单抗), 两药联用 2 968 例, 数据筛选及分析过程见图 1。

由 ADE 上报的基本信息可知, 帕博利珠单抗联合阿昔替尼 ADE 报告男女比例分别为 65.13% 和 27.53%; 以 $\geq 45 \sim < 65$ 岁年龄段报告例数最多 ($n = 934$, 31.47%), 其次为 $\geq 65 \sim < 75$ 岁年龄段 ($n = 828$, 27.90%); 上报国家主要是美国 ($n = 1\ 267$, 42.69%) 和日本 ($n = 425$, 14.32%); 上报最多的是医师 ($n = 1\ 286$, 43.33%), 其次为药师 ($n = 910$, 30.66%)。ADE 具体基线信息见表 3。



PS-首要怀疑药物; SS-次要怀疑药物; C-合并用药; I-相互作用药物。

PS-primary suspect; SS-secondary suspect; C-concomitant; I-interacting.

图 1 帕博利珠单抗联合阿昔替尼 ADE 的数据筛选、分析过程

Fig. 1 Data screening and analysis process of ADE combined with two drugs

阿昔替尼和帕博利珠单抗先后于 2012 年及 2014 年获得美国 FDA 的批准上市。自 2019 年 4 月 FDA 批准两药联合用于晚期肾癌患者的一线治疗, 其 ADE 报告数迅速增加, 其中, 2020 年的增长率最大为 331.91%, 其后增长率逐年下降, 上报数目 2022 年达到最多, 其后开始下降, 这可能是因为联合方案使用的越来越成熟了, 更注重用药的安全性。见图 2。

2.2 ADE 报告的结局

图 3 中分别为单药及联合用药的 ADE 结局分布。其中, 帕博利珠单抗 ADE 中“其他严重不良反应结局”例数较多, 阿昔替尼的“未知”例数较多, 两药联用 ADE 结果构成趋势与帕博利珠单抗基本一致。整体来看, ADE 导致住院时间延长百分比依次为帕博利珠单抗 > 两药联用 > 阿昔替尼; 死亡百分比为帕博利珠单抗 > 阿昔替尼 > 两药联用; 危及生命百分比均 < 5%。

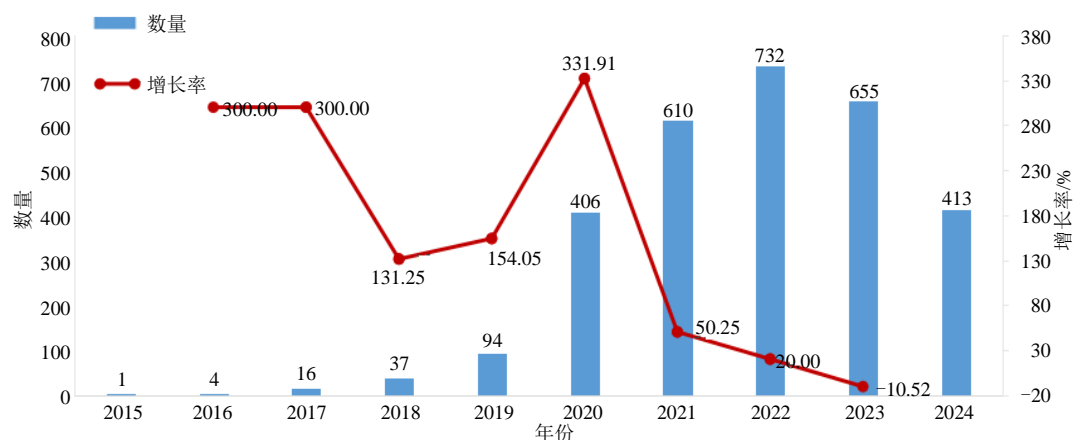
表 3 患者人口学特征及 ADE 基线信息

Table 3 Patient demographic characteristics and baseline information of ADE

项目		帕博利珠单抗	阿昔替尼	帕博利珠单抗+阿昔替尼
总报告数		44 795	12 962	2 968
性别/例（占比/%）	男性	22 304(49.79)	8 520(65.73)	1 933(65.13)
	女性	19 988(44.62)	3 515(27.12)	817(27.53)
	未知	2 503(5.59)	927(6.67)	218(7.34)
年龄/例（占比/%）	<18 岁	92(0.20)	17(2.65)	5(0.17)
	≥18~<45 岁	2 024(4.52)	344(2.65)	69(2.32)
	≥45~<65 岁	10 447(23.32)	4 585(35.37)	934(31.47)
	≥65~<75 岁	10 550(23.55)	3 738(28.84)	828(27.90)
	≥75 岁	8 110(18.10)	2 119(16.35)	509(17.15)
	年龄不明	13 572(30.30)	2 159(16.66)	623(20.99)
上报国家/例（占比/%）	美国	17 242(38.49)	8 308(64.10)	1 267(42.69)
	日本	12 307(27.47)	1 058(8.16)	425(14.32)
	法国	2 705(6.04)	196(1.51)	227(7.65)
	德国	1 234(2.75)	130(1.00)	174(5.86)
	中国	1 142(2.55)	209(1.61)	13(0.44)
	其他地区	10 165(22.69)	3 061(23.62)	862(29.04)
上报人员/例（占比/%）	医师	18 505(41.31)	3 788(29.22)	1 286(43.33)
	药师	7 830(11.20)	4 234(32.66)	910(30.66)
	消费者	15 853(35.39)	2 842(21.93)	661(22.27)
	律师	19(0.04)	—	—
	其他	2 588(5.27)	2 098(16.19)	111(3.74)

采用 2019 年《美国卫生统计年鉴》中的标准对患者年龄进行划分。

Standards in the 2019 National Health Statistics Yearbook of the United States were used to classify the ages of patients.



因 2024 年非全年数据，因此未计算 2024 年的增长率。

Due to incomplete data for 2024, the growth rate for this year has not been calculated.

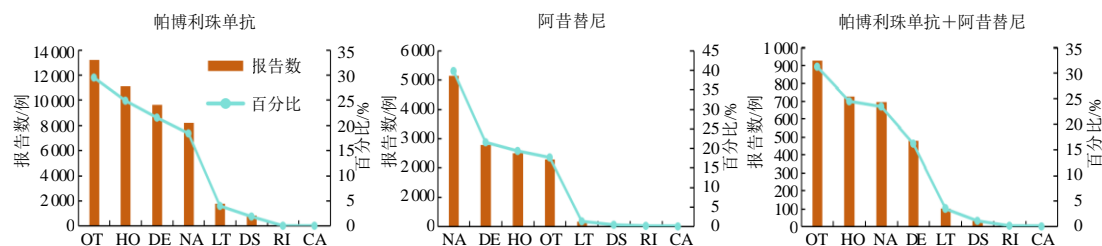
图 2 帕博利珠单抗联合阿昔替尼 ADE 报告数年份分布及增长率变化

Fig. 2 Distribution and annual growth rate of ADE combined with two drugs

2.3 ADE 报告的发生时间

为评估 ADE 与用药时间的关系，排除错误信息和不完整报告，共有 14 780 例 ADE 报告，对应

的中位发病时间分别为 56、23、60 d，具体见表 4。单药及联合用药在 30 d 内发生 ADE 的比例分别为 52.65%、35.70%和 31.47%，见图 4。



DE-死亡; DS-残疾; HO-住院或住院时间延长; LT-危及生命; RI-需采取措施避免永久性损伤; OT-其他严重不良反应结局; CA-先天性异常; NA-未知。
DE-death; DS-disability; HO-hospitalization; LT-life-threatening; RI-required intervention to prevent permanent impairment/damage; OT-other; CA-congenital anomaly; NA-not available.

图 3 ADE 的结局分布

Fig. 3 Distribution of ADE outcomes

表 4 ADE 发病时间

Table 4 Time to onset for ADE

药物	n/例	ADE 发生时间中位数/d
帕博利珠单抗	12 078	56
阿昔替尼	2 003	23
帕博利珠单抗+ 阿昔替尼	699	60

2.4 ADE 报告信号检测结果

将帕博利珠单抗、阿昔替尼及两药联用常见 ADE 累计报告数排名前 50 位的 ADE 信号进行分析,为进一步量化联合用药的风险特征,计算了主要信号的发生率(报告例数/该组总报告数),并与单药组进行比较。两药联用的 ADE 中,报告频率较高的事件主要为超说明书使用(14.79%)、腹泻

(12.57%)、疲劳(10.88%)、进展性肿瘤(9.57%)、高血压(7.45%)、食欲减退(6.27%)、发声困难(5.53%)等,表明这些 ADE 发生几率更高。其次,腹泻和疲劳在联合用药中的发生率介于两单药之间;而高血压的发生率(7.45%)则显著高于帕博利珠单抗单药(2.19%),且与阿昔替尼单药(6.71%)相当,这主要与阿昔替尼的药理特性相关。

PRR>10 的信号主要为免疫介导性肝脏疾病、进展性肿瘤、肝细胞溶解、掌跖红肿综合征、重症肌无力、心肌炎、发声困难、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、肝炎、蛋白尿、治疗部分应答者,这些信号表明 ADE 为两药联用所致的关联强度更大,见表 5。

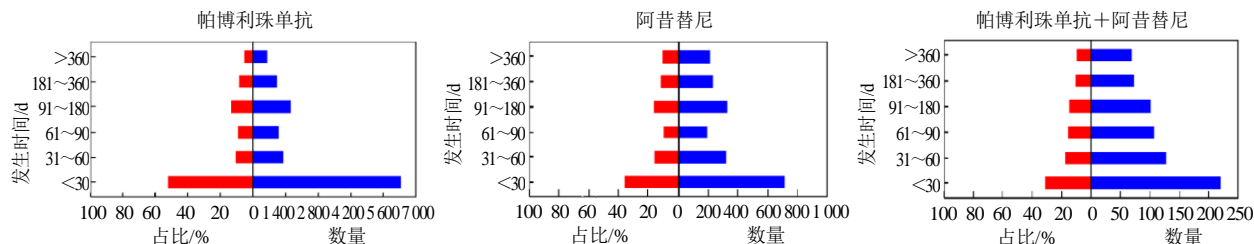


图 4 ADE 的发生时间及分布

Fig. 4 Distribution and time to onset of ADE

2.5 ADE 报告毒性信号及 IME 信号分布

根据 $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$ 进行信号检索,帕博利珠单抗联合阿昔替尼共得到 224 个 PT 信号。根据 $CRR > 2$ 筛选,检测到 49 个潜在毒性信号,主要涉及肝胆系统疾病、胃肠系统疾病、感染及感染类疾病、各类神经系统疾病等。其中,巨细胞病毒检测、渴感缺乏、双重感染、缺氧缺血性脑病、丘脑出血、心包疾病、主动脉壁内血肿信号最强,均为 $CRR=4.46$,具体见表 6。

对联合用药的潜在毒性信号进行分析,共得到

17 个 IMEs,涉及 10 个 SOC,主要涉及肝胆系统疾病(17.65%)、感染及感染类疾病(11.76%)、各类神经系统疾病(11.76%)、心脏器官疾病(11.76%)、内分泌系统疾病(11.76%)、眼器官疾病(11.76%)。关联性强度大于 10 的严重 ADE 包括肝脏毒性($PRR=17.03$)、肝细胞溶解($PRR=27.46$)、中毒性肝炎($PRR=18.55$)、肠膀胱瘘($PRR=30.34$)、双重感染($PRR=11.34$)、丘脑出血($PRR=18.64$)、艾迪生病($PRR=30.25$)、主动脉壁内血肿($PRR=128.7$)。见表 6。

表 5 帕博利珠单抗、阿昔替尼及两药联用常见 ADE 报告 (频次前 50 位, 按降序排列)

Table 5 Report frequency of ADE signals for pembrolizumab, axitinib, and combination with two drugs (Top50 of frequency, in descending order)

序号	帕博利珠单抗			阿昔替尼			帕博利珠单抗+阿昔替尼		
	PT	n/例	PRR(χ^2)	PT	n/例	PRR(χ^2)	PT	n/例	PRR(χ^2)
1	恶性肿瘤进展	6 918	35.83(215 794.01)	死亡	2 029	3.90(4 418.12)	超说明书使用	439	3.15(652.78)
2	用于未经批准的适应证	2 364	5.13(7 782.59)	腹泻	1 809	4.71(5 318.19)	腹泻	373	3.35(619.94)
3	产品使用问题	1 756	4.65(4 990.48)	疲劳	1 469	3.12(2 144.69)	疲劳	323	2.37(259.44)
4	发热	1 534	2.07(843.39)	疾病进展	1 066	15.13(13 946.15)	进展性肿瘤	284	43.54(11 708.06)
5	食欲减退	1 235	2.55(1 158.07)	进展性肿瘤	955	43.23(38 271.40)	高血压	221	5.91(903)
6	不良事件	1 133	5.80(4 449.28)	高血压	870	6.75(4 254.88)	食欲减退	186	4.63(530.59)
7	间质性肺疾病	1 129	11.51(10 551.92)	发声困难	756	21.55(14 607.45)	发声困难	164	15.98(2 297.14)
8	甲状腺功能减退症	1 063	16.67(15 056.25)	食欲减退	734	5.30(2 558.36)	体质量降低	163	3.29(260.85)
9	高血压	981	2.17(618.53)	血压升高	586	6.22(2 565.21)	血压升高	124	4.54(342.76)
10	肺部炎症	967	18.23(15 083.43)	体质量降低	536	3.13(780.42)	恶性肿瘤进展	117	6.77(575.4)
11	中性粒细胞减少症	809	2.87(978.41)	虚弱	519	2.25(361.2)	口腔黏膜炎	93	8.88(649.6)
12	肾功能损害	787	4.51(2 132.11)	口腔黏膜炎	413	11.47(3 920.29)	掌跖红肿综合征	84	20.20(1 527.48)
13	使用时间安排不当	758	2.35(583.83)	便秘	360	2.83(426.11)	用于未经批准的适应证	84	2.18(54.01)
14	结肠炎	693	9.30(5 023.01)	肾癌	327	10.16(2682.79)	甲状腺功能减退	81	14.85(1 043.7)
15	血小板计数降低	688	3.01(921.11)	脱水	275	3.32(445.56)	免疫介导性肝脏疾病	66	279.44(17 341.23)
16	急性肾损伤	673	2.14(406.04)	掌跖红肿综合征	272	19.09(4 603.41)	肝脏毒性	65	17.08(981.07)
17	免疫介导性肝病	627	417.61(129 354.03)	肾细胞癌	209	69.55(13 472.73)	肝功能异常	54	8.48(356.13)
18	血小板减少症	613	2.60(601.1)	肾功能损害	196	3.91(423.94)	肝脏疾病	53	6.85(264.85)
19	周围神经病	606	3.13(872.75)	口腔疼痛	194	13.90(2 301.31)	丙氨酸氨基转移酶升高	51	4.60(143.94)
20	肝功能异常	590	7.77(3 420.53)	水疱	188	5.70(726.65)	脱水	49	2.04(26.07)
21	骨髓抑制	520	11.45(4 825.46)	转移性肾细胞癌	180	161.09(25 763.30)	肝炎	49	10.93(441.15)
22	肾上腺功能不全	516	23.96(10 732)	恶性肿瘤	165	4.12(389.13)	口干	43	3.04(58.86)
23	发热性中性粒细胞减少症	491	3.57(903.45)	甲状腺功能减退症	145	7.71(842.02)	肝酶升高	43	3.77(87.71)
24	胸腔积液	484	3.65(925.54)	口干	142	2.91(177.40)	水疱	42	4.39(110.00)
25	免疫介导性不良反应	446	393.10(89 223.77)	咽喉疼痛	123	2.18(78.31)	天冬氨酸氨基转移酶升高	41	4.27(102.70)
26	口腔黏膜炎	445	3.53(799.41)	失声	122	14.68(1 540.51)	肝细胞溶解	41	27.54(1 043.12)
27	免疫介导的小肠结肠炎	440	104.03(35 839.64)	治疗中断	115	3.47(201.81)	失声	38	15.71(521.76)
28	心肌炎	418	20.22(7 281.21)	蛋白尿	109	9.85(861.05)	结肠炎	37	5.90(150.33)
29	中性粒细胞计数降低	407	4.90(1 250.93)	皮肤剥脱	106	2.16(66.07)	口腔疼痛	37	9.10(266.26)
30	呼吸衰竭	369	2.34(280.46)	舌痛	104	8.68(703.01)	肾功能损害	36	2.48(31.76)
31	治疗部分应答者	368	16.20(5 048.81)	患病	102	2.11(59.24)	蛋白尿	34	10.57(294.22)

表 5 (续)

序号	帕博利珠单抗			阿昔替尼			帕博利珠单抗+阿昔替尼		
	PT	n/例	PRR(χ^2)	PT	n/例	PRR(χ^2)	PT	n/例	PRR(χ^2)
32	掌跖红肿综合征	347	6.97(1 745.27)	第二种原发 恶性肿瘤	97	19.12(1 644.52)	血压异常	31	9.15(224.72)
33	免疫介导性甲状腺功能 减退	334	472.43(73 158.39)	治疗终止	93	3.03(126.46)	心肌炎	31	17.40(477.51)
34	I型糖尿病	332	28.26(8 171.04)	听觉减退	74	2.87(89.95)	血肌酐升高	29	2.45(24.88)
35	甲状腺功能亢进症	330	11.23(2 994.99)	言语障碍	72	2.20(47.16)	鼻衄	29	2.17(18.30)
36	肝炎	320	5.96(1 301.50)	肝功能异常	68	3.09(96.04)	黏膜炎症	28	6.13(120.09)
37	发声困难	315	2.54(291.97)	可逆性后部脑 病综合征	64	11.71(621.73)	舌痛	27	7.76(158.82)
38	免疫介导性心肌炎	315	244.18(47 882.82)	甲状腺疾病	62	6.63(295.11)	肝脏功能检 查值升高	26	7.55(147.46)
39	肿瘤假性进展	305	253.62(47 486.62)	肾脏疾病	61	2.12(36.25)	肾上腺功能 不全	25	13.34(284.70)
40	肺部疾病	301	2.95(385.03)	皮肤病损	59	3.61(110.93)	肺部炎症	25	5.48(91.47)
41	蛋白尿	301	7.85(1 766.01)	进食障碍	57	4.28(142.90)	味觉障碍	24	7.95(145.54)
42	肌炎	297	17.05(4 310.68)	错误产品漏用	56	5.09(183.60)	甲状腺疾病	23	8.48(151.54)
43	重症肌无力	294	21.82(5 548.16)	味觉障碍	55	5.28(190.01)	药物诱导肝 损伤	21	4.39(55.01)
44	未明确定义的疾病	284	2.21(187.15)	黏膜炎症	54	3.42(92.40)	重症肌无力	21	18.02(336.37)
45	肝酶升高	283	2.06(153.07)	血压异常	53	4.53(145.38)	转氨酶升高	21	5.30(73.30)
46	全血细胞减少症	282	2.40(228.09)	步态无力	53	2.91(66.43)	喂养障碍	20	6.33(89.61)
47	低钠血症	279	2.30(204.28)	咯血	52	3.00(69.05)	间质性肺疾病	20	2.41(16.46)
48	甲状腺疾病	270	8.36(1 715.36)	脑梗死	49	3.20(73.97)	皮肤病损	20	4.22(49.14)
49	天门冬氨酸氨基转移酶 升高	266	2.30(193.55)	味觉丧失	47	3.04(64.06)	治疗部分应 答者	20	10.29(167.46)
50	肝脏疾病	265	2.84(314.35)	皮肤角化症	47	13.95(559.74)	步态无力	19	3.61(35.76)

表 6 帕博利珠单抗联合阿昔替尼的毒性信号检测及 IME 信号分布

Table 6 Distribution of toxicity signals and IME treated with pembrolizumab combined with axitinib

SOC	PT	ROR(95%_CL)	PRR(Chi2)	IC(IC ₀₂₅)	EBGM(EBGM05)	CRR	IME
各类检查	丙氨酸氨基转移 酶升高	4.62(3.51, 6.09)	4.59(140.80)	2.20(1.70)	4.60(3.49)	2.10	否
	肾肌酐清除率 降低	5.6(2.10, 14.94)	5.59(10.89)	2.48(0.25)	5.60(2.10)	3.56	否
	计算机断层成像 异常	6.96(2.24, 21.60)	6.94(9.95)	2.80(0.04)	6.95(2.24)	3.01	否
	体表面积增加	222.95(91.00, 546.24)	222.16(858.03)	7.74(1.34)	213.37(87.09)	3.68	否
	肝酶异常	9.25(4.62, 18.51)	9.21(50.90)	3.21(1.31)	9.22(4.61)	2.37	否
	脉搏异常	11.69(4.86, 28.12)	11.65(38.78)	3.54(0.89)	11.66(4.85)	2.60	否
	体表面积减少	872.48(459.70, 1 655.89)	868.88(7 442.45)	9.54(2.67)	742.19(391.05)	4.02	否
	射血分数降低	3.24(1.68, 6.22)	3.22(11.77)	1.69(0.49)	3.23(1.68)	2.11	否

表 6 (续)

SOC	PT	ROR(95%_CL)	PRR(Chi2)	IC(IC ₀₂₅)	EBGM(EBGM05)	CRR	IME
各类检查	血促皮质激素升高	89.98(33.47, 241.90)	89.66(264.56)	6.47(0.95)	88.37(32.87)	2.43	否
	一般身体状况异常	4.94(2.22, 11)	4.92(15.14)	2.3(0.57)	4.93(2.22)	3.34	否
	体质量异常	14.76(6.62, 32.90)	14.71(63.8)	3.88(1.22)	14.71(6.60)	3.82	否
	巨细胞病毒检测阳性	13.05(4.89, 34.81)	13(33.26)	3.7(0.64)	13.01(4.88)	4.46	否
	炎症标志物增加	7.45(3.35, 16.61)	7.43(27.41)	2.9(0.86)	7.44(3.34)	3.4	否
代谢及营养类疾病	高氨血症	5.76(2.4, 13.86)	5.74(15.23)	2.53(0.50)	5.76(2.39)	2.78	否
	体质量波动	5.65(3.04, 10.50)	5.62(33.76)	2.49(1.12)	5.64(3.03)	3.43	否
	渴感缺乏	105.69(39.25, 284.57)	105.32(310.98)	6.69(0.96)	103.48(38.43)	4.46	否
	食物厌恶	11.21(3.61, 34.81)	11.17(18.64)	3.48(0.21)	11.19(3.60)	3.34	否
	细胞死亡	8.49(2.73, 26.34)	8.46(13.05)	3.08(0.12)	8.47(2.73)	3.34	否
肝胆系统疾病	肝脏毒性	17.18(13.46, 21.93)	17.03(968.11)	4.09(3.42)	17.03(13.34)	3.06	是
	肝脏疾病	6.88(5.25, 9.02)	6.83(259.85)	2.78(2.23)	6.85(5.23)	2.17	否
	高转氨酶血症	17.2(10.68, 27.70)	17.12(242.93)	4.1(2.49)	17.12(10.63)	2.71	否
	肝细胞溶解	27.64(20.32, 37.60)	27.46(1 020.06)	4.78(3.62)	27.4(20.14)	3.03	是
	中毒性肝炎	18.63(9.68, 35.85)	18.55(132.81)	4.21(1.84)	18.55(9.64)	3.64	是
胃肠系统疾病	排便困难	6.27(2.02, 19.45)	6.25(8.55)	2.65(-0.01)	6.26(2.02)	2.67	否
	直肠炎	6.27(2.02, 19.45)	6.25(8.55)	2.65(-0.01)	6.26(2.02)	2.23	否
	胃肠道毒性	6.57(2.73, 15.79)	6.54(18.38)	2.71(0.59)	6.56(2.73)	2.23	否
	肠膀胱痿	30.45(11.39, 81.39)	30.34(86.09)	4.92(0.85)	30.26(11.32)	3.56	是
感染及感染类疾病	冠状病毒感染	5.90(2.81, 12.39)	5.88(23.83)	2.56(0.85)	5.89(2.81)	2.40	否
	感染性肠炎	9.85(3.17, 30.58)	9.82(15.83)	3.3(0.17)	9.83(3.17)	2.29	是
	双重感染	11.38(3.67, 35.34)	11.34(18.99)	3.51(0.22)	11.36(3.66)	4.46	是
各类神经系统疾病	缺氧缺血性脑病	6.42(2.07, 19.93)	6.40(8.86)	2.68(0)	6.41(2.07)	4.46	是
	丘脑出血	18.7(6.02, 58.12)	18.64(34.09)	4.22(0.34)	18.63(5.99)	4.46	是
	脑雾	7.05(3.67, 13.56)	7.03(40.93)	2.82(1.22)	7.04(3.66)	2.23	否
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书使用	3.24(2.95, 3.57)	3.14(652.64)	1.66(1.51)	3.15(2.86)	2.08	否
	锁骨骨折	4.36(1.41, 13.53)	4.34(4.78)	2.12(-0.20)	4.36(1.40)	2.67	否
	伤口并发症	4.91(1.58, 15.23)	4.89(5.85)	2.29(-0.13)	4.9(1.58)	2.23	否
心脏器官疾病	冠状动脉狭窄	4.19(1.57, 11.18)	4.18(6.81)	2.07(0.06)	4.19(1.57)	2.97	是
	心脏毒性	4.73(2.25, 9.92)	4.71(17.04)	2.24(0.67)	4.72(2.25)	2.17	是
	心包疾病	53.5(17.15, 166.91)	53.32(105.67)	5.73(0.47)	52.93(16.96)	4.46	否
内分泌系统疾病	艾迪生病	30.36(13.6, 67.76)	30.25(141.77)	4.91(1.45)	30.17(13.52)	3.08	是
	格雷夫斯病	6.79(2.19, 21.07)	6.77(9.60)	2.76(0.03)	6.78(2.18)	2.79	是
眼器官疾病	视网膜脱离	3.13(1.3, 7.53)	3.12(5.29)	1.65(0.03)	3.13(1.30)	2.33	是
	视网膜静脉闭塞	6.11(1.97, 18.96)	6.09(8.23)	2.61(-0.02)	6.1(1.97)	3.34	是
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨质溶解	8.18(2.64, 25.39)	8.15(12.42)	3.03(0.10)	8.17(2.63)	3.56	否
全身性疾病及给药部位各种反应	体温过低	2.79(1.16, 6.70)	2.78(4.10)	1.48(-0.08)	2.79(1.16)	3.71	是

表 6 (续)

SOC	PT	ROR(95%_CL)	PRR(Chi2)	IC(IC ₀₂₅)	EBGM(EBGM05)	CRR	IME
精神病类	挫折承受力降低	6.60(3.43, 12.69)	6.57(37.38)	2.72(1.17)	6.59(3.43)	4.01	否
血管与淋巴管类疾病	主动脉壁内血肿	129.14(41.04, 406.33)	128.70(258.11)	6.98(0.50)	125.87(40.00)	4.46	是
各种手术及医疗操作	脑手术	10.87(4.08, 29.01)	10.84(26.68)	3.44(0.58)	10.85(4.07)	2.97	否
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺梗死	6.61(2.13, 20.51)	6.59(9.23)	2.72(0.01)	6.60(2.13)	2.67	是

2.6 ADE 报告新信号分布

对帕博利珠单抗联合阿昔替尼进行信号分析, 共得到 50 个新信号, 涉及 16 个 SOC, 包括良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) ($n=15$, 30.00%); 胃肠系统疾病 ($n=7$, 14.00%); 各类神经系统疾病 ($n=7$, 14.00%); 耳及迷路类疾病 ($n=3$, 6.00%); 全身性疾病及给药部位各种反应 ($n=2$, 4.00%); 感染及侵染类疾病 ($n=2$, 4.00%);

肾脏及泌尿系统疾病 ($n=2$, 4.00%); 生殖系统及乳腺疾病 ($n=2$, 4.00%); 呼吸系统、胸及纵隔疾病 ($n=2$, 4.00%); 皮肤及皮下组织类疾病 ($n=2$, 4.00%); 血液及淋巴系统疾病 ($n=1$, 2.00%); 心脏器官疾病 ($n=1$, 2.00%); 肝胆系统疾病 ($n=1$, 2.00%); 代谢及营养类疾病 ($n=1$, 2.00%); 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 ($n=1$, 2.00%); 精神病类 ($n=1$, 2.00%)。见图 5。

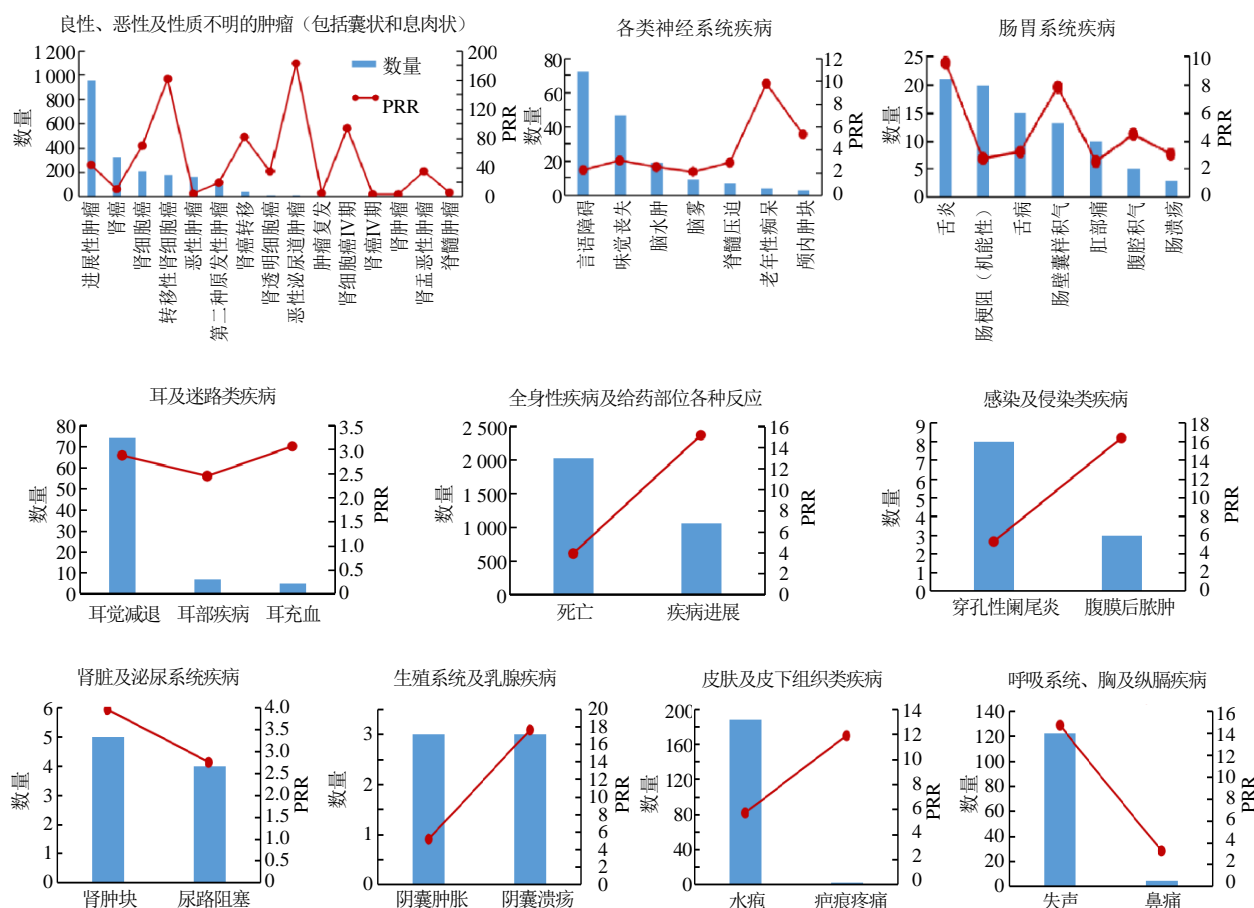


图 5 ADE 新信号分布

Fig. 5 ADE distribution of new signals

3 讨论

3.1 ADE 发生的人口特征

本研究基于 FAERS 数据库,首次报道真实世界中帕博利珠单抗联合阿昔替尼的安全性特征。共纳入 2 968 例联合用药报告,其中男性患者占比较高为 65.13%,与肾癌发病率的明显性别差异一致,可能与吸烟、肥胖、慢性肾脏性疾病等风险因素的性别分布差异有关^[14]。年龄段主要在 45~75 岁,与肾癌的发病年龄、发病高峰在第 6 和第 7 个 10 年的结论基本一致^[15];其中,两药联合中年龄不明的患者虽占有一定比例,但根据 KEYNOTE-426 日本亚组的研究结果显示,年龄在 <65 岁与 ≥65 岁患者间两药联合的任意级别或 3~5 级 ADE 的发生率无显著差异,尽管 ≥65 岁患者的 3~5 级的 ADE 发生率略高,但差异无临床相关性,且未发现年龄特异性^[16]。美国上报比例最高为 42.69%,占比较高,可能与药品原研国、FAERS 上报系统所属及各个国家的上市时间等有关;中国上报例数较少,可能由于该联合方案在中国获批时间较晚,临床使用经验相对有限,且可能存在报告渠道不同所致的漏报。

3.2 ADE 的临床结局分析

从 ADE 结局来看,两药联合的“其他严重不良反应结局报告”例数较为突出,说明两药联用后可能产生了新的或更复杂的不良反应,这也与新信号较多的结果契合。值得注意的是,联合用药在某些严重不良反应上可能表现出协同效应。Sherif 等^[17]报道了一例晚期肾癌女性在接受帕博利珠单抗和阿昔替尼治疗期间发生急性主动脉壁内血肿并伴有破裂,事件提示两药联用可能通过“免疫激活和血管抑制”的协同效应加剧心血管负担。因此,临床中对于有高血压或动脉硬化患者,建议治疗前完善血管评估,并在用药期间密切监测血压及胸痛症状。

3.3 ADE 发生时间分析

帕博利珠单抗、阿昔替尼、联合用药所对应的中位发病时间分别为 56、23、60 d,这表明联合用药的中位发病时间略长于单药。两药联合的 ADE 在 30 d 内发生率为 31.47%,低于帕博利珠单抗 52.65% 和阿昔替尼 35.70%,提示联合用药的毒性可能存在延迟效应。原因可能是由于阿昔替尼通过降低血管通透性、改善肿瘤微环境的灌注和缺氧状态延缓免疫细胞对正常组织的攻击,其通过“血管正常化”效应进一步改变免疫相关不良反应(irAEs)的动力学,随着帕博利珠单抗持续驱动免疫活化,最终突

破稳态导致 irAEs 在相对较晚的时间点出现^[18]。因此,考虑联合用药的时间发生特征,建议临床将监测周期延长至用药后 2 个月以上,尤其警惕中后期的胃肠、神经及心血管系统潜在的不良反应,以保障患者的用药安全性和治疗依从性^[19]。

3.4 ADE 信号分析

联合用药的常见 ADE 与药品说明书中基本一致,说明本研究具有一定的可信度。联合用药的高频 ADE 中超说明书使用占比最高,反映该方案在非肾癌领域有一定的探索性应用。Dorman 等^[20]报道了一例患有腺泡状软组织肉瘤的男性患者,仅经过 2 个周期的联合治疗颈部淋巴结转移灶的尺寸就显著减小,且不良反应在可控范围内。但此类应用缺乏大样本证据支持,临床需平衡疗效探索与风险控制,本研究为超说明书使用提供风险预警。联合用药中肝细胞溶解 PRR 为 27.54,报告 41 例,但该信号在 2 种单药的前 50 位事件中均未出现;结合免疫介导性肝脏疾病在联合用药中的 PRR 为 279.44,发生率 1.38%,表明联合用药可导致严重肝毒性风险,且远高于普通的肝酶升高。临床须将肝功能监测作为联合治疗的绝对重点,监测频率应高于单药治疗。

在毒性信号中,ADE 在各类检查中有较高的 PRR 值,说明联合用药影响身体多个系统功能,尤其体表面积增加/减少的 PRR 及 χ^2 值尤为突出,可能与帕博利珠单抗的免疫性水肿及阿昔替尼的体液调节紊乱相关。Di 等^[10]报道了 1 例转移性透明细胞肾细胞癌的女性患者,在仅接受了 2 次帕博利珠单抗联合阿昔替尼治疗就出现了严重的多器官衰竭。本研究发现“体表面积变化”这一高度统计学关联的预警指标,提示临床需重点关注对于体表面积显著变化的患者并及时调整剂量,避免因剂量相对过量引发多器官衰竭。同时需进一步开展相关研究,以确定药物与这种 ADE 之间关联性的临床意义,有助于完善对帕博利珠单抗联合阿昔替尼的安全性认知,为药品的合理使用和风险管理提供依据。

在 IME 事件中,主动脉壁内血肿的 PRR 高达 128.7,说明用药过程中若出现主动脉壁内血肿则与联合用药关联明确且后果严重,这可能与血管靶向药物导致的血管内皮损伤相关。故临床使用时需高度警惕该高风险信号,对于有相关血管基础疾病的患者,应谨慎评估获益风险。在肝胆系统疾病中,肝脏毒性、肝细胞溶解、中毒性肝炎等不仅 PRR 值

较高且为 IME, 说明肝胆系统是联合用药毒性影响的重点, 有研究表明这与免疫介导的肝损伤机制一致; 在发生肝酶升高的风险时, 应通过合理管理实现肝脏系统的逆转和恢复^[21]。因此, 对于联合用药的患者, 临床需定期监测肝功能及主动脉影像学, 必要时及时干预。

3.5 ADE 新信号分析

本研究首次发现 50 个未被说明书收录的新信号, 覆盖 16 个系统, 其中肿瘤进展相关信号占比 30%, 提示联合用药可能通过“免疫逃逸”或“肿瘤微环境重塑”导致部分患者出现疾病进展, 但这并不与 KEYNOTE-426 的研究结果矛盾, 而是真实反映了临床实践中的复杂性和异质性。KEYNOTE-426 研究证实的是联合疗法在患者群体中的平均优势, 但无法避免部分个体出现原发性耐药或获得性耐药, 甚至罕见的超进展现象。因晚期肾癌患者具有显著的肿瘤异质性, 部分转移灶如骨转移、肝转移等因 PD-L1 低表达或血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 突变, 使肿瘤对联合治疗敏感性降低, 在药物作用下其微环境稳定性被破坏, 反而增加进展相关事件风险^[22]。但研究数据显示使用联合治疗方案对多数晚期肾癌患者是获益的。本研究提示临床联合用药可能会带来更多的安全性挑战, 尤其是在长期使用或特定患者群体中。因此, 使用时应密切监测患者的肿瘤进展、胃肠道症状、神经系统症状等, 以便早期发现和处理潜在的不良反应, 避免病情进展。

此外, 胃肠系统的肠壁囊样积气、肛部痛及神经系统的脑雾、缺氧缺血性脑病等新信号的发现, 填补了临床未被认知的毒性谱。如肠壁囊样积气、脑雾等信号表现为中高 PRR 和相对较高的发生率, 表明这些 ADE 是联合治疗中相对常见且特异性较高的新不良反应, 会影响患者的生活质量和用药依从性, 临床应给予高度关注。此外, 缺氧缺血性脑病等新信号, 虽案例稀少, 但提示了单药治疗中未曾出现的独特毒性谱, 值得临床进一步关注和研究。

本研究受限于 FAERS 数据库的固有缺陷: 自发呈报存在漏报与信息偏倚; 欧美人群数据占比高; 信号仅反映统计学关联而非因果关系; 联合用药中有 20.99% 的报告年龄信息缺失, 尽管其缺失可能为随机缺失, 且不影响对整体人群特征和信号检测的主要结论, 但这一程度的缺失限制了对特定

年龄亚组进行更精细的安全性分析, 未来需要通过前瞻性研究或设计更严谨的登记研究来弥补这一不足, 并补充中国人群的本土化数据。

本研究对 FAERS 数据库中上报的帕博利珠单抗联合阿昔替尼的 ADE 报告进行挖掘分析, 结果显示: 两药联用的 ADE 多发于男性中老年患者; 中位发病时间较单药延迟; 毒性信号和新信号提示, 两药联用时应密切关注体表面积变化、肝胆系统、主动脉壁内血肿等关联度较高的信号, 但两药联合的安全性整体相对可控。

综上所述, 尽管帕博利珠单抗联合阿昔替尼已被专业指南推荐用于晚期肾癌, 但临床医师对非肾癌领域的应用也在不断探索。本研究可为临床联合用药提供风险预警: 患者使用时需延长监测周期; 重点关注心血管、肝胆系统及肿瘤进展相关毒性; 同时警惕超说明书使用的风险, 以实现安全有效的联合治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cao M M, Li H, Sun D Q, et al. Current cancer burden in China: Epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(8): 1121-1138.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer (v.1.2024) [EB/OL]. (2023-06-21) [2025-01-06]. <https://www.nccnchina.org.cn/guide/detail/406>.
- [4] Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon Alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124.
- [5] Motzer R J, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30): 3791-3799.
- [6] Huinen Z R, Huijbers E J M, van Beijnum J R, et al. Anti-angiogenic agents: Overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 527-540.
- [7] Powles T, Plimack E R, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): Extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563-1573.

- [8] Medication guide of KEYTRUDA [EB/OL]. (2023-10-11) [2025-01-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_ocs/label/2023/125514s139lbl.pdf#page=138.
- [9] Shah N J, Sura S D, Shinde R, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes for metastatic renal cell carcinoma in the current treatment Era [J]. *Eur Urol Open Sci*, 2023, 49: 110-118.
- [10] Di Marco A, Artioli G, Favaretto A, et al. Multiorgan failure caused by pembrolizumab and axitinib in a woman affected by metastatic clear cell renal cell carcinoma: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(13): e37606.
- [11] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [12] Park G, Jung H, Heo S J, et al. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance [J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(8): 138.
- [13] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Review of statistical methodologies for detecting drug-drug interactions using spontaneous reporting systems [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1319.
- [14] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [15] Keefe S M, Nathanson K L, Rathmell W K. The molecular biology of renal cell carcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(4): 421-428.
- [16] Tamada S, Kondoh C, Matsubara N, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: Outcomes of Japanese patients enrolled in the randomized, phase III, open-label KEYNOTE-426 study [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(1): 154-164.
- [17] Sultan S, Acharya Y, Donnellan P, et al. Acute aortic catastrophe caused by cardiovascular oncological manipulation by tyrosine kinase inhibitors with immune checkpoint blockades: A case report and literature review [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2024, 8(4): ytae169.
- [18] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [19] Rini B I, Plimack E R, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127.
- [20] Dorman K, Burkhard-Meier A, Di Gioia D, et al. Treatment of metastatic alveolar soft part sarcoma with axitinib and pembrolizumab in an 80-year-old patient with a history of autoimmune disorders [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(2): 311-316.
- [21] Rini B I, Atkins M B, Plimack E R, et al. Characterization and management of treatment-emergent hepatic toxicity in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line pembrolizumab plus axitinib. Results from the KEYNOTE-426 trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(2): 225-234.
- [22] Gerlinger M, Rowan A J, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892.

[责任编辑 刘东博]