

顺铂治疗非小细胞肺癌的真实世界安全性：基于 FAERS 数据库的药物警戒分析及外部验证

王 哲¹, 王 雷¹, 赵 晖¹, 吕佩昀¹, 蔡承伦¹, 杨坤鹏^{1,3}, 王 宝^{1,2,3*}

1. 吉林省肿瘤医院 胸部肿瘤外二科, 吉林 长春 130012

2. 天津医科大学, 天津 300070

3. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117

摘 要：**目的** 系统分析顺铂治疗非小细胞肺癌（NSCLC）的真实世界安全性，通过挖掘美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）长达 20 年（2004—2024 年）的数据，以识别常规临床试验中易被忽视的罕见或长期不良事件。**方法** 共纳入 995 份不良反应报告，采用描述性统计及报告比值比（ROR）等 4 种比例失调分析方法进行信号检测，并通过敏感性分析与加拿大警戒不良反应数据库（CVAROD）进行外部验证。**结果** 除已知的骨髓抑制与肾毒性外，还识别出多个药品说明书未详尽列出的潜在安全信号，如肺栓塞、感染性休克及房颤。亚组分析提示 65 岁及以上患者更易发生心血管系统并发症。肺栓塞等关键信号在敏感性分析和外部验证中均得到支持，增强了其与顺铂的关联性。**结论** 顺铂在真实世界中的安全风险谱比既往认知更为广泛。为临床实践中制定个体化的风险管理策略、优化高危人群用药方案提供了重要的循证依据。

关键词：顺铂；非小细胞肺癌；药物警戒；不良反应；真实世界研究

中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376(2025)09-2603-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.020

Real-world safety of cisplatin in treatment of non-small cell lung cancer: Pharmacovigilance analysis based on FAERS database and external validation

WANG Zhe¹, WANG Lei¹, ZHAO Hui¹, LÜ Peiyun¹, CAI Chenglun¹, YANG Kunpeng^{1,3}, WANG Bao^{1,2,3}

1. Department of Thoracic Surgery II, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: Objective To systematically analyze the real-world safety of cisplatin for treating non-small cell lung cancer (NSCLC) by analyzing 20 years of data (from 2004 to 2024) from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to identify rare or long-term adverse events often overlooked in clinical trials. **Methods** A total of 995 adverse event reports were evaluated using descriptive statistics and four disproportionality analysis methods, including the reporting odds ratio (ROR). Sensitivity analysis was performed by excluding common concomitant medications, and external validation was conducted using CVAROD. **Results** In addition to well-known adverse events such as myelosuppression and nephrotoxicity, potential new safety signals not fully detailed on the drug label were identified, including pulmonary embolism, septic shock, and atrial fibrillation. Subgroup analysis indicated that patients aged 65 years and older were at a higher risk of cardiovascular complications. Key signals such as pulmonary embolism were supported by both sensitivity analysis and external validation, strengthening their association with cisplatin. **Conclusion** The safety risk profile of cisplatin in a real-world setting is broader than previously understood. This study provides a critical evidence base for developing individualized risk management strategies and optimizing treatment plans for high-risk populations in clinical practice.

Key words: cisplatin; non-small cell lung cancer; pharmacovigilance; adverse events; real-world study

非小细胞肺癌（NSCLC）作为全球癌症致死的主要原因，约占肺癌病例的 85%^[1-2]。尽管靶向疗法和免疫疗法不断突破，以顺铂为主的铂类化疗方案仍是 NSCLC 治疗的关键^[3-4]。大量临床研究表明，

收稿日期：2025-03-18

基金项目：吉林省科技厅发展计划项目（YDZJ202501ZYTS267）

作者简介：王 哲（1981—），硕士研究生，主要从事肺癌、食管癌研究。E-mail: 1161232832@qq.com

*通信作者：王 宝，博士研究生，硕士生导师，主要从事肺癌、食管癌研究。E-mail: jpch0000@163.com

顺铂不仅在早期辅助治疗中发挥重要作用,在晚期 NSCLC 患者中亦可显著延长总体生存期^[5-6]。

然而,顺铂的广泛临床应用面临着显著的毒性限制。既往临床试验揭示了多种顺铂相关不良反应,主要涉及肾脏、神经系统、听觉器官及骨髓抑制^[7-8]。值得注意的是,由于临床试验严格的纳入标准,这些安全性数据可能未能完整反映真实世界临床实践中的复杂情况^[9-10]。

现有顺铂不良反应研究主要依赖临床试验和小规模观察性研究,存在明显局限性:样本量不足和随访期短导致难以发现罕见或长期不良反应^[11];排除合并症和体能状态欠佳患者,而这类患者在实际临床中比例显著^[12];此外,临床试验中的不良事件报告标准与实际临床实践存在差异^[13]。

FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 作为大规模药物警戒数据库,整合了来自医疗专业人员、患者和制造商的不良反应报告,具有广泛的地理覆盖范围^[14],为研究 NSCLC 患者中顺铂的真实世界安全性提供了理想平台。该数据库不仅能发现罕见不良反应,还可识别常规临床试验中易被忽视的安全信号^[15]。

尽管顺铂作为经典化疗药物已有广泛研究,但既往多数分析存在局限,例如时间跨度有限、仅采用单一信号检测算法或未专门聚焦于 NSCLC 人群。随着靶向治疗和免疫治疗的普及,顺铂的联合用药方案日益复杂,其在真实世界中的安全性特征可能随之演变。因此,开展一项时间跨度长、分析方法稳健的现代药物警戒研究,对于更新和完善顺铂的

安全性认知至关重要。

基于上述背景,本研究利用 FAERS 数据库 (2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度) 进行系统的药物警戒分析,重点考察顺铂相关不良反应的特异性、时间特征以及人口学差异。并计划利用外部数据库对关键发现进行验证,以增强结论的可靠性。研究发现将为临床用药监测提供实证依据,助力医疗人员优化个体化给药方案,提高顺铂治疗的安全性。

1 材料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究采用 FAERS 数据库进行分析,收集了 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度期间所有以顺铂为主要可疑药物的不良反应报告。FAERS 数据来源广泛,包括消费者 (CN)、医生 (MD)、药剂师 (PH)、护士 (RN) 及其他医疗保健专业人员 (HP) 的自发性报告。数据处理严格遵循 FDA 推荐的标准规范,主要包含以下关键步骤, (1) 数据清洗与去重: 为确保每个病例的唯一性,首先对具有相同病例标识符 (CASEID) 的重复报告进行筛选,保留其中 FDA 接收日期 (FDA_DT) 最新的记录;若 CASEID 和 FDA_DT 均相同,则保留最大的主要标识符 (PRIMARYID) 对应的报告。此举有效避免了单一事件的重复计算。(2) 术语标准化: 所有报告中的不良反应术语均采用《国际医学用语词典》(MedDRA) 26.1 版进行统一编码和规范化描述,确保了不同来源报告之间术语的一致性,为后续统计分析奠定了基础。详细研究流程见图 1。

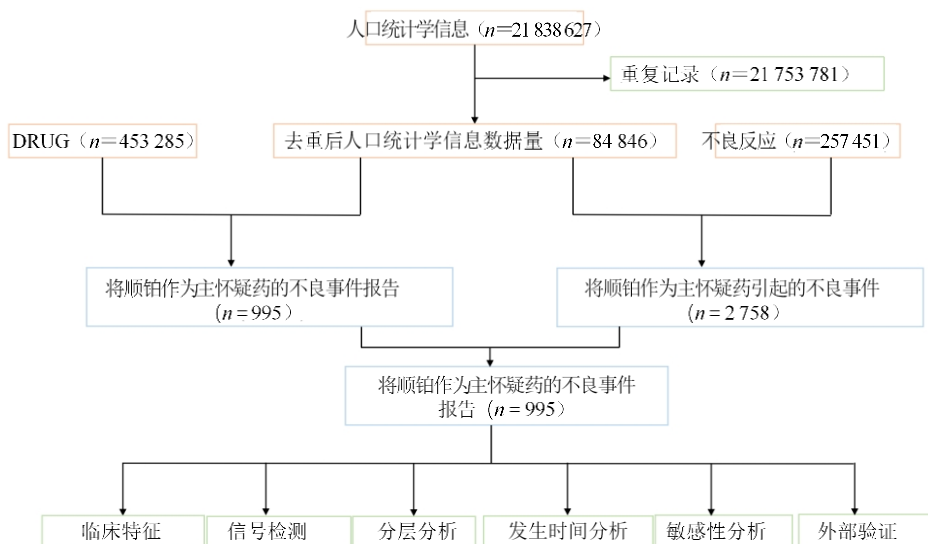


图 1 使用 FAERS 数据库分析顺铂不良事件流程

Fig. 1 Analysis of cisplatin adverse events using FAERS database

1.2 统计方法

数据分析分 2 步进行：首先进行描述性统计，随后采用 4 种比例失调分析方法识别潜在不良反应信号，包括报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、多项目伽马泊松收缩器（MGPS）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）。当任一指标达到其判定阈值时，即确定为潜在不良反应信号。具体评估矩阵和判定标准见表 1、2。

ROR：该方法通过计算不良事件报告的比率，评估特定药物与不良事件之间的关联强度。根据 FDA 的标准规范，当 ROR 的 95% 置信区间（95%CI）下限 >1 且报告数量超过 3 时，认为存在显著的潜在安全信号。

PRR：该方法通过计算目标药物与其他药物在同一不良反应中的报告比例，以评估特定药物的风险。PRR 的判定标准为 PRR 值 >2 且 $\chi^2 > 4$ ，且报告数量 ≤ 3 。

MGPS：MGPS 利用贝叶斯统计方法评估药物与不良反应之间的关系强度。该方法通过计算经验贝叶斯几何均值（EBGM）来衡量药物不良反应的信号强度，当 EBGM 的 95% 置信区间下限（EBGM₀₅）> 2 时，表示存在显著的安全信号。

BCPNN：该方法基于贝叶斯理论，通过计算信息成分（IC）来评估药物与不良事件的关联程度。根据 BCPNN 的判定标准，当 IC 的 95% 置信区间

下限（IC₀₂₅）>0 时，即可判定为潜在的安全信号。

不良反应发生时间计算为顺铂给药起始（THER 文件）至不良反应出现（DEMO 文件）的时间间隔。采用 Weibull 分布模型分析不良反应发生的时间动态特征。所有统计分析均使用 R 软件 4.4.0 版本完成。

1.3 加拿大警戒不良反应数据库（CVAROD）外部数据验证

从 CVAROD 中提取 2010—2024 年间的顺铂相关不良事件报告，数据清洗与处理步骤依据“2.1”项，分析方法参照“2.2”项进行。

表 1 用于非比例分析的二维列联表

Table 1 Two-dimensional contingency table used for non-proportional analysis

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

a-同时包含目标药物和目标不良反应的报告数量；*b*-包含目标药物的其他不良反应的报告数量；*c*-包含其他药物的目标不良反应的报告数量；*d*-包含其他药物和其他不良反应的报告数量。

a-number of reports containing both the target drug and target adverse reactions; *b*-number of reports containing other adverse reactions related to the target drug; *c*-number of reports containing the target adverse reactions related to other drugs; *d*-number of reports containing both other drugs and other adverse reactions.

表 2 用于信号检测的 4 种主要算法

Table 2 Four main algorithms used for signal detection

算法	公式	判定标准
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = \ln(ROR) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}$	$95\% CI > 1, n \geq 3$
PRR	$PRR = a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2]/[(a+b+c+d)(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, n \geq 3$
BCPNN	$IC = \lg 2a(a+b+c+d)(a+c)(a+b)$ $95\%CI = E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\%CI = \ln(EBGM) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}$	$EBGM_{05} > 2$

a-同时包含目标药物和目标不良反应的报告数量；*b*-包含目标药物的其他不良反应的报告数量；*c*-包含其他药物的目标不良反应的报告数量；*d*-包含其他药物和其他不良反应的报告数量；*n*-报告的数量； χ^2 -卡方值；IC-信息成分；E（IC）-IC 的期望值；V（IC）-IC 的方差；EBGM-经验贝叶斯几何均值。

a-number of reports containing both the target drug and target adverse reactions; *b*-number of reports containing other adverse reactions related to the target drug; *c*-number of reports containing the target adverse reactions related to other drugs; *d*-number of reports containing both other drugs and other adverse reactions; *n*-number of reports; χ^2 -Chi-square value; IC-information component; E(IC)-expected value of the information component; V(IC)-variance of the information component.

2 结果

2.1 基本特征分析

研究共分析 995 份顺铂相关不良反应报告，累计记录 2 758 例不良事件。患者构成以男性为主（54.2%），女性占 28.7%，主要年龄分布在 18~65 岁（45.9%）。报告来源主要为医疗保健专业人员（70.2%）。从地区分布看，美国报告数量最多（33.9%），其次为德国（12.5%）和英国（7.1%）。详细统计数据见表 3。

表 3 来自 FAERS 数据库的顺铂不良事件报告的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of cisplatin adverse event reports from FAERS database

	特征	样本量	占比/%
性别	男性	539	54.20
	女性	286	28.70
	未知	170	17.10
年龄	中位数 (IQR)	62 (55, 68)	
	<18 岁	1	0.10
	18 岁≤年龄<65 岁	457	45.90
	65 岁≤年龄<85 岁	298	29.90
	≥85 岁	1	0.10
	未知	238	23.90
报告数量前 5 的国家	美国	337	33.90
	德国	124	12.50
	英国	71	7.10
	意大利	62	6.20
	日本	60	6.00
报告者类型	医疗专业人员	699	70.30
	非医疗专业人员	244	24.50
	未知	52	5.20
报告数量前 5 的年份	2015	82	8.24
	2012	81	8.14
	2010	77	7.74
	2005	65	6.53
	2019	59	5.93

IQR-四分位间距。

IQR-interquartile range.

2.2 年份报告趋势分析

为了解不良事件报告随时间的变化，分析了 2004—2024 年各年度的报告数量。如图 2 所示，顺铂相关不良事件的报告数量在 20 年间呈现显著波动。报告数量在 2005 年、2010 年、2012 年和 2015 年出现明显高峰，其中 2015 年达到顶峰（82 例）。2015

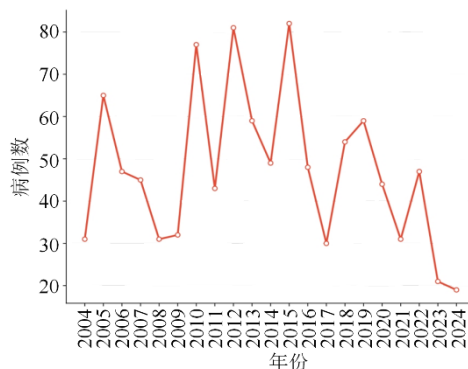


图 2 上报时间趋势图

Fig. 2 Reporting time trend chart

年之后，报告数量总体呈现下降趋势。需要注意的是，2024 年的数据仅截至第 3 季度，因此数值较低。

2.3 不良反应在系统器官分类 (SOC) 水平的分布

在 27 个 SOC 中，顺铂相关不良反应涉及 25 个类别（表 4）。主要表现包括血液系统（血液及淋巴系统疾病、血管与淋巴管疾病）、消化系统（胃肠道反应、肝胆系统疾病）、神经系统（中枢及周围神经系统疾病）、泌尿系统（肾脏及泌尿系统损害）、全身性反应（给药部位反应、代谢及营养紊乱）、感觉器官（听觉和视觉系统损害）、其他系统（心血管、呼吸系统、骨骼肌肉、皮肤等器官损害）。

2.4 不良事件在首选术语 (PT) 水平的分布

对顺铂相关不良事件进行了频率排序和信号评估。在前 50 个最常见不良事件中，已知的不良反应包括恶心、呕吐、中性粒细胞减少症、感染性肺炎、发热性中性粒细胞减少症、脱水、贫血、血小板减少症、白细胞减少症、脓毒症、食管炎、全身状况恶化、肾衰、中性粒细胞减少性脓毒症、急性肾损伤、全血细胞减少症、深静脉血栓形成、黏膜炎症、下呼吸道感染、脑血管意外、多发神经病等。研究还发现了一些标签中未列出的潜在不良反应，包括肺栓塞、感染性休克、房颤、吞咽困难、意识模糊状态、肾梗死、骨髓功能衰竭。见表 5。

不良事件包括恶心、肺栓塞、脓毒症、肾梗死、主动脉血栓形成、外周肿胀、脾梗死、大脑缺血、毛细血管渗漏综合征、面肿、风湿性多肌痛。65 岁以上患者的特有不良事件则主要为感染性肺炎、全身状况恶化、意识模糊状态、低钠血症、房颤、低钾血症、血肌酐升高、高血糖症、周围神经病、骨髓功能衰竭、药物不耐受、平衡障碍、认知障碍、痫性发作、脑水肿（表 6、7）。

表 4 FAERS 数据库中顺铂不良事件（AEs）在 SOC 中的信号强度
Table 4 Signal strength of cisplatin adverse events (AEs) in SOC from FAERS database

SOC	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
血液及淋巴系统疾病*	321	2.51 (2.23~2.82)	2.33 (251.66)	2.30 (2.09)	1.20 (1.03)
血管与淋巴管类疾病*	129	2.16 (1.80~2.58)	2.10 (74.53)	2.08 (1.79)	1.05 (0.79)
胃肠系统疾病*	420	1.46 (1.32~1.62)	1.39 (51.02)	1.38 (1.27)	0.47 (0.32)
全身性疾病及给药部位各种反应	344	0.86 (0.77~0.96)	0.87 (7.10)	0.88 (0.80)	-0.19 (-0.36)
皮肤及皮下组织类疾病	48	0.30 (0.23~0.40)	0.32 (75.18)	0.32 (0.25)	-1.65 (-2.07)
各类损伤、中毒及操作并发症	88	0.83 (0.67~1.02)	0.83 (3.10)	0.83 (0.70)	-0.26 (-0.58)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	137	0.60 (0.51~0.71)	0.62 (34.16)	0.62 (0.54)	-0.68 (-0.93)
各类神经系统疾病	159	1.09 (0.92~1.28)	1.08 (1.00)	1.08 (0.94)	0.11 (-0.13)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	32	0.41 (0.29~0.58)	0.41 (27.31)	0.42 (0.31)	-1.27 (-1.77)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	218	0.75 (0.65~0.86)	0.77 (17.27)	0.77 (0.68)	-0.38 (-0.58)
心脏器官疾病*	111	1.27 (1.05~1.54)	1.26 (5.98)	1.25 (1.07)	0.33 (0.05)
肾脏及泌尿系统疾病*	93	1.48 (1.20~1.83)	1.47 (13.91)	1.46 (1.23)	0.55 (0.24)
代谢及营养类疾病*	140	1.30 (1.09~1.54)	1.28 (8.90)	1.28 (1.11)	0.35 (0.10)
感染及侵袭类疾病*	253	1.47 (1.29~1.67)	1.43 (33.83)	1.42 (1.27)	0.50 (0.31)
眼器官疾病	9	0.27 (0.14~0.53)	0.28 (17.10)	0.28 (0.16)	-1.84 (-2.75)
耳及迷路类疾病*	17	2.38 (1.47~3.85)	2.37 (13.13)	2.33 (1.56)	1.22 (0.53)
肝胆系统疾病	21	0.32 (0.21~0.50)	0.33 (29.35)	0.33 (0.23)	-1.59 (-2.21)
各类检查	155	0.70 (0.59~0.82)	0.71 (19.32)	0.71 (0.62)	-0.48 (-0.72)
产品问题	1	0.77 (0.11~5.50)	0.77 (0.07)	0.77 (0.15)	-0.38 (-2.43)
精神病类	38	0.94 (0.68~1.30)	0.94 (0.12)	0.95 (0.72)	-0.08 (-0.55)
免疫系统疾病	13	0.74 (0.43~1.28)	0.74 (1.14)	0.75 (0.47)	-0.42 (-1.20)
各种先天性家族性遗传性疾病	3	0.46 (0.15~1.42)	0.46 (1.94)	0.46 (0.18)	-1.12 (-2.57)
各种手术及医疗操作	4	0.43 (0.16~1.14)	0.43 (3.08)	0.43 (0.19)	-1.22 (-2.52)
内分泌系统疾病	3	0.09 (0.03~0.27)	0.09 (29.32)	0.09 (0.03)	-3.52 (-4.96)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	3.55 (0.48~26.15)	3.55 (1.76)	3.45 (0.65)	1.79 (-0.33)

*表示算法中具有统计学意义的信号，下同。
*indicates a signal with statistical significance in the algorithm, same as below.

表 5 顺铂在 PT 级别中前 50 位不良事件的发生频率
Table 5 Frequency of adverse events in top 50 PT for cisplatin

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
恶心*	63	1.56 (1.21~2.00)	1.54 (12.01)	1.53 (1.24)	0.62 (0.25)
呕吐*	62	2.08 (1.61~2.69)	2.06 (33.37)	2.04 (1.64)	1.03 (0.65)
中性粒细胞减少症*	59	2.98 (2.29~3.87)	2.94 (73.51)	2.88 (2.31)	1.52 (1.14)
感染性肺炎*	59	1.52 (1.17~1.97)	1.51 (10.02)	1.50 (1.21)	0.58 (0.20)
发热性中性粒细胞减少症*	57	3.17 (2.43~4.14)	3.12 (80.16)	3.05 (2.44)	1.61 (1.22)
腹泻	56	0.86 (0.66~1.12)	0.86 (1.24)	0.86 (0.69)	-0.21 (-0.60)
脱水*	56	2.91 (2.23~3.81)	2.88 (66.94)	2.82 (2.25)	1.50 (1.10)
贫血*	51	1.66 (1.26~2.20)	1.65 (13.00)	1.64 (1.30)	0.71 (0.31)
肺栓塞*	49	3.06 (2.30~4.08)	3.03 (64.73)	2.96 (2.33)	1.57 (1.15)
血小板减少症*	44	2.41 (1.78~3.25)	2.38 (34.72)	2.35 (1.83)	1.23 (0.79)
白细胞减少症*	37	3.96 (2.84~5.52)	3.92 (77.49)	3.80 (2.88)	1.93 (1.45)
脓毒症*	32	2.65 (1.86~3.77)	2.63 (31.49)	2.58 (1.92)	1.37 (0.86)
食管炎*	32	7.66 (5.33~11.01)	7.58 (169.27)	7.08 (5.23)	2.82 (2.30)

表 5 (续)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
呼吸困难	30	0.76 (0.53~1.09)	0.76 (2.29)	0.76 (0.56)	-0.39 (-0.92)
全身状况恶化*	29	1.77 (1.22~2.56)	1.76 (9.42)	1.75 (1.28)	0.80 (0.27)
发热	28	0.83 (0.57~1.20)	0.83 (1.00)	0.83 (0.61)	-0.27 (-0.81)
虚弱	28	1.12 (0.77~1.63)	1.12 (0.35)	1.12 (0.82)	0.16 (-0.38)
肾衰*	27	3.19 (2.17~4.69)	3.17 (38.82)	3.09 (2.24)	1.63 (1.07)
中性粒细胞减少性脓毒症*	26	9.23 (6.16~13.83)	9.15 (171.86)	8.41 (6.00)	3.07 (2.49)
疲劳	26	0.70 (0.47~1.03)	0.70 (3.35)	0.70 (0.51)	-0.51 (-1.07)
感染性休克*	22	4.76 (3.09~7.31)	4.73 (61.62)	4.55 (3.17)	2.18 (1.57)
急性肾损伤*	21	1.84 (1.19~2.84)	1.84 (7.88)	1.82 (1.27)	0.86 (0.24)
呼吸衰竭	20	1.24 (0.80~1.93)	1.24 (0.93)	1.24 (0.85)	0.31 (-0.33)
全血细胞减少症*	19	2.32 (1.47~3.66)	2.31 (13.82)	2.28 (1.55)	1.19 (0.53)
肺部炎症	18	0.73 (0.46~1.16)	0.73 (1.81)	0.73 (0.50)	-0.45 (-1.12)
房颤*	18	2.39 (1.49~3.82)	2.38 (14.04)	2.34 (1.58)	1.23 (0.56)
深静脉血栓形成*	17	2.59 (1.60~4.20)	2.58 (16.01)	2.53 (1.69)	1.34 (0.65)
黏膜炎症*	17	2.47 (1.52~4.00)	2.46 (14.39)	2.42 (1.62)	1.28 (0.58)
腹痛	17	1.61 (0.99~2.60)	1.60 (3.80)	1.59 (1.06)	0.67 (-0.02)
吞咽困难*	15	1.78 (1.07~2.98)	1.78 (5.04)	1.76 (1.15)	0.82 (0.09)
低钠血症	14	1.67 (0.98~2.83)	1.67 (3.67)	1.65 (1.06)	0.73 (-0.03)
血肌酐升高	14	1.54 (0.91~2.61)	1.54 (2.59)	1.53 (0.98)	0.61 (-0.14)
便秘	14	0.89 (0.53~1.51)	0.89 (0.18)	0.89 (0.58)	-0.16 (-0.91)
意识模糊状态*	13	1.79 (1.03~3.11)	1.79 (4.45)	1.77 (1.12)	0.83 (0.05)
体质量降低	13	0.99 (0.57~1.72)	0.99 (0.00)	0.99 (0.63)	-0.01 (-0.79)
咯血	13	1.13 (0.66~1.96)	1.13 (0.20)	1.13 (0.71)	0.18 (-0.60)
心力衰竭	11	1.37 (0.75~2.48)	1.36 (1.06)	1.36 (0.83)	0.44 (-0.40)
间质性肺疾病	11	0.41 (0.23~0.74)	0.41 (9.40)	0.41 (0.25)	-1.28 (-2.11)
低血压	11	1.15 (0.64~2.09)	1.15 (0.22)	1.15 (0.70)	0.20 (-0.64)
胸痛	11	1.34 (0.74~2.44)	1.34 (0.95)	1.34 (0.81)	0.42 (-0.42)
皮疹	10	0.24 (0.13~0.45)	0.25 (23.46)	0.25 (0.15)	-2.01 (-2.89)
下呼吸道感染*	10	4.30 (2.28~8.12)	4.29 (24.11)	4.14 (2.43)	2.05 (1.16)
脑血管意外*	10	1.91 (1.02~3.57)	1.90 (4.22)	1.89 (1.12)	0.92 (0.03)
低钾血症	10	1.37 (0.73~2.56)	1.37 (0.97)	1.36 (0.81)	0.44 (-0.43)
血小板计数降低	10	0.73 (0.39~1.37)	0.74 (0.95)	0.74 (0.44)	-0.44 (-1.32)
肾梗死*	9	41.62 (18.93~91.48)	41.49 (245.26)	28.92 (14.96)	4.85 (3.80)
感染	9	1.15 (0.60~2.22)	1.15 (0.17)	1.15 (0.66)	0.20 (-0.72)
白细胞计数降低	9	0.82 (0.43~1.58)	0.82 (0.35)	0.82 (0.47)	-0.28 (-1.20)
骨髓功能衰竭*	9	2.89 (1.49~5.61)	2.88 (10.73)	2.82 (1.62)	1.50 (0.57)
多发神经病*	9	4.35 (2.23~8.51)	4.34 (22.14)	4.19 (2.39)	2.07 (1.13)

2.5 敏感性分析

顺铂通常与吉西他滨、培美曲塞、多西他赛、长春瑞滨等药物联合使用。在排除了涉及同时使用其他药物的报告后,共发现了 287 份报告,涉及 785 例药物不良事件。持续的潜在不良反应包括脱水、恶心、

呕吐、肺炎、食管炎、发热性中性粒细胞减少症、肺栓塞、中性粒细胞减少、贫血、脓毒症、白细胞减少症、肾衰竭、吞咽困难、心房颤动、中性粒细胞减少性败血症、感染性休克、急性心肌梗死、心脏骤停、脑血管意外、多发性神经病、高血糖等(表 8)。

表 6 18~65 岁（不包括 65 岁）患者中顺铂最常见的不良事件（PT 水平，前 50 名）

Table 6 Top 50 most common adverse events (PT level) for cisplatin in patients aged 18 to 65 (excluding 65 years)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
恶心*	38	1.73 (1.25~2.40)	1.71 (11.02)	1.69 (1.28)	0.76 (0.28)
呕吐*	36	2.11 (1.51~2.96)	2.08 (19.90)	2.05 (1.55)	1.03 (0.55)
脱水*	27	3.30 (2.23~4.88)	3.26 (40.33)	3.14 (2.26)	1.65 (1.09)
发热性中性粒细胞减少症*	24	2.95 (1.95~4.46)	2.92 (29.05)	2.83 (2.00)	1.50 (0.90)
肺栓塞*	24	2.50 (1.65~3.77)	2.47 (20.33)	2.41 (1.71)	1.27 (0.68)
贫血*	23	1.62 (1.07~2.46)	1.61 (5.23)	1.59 (1.12)	0.67 (0.07)
感染性肺炎	23	1.25 (0.82~1.89)	1.24 (1.08)	1.24 (0.87)	0.31 (-0.29)
中性粒细胞减少症*	21	2.43 (1.57~3.77)	2.41 (16.76)	2.36 (1.63)	1.24 (0.60)
血小板减少症*	20	2.34 (1.49~3.66)	2.32 (14.50)	2.27 (1.56)	1.18 (0.53)
白细胞减少症*	20	4.73 (2.99~7.48)	4.68 (53.87)	4.41 (3.01)	2.14 (1.48)
腹泻	19	0.67 (0.43~1.06)	0.68 (2.98)	0.68 (0.46)	-0.56 (-1.21)
脓毒症*	17	3.14 (1.92~5.13)	3.12 (23.33)	3.01 (2.00)	1.59 (0.89)
食管炎*	15	5.60 (3.29~9.53)	5.55 (51.37)	5.17 (3.31)	2.37 (1.61)
发热	14	0.76 (0.45~1.29)	0.76 (1.01)	0.77 (0.49)	-0.38 (-1.14)
呼吸困难	13	0.65 (0.38~1.13)	0.66 (2.35)	0.66 (0.42)	-0.60 (-1.38)
全身状况恶化	12	1.40 (0.79~2.48)	1.39 (1.32)	1.39 (0.86)	0.47 (-0.34)
虚弱	12	1.15 (0.65~2.04)	1.15 (0.23)	1.15 (0.71)	0.20 (-0.61)
肺部炎症	12	1.18 (0.66~2.09)	1.18 (0.31)	1.17 (0.73)	0.23 (-0.58)
感染性休克*	11	6.15 (3.30~11.45)	6.10 (42.72)	5.64 (3.35)	2.50 (1.62)
中性粒细胞减少性脓毒症*	11	7.60 (4.05~14.25)	7.54 (55.62)	6.82 (4.03)	2.77 (1.89)
呼吸衰竭	10	1.31 (0.70~2.47)	1.31 (0.73)	1.31 (0.77)	0.38 (-0.50)
急性肾损伤	9	1.71 (0.88~3.32)	1.71 (2.57)	1.69 (0.97)	0.75 (-0.18)
腹痛	9	1.54 (0.79~2.99)	1.54 (1.66)	1.53 (0.88)	0.61 (-0.32)
全血细胞减少症*	8	2.29 (1.13~4.65)	2.28 (5.56)	2.23 (1.24)	1.16 (0.18)
肾梗死*	8	35.08 (14.69~83.76)	34.87 (167.52)	22.55 (10.89)	4.50 (3.36)
肾衰*	8	2.13 (1.05~4.32)	2.12 (4.60)	2.08 (1.15)	1.06 (0.08)
间质性肺疾病	8	0.90 (0.45~1.82)	0.90 (0.08)	0.90 (0.50)	-0.15 (-1.12)
主动脉血栓形成*	7	42.94 (16.32~112.98)	42.71 (167.77)	25.54 (11.37)	4.67 (3.45)
黏膜炎症*	7	2.11 (0.99~4.49)	2.10 (3.93)	2.07 (1.10)	1.05 (0.01)
疲劳	7	0.43 (0.20~0.90)	0.43 (5.25)	0.44 (0.23)	-1.20 (-2.22)
吞咽困难	7	1.78 (0.84~3.79)	1.78 (2.33)	1.76 (0.94)	0.81 (-0.23)
便秘	7	1.10 (0.52~2.32)	1.10 (0.06)	1.09 (0.58)	0.13 (-0.90)
外周肿胀*	6	3.01 (1.32~6.84)	3.00 (7.64)	2.91 (1.46)	1.54 (0.42)
皮疹	6	0.35 (0.16~0.79)	0.35 (7.09)	0.36 (0.18)	-1.48 (-2.58)
脾梗死*	6	26.27 (10.08~68.46)	26.15 (101.62)	18.61 (8.35)	4.22 (2.96)
白细胞计数降低	6	1.06 (0.47~2.38)	1.06 (0.02)	1.06 (0.54)	0.08 (-1.02)
大脑缺血*	6	8.35 (3.55~19.64)	8.32 (34.03)	7.44 (3.64)	2.90 (1.73)
鼻衄	6	2.06 (0.91~4.66)	2.06 (3.16)	2.02 (1.02)	1.02 (-0.10)
低血压	6	1.36 (0.61~3.07)	1.36 (0.56)	1.35 (0.69)	0.44 (-0.67)
深静脉血栓形成	6	1.59 (0.71~3.59)	1.59 (1.29)	1.58 (0.80)	0.66 (-0.45)
心包积液	6	1.26 (0.56~2.84)	1.26 (0.32)	1.26 (0.64)	0.33 (-0.78)
血小板计数降低	6	0.94 (0.42~2.10)	0.94 (0.03)	0.94 (0.48)	-0.09 (-1.20)
咯血	6	0.97 (0.43~2.17)	0.97 (0.01)	0.97 (0.49)	-0.05 (-1.15)
毛细血管渗漏综合征*	5	34.03 (11.39~101.67)	33.90 (102.65)	22.15 (8.86)	4.47 (3.07)

表 6 (续)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
面肿*	5	7.47 (2.95~18.92)	7.44 (24.86)	6.74 (3.10)	2.75 (1.50)
体重降低	5	0.83 (0.34~2.01)	0.83 (0.17)	0.83 (0.40)	-0.27 (-1.46)
外周水肿	5	1.08 (0.45~2.62)	1.08 (0.03)	1.08 (0.51)	0.11 (-1.08)
多发神经病*	5	6.65 (2.64~16.77)	6.63 (21.58)	6.08 (2.81)	2.60 (1.36)
胸痛	5	0.93 (0.38~2.25)	0.93 (0.03)	0.93 (0.44)	-0.10 (-1.29)
风湿性多肌痛*	5	25.52 (8.98~72.54)	25.42 (82.83)	18.24 (7.61)	4.19 (2.83)

表 7 65 岁及以上患者中顺铂最常见的不良事件 (PT 水平, 前 50 名)

Table 7 Top 50 most common adverse events (PT level) for cisplatin in patients aged 65 and above

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
感染性肺炎*	30	1.99 (1.38~2.87)	1.96 (14.11)	1.94 (1.43)	0.96 (0.43)
腹泻	29	1.15 (0.79~1.66)	1.14 (0.52)	1.14 (0.84)	0.19 (-0.35)
贫血*	24	2.16 (1.44~3.25)	2.13 (14.32)	2.11 (1.50)	1.08 (0.49)
脱水*	22	2.61 (1.70~4.00)	2.57 (20.78)	2.53 (1.77)	1.34 (0.72)
中性粒细胞减少症*	20	3.20 (2.04~5.02)	3.15 (28.8)	3.09 (2.13)	1.63 (0.98)
呕吐*	19	2.00 (1.26~3.16)	1.98 (9.12)	1.96 (1.34)	0.97 (0.31)
发热性中性粒细胞减少症*	18	2.81 (1.75~4.50)	2.78 (20.08)	2.73 (1.84)	1.45 (0.77)
血小板减少症*	17	3.00 (1.85~4.88)	2.97 (21.73)	2.92 (1.94)	1.54 (0.85)
恶心	15	1.16 (0.70~1.94)	1.16 (0.33)	1.16 (0.75)	0.21 (-0.52)
肾衰*	15	5.00 (2.97~8.42)	4.94 (45.23)	4.77 (3.08)	2.25 (1.51)
全身状况恶化*	14	2.25 (1.32~3.83)	2.23 (9.38)	2.21 (1.41)	1.14 (0.38)
中性粒细胞减少性脓毒症*	13	12.13 (6.82~21.57)	11.98 (118.04)	10.90 (6.73)	3.45 (2.63)
疲劳	12	0.99 (0.56~1.76)	0.99 (0.00)	0.99 (0.61)	-0.01 (-0.82)
白细胞减少症*	11	3.85 (2.10~7.04)	3.82 (22.16)	3.72 (2.24)	1.90 (1.04)
意识模糊状态*	10	3.54 (1.88~6.67)	3.51 (17.48)	3.44 (2.02)	1.78 (0.89)
呼吸困难	10	0.70 (0.37~1.30)	0.70 (1.29)	0.70 (0.42)	-0.51 (-1.39)
全血细胞减少症*	10	2.87 (1.53~5.40)	2.85 (11.79)	2.81 (1.66)	1.49 (0.60)
发热	10	0.80 (0.43~1.49)	0.80 (0.52)	0.80 (0.47)	-0.32 (-1.2)
感染性休克*	9	4.34 (2.22~8.47)	4.31 (22.05)	4.18 (2.39)	2.06 (1.13)
虚弱	9	0.91 (0.47~1.76)	0.91 (0.08)	0.91 (0.53)	-0.13 (-1.05)
低钠血症*	9	2.82 (1.45~5.48)	2.80 (10.21)	2.76 (1.58)	1.46 (0.53)
房颤*	9	2.42 (1.25~4.70)	2.41 (7.27)	2.38 (1.36)	1.25 (0.32)
低钾血症*	8	2.66 (1.32~5.39)	2.65 (8.05)	2.61 (1.45)	1.38 (0.41)
血肌酐升高*	8	2.34 (1.16~4.73)	2.33 (5.98)	2.30 (1.28)	1.20 (0.23)
急性肾损伤	8	1.54 (0.76~3.10)	1.53 (1.47)	1.53 (0.85)	0.61 (-0.36)
肺栓塞	8	1.57 (0.78~3.17)	1.57 (1.64)	1.56 (0.87)	0.64 (-0.33)
呼吸衰竭	7	1.13 (0.53~2.38)	1.13 (0.10)	1.12 (0.60)	0.17 (-0.86)
脓毒症	7	1.50 (0.71~3.17)	1.50 (1.14)	1.49 (0.80)	0.57 (-0.46)
体重降低	7	1.47 (0.69~3.10)	1.46 (1.01)	1.46 (0.78)	0.54 (-0.49)
腹痛	7	1.75 (0.83~3.70)	1.74 (2.20)	1.73 (0.93)	0.79 (-0.24)
食管炎*	7	5.72 (2.67~12.26)	5.68 (25.72)	5.45 (2.88)	2.45 (1.39)
便秘	7	1.11 (0.53~2.35)	1.11 (0.08)	1.11 (0.59)	0.15 (-0.88)
高血糖症*	6	4.83 (2.13~10.96)	4.80 (17.32)	4.64 (2.34)	2.21 (1.09)
黏膜炎症*	6	2.59 (1.15~5.83)	2.58 (5.68)	2.54 (1.29)	1.35 (0.24)
疼痛	5	1.58 (0.65~3.84)	1.58 (1.05)	1.57 (0.75)	0.65 (-0.54)

表 7 (续)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
周围神经病*	5	2.47 (1.01~6.00)	2.46 (4.24)	2.43 (1.15)	1.28 (0.08)
骨髓功能衰竭*	5	4.74 (1.93~11.64)	4.73 (14.09)	4.57 (2.16)	2.19 (0.98)
药物不耐受*	5	8.22 (3.31~20.44)	8.18 (29.35)	7.68 (3.59)	2.94 (1.71)
咯血	5	1.40 (0.58~3.39)	1.40 (0.56)	1.39 (0.66)	0.48 (-0.71)
吞咽困难	5	1.65 (0.68~4.00)	1.65 (1.25)	1.64 (0.78)	0.71 (-0.48)
心力衰竭	5	1.37 (0.57~3.31)	1.37 (0.49)	1.36 (0.65)	0.45 (-0.74)
平衡障碍*	4	4.73 (1.74~12.90)	4.72 (11.24)	4.56 (1.97)	2.19 (0.86)
跌倒	4	0.98 (0.37~2.63)	0.98 (0.00)	0.98 (0.43)	-0.03 (-1.33)
胃肠出血	4	2.50 (0.93~6.74)	2.49 (3.50)	2.46 (1.07)	1.30 (-0.01)
认知障碍*	4	3.52 (1.30~9.54)	3.51 (6.96)	3.43 (1.49)	1.78 (0.46)
痫性发作*	4	4.00 (1.47~10.87)	3.99 (8.64)	3.88 (1.68)	1.96 (0.64)
多发神经病*	4	4.04 (1.48~10.97)	4.02 (8.77)	3.92 (1.70)	1.97 (0.65)
脑水肿*	4	7.72 (2.80~21.32)	7.69 (21.78)	7.25 (3.10)	2.86 (1.51)
头痛	4	1.46 (0.54~3.93)	1.46 (0.58)	1.46 (0.64)	0.54 (-0.76)
中枢神经系统转移	4	1.21 (0.45~3.25)	1.21 (0.15)	1.21 (0.53)	0.27 (-1.03)

表 8 排除常见药物联合使用后的 FAERS 数据中顺铂的前 50 名不良事件

Table 8 Top 50 most common adverse events for cisplatin in FAERS Database after excluding commonly co-administered drugs

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
脱水*	28	5.16 (3.53~7.55)	5.01 (89.24)	4.95 (3.60)	2.31 (1.76)
恶心*	19	1.64 (1.04~2.59)	1.63 (4.65)	1.63 (1.11)	0.70 (0.05)
呕吐*	19	2.23 (1.41~3.52)	2.20 (12.48)	2.19 (1.50)	1.13 (0.48)
感染性肺炎*	18	1.62 (1.02~2.59)	1.61 (4.19)	1.61 (1.09)	0.68 (0.01)
食管炎*	18	14.90 (9.24~24.02)	14.58 (218.28)	14.00 (9.39)	3.81 (3.12)
腹泻	18	0.97 (0.61~1.56)	0.98 (0.01)	0.98 (0.66)	-0.04 (-0.71)
发热性中性粒细胞减少症*	16	3.07 (1.87~5.05)	3.03 (21.72)	3.01 (1.99)	1.59 (0.88)
肺栓塞*	16	3.47 (2.11~5.71)	3.42 (27.31)	3.40 (2.24)	1.76 (1.05)
疲劳	15	1.43 (0.86~2.39)	1.43 (1.93)	1.42 (0.93)	0.51 (-0.22)
中性粒细胞减少症*	15	2.61 (1.56~4.36)	2.58 (14.52)	2.57 (1.67)	1.36 (0.63)
贫血*	15	1.71 (1.03~2.86)	1.70 (4.33)	1.69 (1.10)	0.76 (0.03)
发热	13	1.36 (0.79~2.36)	1.36 (1.22)	1.35 (0.85)	0.44 (-0.34)
脓毒症*	12	3.46 (1.95~6.15)	3.43 (20.5)	3.40 (2.11)	1.77 (0.95)
白细胞减少症*	11	4.05 (2.23~7.37)	4.01 (24.61)	3.97 (2.41)	1.99 (1.14)
虚弱	11	1.55 (0.85~2.82)	1.54 (2.12)	1.54 (0.94)	0.62 (-0.22)
呼吸困难	10	0.89 (0.48~1.66)	0.89 (0.13)	0.89 (0.53)	-0.16 (-1.04)
腹痛*	10	3.34 (1.79~6.26)	3.31 (16.06)	3.29 (1.95)	1.72 (0.84)
肾衰*	9	3.68 (1.90~7.13)	3.65 (17.21)	3.62 (2.09)	1.86 (0.93)
血小板减少症	8	1.51 (0.75~3.03)	1.50 (1.35)	1.50 (0.84)	0.59 (-0.38)
吞咽困难*	8	3.35 (1.67~6.76)	3.33 (12.96)	3.31 (1.84)	1.73 (0.75)
房颤*	8	3.72 (1.84~7.49)	3.69 (15.54)	3.66 (2.04)	1.87 (0.9)
胸痛*	7	3.03 (1.43~6.40)	3.01 (9.34)	2.99 (1.60)	1.58 (0.55)
呼吸衰竭	7	1.53 (0.73~3.22)	1.52 (1.26)	1.52 (0.82)	0.61 (-0.42)
低血压*	7	2.60 (1.23~5.49)	2.58 (6.77)	2.57 (1.38)	1.36 (0.33)
中性粒细胞减少性脓毒症*	7	8.20 (3.86~17.41)	8.13 (42.76)	7.96 (4.24)	2.99 (1.95)
咯血	6	1.85 (0.82~4.13)	1.84 (2.29)	1.83 (0.93)	0.88 (-0.22)

表 8 (续)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
便秘	5	1.12 (0.47~2.71)	1.12 (0.07)	1.12 (0.54)	0.17 (-1.02)
抑郁*	5	5.17 (2.13~12.55)	5.15 (16.47)	5.08 (2.42)	2.35 (1.15)
心肌梗死*	5	3.39 (1.40~8.21)	3.38 (8.30)	3.35 (1.60)	1.75 (0.56)
感染性休克*	5	3.68 (1.52~8.90)	3.66 (9.57)	3.63 (1.73)	1.86 (0.67)
咳嗽	4	0.91 (0.34~2.44)	0.91 (0.03)	0.91 (0.40)	-0.13 (-1.43)
急性心肌梗死*	4	7.01 (2.60~18.93)	6.98 (20.09)	6.86 (2.99)	2.78 (1.47)
心脏停搏*	4	3.48 (1.29~9.33)	3.46 (6.94)	3.44 (1.50)	1.78 (0.48)
I 型过敏反应*	4	218.72 (61.6~776.58)	217.61 (517.49)	130.96 (45.36)	7.03 (5.47)
跌倒	4	1.61 (0.60~4.32)	1.61 (0.92)	1.61 (0.70)	0.68 (-0.61)
脑血管意外*	4	2.67 (1.00~7.17)	2.66 (4.13)	2.65 (1.16)	1.41 (0.11)
全身状况恶化	4	0.85 (0.32~2.26)	0.85 (0.11)	0.85 (0.37)	-0.24 (-1.54)
低钠血症	4	1.67 (0.62~4.46)	1.66 (1.06)	1.66 (0.73)	0.73 (-0.57)
全血细胞减少症	4	1.69 (0.63~4.53)	1.69 (1.12)	1.69 (0.74)	0.75 (-0.55)
白细胞计数降低	4	1.29 (0.48~3.45)	1.29 (0.25)	1.29 (0.56)	0.36 (-0.94)
皮疹	3	0.26 (0.08~0.80)	0.26 (6.39)	0.26 (0.10)	-1.94 (-3.39)
周围神经病	3	1.48 (0.48~4.62)	1.48 (0.47)	1.48 (0.57)	0.56 (-0.89)
心力衰竭	3	1.31 (0.42~4.06)	1.30 (0.21)	1.30 (0.50)	0.38 (-1.07)
血肌酐升高	3	1.15 (0.37~3.58)	1.15 (0.06)	1.15 (0.44)	0.20 (-1.25)
肺毒性	3	2.55 (0.82~7.96)	2.54 (2.79)	2.53 (0.98)	1.34 (-0.11)
肺出血*	3	3.37 (1.08~10.55)	3.37 (4.94)	3.34 (1.29)	1.74 (0.28)
多发神经病*	3	4.99 (1.59~15.63)	4.97 (9.38)	4.91 (1.89)	2.30 (0.84)
感知觉缺失*	3	40.95 (12.31~136.28)	40.80 (103.55)	36.38 (13.30)	5.19 (3.64)
高血糖症*	3	3.18 (1.02~9.93)	3.17 (4.42)	3.15 (1.21)	1.65 (0.20)
心动过速*	3	2.95 (0.94~9.21)	2.94 (3.81)	2.92 (1.13)	1.55 (0.09)

2.6 不良事件发生时间及威布尔分布分析

时间分布分析显示, 顺铂相关不良事件主要集中在给药后 30 d 内发生。通过威布尔分布分析证实了这种早期失效模式, 具体的时间分布见图 3, 相关分析参数: 病例数量 482 例; 中位数 (IQR) 为 23 (9~59); 尺度参数 α (95%CI) 41.94 (37.05~46.83); 形状参数 β (95%CI) 0.81 (0.76~0.86), 属于早期失效类型。

2.7 外部数据验证 (CVAROD)

在 CVAROD 中, 研究共纳入 72 份顺铂相关不良反

应报告, 累计记录 246 例不良事件。患者构成以男性 27 (37.5%), 女性 28 (38.9%), 主要年龄分布在 18~65 岁 (34, 47.2%)。报告来源主要为医疗人员 (59.8%)。年份为 2010—2024 年, 最多的年份为 2019 年报告 18 例。

对顺铂相关不良事件进行了频率排序和信号评估。符合阳性条件的不良反应包括: 中性粒细胞减少症、血肌酐升高、小管间质性肾炎、肺栓塞、肌无力、意识模糊状态、肾转移、淋巴结转移、风湿性多肌痛。见表 9。

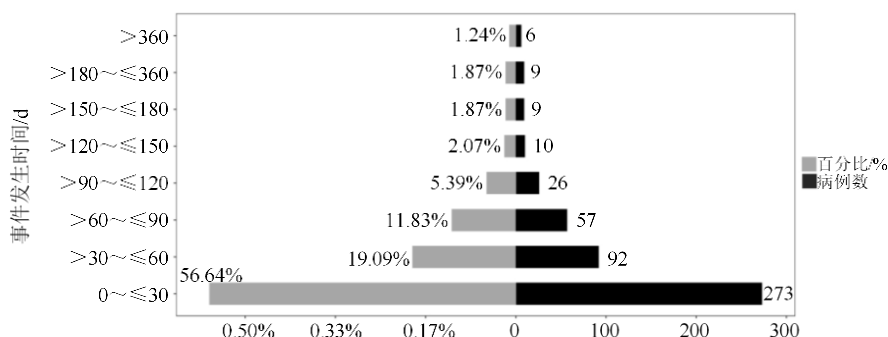


图 3 顺铂引起的不良事件的发生时间分布

Fig. 3 Onset time of cisplatin-induced adverse events

表 9 CVAROD 中顺铂不良事件的发生频率
Table 9 Frequency of cisplatin adverse events in CVAROD

PT	病例数/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
中性粒细胞减少症*	11	22.32 (10.64~46.83)	21.37 (140.6)	14.37 (6.85)	3.84 (2.1)
恶性肿瘤进展	10	1.31 (0.69~2.49)	1.30 (0.67)	1.29 (0.68)	0.36 (-1.32)
血肌酐升高*	6	16.70 (6.42~43.42)	16.32 (61.75)	11.94 (4.59)	3.58 (1.79)
小管间质性肾炎*	6	13.18 (5.22~33.3)	12.88 (50.1)	10.03 (3.97)	3.33 (1.56)
肺栓塞*	5	3.91 (1.55~9.86)	3.85 (9.69)	3.60 (1.43)	1.85 (0.13)
恶心	4	0.87 (0.32~2.35)	0.87 (0.08)	0.87 (0.32)	-0.20 (-1.89)
肌无力*	4	5.91 (2.06~16.97)	5.83 (14.04)	5.22 (1.82)	2.39 (0.64)
意识模糊状态*	3	6.18 (1.83~20.95)	6.12 (11.2)	5.45 (1.61)	2.45 (0.67)
腹泻	3	0.77 (0.24~2.44)	0.77 (0.2)	0.78 (0.25)	-0.36 (-2.05)
背痛	3	2.12 (0.66~6.83)	2.11 (1.68)	2.06 (0.64)	1.04 (-0.68)
皮疹	3	1.07 (0.34~3.37)	1.06 (0.01)	1.06 (0.34)	0.09 (-1.61)
肾转移*	3	123.89 (12.84~1 195.32)	122.39 (90.33)	31.35 (3.25)	4.97 (2.86)
淋巴结转移*	3	61.94 (10.3~372.37)	61.20 (71.09)	25.08 (4.17)	4.65 (2.60)
风湿性多肌痛*	3	30.96 (6.89~139.1)	30.60 (49.11)	17.91 (3.99)	4.16 (2.2)

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库,对顺铂在 NSCLC 治疗中的真实世界安全性进行了时间跨度长达 20 年的综合分析。研究的严谨性通过多种方法得到了加强:首先,为提高信号检测的全面性和灵敏度,采用了 4 种主流的信号检测算法进行综合分析;其次,开展了敏感性分析,在排除了常见联合化疗药物的干扰后,验证了核心不良事件信号的持续存在,这增强了信号与顺铂本身的关联性;最后,通过 CVAROD 进行了外部数据验证,其中如肺栓塞和意识模糊状态等部分关键信号得到了再次确认,从而增强了这些特定发现的可靠性。在此基础上,在证实已知不良反应(如肾毒性、神经毒性、骨髓抑制等)的同时,也注意到肺栓塞、感染性休克、房颤、吞咽困难、意识模糊状态、肾梗死、骨髓功能衰竭等在现行药品说明书中尚未充分列出的潜在安全信号,拓展了对顺铂毒性谱的认识,并突出了在临床环境中对罕见或重度不良事件进行早期识别与干预的重要性。

本研究的年份趋势分析(图 2)显示,顺铂的不良事件报告在 2015 年达到顶峰后呈现下降趋势。这一现象可能反映了 NSCLC 治疗格局的深刻变革。2015 年前后,以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)和间变性淋巴瘤激酶抑制剂(ALK)抑制剂为代表的靶向治疗日益普及,随后程序性细胞死亡蛋白-1/程序性细胞死亡蛋白-配体 1(PD-

1/PD-L1)抑制剂免疫疗法也成为一线标准治疗,这可能导致含顺铂的传统化疗方案在一线治疗中的应用比例相对减少,或更多地用于经选择的特定人群,从而影响了不良事件的报告基数。报告数量的波动也可能与特定年份大型临床试验的发布或药物警戒政策的变化有关。

本研究基于 FAERS 数据库开展综合分析,重点关注顺铂治疗 NSCLC 的真实世界安全性,为临床监测与风险管理提供了新的思路。通过深入挖掘 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度的顺铂相关不良事件报告,在证实已知不良反应(如肾毒性、神经毒性、骨髓抑制等)的同时,也注意到肺栓塞、感染性休克、房颤、吞咽困难、意识模糊状态、肾梗死、骨髓功能衰竭等在现行药品说明书中尚未充分列明的潜在不良反应信号。这些发现拓展了对顺铂毒性谱的认识,并突出了在临床环境中对罕见或重度不良事件进行早期识别与干预的重要性。

本研究的主要结果表明,肺栓塞和感染性休克等严重的循环系统和感染并发症在顺铂治疗过程中不容忽视。既往文献已将肺栓塞视为顺铂相关的重要血管事件。例如,在 1 项顺铂联合其他药物的研究中,肺栓塞发生率达 5.6%,提示多药联合可能升高该风险^[16]。本研究不仅在 FAERS 数据库中检测到强烈的肺栓塞信号,并且在排除联合用药的敏感性分析中该信号依然显著,同时在 CVAROD 的验证队列中也确认了这一信号,这为顺铂可能诱发

血栓事件提供了更坚实的真实世界证据。本研究提示的感染性休克信号与部分观察性研究一致,当患者合并骨髓抑制或其他免疫损伤时,顺铂可导致严重感染^[17-18]。对于房颤这一心律失常,本研究与既往报道也相符:有研究者发现,在顺铂用于恶性胸腔积液或复发性胸水时,超过 15% 的患者可能出现房颤^[17]。这些结果提示顺铂潜在的心血管毒性不应被视作低发事件,尤其在合并其他危险因素时更需严密监测。

有关吞咽困难和意识模糊状态,以往临床试验中并未观察到较高的发生率^[19],可能与顺铂引起的黏膜损伤、脱水、电解质紊乱或中枢毒性有关^[20]。本研究中,“意识模糊状态”的信号在 FAERS 数据库和 CVAROD 中均呈阳性,提示临床医生应警惕顺铂潜在的中枢神经系统影响。值得注意的是,本研究中,一些患者在顺铂化疗早期(30 d 内)即出现明显的吞咽困难和中枢神经症状,如未及时干预,易导致严重后果。因而,在临床实践中除常规处理恶心、呕吐外,也需警惕此类潜在的中枢与消化道症状,并采取更积极的预防及支持措施。

关于肾梗死这一少见但严重的顺铂相关不良事件,本研究与既往个案报道相符。文献显示,使用顺铂+吉西他滨方案时曾出现双侧肾梗死^[21]。其可能机制包括顺铂诱发的血管内皮损伤、凝血功能紊乱及水化不足等。需要强调的是,FAERS 数据库的信号本质上是报告频率的不成比例关联,而非确定的因果关系。由于肾梗死早期症状易与肾绞痛或其他病变混淆,在顺铂治疗过程中应对非典型肾区疼痛、腰腹部不适或肾功能波动保持高度警惕,以防漏诊漏治。

本研究还提示了骨髓功能衰竭的潜在不良事件信号,与顺铂诱发的骨髓抑制机制相符。已有研究确证顺铂可显著损害骨髓功能,但多集中于中性粒细胞减少、血小板减少或贫血^[22-23]。骨髓功能衰竭的临床结局比常规骨髓抑制更严峻,亟待探讨高危人群及诱发因素(如高龄、肝肾功能不良、既往强骨髓抑制疗法等)^[19,24]。在临床实践中,应对这类患者进行更紧密的血象和骨髓功能监测,并结合造血生长因子等预防性干预。

分层分析结果显示,不同亚组患者的顺铂不良事件存在差异,体现了真实世界人群的异质性:与年轻患者相比,高龄(≥ 65 岁)患者不仅更易发生常规肾毒性、神经毒性,也更容易出现意识模糊、

房颤等事件^[25-26],这可能与老年患者多重合并症、器官功能储备不足及药物清除能力下降等因素有关。

基于上述结果,对现有理论和实践有如下启示:首先,本研究识别的尚未在说明书中明确列出的潜在不良事件,可能拓宽对顺铂安全谱的认识,对临床医师和药物警戒部门有重要警示作用^[27]。若能早期识别肺栓塞、感染性休克、房颤、吞咽困难、意识模糊状态、肾梗死及骨髓功能衰竭等罕见但高危不良事件,可有效降低治疗相关死亡和严重后果^[16,21,28]。其次,本研究强调,对于高龄、体弱或多重慢性病患者,顺铂相关不良事件更易复杂化,临床需充分评估心肾功能、血栓及感染风险,并根据患者具体情况优化剂量与支持治疗^[25,29]。最后,鉴于顺铂常与化疗、靶向或免疫药物联用,应持续监测可能的毒性叠加,并及早制定多学科管理策略,以提升治疗依从性与患者生存获益。

虽然本研究鉴别出多种潜在安全信号,但仍存在一些局限性:首先,自发报告系统难免存在倾向性与不完整性,如不良事件漏报、报告延迟和病历细节缺失等^[20]。其次,FAERS 数据库缺少结构化的治疗方案信息,如顺铂的具体剂量、给药周期及详细的合并用药情况,这使得无法彻底排除混杂因素。尽管敏感性分析在一定程度上缓解了此问题,但仍无法完全替代对剂量效应关系的探究。第三,不同医疗系统与人群的报告习惯差异,可能影响总体信号强度的判断;同时并非所有不良事件均由顺铂直接导致,需要结合前瞻性或回顾性临床研究来进一步验证。最后,某些不良事件的样本量有限,尚不足以对特定亚组进行更深入的分析。

针对未来研究,可从以下方面开展:一是针对高风险人群(如高龄、多重合并症、肝肾功能减退者)进行前瞻性多中心研究,对肺栓塞、感染性休克、房颤、肾梗死等严重并发症进行更系统的监测和机制探讨;二是运用药物基因组学及群体药动学模型,识别顺铂毒性的易感或保护基因型,为临床提供个体化治疗策略;三是加强多药联合疗法的安全评估,尤其关注与小分子靶向剂、免疫治疗药物联用时的毒性叠加;四是构建基于真实世界的前瞻性登记队列或药物警戒大数据平台,配合患者报告结局,动态评估不良事件谱,不断完善顺铂治疗的安全管理。

总之,本研究表明顺铂治疗 NSCLC 在真实世界环境下可能存在更广泛且多样化的安全风险,尤

其肺栓塞、感染性休克、房颤、吞咽困难、意识模糊状态、肾梗死和骨髓功能衰竭等尚未在现行说明书中充分说明的现象值得关注。通过精确识别高危人群并及早干预,实施多学科联合风险管理和个体化给药策略,可在改善患者生存获益的同时,最大程度降低不良事件导致的治疗中断与死亡风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, et al. Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311.
- [3] Uprety D, West H J. Perioperative therapy for resectable non-small-cell lung cancer: Weighing options for the present and future [J]. *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(7): 403-409.
- [4] Watanabe S I, Yotsukura M, Miyoshi T, et al. Updated review of perioperative treatment for non-small-cell lung cancer in the New Era of immune checkpoint inhibitors: Past, present, and future [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2024, 54(12): 1244-1253.
- [5] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A Meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. [J]. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
- [6] Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(3): 414-419.
- [7] Rosell R, Lord R V N, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2002, 38(3): 217-227.
- [8] Rose M C, Kostyanovskaya E, Stephanie Huang R. Pharmacogenomics of cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2014, 12(5): 198-209.
- [9] Böttger F, Schaaij-Visser T B, de Reus I, et al. Proteome analysis of non-small cell lung cancer cell line secretomes and patient sputum reveals biofluid biomarker candidates for cisplatin response prediction [J]. *J Proteomics*, 2019, 196: 106-119.
- [10] Chen M J, Wu D W, Wang Y C, et al. PAK1 confers chemoresistance and poor outcome in non-small cell lung cancer via β -catenin-mediated stemness [J]. *Scientific reports*, 2016, 6: 34933.
- [11] Lu M, Hu C H, Wu F, et al. miR-320a is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma and its clinical value in non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis based on microarray data [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 193-197.
- [12] Pan J C, Joseph A, Lafarge A, et al. Cancer cell-autonomous overactivation of PARP1 compromises immunosurveillance in non-small cell lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004280.
- [13] Konoshenko M, Lansukhay Y, Krasilnikov S, et al. microRNAs as predictors of lung-cancer resistance and sensitivity to cisplatin [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7594.
- [14] Nam A, Mohanty A, Bhattacharya S, et al. Dynamic phenotypic switching and group behavior help non-small cell lung cancer cells evade chemotherapy [J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 8.
- [15] Ren J K, Zhao S W, Lai J Y. Role and mechanism of COL3A1 in regulating the growth, metastasis, and drug sensitivity in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2328382.
- [16] Hirsch F R, Govindan R, Zvirbulis Z, et al. Efficacy and safety results from a phase II, placebo-controlled study of onartuzumab plus first-line platinum-doublet chemotherapy for advanced squamous cell non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(1): 43-49.
- [17] Tomkowski W Z, Wiśniewska J, Szturmowicz M, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade [J]. *Support Care Cancer*, 2004, 12(1): 53-57.
- [18] Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(5): 702-709.
- [19] Alt N J, Muster J, Ziegler D A, et al. Outcomes of multimodal treatment in elderly patients with localized non-small lung cancer from a radiation oncology point of view: Special focus on low-dose cisplatin [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(2): 327.
- [20] Chan S H Y, Khatib Y, Webley S, et al. Identification of cardiotoxicity related to non-small cell lung cancer (NSCLC) treatments: A systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1137983.

- [21] Cavdar C, Toprak O, Oztop I, et al. Bilateral renal infarction in a patient with lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine [J]. Ren Fail, 2007, 29(7): 923-925.
- [22] Splinter T, Kok T, Kho S, et al. A multicenter phase II trial of cisplatin and oral etoposide (VP-16) in inoperable non-small-cell lung cancer [J]. Semin Oncol, 1986, 13(3 Suppl 3): 97-103.
- [23] Vallejo C, Romero A, Perez J, et al. Ifosfamide and vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung carcinoma [J]. Am J Clin Oncol, 1996, 19(6): 584-588.
- [24] Pless M, Stupp R, Ris H B, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial [J]. Lancet, 2015, 386(9998): 1049-1056.
- [25] Zazuli Z, Kos R, Veltman J D, et al. Comparison of myelotoxicity and nephrotoxicity between daily low-dose cisplatin with concurrent radiation and cyclic high-dose cisplatin in non-small cell lung cancer patients [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 975.
- [26] Wang H Q, Ren Y G, Qian Z Z, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatin as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2012, 3(1): 72-78.
- [27] Schelman W R, Mohammed T A, Traynor A M, et al. A phase I study of AT-101 with cisplatin and etoposide in patients with advanced solid tumors with an expanded cohort in extensive-stage small cell lung cancer [J]. Invest New Drugs, 2014, 32(2): 295-302.
- [28] Endo C, Takagawa R, Chiba T, et al. A case of consciousness disorder induced by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in a patient with esophageal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(12): 2130-2132.
- [29] Wehler T, Thomas M, Schumann C, et al. A randomized, phase 2 evaluation of the CHK1 inhibitor, LY2603618, administered in combination with pemetrexed and cisplatin in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2017, 108: 212-216.

[责任编辑 齐静雯]