

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250725.1725.011\(2025-07-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250725.1725.011(2025-07-28))

基于 FAERS 的卡帕塞替尼不良事件信号挖掘与分析

胡文静¹, 孙 良^{2△}

(温州医科大学附属第一医院:1. 麻醉科;2. 消化内科, 浙江温州 325000)

[摘要] **目的** 通过美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)挖掘卡帕塞替尼不良事件(ADE)的风险信号,为该药临床安全使用提供参考依据。**方法** 检索 FAERS 中 2023 年第四季度至 2024 年第四季度卡帕塞替尼 ADE 报告,经过删除重复数据和 MedDRA v26.1 标准化后,采用歧化分析[报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)、多项式伽马泊松分布缩减(MGPS)]对信号进行挖掘。**结果** 共收集卡帕塞替尼 ADE 报告 731 份,ADE 发生 1 794 例次,共累及 12 个系统器官类别,涉及的首选术语共 492 个,其中 49 个阳性信号;报告频数前 30 的信号中有 21 个阳性信号,包括皮疹、腹泻、高血糖症等,说明书上未列出的潜在 ADE 包括糖尿病酮症酸中毒、尿路感染、胸腔积液和房颤,女性患者符合阳性信号标准的潜在 ADE 还包括高钾血症和血胆红素升高。82.35%(42/51)的卡帕塞替尼 ADE 发生在开始用药后的第 1 个月内。**结论** 卡帕塞替尼有新的 ADE 信号,临床使用前应做好风险评估。

[关键词] 卡帕塞替尼;食品药品监督管理局不良事件报告系统;药物警戒;不良事件;信号挖掘

[中图分类号] R95 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2132-06

Mining and analysis of capasetinib adverse events signals

based on FAERS database

HU Wenjing¹, SUN Liang^{2△}

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To mine the risk signals of capasetinib related adverse events(ADE) by the Adverse Event Reporting System of the U. S. Food and Drug Administration(FAERS) to provide reference for the safe use of this drug in clinic. **Methods** The ADE reports of capasetinib were retrieved in FAERS from the fourth quarter of 2023 to the fourth quarter of 2024. After deleting the duplicate data and standardization with MedDRA v26.1, the signals were mined by using disproportionation analysis (ROR, PRR, EBGM, BCPNN). **Results** A total of 731 ADE reports of capasetinib were collected. There were 1 794 case times of ADE. A total of 12 categories of system organs were involved. A total of 492 preferred terms were involved, among which 49 were positive signals. Among the top 30 signals reported by frequency, 21 were positive signals, including rashes, diarrhea, hyperglycemia, etc. The potential ADE not listed in the instruction manual included diabetic ketoacidosis, urinary tract infection, pleural effusion and atrial fibrillation. Potential ADE in female patients meeting the positive signal criteria also included hyperkalemia and elevated blood bilirubin. 82.35% (42/51) of capasetinib ADE cases occurred within the first month after the initiation of medication. **Conclusion** Capasetinib has the new ADE signals. The risk evaluation should be done well before clinical use.

[Key words] capasetinib; adverse event reporting system of FDA; pharmacovigilance; adverse events; signal digging

乳腺癌是全球女性癌症发病及死亡的首要原因,其疾病负担体现在高发病率、致残率和病死率等多个层面^[1]。根据美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库统计,2023 年美国新发浸润性乳腺癌病例约 297 790 例,占有所有癌症新发病例的 15.2%;

同期乳腺癌相关死亡达 43 170 例,占癌症总死亡数的 7.1%^[2]。从分子分型来看,激素受体阳性(hormone receptor-positive,HR⁺)/人表皮生长因子受体 2 阴性(human epidermal growth factor receptor 2-negative,HER2⁻)亚型最为常见,占乳腺癌病例的

△ 通信作者, E-mail: sunliang@wzhospital.cn.

65.0%~70.0%，且其发病率与年龄呈正相关^[2]。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路通过磷酸化级联反应, 调控细胞生长与增殖、介导细胞信号转导, 在肿瘤细胞存活和凋亡中起重要作用^[3-7], 其中 Akt 位于该通路的核心位置。卡帕塞替尼是一种对 Akt 的 3 种亚型都有效的选择性抑制剂, 于 2023 年 11 月 16 日由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准上市。卡帕塞替尼用于治疗由 PI3K/Akt/mTOR 通路失调驱动的癌症, 包括 HR⁺ 乳腺癌、前列腺癌和其他实体肿瘤^[8-10]。《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 (2024)》推荐将其作为晚期乳腺癌患者内分泌治疗联合细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂治疗失败的选择^[11]。2025 年 4 月, 国家药品监督管理局官网公示, 卡帕塞替尼在国内获批上市, 其作为全球首款获批的 Akt 抑制剂, 与氟维司群联用可改善 HR⁺/HER2⁻ 晚期或转移性乳腺癌患者的中位无进展生存期和总生存期, 一项 III 期随机双盲试验表明, 接受卡帕塞替尼和氟维司群联合治疗的 HR⁺/HER2⁻/Akt⁺ 乳腺癌患者的无病生存期明显延长, 且疾病进展或死亡风险较单独使用氟维司群治疗降低 50%^[12]。尽管 III 期临床试验 (NCT04305496) 已证实其安全性, 但受限于样本量及随访周期, 罕见或迟发性的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 可能未被充分识别。

上市后药物警戒体系是保障药品全生命周期安全性的核心环节, 其核心价值在于识别和验证真实世界中新的药物风险信号。美国 FDA 的不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 是全球最大的自发报告平台, 公开提供与 ADE 和用药错误等相关的多种信息, 为药物安全性监测和研究提供了宝贵的资源^[13]。FAERS 数据的分析进一步强调了其在检测罕见和未被识别的 ADE 方面的价值。如 CHEN 等^[14] 研究报道, 记忆丧失是阿托伐他汀的 ADE, 其机制研究揭示该药物可能通过干扰线粒体功能影响海马体神经元活性。NOWROOZZADEH 等^[15] 发现玻璃体腔注射 8 mg 剂量阿柏西普较常规 2 mg 剂量明显增加视网膜血管炎发生风险。GUO 等^[16] 报道在所有胰高糖素样肽-1 受体激动剂中观察到动脉炎风险信号, 其中艾塞那肽和利拉鲁肽的强关联性尤为突出。这些研究共同强调 FAERS 在揭示 ADE 的关键作用, 同时也印证了强化真实世界证据与临床试验数据互补的必要性。因此, 本研究利用 FAERS 数据库, 对卡帕塞替尼上市后 ADE 数据进行挖掘与分析, 为临床合理用药提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究使用的数据来自可公开访问的 FAERS, 这是一个自发报告系统, 报告主要由消费者、医生和药剂师提交。提取 FAERS 中 2023 年第 4 季度至 2024 年第 4 季度的卡帕塞替尼的 ADE 报告, 为提高准确度, 使用卡帕塞替尼作为主要怀疑药物进行检索, 利用卡帕塞替尼的通用名 “capivasertib”、商品名 “TRUQAP” 和其他名称 “AZD5363” 进行数据筛选。

1.2 方法

根据 FDA 的指导原则对 ADE 报告进行筛选清洗, 从患者人口统计和管理信息 (DEMO) 表格提取报告唯一编号 (PRIMARYID)、案件编号 (CASEID) 和收到案件日期 (FDA-DT) 字段, 当多个报告具有相同的 CASEID 时, 只保留 FDA-DT 最新的记录, 如果两个或多个报告的 CASEID 和 FDA-DT 完全相同, 那么优先保留最高 PRIMARYID 值的记录。去重操作完成后, 基于每个季度数据包中的删除报告列表的 CASEID 字段排除相关报告, 提取 DRUG 表中 “ROLE-COD” 列为 “主要怀疑药物” 的所有报告。应用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary For Drug Regulatory Activities, MedDRA) 第 27 版中的系统器官类别和首选术语, 对获得的 ADE 数据进行分类整理^[17], 研究设计流程见图 1。

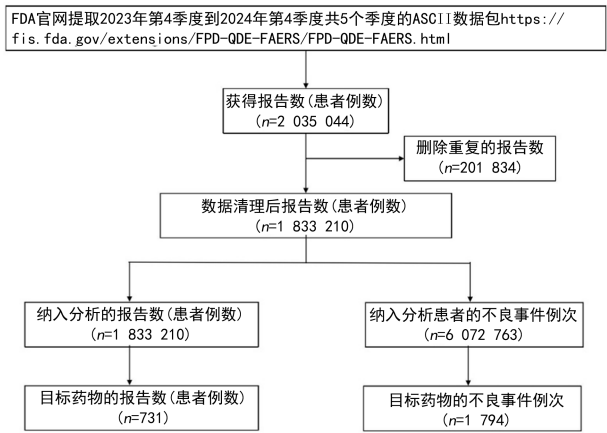


图 1 数据筛选流程图

1.3 统计学处理

采用 R4.2.2 软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分比表示。采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法^[18]、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法^[19]、贝叶斯可信区间递进神经网络 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法^[20]、多项式伽马泊松分布缩减 (muti-item Gamma poisson shrinker, MGPS)^[21] 法评估卡帕塞替尼与 ADE 之间的潜在关联。相关风险信号的确定需同时满足上述 4 种算法, 4 种信号检测算法均显示差异有统计学意义即为阳性信号。可疑信号被定义为未在药品说明书中列出的 ADE。ADE 的发生 (如 DEMO 文件中报告的) 和卡帕塞替尼治疗开始 (如 THER 文件中记录的) 之间的时间间

隔定义了卡帕塞替尼 ADE 的发生时间,剔除输入错误或日期不准确的报告,使用中位数、四分位数间距和韦伯分布检验计算分析 ADE 发生时间。韦伯分布用于模拟 ADE 发生率随时间的变化。韦伯分布由尺度参数(α)和形状参数(β)表征。当 $\beta < 1$,其 95%CI < 1 时,认为 ADE 发生率随着时间的推移而下降(早期失败型曲线);当 β 等于或接近 1,其 95%CI 包含 1 时,ADE 发生率随着时间的推移而不断发生(随机失败型曲线);当 $\beta > 1$ 时,且其 95%CI 不包括 1 时,ADE 发生率随着时间的推移而增加(磨损型故障曲线)^[22]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卡帕塞替尼 ADE 报告基本信息

共收集卡帕塞替尼 ADE 报告 731 份,ADE 发生 1 794 例次。731 份报告中男 12 例,女 423 例,未知 296 例;年龄 < 18 岁 5 例,18~ < 65 岁 57 例,65~ < 85 岁 83 例, ≥ 85 岁 4 例,未知 582 例;报告者:消费者 190 例,卫生专业人员 83 例,医生 206 例,药剂师

96 例,未知 156 例;报告国家:美国 676 例,日本 32 例,加拿大 15 例,其他 8 例;2023 年报告 2 例,2024 年 729 例。

2.2 ADE 在系统器官类别水平的分布

卡帕塞替尼 ADE 报告共涉及 25 个系统器官类别(即按身体系统划分的 ADE 大类)。按照首选术语阳性信号的报告频数排名前 5 的系统器官类别分别为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、各类检查、代谢及营养类疾病。排除阳性信号数为 0 的系统器官类别,卡帕塞替尼 ADE 共累及 12 个系统器官类别。

2.3 ADE 在首选术语水平上的分布

卡帕塞替尼 ADE 涉及的首选术语共 492 个,其中 49 个阳性信号。报告频数前 30 的信号中有 21 个阳性信号,包括皮疹、腹泻、高血糖症等,与药物说明书和临床试验中报告的 ADE 一致。此外,本研究还发现了说明书上未列出的潜在 ADE,如糖尿病酮症酸中毒、尿路感染、胸腔积液和房颤,见表 1。

表 1 卡帕塞替尼 ADE 报告频数前 30 的首选术语及信号检测结果

首选术语	<i>n</i>	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)
皮疹 ^a	133	11.29(9.46~13.47)	10.52(1 150.86)	10.49(9.05)	3.39(3.13)
腹泻 ^a	122	6.54(5.44~7.86)	6.16(532.50)	6.15(5.27)	2.62(2.35)
高血糖症 ^a	58	78.46(60.23~102.21)	75.96(4 197.91)	74.31(59.56)	6.22(5.83)
恶心 ^a	39	1.99(1.45~2.74)	1.97(18.88)	1.97(1.51)	0.98(0.52)
血葡萄糖升高 ^a	38	10.91(7.91~15.05)	10.70(333.79)	10.67(8.15)	3.42(2.95)
呕吐 ^a	31	2.56(1.80~3.66)	2.54(29.01)	2.53(1.88)	1.34(0.83)
疲劳	29	1.22(0.85~1.77)	1.22(1.16)	1.22(0.90)	0.29(−0.24)
疾病进展 ^a	28	7.37(5.07~10.71)	7.27(151.45)	7.26(5.31)	2.86(2.32)
糖尿病酮症酸中毒 ^a	24	44.51(29.67~66.75)	43.92(994.14)	43.37(30.9)	5.44(4.85)
尿路感染 ^a	23	4.25(2.82~6.41)	4.21(56.34)	4.20(2.98)	2.07(1.48)
疼痛	21	1.37(0.89~2.11)	1.37(2.09)	1.37(0.95)	0.45(−0.17)
虚弱 ^a	19	1.84(1.17~2.90)	1.83(7.25)	1.83(1.26)	0.88(0.23)
食欲减退 ^a	18	2.53(1.59~4.03)	2.52(16.54)	2.52(1.71)	1.33(0.67)
脱水 ^a	18	6.15(3.86~9.79)	6.10(76.70)	6.09(4.13)	2.61(1.94)
发热 ^a	17	1.71(1.06~2.76)	1.71(5.01)	1.71(1.14)	0.77(0.09)
头痛	16	1.01(0.62~1.65)	1.01(0)	1.01(0.67)	0.02(−0.69)
恶性肿瘤进展 ^a	16	5.59(3.42~9.15)	5.55(59.66)	5.54(3.67)	2.47(1.77)
急性肾损伤 ^a	14	3.00(1.77~5.07)	2.98(18.45)	2.98(1.92)	1.57(0.83)
跌倒	14	1.60(0.94~2.70)	1.59(3.09)	1.59(1.02)	0.67(−0.08)
头晕	13	1.08(0.63~1.87)	1.08(0.08)	1.08(0.68)	0.11(−0.66)
血肌酐升高 ^a	12	7.69(4.36~13.57)	7.64(69.21)	7.63(4.74)	2.93(2.13)
红斑 ^a	12	2.41(1.37~4.26)	2.41(9.87)	2.40(1.49)	1.27(0.46)
难受	12	1.13(0.64~2.00)	1.13(0.18)	1.13(0.70)	0.18(−0.63)
瘙痒	12	0.88(0.50~1.56)	0.89(0.18)	0.89(0.55)	−0.18(−0.98)
恶性肿瘤 ^a	10	4.88(2.62~9.10)	4.86(30.67)	4.86(2.89)	2.28(1.41)

续表 1 卡帕塞替尼 ADE 报告频数前 30 的首选术语及信号检测结果

首选术语	<i>n</i>	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)
腹痛	10	1.61(0.87~3.00)	1.61(2.31)	1.61(0.96)	0.68(−0.19)
低血压 ^a	10	2.10(1.13~3.91)	2.09(5.73)	2.09(1.24)	1.07(0.19)
患病	9	1.20(0.62~2.31)	1.20(0.29)	1.20(0.69)	0.26(−0.66)
胸腔积液 ^a	9	6.11(3.17~11.77)	6.09(38.21)	6.08(3.51)	2.60(1.69)
房颤 ^a	9	3.73(1.94~7.19)	3.72(17.89)	3.72(2.15)	1.89(0.98)

^a:阳性信号。

2.4 亚组分析

由于年龄数据缺失的比例很高,且年龄分层亚组及男性亚组的样本量有限,因此仅对女性亚组进行分析。按首选术语水平排序,报告频次前 50 的 ADE 中,除了上述已经提到的标签上未列出的潜在 ADE,女性患者符合阳性信号标准的潜在 ADE 还包括高钾血症和血胆红素升高。

2.5 不良事件发生时间及韦伯分布分析

在排除不准确、缺失或未知发病时间的报告后,明确 ADE 发生时间的报告有 51 份,其中 42 例(82.35%)发生在开始用药后的第 1 个月内。韦伯分布分析表明,尺度参数 α 为 20.26,形状参数 β 为 0.83,提示卡帕塞替尼 ADE 发生率随时间推移逐渐下降,呈现出早期失败型曲线的特征。

3 讨 论

卡帕塞替尼作为一种新型 Akt 抑制剂,早期临床研究多聚焦于疗效验证及机制探索,但真实世界安全性评估尚不充分。本研究依托 FAERS,对 2023 年第四季度至 2024 年第四季度数据进行挖掘,系统分析了卡帕塞替尼 ADE,旨在揭示其潜在风险特征。本研究结果验证了与药品说明书及卡帕塞替尼Ⅲ期临床试验(CAPiello-291,NCT04305496)数据相一致的已知药物不良反应,该临床试验针对 288 例携带 PIK3CA/Akt1/磷酸酯酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)基因变异的乳腺癌患者(试验组 155 例接受卡帕塞替尼联合氟维司群治疗,对照组 133 例使用安慰剂联合氟维司群),观察到发生的 ADE 包括皮肤反应、腹泻、高血糖、呕吐、急性肾损伤、恶心及疲劳^[10]。这一研究验证了基于 FAERS 的药物警戒在检测卡帕塞替尼临床相关安全信号方面的可靠性。此外,本研究在验证药品标签所描述风险的同时,亦揭示了当前药品说明书中尚未明确警示的潜在不良事件。这些观察结果强调了药物警戒的重要性,特别是在早期治疗阶段。随着卡帕塞替尼在临床实践中的应用日益广泛,本研究结果为其在真实世界中的安全性评估提供了重要参考依据。

卡帕塞替尼 ADE 主要累及的系统器官类别为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病,这与药品的说明书一致。高血糖是卡帕塞替尼的常见的不良反应,因为 PI3K/Akt 通路对糖代谢有

重要的调控作用,相关抑制剂可能影响患者血糖水平^[23]。糖尿病酮症酸中毒是糖尿病患者最常见的急性并发症,是由于胰岛素不足和升糖激素不适当升高引起的糖、脂肪和蛋白质代谢严重紊乱的综合征,RODRIGUEZ 等^[24]报道了 1 例无糖尿病病史且入院时糖化血红蛋白正常的患者在接受卡帕塞替尼治疗后发生了糖尿病酮症酸中毒。卡帕塞替尼诱导的高血糖可在易感个体中发展为酮症酸中毒,特别是那些有急性疾病或肾脏损害等易感因素的个体。这可能与 Akt 阻断后影响胰岛素分泌和外周葡萄糖摄取,造成“双重打击”,加剧生酮^[25]。因此,临床医生必须对接受卡帕塞替尼治疗的患者,除了要监测血糖,还要警惕糖尿病酮症酸中毒的症状。目前还没有明确的指南可用于管理卡帕塞替尼引起的高血糖。在开始治疗之前,建议在家中开始监测血糖,并进行饮食调整。在一些临床试验中,二甲双胍被推荐为卡帕塞替尼诱导的高血糖的一线治疗^[26]。如果使用二甲双胍血糖控制欠佳,可考虑钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2,SGLT2)抑制剂、磺脲类或胰岛素^[26]。根据高血糖症的严重程度,可能需要降低卡帕塞替尼的剂量或停用卡帕塞替尼。

尿路感染、胸腔积液和房颤作为总体人群和女性亚组的新发现的 ADE,可能源于卡帕塞替尼对 Akt 依赖通路的调控作用。尿路感染可能由于卡帕塞替尼诱导的 Akt 通路抑制免疫抑制引起,Akt 通路抑制会引起血糖升高,使尿路感染风险增高。胸腔积液可能涉及 Akt 通路抑制后提高了血管通透性,研究发现 PI3K/Akt 可通过抑制核因子- κ B 活化,下调内皮细胞中血管内皮生长因子介导的细胞间黏附分子-1 及血管细胞黏附分子-1 的表达,降低血管通透性^[27]。越来越多的研究证实,PI3K 在细胞存活、增殖、肥大和心律失常方面起关键作用^[28]。PI3K/Akt 通路是应激条件下心脏保护的关键调节因子^[29]。阻断 PI3K/Akt 下游通路,会增加 Na⁺内流强度,延长动作电位的持续时间,从而增加房颤的易感性^[29]。

在女性亚组中观察到了性别特异性 ADE,包括高钾血症和血胆红素升高。PI3K/Akt 通路与急性肝损伤密切相关^[30-31],研究证实,一氧化碳预处理通过激活 PI3K/Akt 通路,明显降低肿瘤坏死因子- α 、IL-6 等促炎因子,同时上调 IL-10 等抗炎因子,通过组织病理

学及血清学检测均显示肝细胞损伤减轻。卡帕塞替尼可能通过抑制该通路导致促炎因子水平升高,进而引发药物性肝损伤,表现为转氨酶及胆红素升高^[32]。

综上所述,卡帕塞替尼有新的 ADE 信号,临床使用前应做好风险评估。本研究也存在一些局限:(1) FAERS 作为 FDA 的自愿报告系统,其数据的完整性受到报告者对 ADE 认知程度和上报意愿的影响,容易出现漏报、误报偏差,未经验证或不完整的记录可能会高估或模糊真实的安全信号;(2)卡帕塞替尼上市时间较短,分析的数据集有限,需要更大的样本量来验证;(3)较大比例的报告来自美国,数据是否适用于其他人群尚不确定。

参考文献

[1] 苏小涵,曾姣,李雪,等. 基于美国 FAERS 数据库的乳腺癌患者使用阿贝西利不良事件分析[J]. 中国药物警戒,2024,21(5):580-586.

[2] HUPPERT L A,GUMUSAY O,IDOSSA D,et al. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer[J]. CA Cancer J Clin,2023,73(5):480-515.

[3] HUANG J,CHEN L,WU J,et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the treatment of human diseases: current status, trends, and solutions [J]. J Med Chem, 2022,65(24):16033-16061.

[4] ZHANG H P,JIANG R Y,ZHU J Y,et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: an important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer,2024,31(4):539-551.

[5] BROWNE IM,ANDRÉ F,CHANDARLAPATY S,et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer[J]. Lancet Oncol,2024,25(4):e139-151.

[6] WYLAŹ M,KACZMARSKA A,PAJOR D,et al. Exploring the role of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in hormone-related cancers;a focus on breast and prostate cancer[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115676.

[7] IBANEZ K R,HUANG T T,LEE J M. Combination therapy approach to overcome the resistance to PI3K pathway inhibitors in gynecological cancers[J]. Cells,2024,13(12):1064.

[8] NIERENGARTEN M B. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer[J].

Cancer,2024,130(6):835-836.

[9] LUBOFF A J,DEREMER D L. Capivasertib;a novel Akt inhibitor approved for hormone-receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer [J]. Ann Pharmacother,2024,58(12):1229-1237.

[10] TURNER N,OLIVEIRA M,HOWELL S J,et al. Abstract GS3-04: GS3-04 capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial [J]. Cancer Res, 2023, 83 (Suppl. 5):4.

[11] 刘真,袁洋,江泽飞. 2024 CSCO 指南晚期乳腺癌更新要点解读[J]. 中国肿瘤临床,2024,51(23):1223-1226.

[12] TURNER N C,OLIVEIRA M,HOWELL S J,et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2023,388(22):2058-2070.

[13] MARWITZ K K,NOURELDIN M. A descriptive analysis of concomitant opioid and benzodiazepine medication use and associated adverse drug events in United States adults between 2009 and 2018[J]. Explor Res Clin Soc Pharm, 2022,5:100130.

[14] CHEN K,CHEN Y,HUANG H. Exploring the relationship between atorvastatin and memory loss;a comprehensive analysis integrating real-world pharmacovigilance and mendelian randomization[J]. Drugs R D, 2024, 24 (2): 317-329.

[15] NOWROOZZADEH M H,HAJIPOURKHORASANI M. Increased risk of retinal vasculitis may be associated with aflibercept 8 mg: a pharmacovigilance analysis of the FAERS database[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2025, 33 (6):1056-1058.

[16] GUO H,GUO Q,LI Z,et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and acute pancreatitis: case series and real-world pharmacovigilance analysis[J]. Front Pharmacol,2024,15:1461398.

[17] YANG Y,LIU J,WEI W. A real-world pharmacovigilance study of efgartigimod alfa in the FDA adverse event reporting system database [J]. Front Pharmacol,2025,16:1510992.

[18] GOSHO M,ISHII R,OHIGASHI T,et al. Multivariate generalized mixed-effects models

for screening multiple adverse drug reactions in spontaneous reporting systems[J]. *Front Pharmacol*,2024,15:1312803.

[19] HU Y,ZHANG L,GONG Q,et al. Signal mining and analysis of ripretinib adverse events;a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*,2025,16:1481114.

[20] XIA L,LI K,LI Y,et al. Comparison of statistical signal detection methods in adverse events following immunization: China, 2011 — 2015[J]. *China CDC Wkly*,2024,6(16):350-356.

[21] ANG P S,CHEN Z,CHAN C L,et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore;a comparison of three different disproportionality measures[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2016,15(5):583-590.

[22] CHEN H,LIU S,GAO S,et al. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Sci Rep*,2025,15(1):18063.

[23] ANDRIKOPOULOU A,CHATZINIKOLAOU S,PANOURGIAS E,et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer[J]. *Breast*,2022,63:157-167.

[24] RODRIGUEZ Y E,BATRA R,PATEL K,et al. Capivasertib-induced diabetic ketoacidosis in a patient with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER⁺/HER2⁻) metastatic breast cancer and no prior history of diabetes mellitus:a case report[J]. *Cureus*,2024,16(7):e63710.

[25] HOXHAJ G,MANNING B D. The PI3K/Akt network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*,2020,20(2):74-88.

[26] LIU D,WEINTRAUB MA,GARCIA C,et al. Characterization,management,and risk factors of hyperglycemia during PI3K or AKT inhibitor treatment[J]. *Cancer Med*,2022,11(8):1796-1804.

[27] KONG D H,KIM Y K,KIM M R,et al. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(4):1057.

[28] EZEANI M,PRABHU S. Pathophysiology and therapeutic relevance of PI3K(p110 α) protein in atrial fibrillation;a non-interventional molecular therapy strategy[J]. *Pharmacol Res*,2021,165:105415.

[29] 刘梦蝶,陈延军. 伊布替尼介导心房颤动机制的研究进展[J]. *中国心血管杂志*,2023,28(5):475-479.

[30] YU Y,ZHOU S,WANG Y,et al. Leonurine alleviates acetaminophen-induced acute liver injury by regulating the PI3K/AKT signaling pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*,2023,120:110375.

[31] LI J,LI Y,LIN S,et al. Collagen peptides from *Acaudina molpadioides* prevent CCl₄-induced liver injury via Keap1/Nrf2-ARE,PI3K/AKT,and MAPKs pathways[J]. *J Food Sci*,2022,87(5):2185-2196.

[32] 陈勇,付贞,范林,等. PI3K/Akt 信号通路在肝脏缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *中国临床医学*,2018,25(1):103-107.

(收稿日期:2025-02-26 修回日期:2025-06-20)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 2131 页)

[21] 王冰,孙媛媛,马郁芳,等. 基于培养组学的健康人口腔细菌分离鉴定初探[J]. *中国微生态学杂志*,2022,34(2):175-178.

[22] VOGELMEIER C F,CRINER G J,MARTINEZ F J,et al. Global strategy for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2017,195(5):557-582.

[23] 方圆,许欣婷,张瑶,等. 外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9 可预测慢性心力衰竭发生肺部感染[J]. *内科急危重症杂志*,2021,27(6):457-461.

[24] RUTZ S,EIDENSCHENK C,OUYANG W. IL-22,not simply a Th17 cytokine[J]. *Immunol Rev*,2013,252(1):116-132.

(收稿日期:2025-02-27 修回日期:2025-05-23)

(编辑:管佩钰)