

基于 FAERS 的维莫德吉不良反应信号挖掘与数据分析

曹楠 葛徐婷 陈庆 杨灵艳 黄红琴 张亚安*

东南大学成贤学院制药与化学工程学院 江苏南京 210088

摘要：目的 挖掘和评价基底细胞癌治疗药维莫德吉上市后的安全信号，为临床安全用药提供参考。方法 基于 FAERS 对维莫德吉 2012 年 1 月至 2023 年 12 月期间的不良事件（ADE）数据，通过比例失衡法中的报告比值比（ROR）法与比例报告比值比（PRR）法对数据进行挖掘分析，利用国际医学用语词典对 ADE 进行系统归类和安全评估。结果 在限定的检索时间段内，共提取到以维莫德吉为首要怀疑药物的不良反应报告 6250 份，其中严重 ADE 占 52.06%。挖掘出阳性风险信号 44 个，共涉及 14 个系统器官，其中各类神经系统疾病产生的风险信号最多。结论 在维莫德吉的临床使用中，加强对各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病方面的关注，重视说明书中未提及的萎缩性舌炎和吞咽困难的 ADE。

关键词：维莫德吉；不良反应；基底细胞癌；FAERS

基底细胞癌（basal cell carcinoma, BCC）是一种常见皮肤恶性肿瘤，对于经常暴露在阳光下或是紫外线照射的皮肤病发的几率最大。主要起源于表皮细胞及其附属器，约占非黑色素瘤性皮肤肿瘤的 80%^[1]。该疾病的恶性潜能相对较低，常见于头面部区域。其可导致局部皮肤及周围组织的损害，进而可能引起面部外观的严重破坏。随着病情进展至晚期，该病有可能侵犯神经及骨骼系统，从而对患者的身心健康及生活质量产生负面影响，是不容小觑的问题。

维莫德吉（Erivedge）作为国外上市而国内未上的抗肿瘤新药。于 2012 年 1 月 30 日获 FDA 批准上市，是第一个上市的 Hedgehog 信号通路抑制剂。近年来 Hedgehog 信号通路已经成为治疗肿瘤的热门靶点，通过靶向抑制 Hh 信号通路，阻断 Hh 配体与其细胞表面受体 PTCH 或 SMO 的活性从而抑制 Hh 通路。具体策略包含利用 SMO 受体抑制剂；使用 Hedgehog 信号分子抑制剂抑制 SMO 上游通路；使用 GLI 转录抑制剂抑制 SMO 下游通路。其中，直接抑制 SMO 功能是最常用的策略^[2]。SMO 受体是 Hedgehog 信号通路中的关键信号传导因子，属于 F 类 G 蛋白偶联受体。该受体负责维持胚胎的正常发育，此蛋白的异常与癌症肿瘤相关。在实体肿瘤中发现，SMO 基因组变异以突变可引起 SMO 及下游通路异常激活，进而优化肿瘤微环境、促进血管生成和肿瘤迁移，发挥促癌作用^[1]。鉴于此，SMO 抑制剂维莫德吉已获得批准治疗 BCC，应用于临床。且 2013 年 7 月 16 日，欧盟委员会（EC）授予维莫德吉有条件批准，准许其用

于治疗转移性基底细胞癌、不能手术或放疗的基底细胞癌及手术后复发的基底细胞癌。此次批准，使其成为欧盟首个用于治疗此类严重威胁生命的皮肤癌的药物。通过批准此类具有积极效益或风险评估的产品，以满足未获满足的医疗需求，将为公共卫生领域带来重大利益^[3]。因此，针对 FAERS 数据库所收录的维莫德吉数据报告，本研究进行了深入的挖掘与分析，旨在识别药物上市后所出现的药品不良事件（Adverse Drug Event, ADE）信号，为临床安全用药决策提供科学依据^[4]。

1 资料与方法

1.1 资料来源

OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 是为药物警戒领域数据提取、挖掘与分析的工具。在本项研究中，通过采纳 OpenVigil 2.1 数据平台，基于 FAERS 数据库进行深入查询，以维莫德吉的通用名和商品名为检索词进行检索，具体检索词为“Vismodegib”和“Erivedge”^[5]，依据维莫德吉上市时间，选取 2012 年 1 月 30 日至 2023 年 12 月 31 日数据库接收的维莫德吉所有报告统计信息，并使用 OpenVigil 2.1 导出该药上市后至 2023 年 12 月 31 日的个体报告。再使用 MedDRA v24.1 依照《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）^[6] 的首选术语（Preferred Term, PT）对所得数据编码，并进行系统器官分类（System Organ Class, SOC）。为减少“适应证偏倚”（即将处方药物的适应证报告为 ADR）的影响，

本研究将与维莫德吉适应证相关的 PT 从分析中删除，以避免 PT 的重复纳入^[7]。

1.2 研究方法

在国际药物安全监控领域，比例失衡测量法被广泛作为 ADE 信号的定量评估工具。为降低单一信号检测手段可能引起的结果偏误，本项研究采纳报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）和比例报告比（proportional reporting ratios, PRR）两种风险信号检测方法对维莫德吉相关 ADE 进行数据的深入分析和处理^[4]。ROR 法是暴露于某一药物的 ADE 比值与未暴露该药的情况下出现的 ADE 比值之比^[8]。PRR 则是将暴露于目标药物的目标事件与所有事件之比，与未暴露于该药的目标事件与所有事件之比相除，以评估风险^[9]。此外，还通过信息成分法（information component, IC）来完善数据处理。IC 是用于量化两个变量在特定状态组合下的相依性，在药品不良事件信号检测中，IC 值反映了可疑药物与可疑不良事件同时出现的相依程度^[8]。比例失衡表见表 1。

1.3 信号检测标准

若 ROR 法不良事件（Adverse Event, AE）报告数（a）≥ 3，同时 ROR 值 95% 置信区间（Confidence Interval, CI）下限 > 1 视为阳性信号；PRR 法 AE 报告数（a）≥ 3，PRR ≥ 2，且 $\chi^2 \geq 4$ 表示阳性信号^[10]。在两种方法中，至少有一种符合检测标准，则提示有一个阳性信号。此外，若 ROR 和 IC 值越大，也代表着药物与 ADE 的关联性越强，但是如果 ADE 报告数较少，假阳性信号出现的概率增大，信号准确性会降低。PRR 法和 ROR 法计算公式见表 2。

表 1 比例失衡测量法四格表

项目	目标不良事件	其他不良事件	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 比例失衡测量法计算公式

分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3, 95\%CI > 1$
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$

2 结果

2.1 基本情况

本研究共检索到涉及维莫德吉作为怀疑药物的 ADE 报告 6250 份。自 2017 年起，维莫德吉相关 ADE 报告的上报数量急剧上升，而 2020 至 2023 年期间呈现出稳定趋势。在全部的 ADE 报告中，男性老年患者占据主导地位，年龄 > 60 岁的患者占已知情况的 97.73%。ADE 报告主要源自美国，其比例占全部报告的 89.81%。严重 ADE 事件，包括导致死亡、出生缺陷、残疾、失能、危及生命及住院或住院时间延长的情况，占据了报告总数的 52.06%。ADE 报告的基本情况见表 3。

表 3 维莫德吉不良事件报告的基本情况

变量	报告例数 (n=6250)	构成比 (%)
年龄 (岁)		
≤ 60	529	8.46
60 < 且 ≤ 80	993	15.89
> 80	697	11.15
不详	4031	64.5
ADE 结局		
导致住院或住院时间延长	649	25.17
死亡	643	24.94
失能	8	0.31
残疾	39	1.51
出生缺陷	3	1.16
其他	1236	47.94
报告国家		
美国	5613	89.81
法国	87	1.39
德国	62	0.99
加拿大	59	0.94
其他	429	6.86

2.2 信号挖掘结果

在对维莫德吉相关的 ADE 进行风险信号监测过程中，本研究依据既定的风险信号检测标准，挖掘出阳性风险信号 44 个。采用 MedDRA 的 SOC 分类对这 44 个阳性风险信号进行系统的归纳和统计分析。通过计算 ROR 及 IC 对各个 SOC 分类中的风险信号强度进行排序。

分析结果显示，本研究识别出的 ADE 风险信号涵盖了 14 个 SOC 分类^[4]（分类见表 4）。其中，各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的阳性信号最为常见，分别占比 24.29% 和 23.63%。皮肤及皮下组织类疾病的阳性信号数量次之，占比达到 17.79%。在全身性疾病及给药部位相关 ADE 中，味觉丧失的信号强度最为显著，其 ROR 值为 145.791，IC 值为 87097.414，而味觉丧失、味觉倒错、脱发、体重降低、疲乏、食欲减退信号的报告数量亦较为频繁，均

超过了400例。值得注意的是,在所识别的44个阳性信号中,各系统器官的阳性风险信号情况见表4
 38个未在说明书中提及,占有阳性风险信号的79.22%。

表4 SOC系统分类情况

soc名称	不良反应	报告例数	ROR(95%CI 下限)	ROR 下限	ROR 上限	IC
胃肠系统疾病	肠梗阻(机能性)	9	3.402(1.768)	1.768	6.545	12.911
	胃部疾病	26	3.314(1.533)	1.533	3.314	16.814
	舌病	7	3.764(1.792)	1.792	7.904	11.54
	萎缩性舌炎	5	210.873(83.918)	83.918	529.894	764.592
	吞咽困难	52	2.275(1.731)	1.731	2.99	35.525
各类损伤、中毒及操作并发症	髌部骨折	18	2.277(1.433)	1.433	3.618	11.6
皮肤及皮下组织类疾病	毛发生长异常	21	11.292(7.348)	7.348	17.353	185.121
	光化性角化病	6	9.648(4.324)	4.324	21.526	38.039
	毛发稀少	4	19.004(7.097)	7.097	50.886	50.89
	脱发*	965	23.557(25.25)	21.978	25.25	17189.928
	睫毛脱落	40	12.951(9.48)	9.48	17.693	423.598
各类检查	肝脏功能检查值升高	19	4.033(2.569)	2.569	6.33	40.139
	淋巴细胞计数减少	13	3.204(1.858)	1.858	5.523	17.495
	血钠降低	9	2.107(1.095)	1.095	4.052	4.172
	血电解质降低	3	10.449(3.359)	3.359	32.502	16.955
耳及迷路类疾病	体重降低*	462	7.875(7.16)	7.16	8.662	2536.626
	耳聋	18	2.512(1.581)	1.581	3.992	14.844
	耳出血	3	2.107(2.133)	2.133	20.593	4.172
生殖系统及乳腺疾病	闭经	12	2.64(1.498)	1.498	4.653	10.602
血管与淋巴管类疾病	栓塞	10	4.338(2.331)	2.331	8.072	22.365
代谢及营养类疾病	喂养障碍	10	2.58(1.387)	1.387	4.8	8.134
	摄食量减少	13	2.576(1.495)	1.495	4.441	10.971
	食欲障碍	9	6.227(3.235)	3.235	11.987	34.275
	低磷血症	6	3.943(1.769)	1.769	8.788	10.369
	食欲减退*	423	9.022(8.17)	8.17	9.962	2778.025
	脱水	65	2.269(1.776)	1.776	2.897	44.299
	肝胆系统疾病	胆汁淤积	9	2.319(1.205)	1.205	4.46
各类神经系统疾病	肝脏毒性	23	3.888(2.58)	2.58	5.857	46.207
	嗅觉异常	7	4.036(1.922)	1.922	8.477	13.052
	味觉减退	36	98.079(70.129)	70.129	137.17	3188.259
	神经根病	3	5.781(1.861)	1.861	17.96	7.536
	味觉丧失*	675	158.357(145.791)	145.791	172.005	87097.414
	味觉倒错	519	31.634(28.889)	28.889	34.639	13794.176
	味觉障碍*	143	40.174(33.977)	33.977	47.501	5189.047
	嗅觉丧失	31	13.852(9.721)	9.721	19.74	352.6
全身性疾病及给药部位各种反应	溃疡出血	7	4.168(1.985)	1.985	8.754	13.789
	疲乏*	577	3.358(3.081)	3.081	3.659	856.635
	囊肿	8	2.804(1.401)	1.401	5.613	7.549
	乏力	175	2.058(1.771)	1.771	2.393	91.229
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻部疾病	2	4.38(1.41)	1.41	13.601	4.795
	咽部疾病	3	4.127(1.329)	1.329	12.814	4.312
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉疲劳	5	3.402(1.768)	2.207	12.776	13.397
	骨骺闭合过早	4	3.314(1.533)	17.872	129.943	137.281
	肌痉挛*	1367	3.764(1.792)	38.148	43.098	39662.414

注:不良反应中含有*则已在不良反应报告中出现过

Note: Adverse reactions containing * have already been reported in adverse reactions

3 讨论

3.1 药品说明书已知 ADR

本研究针对维莫德吉报告中频次排名前 10 位的 ADE 进行分析讨论。结果表明，维莫德吉的 ADE 大多被药品说明书收载，表示这种药物在上市后应用过程中出现的常见 ADE 与说明书中的描述具有较高的吻合度。具体而言，肌肉痉挛（1367 例）和脱发（965 例）的发生频次较高。同时，味觉丧失，疲乏，体重降低和食欲减退等 ADE 也均在药品说明书中被列为常见现象。而在信号强度方面，该种药物仅有 4 种 ADE 在药品说明书中被提及，提示存在新的可疑高风险信号的可能性较大^[11]。

3.1.1 维莫德吉所致肌肉痉挛分析

患者每天接受 150 mg vismodegib PO，纳入 63 例接受治疗的患者中，在安全性方面，有 48 例 (76.2%) 患者至少有一次不良事件 (ADE)。最常观察到的不良事件是肌肉痉挛，占 25 例 (39.6%)^[12]，但目前关于维莫德吉引发肌肉痉挛的具体作用机制尚未明确，可能与以下几个方面有关。首先，钠离子通道阻滞：维莫德吉可抑制肌肉细胞钠离子通道，影响钠离子内流，导致动作电位产生障碍，从而影响肌肉收缩。其次，钙离子通道调节：维莫德吉可能影响肌肉细胞钙离子通道，使钙离子内流减少，降低肌肉收缩能力。最后，抑制肌肉生长因子：维莫德吉可能抑制肌肉生长因子及其受体的活性，影响肌肉细胞的生长和分化，导致肌肉收缩功能紊乱，这些还需要进一步证实。此外，还发现维莫德吉剂量越大，肌肉痉挛的发生率越高。对此，建议根据患者病情和耐受程度，适当调整维莫德吉剂量，以降低肌肉痉挛风险。同时可以采用按摩、热敷等方法，缓解肌肉痉挛症状。

3.1.2 维莫德吉所致的脱发分析

患者在使用维莫德吉期间可能会经历头发变得稀疏、毛发变得脆弱易断、整体毛发密度减少、局部或广泛的脱发的现象。这可能是因为维莫德吉通过抑制 Hedgehog 信号通路发挥作用，且这条通路在胚胎发育和组织再生中起关键作用。Hedgehog 信号通路也在毛囊周期调控中发挥重要作用。毛囊周期包括生长期、退行期和休止期，Hedgehog 信号通路的抑制可能导致毛囊从生长期过早进入休止期，从而导致脱发。此外，还可能是 Hedgehog 信号通路在毛囊干细胞的维持和激活中起关键作用，影响了毛囊干细胞的正常功能，导致毛发再生能力下降和脱发增加。对此，可以保持均衡的

饮食，摄取足够的维生素和矿物质，有助于毛发健康。特别是含有维生素 B、铁、锌和蛋白质的食物。

3.2 新的 ADE 风险信号

本研究对维莫德吉信号强度排名前 10 位的 ADE 报告进行深入分析和讨论，发现了 6 个新的可疑高风险信号^[11]。其中萎缩性舌炎，味觉减退，骨骺闭合过早，味觉倒错，毛发稀少和嗅觉丧失的 ROR 值较高提示与用药之间的关系较密切。

3.2.1 维莫德吉所致的萎缩性舌炎分析

本研究调查中发现萎缩性舌炎是信号强度最高的 ADE，ROR 为 210.873，且未在药品说明书中提及。患者在服用维莫德吉后会出现舌体背部黏膜的萎缩性改变，常伴有口干、舌体烧灼感、疼痛、麻木等症状^[13]。这可能是由于维莫德吉作为一种细胞毒性药物在服用中可能对口腔粘膜细胞具有直接的毒性作用，导致细胞更新和修复能力下降。微量元素吸收障碍，引起胃酸、胆汁反流，使口腔 pH 值降低、舌苔微生态平衡遭到破坏，进而引发萎缩性舌炎^[14]。其次，维莫德吉可能影响微血管的功能，从而减少口腔和舌头组织的血液供应，导致组织营养不良和萎缩。此外，维莫德吉影响的味觉受体的功能，导致味觉丧失或改变，这可能间接影响患者的饮食习惯，进而影响舌头的健康状况。同时，研究表明维莫德吉的患者大多都大于 60 岁以上且萎缩性舌炎患者均为中老年人，老年人机体的各项功能呈下降趋势，胃肠功能下降对各种维生素，微量元素的吸收代谢有不同程度的下降^[14]。对此，建议在此期间增加对微量元素的摄取且避免辛辣、酸性和粗糙的食物，以减少对舌头的刺激。选择柔软、温和的食物，有助于减轻不适感。同时，可以和非处方止痛药（如对乙酰氨基酚或布洛芬）来缓解疼痛和不适。

3.2.2 维莫德吉所致的吞咽困难分析

本研究挖掘到维莫德吉所致的吞咽困难 52 例。在服用期间患者会出现吞咽时感觉疼痛或不适、吞咽固体食物或液体时有困难、吞咽时感觉食物卡在喉咙或胸部、进食时咳嗽或呛咳、食欲下降或体重减轻、声音嘶哑等现象。这也可能是由于维莫德吉导致口腔和食管粘膜的炎症（粘膜炎），从而引发疼痛和不适，进而引起吞咽困难。同时，维莫德吉影响味觉受体，导致味觉丧失或改变。这种味觉改变可能导致患者不愿进食，进而引发吞咽困难。其次，维莫德吉可能引起口干症，导致唾液分泌减少。唾液在润滑和帮助食物通过

食管的过程中起关键作用,唾液减少会导致吞咽困难。此外,维莫德吉可能影响口腔、咽部和食管肌肉的正常功能,导致协调性下降,从而引发吞咽困难。对此,建议在此期间定期检查口腔和喉咙,发现炎症或感染时及时处理;选择柔软、湿润的食物,避免硬、干和刺激性食物;进食时少量多餐,避免过量食物导致吞咽困难;多喝水,保持口腔和喉咙湿润。必要时考虑寻求耳鼻喉科或消化科专家的帮助,进行专业的评估和治疗。

3.3 研究的局限性

本研究尚存在以下局限性:数据库的数据来源广泛,且部分信息缺失无法进行详细的分析;尽管数据挖掘技术具备众多优势,但在自发报告系统的数据质量方面仍存在显著不足,在本项研究数据纳入分析中发现性别信息缺失比例达7.4%,年龄信息缺失达64.5%,这可能对年龄与死亡结局指标的判断引入一定偏差,但此类缺失并不影响ADR信号的分析。此外,受报告者知识储备的局限,新型ADE的识别往往较为困难。

4 结论

4.1 维莫德吉的创新性

维莫德吉,作为环巴胺的二代衍生物,同样作用于Smo受体以阻断Hedgehog信号传导途径^[15],具有创新的靶点特性。相比环巴胺,维莫德吉展现了更高的选择性和更优的体内药代动力学特征。在髓母细胞瘤小鼠异种移植模型中发现,维莫德吉以12.5 mg·kg⁻¹低剂量的灌胃,能够有效抑制肿瘤增长。进一步的临床应用显示,该药物在治疗基底细胞瘤方面,取得显著疗效^[16-17]。

4.2 维莫德吉的应用前景

一项国际性研究(STEVIE)通过调查得到维莫德吉应用于临床治疗的结果。依据2017年10月公布的STEVIE研究数据,涉及36个国家共计1215例的局限性晚期BCC和转移性BCC患者,研究揭示局限性晚期BCC缓解率为68.5%,转移性BCC缓解率为36.9%^[18],开创了BCC靶向治疗的新纪元。

4.3 不良反应小结

临床在使用维莫德吉时应注意患者可能出现的不良反应,同时关注严重不良反应的发生。用药前做好患者的基线情况评估,用药期间加强监护,及时对出现的病变进行处置。此外,还应特别关注药品说明书中未提及的不良反应如萎缩

性舌炎、脱水、吞咽困难、睫毛脱落、嗅觉丧失、肝脏毒性等,从而保障患者用药的安全性和合理性。综合以上分析,针对维莫德吉说明书中所提及以及现有文献中报道的常见ADE,其重要性不容忽视,迫切需要强化药学监护措施。对本研究发现的新的ADE信号,亟待进行深入的探讨和研究。应用维莫德吉,对医师操作技能的熟练程度有较高要求,有必要对医师进行相关的技能培训以提高其应用水平。

参考文献:

- [1]戴洁,范卫新.以Hedgehog信号通路为靶向治疗皮肤基底细胞癌的研究进展[J].临床皮肤科杂志,2020,49(12):762-764.
- [2]Xin MH, Ji XY, De La Cruz LK, et al. Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy[J]. Med Res Rev, 2018, 38(3): 870-913.
- [3]罗氏新药维莫德吉用于治疗转移性基底细胞癌(BCC)[J].临床合理用药杂志,2015,8(17):158-158.
- [4]周芙蓉,张蓓,李惠香,吴庆娜,郭晨煜.基于openFDA对地加瑞克安全信号的挖掘与分析[J].药物流行病学杂志,2023,32(1):52-59.
- [5]吴紫阳,何娜,程吟楚,翟所迪,刘维.基于美国FAERS数据库的恩美曲妥单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J].中国药房,2022,33(6):740-744.
- [6]Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)[J]. Drug Saf, 1999, 20(2): 109-117.
- [7]Zhang QZ, Zheng SF, Zhong SL, et al. Analysis of proton pump inhibitor related adverse events based on FAERS database[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2021, 37(4): 52-59.
- [8]Montastrue J, Sommet A, Bagheri H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(6): 905-908.
- [9]詹皓中,叶国菊,刘尉,等.模糊比例报告比法检测药品不良反应报告信号[J].长江信息通信,2023,36(06):5-8+16.
- [10]HE X, MA JL, YANG GP. Adverse events caused by HER2 conjugated antibodies via FAERS[J]. Chinese Journal of

Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2023, 20(8): 915–920.

[11] 许文叹, 颜鑫滨, 许毓颖, 张雅兰. 氟维司群所致血液及淋巴系统疾病不良反应风险信号挖掘研究及分析 [J]. 海峡药学, 2024, 36(7): 92–95.

[12] Cozzani R, Del Aguila R, Carrizo M, Sanchez S, Gonzalez A; ML29740 Investigators. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *Int J Dermatol.* 2020 May; 59(5): 627–632. doi: 10.1111/ijd.14780. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034775.

[13] 刘旭阳. 浅析病证结合治疗胃食管反流病相关萎缩性舌炎 [J]. 中国民间疗法, 2023, 31(4): 17–20.

[14] 宗晓明, 戚向敏, 凌涤生. 萎缩性舌炎病因探讨及治疗 [J]. 口腔医学, 2006, 26(3): 203–204.

[15] Hirotsu M, Setoguchi T, Sasaki H, et al. Smoothed as a new therapeutic target for human osteosarcoma [J]. *Mol Cancer*,

2010, 9: 5.

[16] Robarge KD, Brunton SA, Castanedo GM, et al. GDC-0449—a potent inhibitor of the hedgehog pathway [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 5576–5581.

[17] 王鸿, 方艳芬, 章雄文. 靶向 Hedgehog 信号通路的抗肿瘤新药研究进展 [J]. *药学报*, 2017, 52(6): 848–858.

[18] Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 334–348.

作者简介:

曹楠(2004—), 女, 汉族, 江苏常州, 本科在读, 东南大学成贤学院 制药与化学工程学院 药事管理专业

通信作者: 张亚安, 女, 硕士, 副教授, 主要从事药理学方面的研究。