

药物相关脱髓鞘：基于FAERS数据库的回顾性药物警戒研究

刘子娇^{1*}, 陈若兰^{1,2#}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床与基础医学院, 山东 济南

²青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年8月19日; 录用日期: 2025年9月13日; 发布日期: 2025年9月25日

摘要

目的: 本研究旨在基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库, 识别与脱髓鞘不良事件关联性报告最频繁的药物。方法: 采用不成比例分析法评估2004年第一季度至2024年第四季度期间上报至FAERS的药物相关脱髓鞘报告。通过火山图、单因素分析、LASSO回归及多因素回归分析探讨药物相关脱髓鞘的风险因素。采用Kaplan-Meier法评估脱髓鞘事件的累积发生率。结果: FAERS数据库共识别116,250例药物相关脱髓鞘不良事件报告。患者人口学特征显示, 女性占比显著(85,027例, 73.1%)。多因素回归分析确定女性性别及21种药物(包括那他珠单抗、干扰素 β -1a、富马酸、芬戈莫德、醋酸格拉替雷)为显著风险因素。报告病例数最多的三种药物依次为: 那他珠单抗(24,664例, 报告比值比ROR = 34.55 [34.04~35.08])、干扰素 β -1a (20,488例, ROR = 29.04 [28.58~29.51])和富马酸(11,507例, ROR = 20.97 [20.55~21.40])。报告最频繁的一级解剖治疗化学(ATC)类别为抗肿瘤药及免疫调节剂($n = 47$, 62.7%), 其次为全身用抗感染药($n = 16$, 21.3%)。药物相关脱髓鞘发生的中位时间为248天。25.18%的不良事件发生于用药后30天内, 43.04%发生于用药360天后。结论: 本研究结果有助于临床医生早期识别潜在的药物相关脱髓鞘高风险药物和人群(如女性), 并为阐明其发病机制提供重要线索。所发现的说明书风险信息缺失(如阿昔洛韦等4种药物)提示需关注非典型药物风险及更新药品说明书。

关键词

药物性脱髓鞘, 药物警戒, 不良事件报告系统, 不成比例分析, 多发性硬化

Drug-Related Demyelination: A Retrospective Pharmacovigilance Study Based on the FAERS Database

Zijiao Liu^{1*}, Ruolan Chen^{1,2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘子娇, 陈若兰. 药物相关脱髓鞘: 基于 FAERS 数据库的回顾性药物警戒研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1703-1715. DOI: 10.12677/acm.2025.1592673

¹School of Clinical and Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 19th, 2025; accepted: Sep. 13th, 2025; published: Sep. 25th, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to identify the most frequently reported drugs associated with demyelinating adverse events using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **Methods:** Disproportionality analysis was employed to evaluate reports of drug-related demyelination submitted to FAERS from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024. Risk factors for drug-related demyelination were explored using volcano plots, univariate analysis, LASSO regression, and multivariate regression analysis. The Kaplan-Meier method was utilized to assess the cumulative incidence of demyelinating events. **Results:** A total of 116,250 reports of drug-related demyelination were identified. Patient demographics revealed a significant female predominance (85,027; 73.1%). Multivariate analysis identified female sex and 21 drugs (including natalizumab, interferon beta-1a, fumaric acid, fingolimod, glatiramer acetate) as significant risk factors. The three drugs with the highest number of reported cases were natalizumab (24,664 cases; reporting odds ratio [ROR] = 34.55 [34.04~35.08]), interferon beta-1a (20,488 cases; ROR = 29.04 [28.58~29.51]), and fumaric acid (11,507 cases; ROR = 20.97 [20.55~21.40]). The most frequently reported first-level Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) categories were antineoplastic and immunomodulating agents (n = 47, 62.7%), followed by anti-infectives for systemic use (n = 16, 21.3%). The median time to onset of drug-related demyelination was 248 days. Notably, 25.18% of adverse events occurred within the first 30 days of drug exposure, while 43.04% occurred after 360 days. **Conclusion:** This study aids clinicians in early identification of drugs and populations (e.g., females) at high risk for drug-related demyelination and provides insights into its pathogenesis. The finding that demyelination risk was undocumented in the labeling for 4 identified drugs (e.g., aciclovir) highlights the need for vigilance regarding non-traditional agents and potential label updates.

Keywords

Drug-Induced Demyelination, Pharmacovigilance, Adverse Event Reporting System, Disproportionality Analysis, Multiple Sclerosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脱髓鞘疾病是一类以神经髓鞘破坏或缺失为核心病理特征的神经系统疾病[1][2]。其潜在机制涉及化学物质诱导或免疫介导的髓鞘损伤,可导致严重后果,包括神经信号传导障碍、肢体运动功能丧失、感觉异常以及认知功能下降[1][3][4]。这些后果显著降低患者生活质量,并增加医疗系统的社会负担。

近年来,随着免疫调节剂、新型抗肿瘤药物及生物制剂的广泛应用,药物性脱髓鞘因其潜在风险日益受到临床关注[5]。然而,目前针对药物性脱髓鞘的预防策略有限,且尚未发现可靠的预测性生物标志物[6]。因此,早期识别高风险药物已成为提升用药安全性的关键科学问题。

药物性脱髓鞘的病因及病理机制至今仍未阐明[7]。尽管大多数病例为特发性, 但已有研究表明, 免疫调节剂、抗感染药等药物可通过免疫介导机制, 诱发进行性多灶性白质脑病(PML)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)等脱髓鞘疾病[8]。早期诊断脱髓鞘病变并及时停用致病药物可减少相关并发症[6]。虽有个别药物性脱髓鞘病例的研究报道, 但尚缺乏系统性的整理与综合分析[9]。为此, 本研究旨在系统整理病例报告与药物警戒数据, 评估特定药物类别与脱髓鞘疾病之间的关联性。

在药物安全监测领域, 利用自发性报告数据库开展的药物警戒研究已成为检测药物不良反应的核心方法。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)作为全球代表性的数据库之一, 为分析药物性脱髓鞘相关不良反应的多维特征提供了理想平台[10]。

基于此, 本研究利用 FAERS 数据库, 对可能诱发脱髓鞘的潜在药物进行深入探讨, 旨在为临床合理用药及预防药物性脱髓鞘提供有力的循证依据。

2. 方法

2.1. 研究设计

本研究旨在基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库, 采用不成比例分析法筛选与药物性脱髓鞘关联性最强的 50 种药物, 并识别具有阳性信号的药物。鉴于性别差异可能影响药物代谢动力学及不良反应易感性, 本研究按性别进行了亚组分析。此外, 对筛选出的具有阳性信号的药物进行了发病时间(TTO)分析(见图 1)。

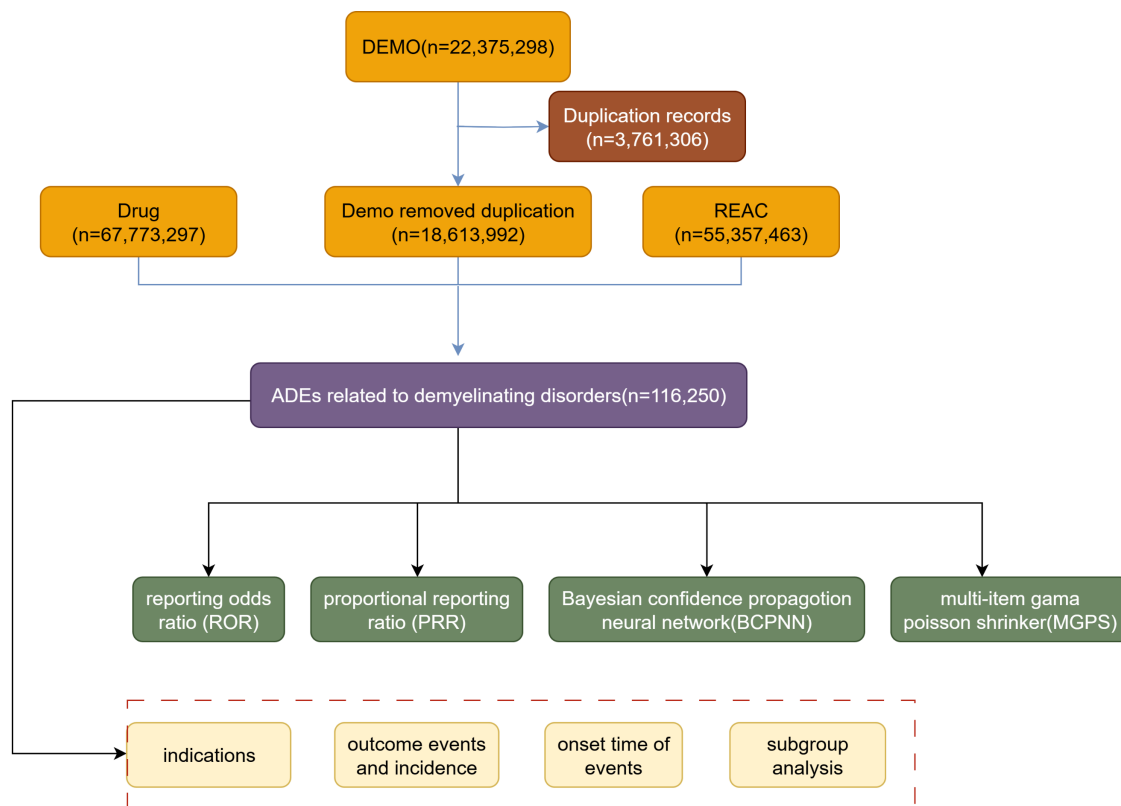


Figure 1. Flow chart

图 1. 流程图

2.2. 数据来源与清理

研究数据来源于美国FDA管理的FAERS数据库。该数据库自2004年起公开并提供季度更新(链接)。本研究共纳入2004年第一季度至2024年第四季度期间共83个季度的ASCII格式数据集。数据集包含结构化表格, 涵盖患者人口统计学信息(DEMO)、用药记录(DRUG)、不良事件(REAC)、结局(OUTC)及时间相关字段。数据处理在R软件(版本4.3.3)环境中完成, 严格遵循FDA指南进行数据清洗。仅保留将目标药物标注为“首要怀疑药物(Primary Suspect, PS)”的报告。对于缺失有效用药起始/结束日期, 或用药时间线与不良事件报告时间存在逻辑倒置的报告, 将其排除在发病时间分析之外。所有药物均按照解剖治疗化学(ATC)分类系统进行系统归类。

2.3. 变量定义

研究目标人群定义为报告“脱髓鞘疾病”不良事件的患者, 该不良事件术语依据《监管活动医学词典》(MedDRA)中的首选术语(Preferred Term)确定。报告人群定义为: 医师、消费者、卫生专业人员等。本研究选取报告中最严重的临床结局作为最终结局指标。

2.4. 统计分析

采用描述性分析方法对不良事件报告的特征进行统计描述。应用四种不成比例分析法检测潜在药物不良反应信号: 报告比值比(Reporting Odds Ratio, ROR)、比例报告比(Proportional Reporting Ratio, PRR)、多项伽马泊松收缩器(Multi-item Gamma Poisson Shrinker, MGPS)以及贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)。具体的四格表详见表1。各不成比例分析方法的计算公式及判定阈值详见表2。

Table 1. Contingency table
表 1. 四格表

	Number of target adverse event reports	Number of other adverse event reports	Total
Target drug	a	b	$a + b$
Other drugs	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	$N = a + b + c + d$

Table 2. The specific equations for four methodologies
表 2. 四种算法的具体公式

Methodologies	Equation	Threshold
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$	$a \geq 3$ and 95% CI (lower limit) > 1
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$ and 95% CI (lower limit) > 1
	$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$	

续表

	$95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}}$	
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC - 2SD = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$	IC025 > 0
EBGM	$EBGM = \frac{a/(a+b+c+d)}{(a+c)/(a+b)}$	EBGM05 > 2

校正 P 值(P-adjust)指经 Fisher 精确检验及 Bonferroni 校正后的 P 值。绘制火山图时,以-log10(P-adjust)为横坐标, log(ROR)为纵坐标。单因素分析设定阳性信号标准为: ROR 的 95%置信区间下限 > 1、报告病例数 > 100 且校正 P 值 < 0.01。筛选出符合此标准(P < 0.01)的可疑药物纳入最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归分析。采用多因素 Logistic 回归分析确定药物性脱髓鞘的风险因素,以 LASSO 筛选出的药物变量及患者基本信息(如性别)作为自变量。采用 Kaplan-Meier 法绘制药物性脱髓鞘的累积发生率曲线。所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.2.2)完成。

3. 结果

3.1. 药物性脱髓鞘不良事件基线特征

本研究从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中检索到共计 18,613,992 例不良事件报告,其中 116,250 例与药物性脱髓鞘相关。性别分布显示,女性占比(73.1%)显著高于男性(22.9%),另有 3.9%的报告缺失性别信息。患者中位年龄为 46.4 岁,中位体重为 77.8 公斤。死亡病例占比为 3.6%。药物性脱髓鞘事件报告数量在 2013 年达到峰值(7.7%, 8914 例),随后在 2019 年(7.4%, 8551 例)、2021 年(7.2%, 8374 例)和 2022 年(7.2%, 8377 例)呈现稳定态势,至 2023 年(6.5%, 7508 例)和 2024 年(5.9%, 6863 例)呈下降趋势。报告数量最多的国家依次为美国(84,625 例)、德国(4231 例)和加拿大(3712 例)。绝大多数病例报告来源于医务人员。基线特征详见表 3。

Table 3. Baseline characteristics
表 3. 基线信息

	总数 (N = 116,249)
性别	
女性	85,027 (73.1%)
男性	26,644 (22.9%)
缺失	4578 (3.9%)
体重	
平均数(标准差)	77.8 (23.8)
中位数[最小值, 最大值]	74.0 [0.450, 539]
缺失	99,532 (85.6%)
年龄	
平均数(标准差)	46.4 (13.2)

续表

中位数[最小值，最大值]	47.0 [0.200, 117]
缺失	47,206 (40.6%)
上报年份	
2004 年	1082 (0.9%)
2005 年	1445 (1.2%)
2006 年	990 (0.9%)
2007 年	1261 (1.1%)
2008 年	1627 (1.4%)
2009 年	1995 (1.7%)
2010 年	5138 (4.4%)
2011 年	5728 (4.9%)
2012 年	5693 (4.9%)
2013 年	8914 (7.7%)
2014 年	6979 (6.0%)
2015 年	6495 (5.6%)
2016 年	6454 (5.6%)
2017 年	6425 (5.5%)
2018 年	8495 (7.3%)
2019 年	8551 (7.4%)
2020 年	7855 (6.8%)
2021 年	8374 (7.2%)
2022 年	8377 (7.2%)
2023 年	7508 (6.5%)
2024 年	6863 (5.9%)

3.2. 与脱髓鞘相关的药物分析

通过火山图分析可疑药物与脱髓鞘事件的关联性(图 2)。图中点状颜色深浅代表报告病例数的对数值，颜色越红表示报告数越多。位于图右上区域的药物同时具有显著的信号强度和差异。报告病例数最多的药物包括那他珠单抗(natalizumab)、干扰素 β -1a (interferon beta-1a)、富马酸(fumaric acid)、芬戈莫德(fin-golimod)和醋酸格拉替雷(glatiramer)。根据解剖治疗化学(ATC)系统分类，脱髓鞘事件主要与抗肿瘤药及免疫调节剂(n = 47, 62.7%)和全身用抗感染药(n = 16, 21.3%)相关。

3.3. 药物性脱髓鞘风险因素

单因素分析筛选出报告病例数 > 100 例、报告比值比(ROR) 95%置信区间下限 > 1 且校正 P 值(P-adjust)<0.01 的可疑药物。将单因素分析中 P<0.01 的药物纳入最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归分析，共筛选出 21 种药物(图 3(A)，图 3(B))。该预测模型的 ROC 曲线下面积(ROC-AUC)为 0.89 (图 3(C))。进一步结合患者基本信息(如性别)对这 21 种药物进行多因素 Logistic 回归分析(图 3(D))。结果显示，女性性别以及干扰素 β -1a (Interferon Beta-1a)、达利珠单抗(Daclizumab)、那他珠单抗(Natalizumab)、富马酸(Fumaric Acid)、干扰素 β -1b (Interferon Beta-1b)、萨特利珠单抗(Satralizumab)、特立氟胺(Teriflunomide)、

聚乙二醇干扰素 β -1a (Peginterferon Beta-1a)等 21 种药物是药物性脱髓鞘的独立风险因素。最终多因素模型的预测效能 ROC-AUC 为 0.918 (图 3(E))。

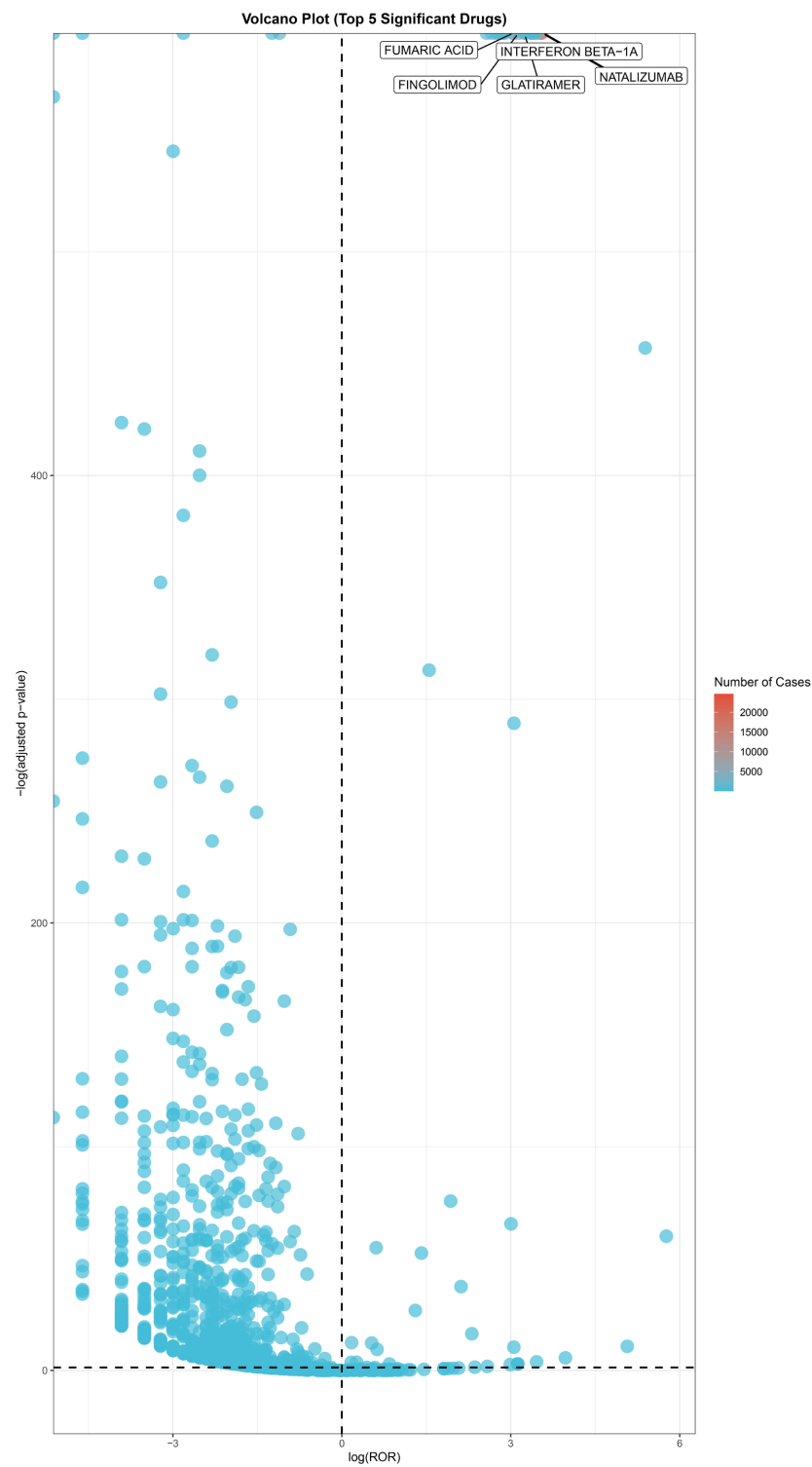


Figure 2. Volcano plot of drug-associated demyelination signals

图 2. 药物相关脱髓鞘信号火山图

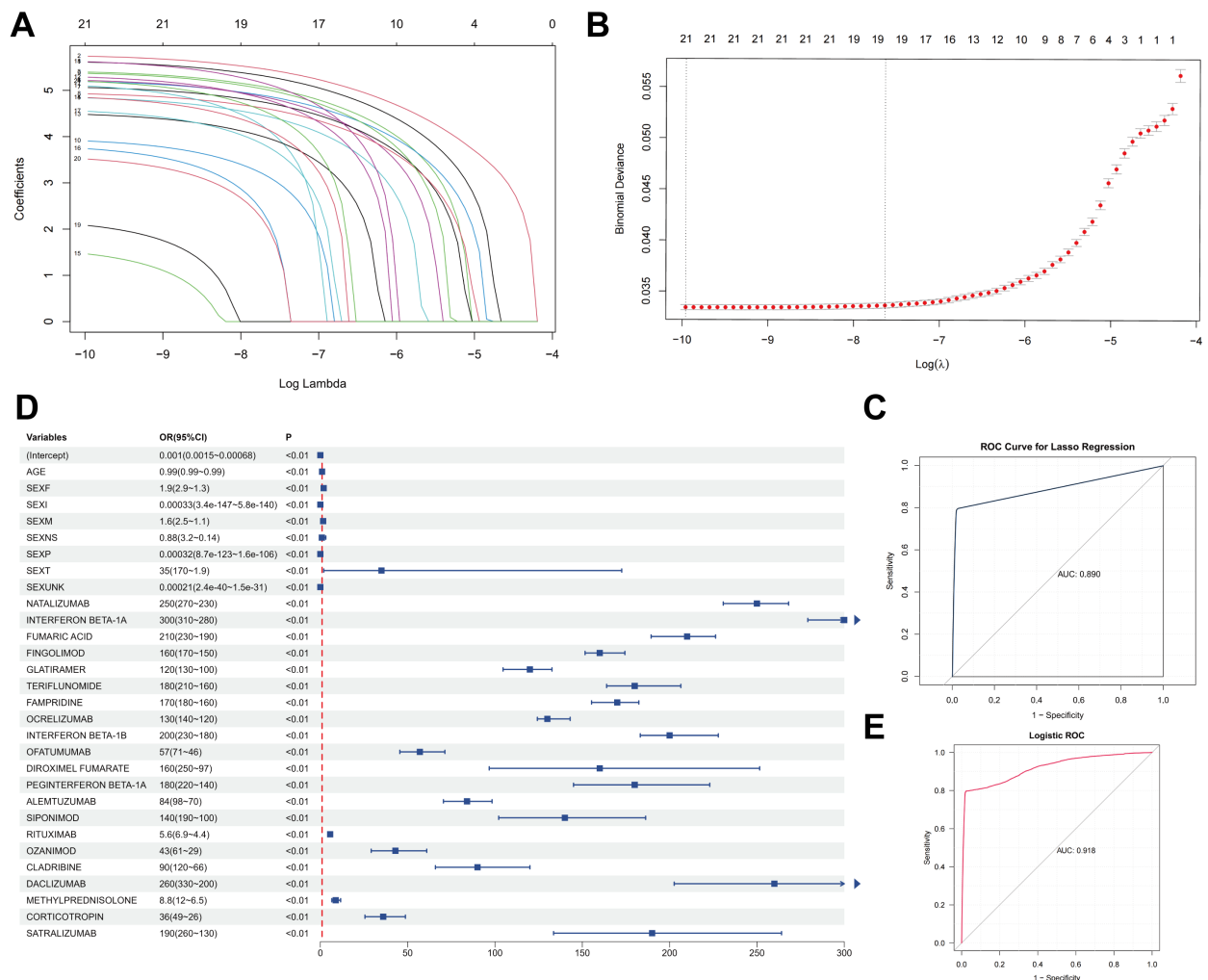


Figure 3. Results of LASSO regression and multivariable logistic regression analysis
图 3. LASSO 回归分析结果与多因素 logistic 回归分析结果

3.4. FAERS 数据库中导致脱髓鞘的前 50 种药物分析

风险信号强度较高的药物通常提示其在临床实际应用中与特定不良事件的关联性更为显著，潜在风险更高。对 FAERS 数据库中导致药物性脱髓鞘报告数量最多的前 50 种药物进行不成比例分析，结果显示其中 23 种药物呈现阳性信号。按 ROR 风险信号强度排序，前 15 位药物依次为：那他珠单抗[ROR (95% CI): 34.55 (34.04~35.08)]、富马酸地罗西美酯[ROR (95% CI): 32.64 (30.86~34.52)]、特立氟胺[ROR (95% CI): 30.31 (29.47~31.18)]、干扰素 β -1b [ROR (95% CI): 29.55 (28.51~30.64)]、达利珠单抗[ROR (95% CI): 29.36 (26.24~32.84)]、干扰素 β -1a [ROR (95% CI): 29.04 (28.58~29.51)]、萨特利珠单抗[ROR (95% CI): 25.91 (21.51~31.21)]、醋酸格拉替雷[ROR (95% CI): 25.60 (24.94~26.28)]、芬戈莫德[ROR (95% CI): 22.97 (22.47~23.49)]、聚乙二醇干扰素 β -1a [ROR (95% CI): 21.00 (19.82~22.25)]、富马酸[ROR (95% CI): 20.97 (20.55~21.40)]、西尼莫德[ROR (95% CI): 18.07 (16.80~19.45)]、奥扎莫德[ROR (95% CI): 17.38 (16.06~18.81)]、氨吡啶[ROR (95% CI): 16.57 (16.10~17.06)]、奥瑞珠单抗[ROR (95% CI): 16.19 (15.69~16.70)]。详细信息见图 4。通过查询美国 FDA 批准的药品说明书发现，在 23 种阳性信号药物中，有 4 种药物(阿昔洛韦、巴氯芬、促皮质素、甲泼尼龙)未提及药物性脱髓鞘风险。

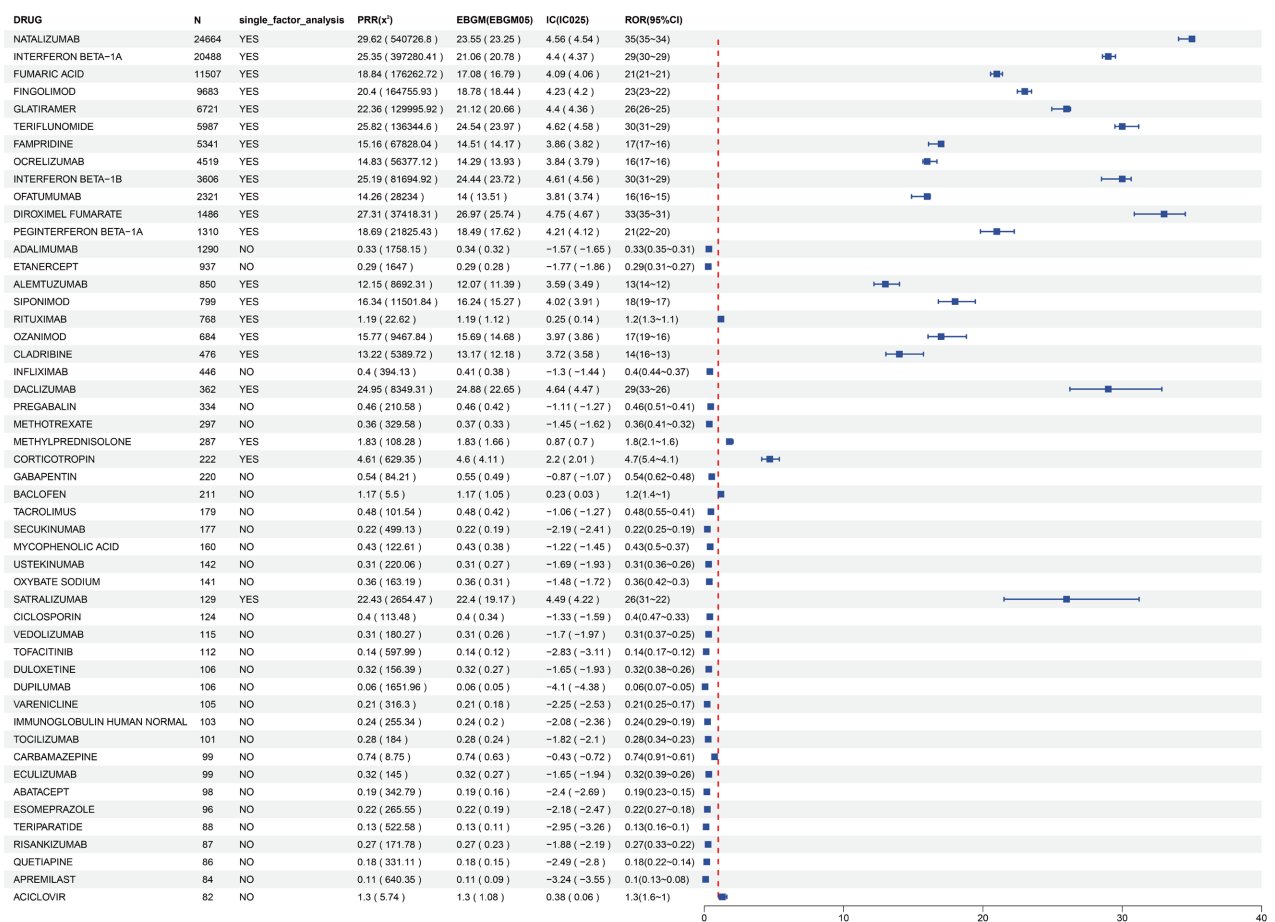


Figure 4. Top 50 drugs associated with demyelinating diseases

图 4. 与脱髓鞘疾病相关的前 50 种药物

3.5. 发病时间分析

对药物使用至脱髓鞘事件发生的时间进行分析(图 5)。结果显示,药物性脱髓鞘发生的中位时间为 248 天。具体时间分布如下: 0~30 天(9404 例, 25.18%); 31~60 天(1915 例, 5.13%); 61~90 天(1484 例, 3.97%); 91~120 天(1392 例, 3.73%); 121~150 天(1178 例, 3.15%); 151~180 天(1139 例, 3.05%); 181~360 天(4759 例, 12.74%); >360 天(16,074 例, 43.04%)。

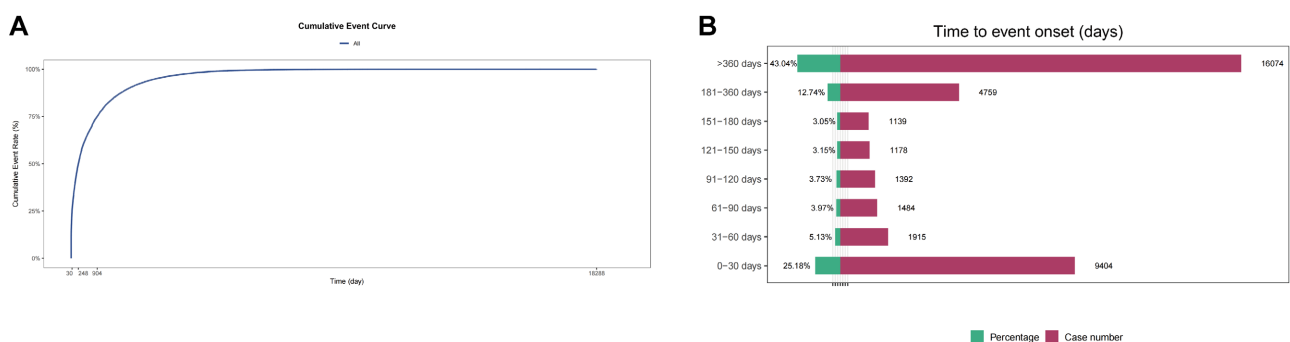


Figure 5. Time-to-onset analysis

图 5. TTO 分析

4. 讨论

随着临床用药日益广泛, 药物性脱髓鞘已成为不容忽视且亟待解决的重要问题。本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库 2004 年第一季度至 2024 年第四季度数据, 对药物性脱髓鞘进行了信号挖掘分析, 评估了关联性最强的药物及其风险, 并描述了患者特征与临床结局[11]。本研究中药物性脱髓鞘导致的严重不良事件比例相对较低, 其中死亡病例占比为 3.6%。因此, 药物性脱髓鞘的治疗目标重在早期预防、减轻症状及改善生活质量。

4.1. 人群特征分析

本研究证实, 药物性脱髓鞘疾病在女性中的发生率显著更高, 与早期研究一致。科学证据表明, 药物性脱髓鞘的性别差异可能源于性染色体相关基因与性腺激素的协同作用。位于 X 染色体上的 TLR7 基因在女性中表达更高, 其编码产物 Toll 样受体 7 通过激活干扰素信号通路加剧炎症性脱髓鞘。此外, 卵巢来源的雌激素可能通过增强小胶质细胞吞噬髓鞘的能力而增加髓鞘损伤风险。女性肠道上皮细胞中多巴胺 D2 受体(DRD2)的过度活化更为显著, 其通过调控肠道菌群代谢物破坏中枢神经系统免疫稳态, 该机制在多发性硬化等脱髓鞘疾病中已获验证。同时, 中年人群亦面临风险升高, 这可能与代谢功能下降及慢性病积累相关。中年人群血脑屏障通透性增加及线粒体功能衰退, 损害了负责髓鞘修复细胞的能量代谢, 削弱其修复能力, 导致脱髓鞘疾病发病率显著上升。综上, 女性和中年人群的双重高风险凸显了对该人群用药进行密切监测的必要性。

4.2. 药物风险信号深度解析

本研究基于 FAERS 大样本数据, 识别出那他珠单抗(natalizumab)、富马酸地罗西美酯(diroximel fumarate)、特立氟胺(teriflunomide)、芬戈莫德(fingolimod)、干扰素 β -1a (interferon beta-1a)及醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)为脱髓鞘高风险药物, 其报告比值比(ROR)显著, 与既往研究一致[12]。这些药物多为多发性硬化(MS)的疾病修正治疗(DMT)药物, 发挥着重要作用, 但也潜藏着诱发其他脱髓鞘病变(如进行性多灶性白质脑病(PML))的风险[13]。

那他珠单抗作为靶向 α 4 β 1 整合素的人源化单克隆抗体, 主要用于治疗复发型 MS [14]。真实世界长期研究证实了早期使用那他珠单抗对复发缓解型 MS (RRMS)患者的获益[15]。然而, 对于既往暴露于 JC 病毒(JCV)的患者, 那他珠单抗治疗与 PML 风险相关[16]。已确定的 PML 风险因素包括: 血清抗 JCV 抗体水平(通过抗体指数评估)、开始那他珠单抗前使用免疫抑制剂治疗史, 以及那他珠单抗治疗的持续时间。延长给药间隔(Q6W)方案在疗效上与标准 Q4W 方案相当, 并可降低 PML 风险。停药或转换其他药物是临床医生需考量的问题[17]。

富马酸地罗西美酯作为富马酸酯类药物, 具有抗氧化和免疫调节特性, 是治疗复发型 MS 最常用的口服药物之一[18]。它通过改变淋巴细胞谱系并对抗氧化损伤发挥神经保护作用。在接受富马酸二甲酯(DMF)治疗的 MS 患者中, 发生 PML 的风险罕见(估计约为 0.02/1000 患者)[19]。然而, DMF 相关 PML 似乎与外周淋巴细胞计数抑制有关, 持续淋巴细胞绝对计数(ALC) < 800/ μ L 的患者风险增加, 老年人易感性更高。密切监测 ALC 至关重要, FDA 建议若 ALC < 0.5×10^9 /L 持续 ≥ 6 个月, 应考虑中断治疗。

值得注意的是, 在 FAERS 筛选出的 23 种具有阳性脱髓鞘风险信号的药物中, 阿昔洛韦(aciclovir)、巴氯芬(baclofen)、促皮质素(corticotropin)和甲泼尼龙(methylprednisolone)位列前 50, 但其药品说明书中均未提及脱髓鞘风险。尽管这些信号在强度上弱于经典免疫调节剂, 且不能完全排除混杂偏倚, 但其检出仍具有重要启示意义: 首先, 它拓宽了对药物性脱髓鞘传统认知的边界, 提示除免疫抑制剂外, 其他药理类别的药物亦可能参与脱髓鞘病理过程; 其次, FAERS 作为警戒系统, 其核心价值在于生成假设、提

供早期风险线索。本研究系统挖掘出的微弱信号, 并非旨在得出确凿因果结论, 而是为后续针对性研究指明了方向。我们建议, 这些初步发现应被视为重要的假设生成步骤, 需通过设计严谨的流行病学研究(如巢式病例对照研究或前瞻性队列研究)并结合机制探索予以进一步验证。这一从“数据信号”到“假设形成”再到“证据确认”的递进式研究路径, 充分体现了真实世界数据在药物警戒体系中的前沿价值和关键作用。

4.3. 发病时间模式及其临床意义

本研究揭示药物性脱髓鞘发生的中位时间为 248 天, 约 25.18% (9404 例)的病例发生于用药后 30 天内, 而 43.04% (16,074 例)发生于用药 360 天后。这一双峰时间分布模式具有重要临床意义, 并与药物干预类型密切相关: 疫苗相关脱髓鞘(如接种后急性播散性脑脊髓炎(ADEM))常在用药早期(首月内)被报告[20]; 而长期使用的 MS 治疗药物(如那他珠单抗相关的 PML)则倾向于在长期累积暴露后显现[21]。这种时间分布差异提示临床监测策略需因药而异。

4.4. 基于风险特征的管理策略优化

针对疑似药物性脱髓鞘患者(表现为肢体无力、视力丧失、认知障碍或局灶性神经功能缺损等症状), 临床应采取系统性诊断措施。结合本研究发现的发病时间模式及药物风险特征, 优化管理需关注以下方面:

(1) 对于具有长期累积风险的 MS 治疗药物(如那他珠单抗、富马酸类), 临床医生必须在整个治疗过程中, 尤其是用药 1 年后, 加强长期监测。使用那他珠单抗前需详细询问患者既往免疫抑制剂使用史(已知增加 PML 风险)。对于富马酸二甲酯(DMF), 必须严密监测淋巴细胞绝对计数(ALC), 当 $ALC < 800/\mu L$ 时 PML 风险显著升高, FDA 建议若 $ALC < 0.5 \times 10^9/L$ 持续 ≥ 6 个月应考虑中断治疗[19]。

(2) 对于早期(30 天内)风险突出的药物(如某些疫苗), 临床医生应在此时间窗内重点进行短期神经学监测, 警惕急性头痛、发热伴肢体无力、视力模糊或意识状态改变等症状。一旦出现, 应及时行 MRI 及脑脊液(CSF)分析以排除 ADEM [22]。对有脱髓鞘疾病史的患者, 接种前应充分评估风险获益比。

(3) 临床应推动多学科协作, 整合患者用药史及个体因素, 教育患者识别新发神经症状, 并利用真实世界数据动态更新风险分层, 以期实现早期干预, 最大限度减少脱髓鞘损伤。

4.5. 研究局限性

本研究基于 FAERS 数据, 存在以下局限性: 首先, FAERS 属于自发报告系统, 存在漏报、重复报告及报告信息不准确的风险, 可能引入偏倚。其次, 未充分考虑基础疾病及合并用药对信号检测的影响[23]。尤其需要强调的是, 适应症混淆(indication confounding)是本研究的核心方法学局限。许多高频信号药物(如那他珠单抗、干扰素 β -1a 等)本身是用于治疗多发性硬化(MS)的疾病修正治疗(DMT)药物, 其使用人群本身即为脱髓鞘事件的高发群体。因此, 本研究无法区分不良事件究竟是由药物引起, 抑或是疾病自然进展、复发或共病的结果。这一偏倚尤其可能导致对 DMT 类药物相关风险的显著高估。第三, 尽管我们采用了多变量调整和统计控制方法, 但仍存在大量未测量的混杂因素(如患者遗传背景、生活方式、环境暴露等), 这些因素可能同时影响药物使用和脱髓鞘发生, 从而干扰关联结果的准确性。第四, 数据库中缺乏人体测量学指标(如身高)及临床生化参数, 导致无法计算体重指数(BMI)或评估代谢、免疫状态对风险的影响, 限制了更精细亚组分析或机制推断的可行性。最后, 数据库缺乏药物暴露的动态信息(如患者实际用药依从性、血药浓度监测数据等), 这些因素可能直接影响脱髓鞘的发生时间和风险[24]。

5. 结论

本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库 2004 年至 2024 年的大样本数据, 对药物性脱髓鞘风险信号进行了综合分析。研究识别出那他珠单抗(natalizumab)、干扰素 β -1a (interferon beta-1a)、富马酸(fumaric acid)、芬戈莫德(fingolimod)和醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)为报告关联性最强的药物。分析结果揭示, 药物性脱髓鞘在女性患者中更为普遍。抗肿瘤药及免疫调节剂被确定为最主要的关联药物类别。此外, 本研究的一个重要发现在于识别出数种(如阿昔洛韦、巴氯芬等)此前说明书未记载脱髓鞘风险、但数据中呈现潜在信号的药物。尽管这些信号强度有限且需进一步验证, 它们仍揭示了潜在的新型风险关联, 拓展了药物性脱髓鞘的认知范畴, 并为后续研究提供了关键假设来源。药物性脱髓鞘发生的中位时间为 248 天, 约四分之一(25.18%)的病例发生于用药后 30 天内, 近半数(43.04%)发生于用药 360 天后, 呈现出双峰时间分布特征。本研究结果可为临床早期识别药物性脱髓鞘的高风险人群(如女性、使用特定药物者)及关键监测时间窗提供重要依据, 并为未来深入探究其发病机制、开发风险预测模型奠定坚实基础。

参考文献

- [1] Franklin, R.J.M. and Simons, M. (2022) CNS Remyelination and Inflammation: From Basic Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Neuron*, **110**, 3549-3565. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.09.023>
- [2] Legge, A.C. and Hanly, J.G. (2024) Recent Advances in the Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Lupus. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 712-728. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01163-z>
- [3] Cortese, A., Franciotta, D., Alfonsi, E., Visigalli, N., Zardini, E., Diamanti, L., *et al.* (2016) Combined Central and Peripheral Demyelination: Clinical Features, Diagnostic Findings, and Treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, **363**, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.022>
- [4] Coutinho Costa, V.G., Araújo, S.E., Alves-Leon, S.V. and Gomes, F.C.A. (2023) Central Nervous System Demyelinating Diseases: Glial Cells at the Hub of Pathology. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1135540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1135540>
- [5] Kumar, N. and Abboud, H. (2019) Iatrogenic CNS Demyelination in the Era of Modern Biologics. *Multiple Sclerosis Journal*, **25**, 1079-1085. <https://doi.org/10.1177/1352458519828601>
- [6] Rimkus, C.M., Schoeps, V.A., Boaventura, M., Godoy, L.F., Apostolos-Pereira, S.L., Calich, A.L., *et al.* (2021) Drug-related Demyelinating Syndromes: Understanding Risk Factors, Pathophysiological Mechanisms and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **55**, Article ID: 103146. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103146>
- [7] Diezi, M., Buclin, T. and Kuntzer, T. (2013) Toxic and Drug-Induced Peripheral Neuropathies: Updates on Causes, Mechanisms and Management. *Current Opinion in Neurology*, **26**, 481-488. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328364eb07>
- [8] Navarrete, C., García-Martín, A., Rolland, A., DeMesa, J. and Muñoz, E. (2021) Cannabidiol and Other Cannabinoids in Demyelinating Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2992. <https://doi.org/10.3390/ijms22062992>
- [9] Rindi, L.V., Zaçe, D., Braccialarghe, N., Massa, B., Barchi, V., Iannazzo, R., *et al.* (2024) Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*, **47**, 333-354. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01383-4>
- [10] Sakaeda, T., Tamon, A., Kadoyama, K. and Okuno, Y. (2013) Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System. *International Journal of Medical Sciences*, **10**, 796-803. <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
- [11] Liu, W., Du, Q., Guo, Z., Ye, X. and Liu, J. (2023) Post-Marketing Safety Surveillance of Sacituzumab Govitecan: An Observational, Pharmacovigilance Study Leveraging FAERS Database. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1283247. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1283247>
- [12] Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R.A., *et al.* (2020) Rising Prevalence of Multiple Sclerosis Worldwide: Insights from the Atlas of MS, Third Edition. *Multiple Sclerosis Journal*, **26**, 1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- [13] Sriwastava, S., Kataria, S., Srivastava, S., Kazemlou, S., Gao, S., Wen, S., *et al.* (2021) Disease-Modifying Therapies and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- Journal of Neuroimmunology*, **360**, Article ID: 577721. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577721>
- [14] Rice, G.P.A., Hartung, H. and Calabresi, P.A. (2005) Anti- $\alpha 4$ Integrin Therapy for Multiple Sclerosis: Mechanisms and Rationale. *Neurology*, **64**, 1336-1342. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000158329.30470.d0>
 - [15] Butzkueven, H., Kappos, L., Wiendl, H., Trojano, M., Spelman, T., Chang, I., *et al.* (2020) Long-Term Safety and Effectiveness of Natalizumab Treatment in Clinical Practice: 10 Years of Real-World Data from the Tysabri Observational Program (TOP). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **91**, 660-668. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322326>
 - [16] Tugemann, B. (2019) The Risk of PML from Natalizumab. *The Lancet Neurology*, **18**, Article No. 230. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30021-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30021-3)
 - [17] Morrow, S.A., Clift, F., Devonshire, V., Lapointe, E., Schneider, R., Stefanelli, M., *et al.* (2022) Use of Natalizumab in Persons with Multiple Sclerosis: 2022 Update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **65**, Article ID: 103995. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103995>
 - [18] Singer, B.A., Arnold, D.L., Drulovic, J., Freedman, M.S., Gold, R., Gudesblatt, M., *et al.* (2023) Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Final Safety and Efficacy Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. *Multiple Sclerosis Journal*, **29**, 1795-1807. <https://doi.org/10.1177/13524585231205708>
 - [19] Jordan, A.L., Yang, J., Fisher, C.J., Racke, M.K. and Mao-Draayer, Y. (2020) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Dimethyl Fumarate-Treated Multiple Sclerosis Patients. *Multiple Sclerosis Journal*, **28**, 7-15. <https://doi.org/10.1177/1352458520949158>
 - [20] Román, G.C., Gracia, F., Torres, A., Palacios, A., Gracia, K. and Harris, D. (2021) Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients with Covid-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 653786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653786>
 - [21] Wijburg, M.T., Warnke, C., Barkhof, F., Uitdehaag, B.M.J., Killestein, J. and Wattjes, M.P. (2018) Performance of PML Diagnostic Criteria in Natalizumab-Associated PML: Data from the Dutch-Belgian Cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 44-46. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318261>
 - [22] Nabizadeh, F., Noori, M., Rahmani, S. and Hosseini, H. (2023) Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Journal of Clinical Neuroscience*, **111**, 57-70. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.03.008>
 - [23] Toki, T. and Ono, S. (2018) Spontaneous Reporting on Adverse Events by Consumers in the United States: An Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Drugs—Real World Outcomes*, **5**, 117-128. <https://doi.org/10.1007/s40801-018-0134-0>
 - [24] Gravel, C.A. and Douros, A. (2023) Considerations on the Use of Different Comparators in Pharmacovigilance: A Methodological Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **89**, 2671-2676. <https://doi.org/10.1111/bcp.15802>