

基于FAERS的依瑞奈尤单抗不良事件信号挖掘与分析

易雯汐, 金月, 张亚安*

东南大学成贤学院材料与化学工程学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年5月20日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

目的: 基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)挖掘依瑞奈尤单抗上市后药品不良事件(ADE)信号, 分析不良反应特征及严重不良反应危险因素, 为临床安全合理用药提供真实世界数据参考。方法: 提取2018年5月17日到2025年12月31日FAERS数据库中依瑞奈尤单抗相关数据, 采用ROR、MHRA、IC法进行ADE信号挖掘, 通过SPSS 27.0开展二元Logistic回归分析, 并依据MedDRA 24.0版进行系统器官分类。结果: 共纳入ADE报告51,149例, 患者以成人、老年人为主, 女性占69.65%; 筛选出有效ADE信号58个, 涉及11个系统器官, 注射部位凹陷等新信号报告数多、信号强度高; Logistic回归显示, 性别与依瑞奈尤单抗所致神经毒性严重不良反应的发生存在显著关联($P = 0.001$, $OR = 23.310$, $95\% CI: 3.524 \sim 154.189$)。结论: 依瑞奈尤单抗存在说明书未收录的潜在不良反应风险, 临床需加强女性患者神经系统不良反应监测, 重视注射部位相关新信号的防控。

关键词

依瑞奈尤单抗, FAERS, 偏头痛, 药物不良事件, Logistic回归分析

Mining and Analysis of Adverse Event Signals of Erenumab Based on FAERS

Wenxi Yi, Yue Jin, Ya'an Zhang*

School of Material and Chemical Engineering, Southeast University Chengxian College, Nanjing Jiangsu

Received: March 9, 2026; accepted: May 20, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Aim: To mine adverse drug event (ADE) signals of erenumab post-marketing based on the FDA Adverse

*通讯作者。

文章引用: 易雯汐, 金月, 张亚安. 基于 FAERS 的依瑞奈尤单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 生物医学, 2026, 16(3): 549-558. DOI: 10.12677/hjbm.2026.163057

Event Reporting System (FAERS), analyze the characteristics of adverse reactions and risk factors for serious adverse reactions, and provide real-world data references for safe and rational clinical use of the drug. Methods: Data related to erenumab in the FAERS database from May 17, 2018 to December 31, 2025 were extracted. ADE signals were mined using ROR, MHRA, and IC methods; binary Logistic regression analysis was performed with SPSS 27.0; and ADEs were classified by System Organ Class (SOC) according to MedDRA 24.0. **Results:** A total of 51,149 ADE reports were included, with adults and the elderly as the main population, females accounting for 69.65%. Fifty-eight valid ADE signals were screened, involving 11 SOCs; injection site depression and other new signals had high report counts and strong signal intensity. Logistic regression showed a significant association between gender and serious neurotoxic adverse reactions induced by erenumab ($P = 0.001$, $OR = 23.310$, 95% $CI: 3.524 \sim 154.189$). **Conclusion:** Erenumab has potential adverse reaction risks not included in the package insert. Clinical monitoring of the nervous system in female patients should be strengthened, and prevention and control of new signals related to injection sites should be emphasized.

Keywords

Erenumab, FAERS, Migraine, Adverse Drug Event, Logistic Regression Analysis

Copyright © 2026 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. 资料研究与方法

1.1. 研究背景

偏头痛是一种以单侧搏动样疼痛为典型特征的慢性神经系统疾病，发作持续 4~72 小时，常伴恶心、呕吐、畏光等症状，全球患病率约 15%，女性发病率显著高于男性，被世界卫生组织列为第二大致残性疾病[1]。其发病机制与三叉神经血管系统激活、降钙素基因相关肽(CGRP)大量释放密切相关，CGRP 作为强效血管扩张剂，可诱导神经源性炎症，形成疼痛放大的正反馈循环[2]。

传统偏头痛治疗药物存在一定的局限性，例如曲普坦类药物会收缩血管，增加心血管风险；非甾体抗炎药长期使用可能会损伤肝肾功能，还可能导致药物过度使用性头痛。因此，CGRP 信号通路的靶向药物是新的研究方向，依瑞奈尤单抗是首个靶向 CGRP 受体的全人源化单克隆抗体，2018 年 5 月 17 日获美国 FDA 批准上市，随后 2021 年在中国获批，用于成人偏头痛预防治疗。它通过特异性阻断 CGRP 受体信号通路，每月皮下注射一次就能显著减少偏头痛发作次数，并得到多项国际学术指南推荐[3]。

尽管依瑞奈尤单抗在临床试验中展现出良好的有效性和安全性，但上市后在真实世界用药人群更广泛、用药时间更长，因此潜在不良反应逐渐显现，并且目前关于其真实世界不良反应的系统研究仍较为缺乏。FAERS 数据库作为全球最大的药品不良事件自发呈报系统之一，积累了大量上市后药物使用数据，本研究依托该数据库开展依瑞奈尤单抗 ADE 信号挖掘，旨在补充其真实世界安全性数据，为临床合理用药提供依据。

1.2. 数据来源

本研究数据来源于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)，采用 OpenVigil 2.1 在线分析平台 (<https://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据检索与提取。该平台支持 FAERS 数据库的标准化查询，可精准检索特定药物的不良事件报告，且能对数据进行初步整理，为后续信号挖掘提供基础[4]。

1.3. 研究方法

以依瑞奈尤单抗为首要怀疑药物，以通用名“Erenumab”、商品名“Aimovig”为关键词，检索其 2018 年 5 月 17 日上市至 2025 年 12 月 31 日的所有 ADE 报告。严格剔除重复数据、非药物本身导致的不良事件报告及药物名称不确定的报告，最终纳入分析报告信息包括：呈报时间、患者性别、年龄、呈报人员职业、发生国家、用药适应症、不良反应类型、严重程度及转归情况。

依据 MedDRA 24.0 版对纳入的 ADE 进行术语标准化，统计首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)的报告数；为减少适应症偏倚，将与偏头痛治疗相关的首选术语从数据表中删除。运用 Excel 2019 进行数据整理与描述性统计，采用 SPSS 27.0 进行二元 Logistic 回归分析，探究与依瑞奈尤单抗致严重不良反应相关的影响因素。

1.4. 信号挖掘方法及检测标准

采用 ROR 法、MHRA 法、IC 法三种方法联合进行 ADE 信号挖掘，通过交叉验证提升结果的稳健性，三种方法均基于比例失衡法四格表(表 1)进行计算，若同时满足三种方法的临界值，则判定为有效 ADE 信号[5]。

1.4.1. 报告比值比法(ROR)

经典的比例失衡分析方法，核心为病例与非病例组的比值比计算，信号判断临界值：绝对报告数 ≥ 3 、ROR 的 95%置信区间(CI)下限 > 1 。计算公式：

$$\text{ROR} = \frac{a/c}{b/d}$$

$$\text{SE}(\ln\text{ROR}) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$$

1.4.2. MHRA 法

基于英国药监机构开发的多维信号检测框架，包含比例报告比值(PRR)、绝对报告数(a)、皮尔逊 χ^2 检验三个核心指标，信号判断临界值： $a \geq 3$ 、 $\text{PRR} \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 。计算公式：

$$\text{PRR} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

1.4.3. 信息成分法(IC)

基于贝叶斯统计原理的信号检测工具，衡量药物与不良事件的非随机共现特征，信号判断临界值： $\text{IC} > 0$ 。计算公式：

$$\text{IC} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$$

比例失衡法四格表见表 1。

Table 1. 2×2 contingency table for disproportionality analysis**表 1.** 比例失衡法四格表

项目	目标 ADE 报告数量	其他 ADE 报告数量	合计
依瑞奈尤单抗	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>N = a + b + c + d</i>

1.5. 危险因素分析方法

选取依瑞奈尤单抗 ADE 信号中报告频次较高的系统器官分类,以“是否发生严重不良反应”为因变量,以患者性别、年龄为自变量,进行二元 Logistic 回归分析。采用霍斯默-莱梅肖检验验证模型拟合度,若 $P > 0.05$ 则模型拟合良好;自变量 $P < 0.05$ 则提示与严重不良反应的发生存在显著关联[6]。

2. 使用须知

2.1. 依瑞奈尤单抗相关 ADE 报告基本情况

2.1.1. 人口学特征

在 51,149 例报告中,女性有 35,623 例(69.65%),男性有 6055 例(11.84%),性别不详有 9471 例(18.51%),女性占比显著高于男性,与偏头痛女性高发的疾病特征一致[7]。年龄分布以成人(19~65 岁)为主,共 24,050 例(47.02%),老年人(≥ 65 岁) 5555 例(10.86%),青少年(12~19 岁) 230 例(0.45%),儿童及婴儿占比不足 0.2%,年龄不详 21,238 例(41.52%),符合 FDA 批准的成人用药指征。

2.1.2. 呈报人员与发生国家

呈报人员职业中,消费者或非专业人员共 26,185 例(51.19%),医生 14,037 例(27.44%),其他医务人员 8165 例(15.96%),药剂师 2757 例(5.39%),律师仅 14 例(0.02%),提示依瑞奈尤单抗虽为患者自行皮下注射,但医务人员对其不良反应的监测与上报仍占重要比例。

发生国家以美国为主,共 46,249 例(90.42%),其次为加拿大 2816 例(5.51%),德国、英国、瑞士等欧洲国家占比均不足 1%,其他国家 1358 例(2.65%),与药物原研国为美国、欧美地区偏头痛患病率高且临床应用早的特征相符[8]。

2.1.3. 用药适应症分布

依瑞奈尤单抗的核心适应症为偏头痛及偏头痛预防治疗,其中偏头痛 20,009 例(39.12%),偏头痛预防治疗 9546 例(18.66%),两者合计 57.78%;其他适应症包括头痛 1247 例(2.44%)、类风湿关节炎 1016 例(1.99%)、银屑病 575 例(1.12%)等,均为超说明书使用,占比均较低。

2.2. 依瑞奈尤单抗相关 ADE 信号分析

经 ROR、MHRA、IC 三种方法联合筛选,共得到依瑞奈尤单抗有效 ADE 信号 58 个,涉及 11 个系统器官分类(SOC),各 SOC 信号数量分布为(见图 1):全身性疾病及给药部位各种反应 27 个(46.55%)、各类神经系统疾病 7 个(12.07%)、胃肠系统疾病 5 个(8.62%)、皮肤及皮下组织类疾病 4 个(6.90%)、各类损伤/中毒及操作并发症 4 个(6.90%)、生殖系统和乳腺疾病 4 个(6.90%)、心脏器官疾病 2 个(3.45%)、血管与淋巴管类疾病 1 个(1.72%)、免疫系统疾病 1 个(1.72%)、眼器官疾病 1 个(1.72%)、耳及迷路类疾病 1 个(1.72%)。

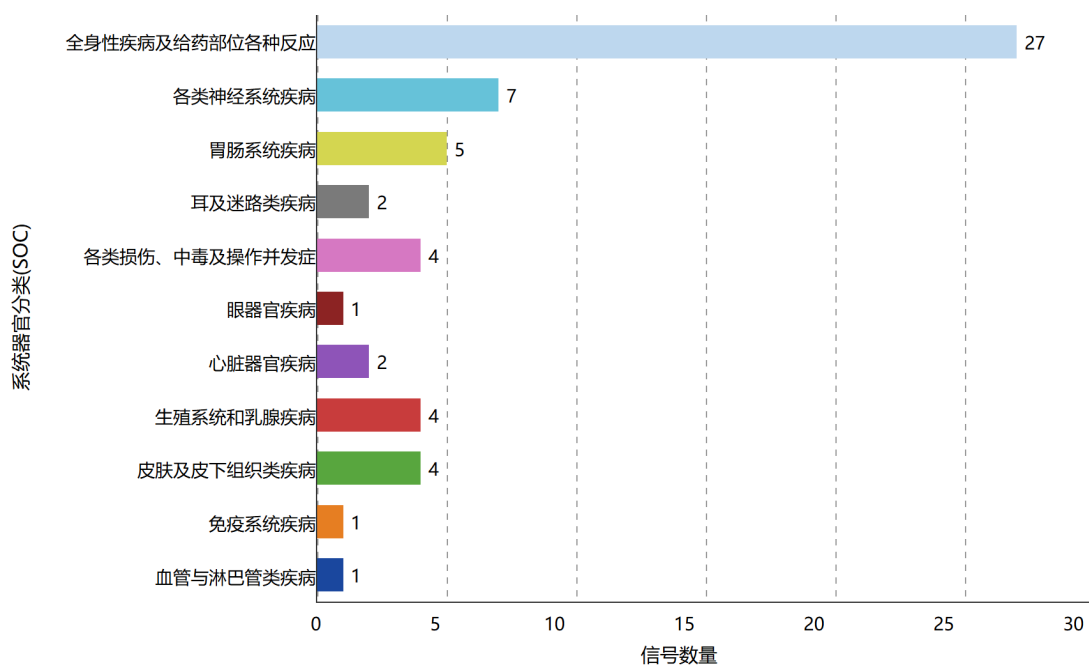


Figure 1. Distribution map of cumulative ADE signals by system organ class for Erenumab

图 1. 依瑞奈尤单抗 ADE 信号累计的系统器官分布图

2.2.1. 按发生频率排序的 ADE 信号

发生频率前 10 位的 ADE 信号均为报告数 ≥ 290 例的高频信号(表 2), 其中注射部位痛报告数最高(1684 例), 其次为便秘(1650 例)、治疗产品效果不全(1005 例), 且前 10 位信号中除治疗应答缩短、装置相关损伤外, 其余 8 个均被药品说明书收录。高频信号中全身性疾病及给药部位各种反应占 7 个, 反映了依瑞奈尤单抗皮下注射剂型的给药相关不良反应为临床最常见不良反应。

Table 2. Top 10 ADE signals for Erenumab by reporting frequency

表 2. 依瑞奈尤单抗 ADE 信号发生频率前 10 位

不良反应	例数	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)	IC
注射部位痛*	1684	3.866 (3.68)	3.726 (3343.598)	1.880
便秘*	1650	5.9 (5.612)	5.666 (6225.627)	2.471
治疗产品效果不全	1005	5.244 (4.921)	5.12 (3269.385)	2.329
脱发*	857	2.958 (2.763)	2.909 (1066.596)	1.528
注射部位出血*	788	6.17 (5.743)	6.051 (3239.323)	2.564
治疗应答缩短	535	7.624 (6.99)	7.521 (2922.571)	2.868
装置相关损伤	428	9.894 (8.975)	9.784 (3223.927)	3.233
注射部位青肿*	379	3.614 (3.263)	3.585 (694.556)	1.825
注射部位红斑*	298	2.218 (1.978)	2.208 (194.473)	1.135
注射部位肿胀*	291	2.877 (2.562)	2.861 (346.877)	1.504

注: 不良反应中含有*则已在说明书中收录。

2.2.2. 按信号强度排序的 ADE 信号

以 ROR 值为信号强度评价指标, 前 10 位的 ADE 信号(表 3)中, 注射部位凹陷信号强度最高(ROR = 24.820), 其次为药物过度使用性头痛(ROR = 13.199)、注射部位斑疹(ROR = 12.827); 前 10 位信号中仅注射部位斑疹、注射部位出血被说明书收录, 其余 8 个均为未收录新信号, 且其中药物过度使用性头痛、枕神经痛、雷诺现象等报告数较少(≤ 42 例), 但信号强度显著, 为临床潜在的高风险相关信号[9]。

Table 3. Top 10 ADE signals for Erenumab by signal strength

表 3. 依瑞奈尤单抗 ADE 信号强度前 10 位

不良事件	例数	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)	IC
注射部位凹陷	117	24.82 (20.491)	24.739 (2368.989)	4.478
药物过度使用性头痛	21	13.199 (8.494)	13.191 (211.539)	1.153
注射部位斑疹*	4	12.827 (4.677)	12.826 (30.709)	3.604
枕神经痛	9	11.511 (5.886)	11.509 (72.256)	3.456
橡胶敏感	29	11.214 (7.719)	11.205 (246.54)	3.419
装置相关损伤	428	9.894 (8.975)	9.784 (3223.927)	3.233
脑震荡后综合征	3	8.71 (2.746)	8.709 (12.935)	3.072
治疗应答缩短	535	7.624 (6.99)	7.521 (2922.571)	2.868
雷诺现象	42	6.55 (4.817)	6.543 (186.064)	2.673
注射部位出血*	788	6.17 (5.743)	6.051 (3239.323)	2.564

注: 不良反应中含有*则已在说明书中收录。

2.2.3. 说明书未收录的新 ADE 信号

58 个有效 ADE 信号中, 药品说明书仅收录 21 个, 涉及全部 11 个 SOC。新信号中报告数 ≥ 100 例的为注射部位凹陷(117 例)、装置相关损伤(428 例)、治疗应答缩短(535 例); ROR 值 ≥ 10 的为注射部位凹陷、药物过度使用性头痛、枕神经痛、橡胶敏感、装置相关损伤, 均为临床需重点关注的高风险新信号。

2.2.4. 各 SOC 分类 ADE 信号详情

经 ROR、MHRA、IC 三种方法联合筛选, 依瑞奈尤单抗 58 个有效 ADE 信号按系统器官分类(SOC)的详细信息如上表所示, 涵盖各信号的报告例数、强度指标及说明书收录情况。

2.3. 依瑞奈尤单抗不良反应的严重程度与转归

2.3.1. 严重程度分布

在可评价严重程度的 15,429 例报告中, 依瑞奈尤单抗严重不良反应共 4653 例, 占比 30.16%; 其中导致死亡 1311 例(8.50%)、残疾 1482 例(9.61%)、先天性异常 781 例(5.06%)、危及生命 1127 例(7.30%)、住院 2876 例(18.64%), 其余 7852 例(50.89%)为其他严重程度不良反应。无先天性异常、死亡、残疾等严重不良反应的报告占比 69.84%, 以轻度至中度给药部位反应、胃肠道反应为主。

2.3.2. 转归情况

51,149 例报告的转归结果中, 未知结果呈现 38,189 例(74.66%), 为最主要转归类型; 已康复 3954 例(7.73%), 康复中 1753 例(3.43%), 未康复 5923 例(11.58%), 痊愈后存在后遗症 66 例(0.13%), 致命 1264

例(2.47%)。未康复与致命病例合计占比 14.05%，提示部分患者不良反应恢复缓慢，且存在一定的致死相关风险。

2.4. 依瑞奈尤单抗致严重不良反应的危险因素分析

对全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、胃肠道系统疾病三类主要 SOC 进行二元 Logistic 回归分析，模型拟合度均良好(霍斯默 - 莱梅肖检验 $P > 0.05$)，结果如下：

在全身性疾病及给药部位各种反应上，性别($P = 0.542$, $OR = 1.406$)、年龄($P = 0.137$, $OR = 0.983$)对该类严重不良反应的发生无显著关联(见表 4)。

Table 4. Logistic regression analysis results of risk factors for serious adverse events related to systemic toxicity associated with Erenumab

表 4. 与依瑞奈尤单抗相关全身毒性致严重不良事件风险因素 Logistic 回归分析结果

因素	显著性	Exp(B)	Exp(B)的 95%置信区间	
			下限	上限
性别	0.542	1.406	0.470	4.202
年龄	0.137	0.983	0.962	1.005

在各类神经系统疾病(见表 5)，只有性别与该类严重不良反应的发生存在显著关联($P = 0.001$, $OR = 23.310$, 95% CI: 3.524~154.189)，年龄无统计学意义($P = 0.153$, $OR = 0.963$)。

Table 5. Logistic regression analysis results of risk factors for serious adverse events related to neurotoxicity associated with Erenumab

表 5. 与依瑞奈尤单抗相关神经毒性致严重不良事件风险因素 Logistic 回归分析结果

因素	显著性	Exp(B)	Exp(B)的 95%置信区间	
			下限	上限
性别	0.001	23.310	3.524	154.189
年龄	0.153	0.963	0.914	1.014

在胃肠道系统疾病(见表 6)，性别($P = 0.878$, $OR = 0.949$)、年龄($P = 0.141$, $OR = 0.989$)均无统计学意义，可知该类严重不良反应的发生与性别、年龄无显著关联。

Table 6. Logistic regression analysis results of risk factors for serious adverse events related to gastrointestinal toxicity associated with Erenumab

表 6. 与依瑞奈尤单抗相关胃肠毒性致严重不良事件风险因素 Logistic 回归分析结果

因素	显著性	Exp(B)	Exp(B)的 95%置信区间	
			下限	上限
性别	0.878	0.949	0.474	1.892
年龄	0.141	0.989	0.975	1.004

3. 讨论

3.1. 依瑞奈尤单抗 ADE 报告的人群与地域特征分析

依瑞奈尤单抗 ADE 报告中，女性占 69.65%，这与偏头痛女性发病率显著高于男性的特征一致[7]。

这提示该药物的临床用药人群与疾病高发人群匹配，同时要求临床必须针对女性群体加强用药监测。年龄分布集中在成人和老年人，符合药物的成人用药指征。青少年及儿童报告极少，因为该人群偏头痛发病率低，且药物未获批用于该人群。

报告主要来源于美国(90.42%)，可能与以下因素有关：依瑞奈尤单抗由美国诺华和安进公司联合研发，于美国率先上市，临床应用时间最长、人群最广；FAERS 数据库的报告以美国医疗机构和患者为主，其他国家的报告渠道相对分散；欧美地区偏头痛患病率高，对 CGRP 靶向药物的临床需求较大[8]。我国于 2021 年批准依瑞奈尤单抗上市，本次研究未检测到中国相关报告，与上市时间短、真实世界用药数据积累不足相关，后续需开展基于国内人群的安全性研究。

呈报人员中消费者和医务人员各占 50%左右，消费者上报的不良反应主要是易感知的轻度反应，比如注射部位痛和便秘。医务人员上报的多是严重或隐匿性的不良反应，比如神经毒性和雷诺现象。临床需加强患者的用药教育，提高他们对不良反应的识别和上报能力。

3.2. 依瑞奈尤单抗 ADE 信号的整体特征分析

本研究共筛选出依瑞奈尤单抗有效 ADE 信号 58 个，涉及 11 个 SOC，其中全身性疾病及给药部位各种反应占比近 50%，为最主要的不良反应类型，这与依瑞奈尤单抗的皮下注射剂型直接相关。说明书收录的 21 个信号均为临床试验中已发现的常见不良反应。提示临床试验因样本量、用药时间限制，难以覆盖所有潜在在不良反应，上市后药物警戒具有重要意义。

高频信号中注射部位疼痛、便秘、脱发等都是说明书明确列出的常见不良反应。便秘与 CGRP 受体阻断，导致肠道平滑肌蠕动变慢、分泌功能降低有关[9]。治疗应答缩短和装置相关损伤等高频新信号，提示了真实世界中药物疗效存在个体差异，且给药装置使用不当。制药企业可考虑优化给药装置设计，临床需加强患者用药效果随访，并及时调整治疗方案。

信号强度前 10 位的信号中，8 个是未收录的新信号。注射部位凹陷、药物过度使用性头痛、枕神经痛等信号报告数少，但强度很高，是临床高风险不良反应。这些信号的出现可能与真实世界用药患者存在基础疾病或联合用药等复杂情况相关，而临床试验的严格入组标准排除了这些患者，所以未发现这些不良反应。

3.3. 重点 ADE 信号的发生机制与临床防控

3.3.1. 注射部位相关新信号

注射部位凹陷、装置相关损伤为报告数较多且信号强度高的新信号。注射部位凹陷的发生机制目前缺乏直接的文献证据，推测可能与物理特性及局部组织代谢相关，依瑞奈尤单抗作为大分子单克隆抗体，皮下注射后扩散较慢，可能在注射局部形成药物蓄积，进而激活局部脂肪细胞的氧化应激通路，导致脂肪细胞线粒体功能受损、凋亡增加；此外，反复在同一部位注射可能加重局部组织机械性损伤与炎症反应，加速脂肪组织纤维化，增加凹陷发生风险[10]。装置相关损伤则与患者操作不当等有关。此类不良反应虽多为轻度，但可能影响患者的用药依从性。临床防控建议用药前对患者进行给药装置操作培训，规范注射部位轮换；制药企业优化装置设计，提高操作便捷性；对出现注射部位凹陷的患者，及时更换注射部位，必要时给予局部护理。

3.3.2. 神经系统相关新信号

药物过度使用性头痛、枕神经痛、雷诺现象等神经系统新信号，虽报告数较少，但信号强度显著。此类新信号的发生机制尚未完全阐明，推测可能与 CGRP 受体阻断后神经系统调控紊乱及血管舒缩功能失衡相关：CGRP 不仅参与偏头痛疼痛传导，还参与三叉神经脊束核的痛觉敏化调节与外周血管舒张调控[11]；依瑞奈尤单抗阻断 CGRP 受体后，可能导致三叉神经节痛觉阈值降低，诱发枕神经痛；同时外周

血管平滑肌的 CGRP 受体阻断后, 血管舒张功能受抑, 交感神经兴奋性相对增强, 推测可能引发肢端小血管痉挛, 表现为雷诺现象[12]; 而长期不规范用药可能导致机体对药物产生耐受性, 使偏头痛发作频率与严重程度增加, 最终发展为药物过度使用性头痛[13]。临床使用时建议严格按照说明书推荐剂量用药, 避免长期连续使用; 对用药后头痛无缓解或加重的患者, 及时停药并更换治疗方案; 对出现雷诺现象、枕神经痛的患者, 进行神经系统检查, 排除基础疾病后, 给予对症治疗。

3.3.3. 严重不良反应的危险因素

Logistic 回归分析表明, 女性与依瑞奈尤单抗相关神经毒性严重不良反应的发生存在显著关联($P = 0.001$, $OR = 23.310$)。CGRP 受体广泛分布于脑血管、脑膜及三叉神经节等外周组织, 依瑞奈尤单抗阻断该受体后, 可通过调节外周痛觉敏化、神经炎症反应或脑血管舒缩功能, 间接影响中枢神经系统的功能状态[14]。女性患者神经毒性风险较高的原因尚不明确, 推测与雌激素对 CGRP 系统的调控及女性偏头痛性别易感性密切相关。雌激素水平波动(如月经周期黄体后期下降)可促进三叉神经节 CGRP 释放、增强其信号活性, 而 CGRP 异常释放会引发神经源性炎症、干扰中枢神经递质平衡[15]。女性偏头痛发病率高于男性, 该差异与雌激素波动相关, 也使其对依瑞奈尤单抗干预更敏感。最新研究表明, CGRP 信号通路在雌性啮齿动物中表现出更强的促伤害性效应, 且 CGRP 靶向药物的效应可能存在性别差异[16]。临床需加强女性患者用药前神经系统评估, 避免与其他神经毒性药物联用, 用药期间密切监测头痛加重、感觉异常、认知障碍等神经毒性症状, 出现异常时及时减量或停药。

3.4. 依瑞奈尤单抗的严重程度与转归分析

经分析, 依瑞奈尤单抗严重不良反应发生率为 30.16%, 致死率为 8.50%, 上述数值显著高于随机对照试验中报道的水平。在解读这一结果时需保持谨慎, 该数据并非完全反映药物本身的安全性特征, 而可能受到 FAERS 数据库作为自发呈报系统所固有的偏倚影响。临床医生或患者更倾向于报告导致住院、残疾或死亡等严重结局的事件, 而对注射部位轻微疼痛等常见但程度较轻的反应上报不足, 从而在一定程度上导致严重不良反应构成比被高估。此外, FAERS 数据库缺乏用药人群总数, 仅能呈现报告数据的结构特征。

从药物的自身特点来看, 依瑞奈尤单抗用于偏头痛预防性治疗, 患者需长期规律用药。药物暴露时间较长, 毒性效应可能随用药时间延长而累积。同时, 该药主要用于慢性偏头痛人群, 此类患者常伴有焦虑、抑郁、高血压或糖尿病等基础疾病, 而这些合并症本身可能升高不良结局的发生风险, 与药物作用叠加后, 会进一步提升严重不良反应的发生可能性。在转归方面, 本研究结果显示“未知结果”占比高达 74.66%。这一现象与 FAERS 数据库作为自发呈报系统的特性相关, 报告者多为医疗机构、患者或药师, 其核心职责在于完成不良事件的上报, 却缺乏对病例后续转归的长期随访机制, 进而导致大量病例的最终结局信息缺失。这也提示, 基于 FAERS 数据库的安全性研究难以全面呈现药物的长期风险特征, 后续需通过建立前瞻性随访队列或开展基于真实世界数据的主动监测研究, 以进一步完善依瑞奈尤单抗的长期安全性评价。

此外, 依瑞奈尤单抗引发的先天性异常、残疾等严重不良反应, 虽然发生率不高, 但后果严重, 提示特殊人群需谨慎使用: 孕妇禁用, 因为 CGRP 对胎盘血管舒张及胎儿发育至关重要, 阻断 CGRP 受体可能增加胎儿畸形风险; 合并心脑血管疾病、自身免疫性疾病的患者应慎用, 此类人群用药后发生严重不良反应的风险更高。

4. 结论

本研究利用 FAERS 数据库分析了依瑞奈尤单抗 2018 年至 2025 年的不良反应信号, 共识别出 58 个有效信号, 涉及 11 个系统器官类别。依瑞奈尤单抗的主要不良反应集中在全身性疾病和注射部位反应, 女性与神经毒性严重不良反应的发生存在显著关联($P = 0.001$, $OR = 23.310$), 且存在注射部位凹陷、药物

过度使用性头痛等新风险信号。

临床使用依瑞奈尤单抗时，应加强对女性患者的神经系统监测，规范注射操作以减少注射部位不良反应，严格控制剂量防止药物过度使用性头痛。制药企业可考虑改进给药装置设计，及时更新药品说明书的不良信息。药品监管部门需加强上市后药物警戒，建立长期随访机制。

本研究也存在一定局限性，FAERS 数据库为自发报告系统，存在漏报、错报和重复报告问题，且无法控制患者基础疾病和联合用药等混杂因素。筛选的信号仅表明药物与不良反应的相关性，而非因果关系。未来需通过大样本、多中心的前瞻性临床研究验证新信号，并深入探索其具体发生机制，为依瑞奈尤单抗的安全使用提供更可靠的证据。

基金项目

东南大学成贤学院大学生创新创业训练计划项目(YCX2026271)；东南大学成贤学院一流课程立项建设项目(yllkc2304)。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898.
- [2] Russell, F.A., King, R., Smillie, S.J., Kodji, X. and Brain, S.D. (2014) Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, **94**, 1099-1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>
- [3] Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., et al. (2017) A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2123-2132. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705848>
- [4] 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>
- [5] Hauben, M. and Zhou, X. (2003) Quantitative Methods in Pharmacovigilance: Focus on Signal Detection. *Drug Safety*, **26**, 159-186. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326030-00003>
- [6] Kleinbaum, D.G. and Klein, M. (2010) Logistic Regression. 3rd Edition, Springer, 73-101.
- [7] Burch, R.C., Buse, D.C. and Lipton, R.B. (2019) Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic Clinics*, **37**, 631-649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- [8] Charles, J.A. and Pozo-Rosich, P. (2019) Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *Lancet Neurology*, **18**, 716-718.
- [9] Holzer, P. and Holzer-Petsche, U. (2022) Constipation Caused by Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Migraine Therapeutics Explained by Antagonism of Calcitonin Gene-Related Peptide's Motor-Stimulating and Prosecretory Function in the Intestine. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 820006. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.820006>
- [10] Radermecker, R.P., Piérard, G.E. and Scheen, A.J. (2007) Lipodystrophy Reactions to Insulin: Effects of Continuous Insulin Infusion and New Insulin Analogs. *American Journal of Clinical Dermatology*, **8**, 21-28. <https://doi.org/10.2165/00128071-200708010-00003>
- [11] Iyengar, S., Johnson, K.W., Ossipov, M.H. and Aurora, S.K. (2019) CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **59**, 659-681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
- [12] Brain, S.D. and Grant, A.D. (2004) Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin. *Physiological Reviews*, **84**, 903-934. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2003>
- [13] 韩卓, 万东君, 马丹丹. 降钙素基因相关肽类药物治疗偏头痛的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(7): 604-610.
- [14] Edvinsson, L., Haanes, K.A. and Warfvinge, K. (2019) Does Inflammation Have a Role in Migraine? *Nature Reviews Neurology*, **15**, 483-490. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0216-y>
- [15] Raffaelli, B., Storch, E., Overeem, L.H., Terhart, M., Fitzek, M.P., Lange, K.S., et al. (2023) Sex Hormones and Calcitonin Gene-Related Peptide in Women with Migraine. *Neurology*, **100**, e1825-e1835. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207114>
- [16] Lewter, L.A., Arnold, R.L., Narosov, N.B., Dussor, G. and Kolber, B.J. (2025) Sex Differences in the Effects of Calcitonin Gene-Related Peptide Signaling on Migraine-Like Behavior in Animal Models: A Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1603758. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1603758>