

基于 FAERS 数据库的艾加莫德不良事件信号挖掘与评价

Signal mining and evaluation of adverse event signals of efgartigimod based on the FAERS Database

王佳庆^a, 杨翠翠^a, 丁兴欢^b,
冯恩山^b

(a. 首都医科大学 附属北京天坛医院 临床试验中心, 北京 100000 b. 首都医科大学 附属北京地坛医院 神经外科, 北京 100000)

WANG Jia - qing^a, YANG Cui - cui^a,
DING Xing - huan^b,
FENG En - shan^b

(a. Clinical Trial Center, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100000, China; b. Neurosurgery, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100000, China)

基金项目: 2023 年度国家临床重点专科建设项目 - 神经外科

作者简介: 王佳庆(1984 -), 女, 副主任药师, 主要从事新药临床试验工作

通信作者: 杨翠翠, 研究员

MP: 152102744989

E - mail: yangcuicui@bjtth.org

冯恩山, 主任医师

MP: 15811319969

E - mail: enshanfeng@126.com

摘要:目的 艾加莫德(Efgartigimod)作为新型 FcRn 抑制剂, 可通过加速致病性 IgG 抗体降解来改善全身型重症肌无力(gMG)患者的神经肌肉传导功能。尽管临床试验证实了其疗效与较好的耐受性, 但其真实世界安全性特征仍需全面评估。本研究利用美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据, 挖掘与评价艾加莫德的潜在不良事件(AE)信号。评价其真实世界安全性特征, 为临床安全用药与风险监测提供依据。**方法** 提取 2020 年第一季度至 2023 年第四季度以艾加莫德为首要怀疑药物的报告, 经去重、术语标准化后, 采用报告比值比(ROR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和经验贝叶斯几何均数(EBGM)三种方法进行不均衡性分析, 识别在系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)水平上的显著信号, 并筛选重要医疗事件(IMEs)。**结果** 共纳入 788 份个体病例安全报告, 涉及 13 551 例 AE。在 SOC 水平, 神经系统疾病(ROR = 5.12)和肿瘤(ROR = 4.78)的信号强度最高。在 PT 水平, 识别出多个强信号, 包括重症肌无力危象(ROR = 2 269.29)、延髓性麻痹(ROR = 275.64)及胸腺瘤(ROR = 170.02)等。IME 分析进一步确认了这些事件为高优先级安全关切。**结论** 本研究发现了艾加莫德在神经、肿瘤及免疫领域潜在的若干新的安全信号, 提示临床应对上述器官系统相关的不良反应保持警惕, 并为进一步开展靶向性安全研究提供了依据。**关键词:** 艾加莫德; 药物警戒; FDA 不良事件报告系统; 不良事件; 信号检测; 重症肌无力

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.019

中图分类号: 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3430-08

Abstract: Objective Efgartigimod, as a novel FcRn inhibitor, can improve neuromuscular transmission in patients with generalized myasthenia gravis (gMG) by accelerating the degradation of pathogenic IgG antibodies. Although clinical trials have confirmed its efficacy and good tolerability, its safety profile in the real - world setting requires comprehensive evaluation. This study utilized data from the U. S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to investigate and assess potential adverse event (AE) signals associated with Efgartigimod. The aim was to evaluate its real - world safety characteristics and provide evidence for clinical safe medication use and risk monitoring. **Methods** Reports listing Efgartigimod as the primary suspected drug were extracted from Q1 2020 to Q4 2023. After deduplication and terminology standardization, disproportionality analysis was conducted using three methods: Reporting Odds Ratio (ROR), Bayesian Confidence

Propagation Neural Network (BCPNN), and Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM), to identify significant signals at both the System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) levels. Important Medical Events (IMEs) were also screened. **Results** A total of 788 individual case safety reports involving 13 551 AEs were included. At the SOC level, the strongest signals were for nervous system disorders (ROR = 5.12) and neoplasms (ROR = 4.78). At the PT level, multiple strong signals were identified, including myasthenic crisis (ROR = 2 269.29), bulbar paralysis (ROR = 275.64), and thymoma (ROR = 170.02). IME analysis further confirmed these events as high-priority safety concerns. **Conclusion** This study identified several potential new safety signals for Efgartigimod in the neurological, oncological, and immunological domains, suggesting that clinicians should remain vigilant about adverse reactions related to these organ systems and providing a basis for further targeted safety research.

Key words: Efgartigimod; pharmacovigilance; FDA adverse event reporting system; adverse events; signal detection; myasthenia gravis

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由抗体介导的、影响神经肌肉接头传递的慢性自身免疫性疾病,其特征是波动的肌肉无力和易疲劳性^[1]。尽管传统的免疫抑制剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂在治疗中取得了一定成效,但仍有部分患者疗效不佳或无法耐受其不良反应^[2-3]。这种未满足的临床需求推动了对针对该疾病免疫病理机制的新型、基于机制的治疗药物的研究和开发。

艾加莫德(Efgartigimod)作为一种首创的靶向FcRn的生物制剂,通过加速致病性免疫球蛋白G(IgG)的降解,可快速降低血清中自身抗体水平,为重症肌无力的治疗提供了新选择^[4-6]。

尽管关键性临床试验(ADAPT研究)证实了艾加莫德的疗效和一般安全性^[4],但临床试验的样本量、随访时间及人群同质性限制了其对罕见、迟发性或特定亚群不良事件的探测能力。其独特的免疫调节机制可能带来潜在的、未被充分认知的风险,如免疫紊乱、感染或对神经肌肉接头的意外影响^[7-10]。因此,开展上市后药物警戒研究至关重要。

美国FDA不良事件报告系统(FAERS)作为一个大规模、自发的药物安全性数据库,为发现药物潜在的罕见和严重不良事件信号提供了宝贵资源^[11-14]。本研究旨在利用FAERS数据,对艾加莫德上市后的不良事件进行系统挖掘与评价,旨在识别潜在高风险信号,探索患者特征与不良事件之间的关系,为药物安全监测及风险管理提供真实世界依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与预处理

研究数据来源于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)。该数据库为全球公开的自发报告系统,包含来自医务人员、患者及生产企业提交

的不良事件报告。检索范围为2020年第1季度至2023年第4季度。以艾加莫德为“主要疑似药物”(primary suspect drug)提取个例安全性报告(individual case safety reports, ICSRs)。根据FDA推荐的基于病例ID和报告编号的去重策略,保留最新版本的报告。当报告在患者标识信息、用药情况、不良事件发生时间、临床叙述内容或企业病例编号等方面高度一致时,本研究将其视为重复报告。在存在多个版本时,择其信息最完整且时间最新者保留。去重完成后,随机抽取5%的病例进行一致性核查,以确保未误删真实、独立的病例记录。

随后,筛选出其中艾加莫德被记录为“首要怀疑(primary suspect, PS)”药物的所有报告。不良事件术语采用国际医学用语词典(MedDRA,版本27.0)进行系统器官分类(system organ classification, SOC)和首选术语(preferred term, PT)的编码与标准化。术语编码由两名研究人员独立完成;如出现SOC或PT归类不一致的情况,则通过讨论达成一致,以保证编码的准确性与术语映射的一致性。患者基本信息包括性别、年龄、体重、报告地区及结局等变量。连续变量经正态性检验后以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数)表示,分类变量以频数(百分比)表示。

1.2 信号检测方法

本研究采用不平衡分析进行信号检测。判定阈值包括:报告比值比(reporting odds ratio, ROR) > 2 且其95%置信区间下限 > 1 , 信息成分(information component)中IC025 > 0 , 以及经验贝叶斯几何均值(empirical bayes geometric mean)指标中EB05 > 2 。上述阈值符合WHO乌普萨拉监测中心和国际药物警戒学会推荐标准,且在FAERS数据库药物安全性信号研究中被广泛采用。

采用三种互补的不均衡性分析方法进行信号检

测:(1)报告比值比(reporting odds ratio, ROR):属于频率学派方法。当某事件的 ROR 点估计值 > 2,且其 95% 置信区间(CI)下限 > 1 时,认为存在潜在信号。(2)贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN):属于贝叶斯方法。当信息成分(IC)的 95% 可信区间下限(IC025) > 0 时,认为存在潜在信号。(3)经验贝叶斯几何均值(empirical bayes geometric mean, EBGM):属于收缩平滑方法。当 EBGM 的 95% 可信区间下限(EB05) > 2 时,认为存在潜在信号。

这些方法的统计学基础各不相同:(reporting odds ratio, ROR)为频率学派,(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)为贝叶斯学派,(empirical Bayes geometric mean, EBGM)为收缩调整派。当三种方法联合使用时,能共同提供稳健的信号推断。

为操作清晰,信号阈值定义如下:ROR > 2 且 95% 置信区间下限大于 1.0;当 IC025(信息成分的 95% 下限)大于零时,标记 BCPNN 信号;如果 EB05 超过 2,则认为基于 EBGM 的信号显著。这些预定义的临界值符合国际药物警戒学会推荐标准,且与历史药物警戒文献和监管信号检测指南一致^[15-17]。

1.3 重要医疗事件(important medical event, IME)分析

重要医疗事件(important medical event, IME)是药品监管机构界定的一类具有重大临床关注意义的不良反应术语集。本研究将检测到的信号 PT 与 IME 列表进行比对,并通过气泡图对关联结果进行可视化,进而综合评估其报告频数与信号强度,旨在精准识别需优先关注的安全性风险。

2 结果

2.1 患者基线特征

本研究统计同时包含病例维度(788 份 ICSR 报告)和事件维度(13 551 条 AE 记录),其中信号检测分析及人口学变量展示多基于事件单元,病例总数不作为分母参与 AE 构成比例。研究期间共纳入 788 份以艾加莫德为首要怀疑药物的有效个体病例安全报告(ICSRs)。患者基线特征见表 1。报告主要来源于美国($n = 519$, 65.9%),其次是日本($n = 82$, 10.4%)和加拿大($n = 44$, 5.6%)。大部分病例由医疗专业人员提交,包括医生($n = 315$, 40.0%)和药师($n = 167$, 21.2%)。报告数量在研究期间稳步增长,2023 年记录的数量最高($n = 402$, 51.0%)。

接受艾加莫德治疗患者的基线特征总结于表 1。数据集中包含大量人口统计学信息缺失的报告,特别

是年龄和体重。在可用的条目中,中位年龄为 67 岁(IQR:52 - 75),51.9% 为女性。患者体重的中位数为 86.2 kg,四分位距(interquartile range, IQR)为 70 至 106 kg(均值 ± 标准差为 86.2 ± 60.3 kg)。大多数报

表 1 基于 AE 条目层面的患者人口学特征分布说明(对应 788 例 ICSRs,共 13 551 条 AE 记录)

Table 1 Baseline characteristics of patients receiving efgartigimod

Variable	N	Percentage/value
Gender		
Female	409	12.31%
Male	379	11.41%
Not specified	2534	76.28%
Age (years)		
18 - 44	36	1.08%
45 - 64	77	2.32%
65 - 74	85	2.56%
≥ 75	74	2.23%
Not specified	3050	91.81%
Reporting year		
2020	24	0.72%
2021	84	2.52%
2022	1278	38.47%
2023	2020	60.81%
Reporter		
Consumer	319	9.60%
Physician	362	10.90%
Pharmacist	78	2.35%
Not specified	2563	77.15%
Reporting country		
United States (US)	2736	82.36%
Japan (JP)	235	7.07%
Canada	44	1.25%
Germany	57	1.72%
United Kingdom	42	1.26%
Country not specified	117	3.52%
Other/unknown	135	4.06%
Patients with serious reports		
Serious	743	94.29%
Non-serious	45	5.71%
Reported outcome		
Death	62	7.87%
Hospitalization	349	44.24%
Life-threatening	40	5.08%
Weight (kg)		
N (missing)	212	3110 缺失
Mean (sd)		86.2 (60.3)
Median		86 (70 - 106)
Min, Max		34, 220
Time-to-onset (days)		
N (missing)	788	401 缺失
Mean (sd)		86.2 (60.3)
Median		86 (70 - 106)
Min, Max		34, 220

告来自美国 (82.4%), 主要由医疗专业人员提交。94.3% 的病例报告了严重结局, 其中住院最为常见 (44.2%)。发生时间数据显示, 药物开始后不良事件发生的中位时间为 86 天 (IQR: 70 – 106)。需说明的是, ICSR 病例数与 AE 条目并非一一对应, 同一病例可能报告多个不良事件, 因此表 1 中基线人口学特征的统计基于 AE – level 数据, 用以呈现不良事件发生在不同人口学特征下的分布情况, 而非用于表示 788 例病例数量本身。

2.2 SOC 水平信号检测

在 13 551 条将艾加莫德确定为主要怀疑药物的 AE 记录中, 报告的事件根据 MedDRA 分类分布在 21 个不同的系统器官类别 (SOCs) 中。这些包括神经系统疾病、肿瘤、免疫系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等。

为评估药物安全信号, 使用三种独立算法计算了 SOC 类别的平均信号分数, 包括报告比值比 (ROR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 和经验贝叶斯几何均值 (EBGM)。如图 1 所示, 无论使用何种底层算法, 在神经系统疾病和肿瘤中观察到最高的平均信号强度。这种一致性表明信号在多种分析方法中趋于一致。

进一步检查基于 ROR 的显著信号 (定义为 $ROR > 2$) 在各 SOC 中的情况, 如图 2 总结所示, 揭示了外科和内科操作、感染和侵袭、以及损伤中毒和操作并发症包含了数量最多的强信号首选术语 (PTs), 提示这些领域是艾加莫德相关 AE 的集中区域。

2.3 PT 水平信号检测

对 PT 水平进行深入分析, 表 2 列出了信号强度排名前 20 的 PTs。每个 PT 条目包括报告计数、具有 95% 置信区间的 ROR 值以及由 BCPNN 模型确定的 IC 分数。其中, 重症肌无力危象 (myasthenia gravis crisis) 的报告数最多 (389 例), 且信号强度极高 ($ROR = 2269.29$)。延髓性麻痹 (bulbar palsy) 和胸腺瘤 (thymoma) 虽然报告数量相对较少, 但表现出极强的信号强度 (ROR 分别为 275.64 和 170.02)。此外, 胸腺切除术 (thymectomy)、静脉血管成形术 (venous angioplasty) 等与疾病管理和治疗并发症相关的操作也位列前茅。

2.4 重要医疗事件 (IME) 分析

IME 分析结果 (图 3, 表 3) 突出了既高频又强信号的临床关注事件。位于气泡图 (图 3) 右上象限的重症肌无力危象、延髓性麻痹和胸腺瘤被确定为最高优先级的 IMEs。对左下象限的放大观察 (图 4) 揭示了一些报告数少但信号强度不容忽视的事件, 如格雷

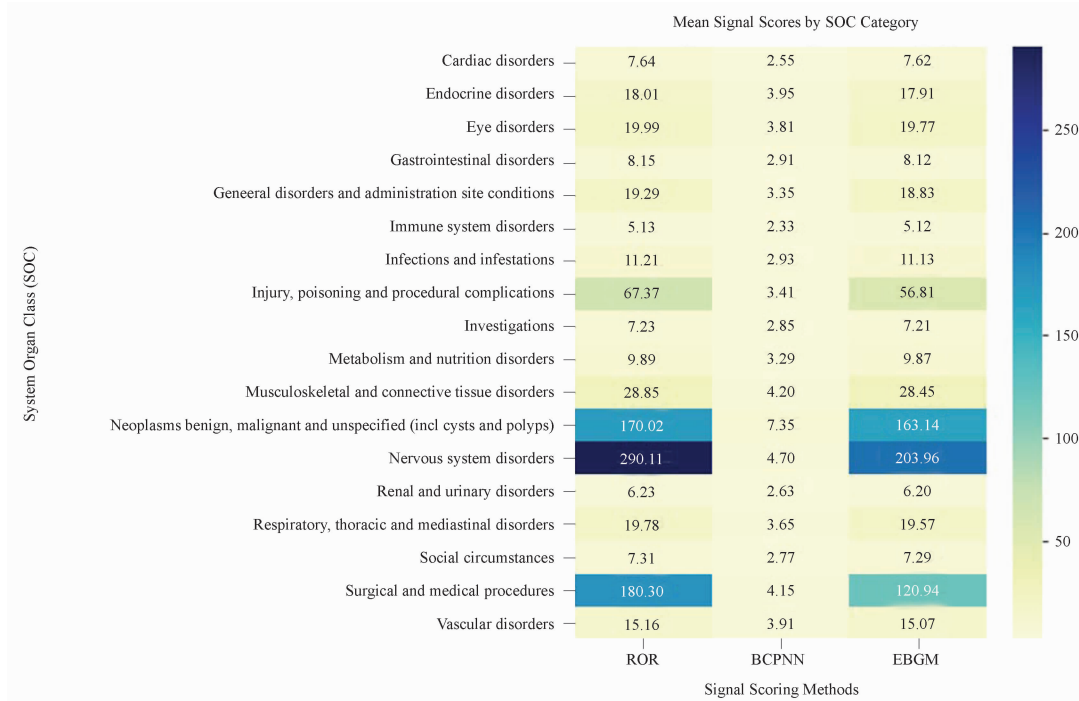


图 1 各 SOC 平均信号强度热图 (基于 ROR, BCPNN, EBGM)。热图颜色代表信号强度级别, 从低 (浅色) 到高 (深色)。X 轴: 系统器官分类 (SOC, 依据 MedDRA 27.0); Y 轴: 平均信号分数。

Figure 1 Mean signal strength across each SOC calculated using ROR, BCPNN, and EBGM methods. The heatmap colors represent signal strength levels, ranging from low (light colors) to high (dark colors). X – axis: System Organ Class (SOC, per MedDRA 27.0); Y – axis: Mean signal score.

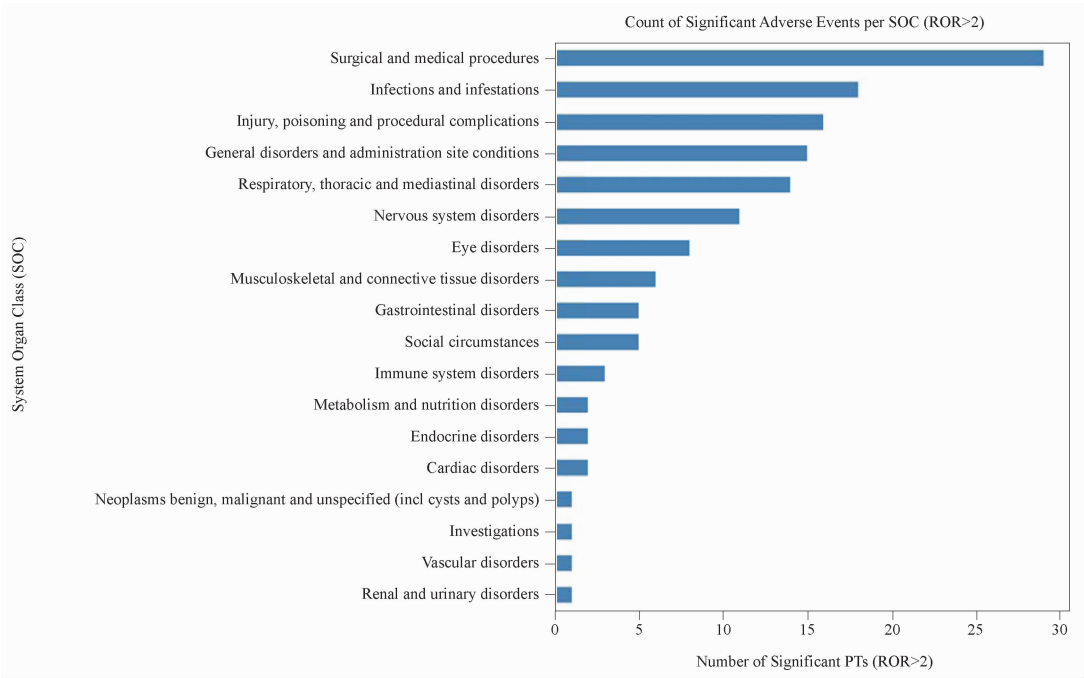


图 2 各 SOC 下达到 ROR > 2 阈值的 PT 数量分布

Figure 2 Number of Preferred Terms (PTs) with ROR > 2 at each System Organ Class (SOC) level

注:横轴显示由 MedDRA 定义的系统器官分类 (SOC) 类别,纵轴显示满足 ROR > 2 (95% 置信区间下限 > 1) 失衡信号阈值的首选术语 (PTs) 数量。每个条形代表在特定 SOC 内达到基于 ROR 的显著性标准的 PT 水平不良事件的数量,而非个案报告的数量。

Note: The X-axis shows System Organ Class (SOC) categories defined by MedDRA, and the y-axis shows the number of Preferred Terms (PTs) that meet the imbalance signal threshold of ROR > 2 (lower 95% confidence interval > 1). Each bar represents the number of PT-level adverse events that reach the significance criteria based on ROR within a specific SOC, not the number of case reports.

表 2 艾加莫德相关不良事件安全信号 (Top 20 PTs)

Table 2 Safety signals for Efgartigimod-related AEs (Top 20)

Groups	PT	No	ROR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	IC	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Expected with signal	Thymectomy	28	2869.66	2146.72	4652.65	10.72	4.19	5.47
	Venous angioplasty	3	1753.69	1109.02	6782.58	10.26	0.31	3.68
	Procedural headache	65	908.84	694.36	1189.56	9.53	5.54	6.31
	Thymoma	12	170.02	95.42	302.96	7.35	2.78	4.42
	Positive airway pressure therapy	6	159.46	70.53	360.53	7.26	1.64	3.87
	Plasmapheresis	10	89.39	47.76	167.3	6.45	2.42	4.18
	Treatment delayed	14	59.41	35.04	100.72	5.87	2.85	4.35
	Procedural dizziness	3	46.32	14.84	144.57	5.52	0.45	3.36
Disease expected	Myasthenia gravis crisis	389	2269.29	2003.74	2570.04	10.48	8.09	8.43
	Myasthenia gravis	711	572.35	563.87	620.09	8.9	8.05	8.28
	Bulbar palsy	14	275.64	160.4	473.68	8.01	3.06	4.6
	Symptom recurrence	153	142.09	120.84	167.09	7.09	5.94	6.42
	Dependence on respirator	6	71.59	31.94	160.51	6.14	1.59	3.79
	Mechanical ventilation	23	53.61	35.52	80.92	5.72	3.47	4.66
	Eyelid ptosis	106	49.12	40.53	59.53	5.59	4.78	5.34
	Mastication disorder	32	48.14	33.96	68.23	5.57	3.79	4.81
	Dyspnoea at rest	29	47.16	32.69	68.03	5.54	3.68	4.74
	Respiratory muscle weakness	3	45.13	14.46	140.83	5.48	0.45	3.36
Unclassified	Temporomandibular pain	3	79.71	25.43	249.92	6.29	0.48	3.41
	Herpes zoster reactivation	3	59.3	18.97	185.41	5.87	0.47	3.38

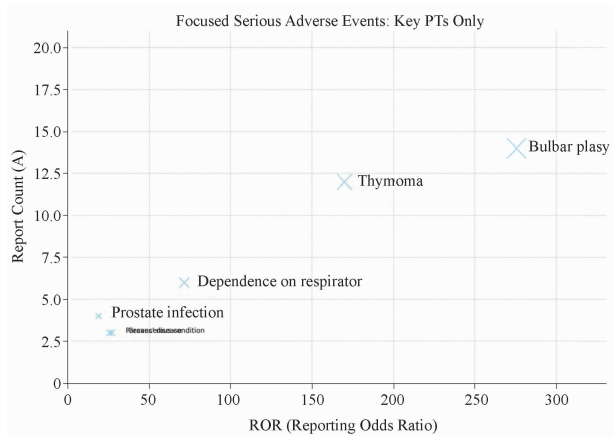


图 3 重要医疗事件(IMEs)信号强度与报告频次气泡图

Figure 3 Signal strength and reporting frequency of important medical events (IMEs) associated with efgartigimod

注:该散点图可视化了在首选术语(PT)级别识别的重要医疗事件(IMEs)。X轴表示通过报告比值比(ROR)测量的不成比例信号强度,Y轴表示与每个PT相关的不良事件条目数量(报告数量)。每个气泡对应一个特定的IME,气泡大小反映了其报告频率(即不良事件记录的数量,而非个体安全报告(ICSR)的数量)。位于右上象限的事件同时具有较高的报告频率和较强的不成比例信号,因此被视为优先级更高的安全性问题。

Note: This scatter plot visualizes important medical events (IMEs) identified at the Preferred Term (PT) level. The X-axis represents the strength of disproportionate signals measured by the Reporting Odds Ratio (ROR). The Y-axis indicates the number of adverse event entries (number of reports) associated with each PT. Each bubble corresponds to a specific IME, with the bubble size reflecting its reporting frequency (i.e., the number of adverse event records, not the number of individual Case Safety Reports (ICSRs)). Events located in the upper-right quadrant have both high reporting frequency and strong disproportionate signals, and are therefore considered higher-priority safety issues.

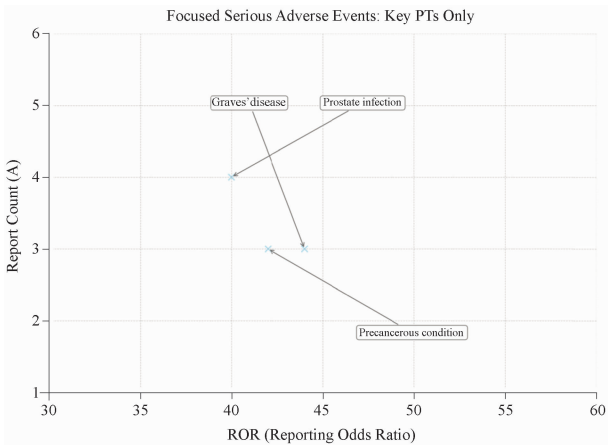


图 4 低计数、高 ROR 严重不良事件的放大视图

Figure 4 Zoomed-in view of low-count but high-ROR important medical events (IMEs)

注:此图放大了图 3 的左下角,以便更清晰地显示报告计数低(A)但具有中到高 ROR 值的严重不良事件。这些 IME 的报告数量相对较低,但失衡信号较高。每个标签对应一个标准化的首选术语(PT)。X轴表示报告比值比(ROR),Y轴反映与每个PT相关的不良事件(AE)级别记录数量。报告数量基于不良事件条目而非单个安全报告(ICSR)案例。

Note: This figure zooms in on the lower-left corner of Figure 3 to more clearly display serious adverse events with low reporting counts (A) but high to moderate ROR values. These IMEs have relatively low reporting counts but higher imbalance signals. Each label corresponds to a standardized Preferred Term (PT). The X-axis represents the Reporting Odds Ratio (ROR), and the Y-axis reflects the number of adverse event (AE) records associated with each PT. Reporting counts are based on adverse event entries rather than individual Case Safety Reports (ICSRs).

表 3 重要医疗事件(IMEs)汇总

Table 3 Summary of important medical events (IMEs)

Preferred Term (PT)	ROR Value	Report Count	System Organ Class (SOC)
Myasthenia gravis crisis	2269.29	389	Nervous system disorders
Myasthenia gravis	572.35	711	Nervous system disorders
Bulbar palsy	275.64	14	Nervous system disorders
Thymoma	170.02	12	Neoplasms benign, malignant and unspecified
Dependence on respirator	71.59	6	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dyspnoea at rest	47.16	29	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Graves' disease	27.22	3	Endocrine disorders
Precancerous condition	25.74	3	General disorders and administration site conditions
Choking	23.36	98	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Prostate infection	18.79	4	Infections and infestations

夫斯病(Graves' disease, ROR = 27.22)和癌前状态(precancerous condition, ROR = 25.74),尽管病例数相对较少,但表现出中等的 ROR 值。虽然这些事件报告较少,但它们的不均衡性信号可能反映了有意义

的安全问题,值得在上市后监测中持续关注。

3 讨论

本研究通过对 FAERS 数据库的大规模分析,系统地描绘了艾加莫德在真实世界应用中的安全信号

谱。最主要的发现集中在神经系统和肿瘤领域。

3.1 神经系统信号解读

本研究结果显示,重症肌无力危象与延髓性麻痹构成了最显著的安全信号。对此关联的因果解释需审慎:一方面,这两种情形本就是重症肌无力疾病进程中的危重表现^[1],其高频报告可能源于“通道偏倚”,即本品多用于重症患者,提示基础疾病的严重程度是解读信号时不可混淆的重要因素。另一方面,从机制上看,艾加莫德通过 FcRn 介导的 IgG 降解作用具有广谱性,在清除致病抗体的同时,亦可能耗竭部分保护性抗体,从而潜在地扰乱免疫稳态,在特定个体中诱发或加剧神经肌肉症状^[5,14,18]。故此,虽难以确立直接因果关系,但药物作为“扳机”参与其中的可能性无法完全排除。这警示临床,在用药过程中若遇患者肌无力急性加重,必须进行迅速而全面的鉴别诊断,厘清是疾病自然波动还是潜在的药物相关效应。

3.2 肿瘤与操作相关信号分析

胸腺瘤信号的涌现,更可能反映了重症肌无力与胸腺瘤之间已知的强共病关系^[19],而非药物直接致瘤。FAERS 报告中此类信号的出现,强调了接受艾加莫德治疗的患者基线时即可能存在未诊断的胸腺瘤或胸腺增生。同样,胸腺切除术、静脉血管成形术等强信号,很可能指向的是对基础疾病及其并发症(如静脉血栓)的管理措施,属于“可疑药物的指示性偏倚”,但其高频报告也间接提示了接受艾加莫德治疗的患者群体病情复杂且严重。

3.3 机制关联性

艾加莫德的核心作用机制是 FcRn 阻断导致的 IgG 水平下降。这一机制在清除致病抗体的同时,也可能暂时性削弱体液免疫防御,这为观察到的感染相关 SOC 信号提供了生物学上的合理性^[9,20]。本研究从大数据层面提示,这种免疫干预可能具有超出预期的复杂效应,需要长期随访研究来阐明。

3.4 研究优势与局限性

优势在于使用了国际公认的数据库和多种互补的信号检测算法,增强了结果的稳健性。局限性主要源于 FAERS 数据的自发报告属性,包括报告不全、漏报、无法计算发生率以及存在各种偏倚(如报告偏倚、通道偏倚)^[21]。因此,本研究需要未来的前瞻性研究加以验证。

4 结论

本研究基于真实世界药物警戒数据,识别出与艾

加莫德治疗相关的多个显著安全信号,特别是在神经系统(如重症肌无力危象、延髓性麻痹)和肿瘤(如胸腺瘤)领域。这些发现提示临床医生和药师,在应用该创新药物治疗全身性重症肌无力时,除了关注其疗效,还需对上述潜在风险保持警惕,加强用药监测与患者教育。同时,本研究结果为监管机构更新产品安全信息和指导未来针对性安全性研究提供了重要的数据支持。

参考文献:

- [1] Myasthenia gravis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 30.
- [2] SINGH JA, CAMERON C, NOORBALOOCHI S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 258—265.
- [3] ASSMANN G, KUECK O, KIRCHHOFF T, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: An interventional study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R140.
- [4] HOWARD JF JR, BRIL V, VU T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7): 526—536.
- [5] CARTER PJ, LAZAR GA. Lazar. Next generation antibody drugs: pursuit of the ‘high-hanging fruit’ [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(3): 197—223.
- [6] ROOPENIAN DC, AKILESH S. FcRn: The neonatal Fc receptor comes of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 715—725.
- [7] PROPER JL, WACKER DA, SHAKER S, et al. Patient outcomes and unit composition with transition to a high-intensity ICU staffing model: A before-and-after study [J]. *Crit Care Explor*, 2023, 5(2): e0864.
- [8] HUSSEIN M, FARAG YMK, SONIS S. Differential associations of rheumatoid arthritis and periodontitis or tooth loss: A cross-sectional study [J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(3): 307—315.
- [9] ROLL W, SCHINDLER P, MASTHOFF M, et al. (18)F-FDG-PET-MRI for the assessment of acute intestinal graft-versus-host-disease (GvHD) [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1015—1024.
- [10] BUZUG TM, BRINGOUT G, ERBE M, et al. Magnetic particle imaging: Introduction to imaging and hardware realization [J]. *Z Med Phys*, 2012, 22(4): 323—334.
- [11] HARPAZ R, DUMOUCHEL W, SHAH NH, et al. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(6): 1010—1021.
- [12] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796—803.
- [13] KANG SD, LIM SC, LEE ES, et al. Interfacial thermal conductance observed to be higher in semiconducting than metallic

- carbon nanotubes [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(5): 3853—3860.
- [14] Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427—436.
- [15] TAKEUCHI Y, IWAGAMI M, ONO S, *et al.* A post – marketing safety assessment of COVID – 19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan [J]. *Vaccine*, 2022, 40(52): 7622—7630.
- [16] ZHOU Z, HULTGREN KE. Complementing the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System with adverse drug reaction reporting from social media: Comparative analysis [J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2020, 6(3): e19266.
- [17] KIMURA G, KADOYAMA K, BROWN JB, *et al.* Antipsychotics – associated serious adverse events in children: An analysis of the FAERS database [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(2): 135—140.
- [18] ELZER PH, ENRIGHT FM, MCQUISTON JR, *et al.* Evaluation of a rough mutant of *Brucella melitensis* in pregnant goats [J]. *Res Vet Sci*, 1998, 64(3): 259—260.
- [19] KUMARAVEL A, SONTI S. Thymoma with myasthenia gravis: A study of two cases [J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67739.
- [20] SINGH JA, CAMERON C, NOORBALOOCHI S, *et al.* Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and Meta – analysis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 258—265.
- [21] MONTASTRUC JL, SOMMET A, LACROIX I, *et al.* Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: Value, organization, and methods [J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(6): 629—632.
- (收稿日期 2025 – 11 – 06)

· 科学文摘 ·

丝素蛋白抵抗成纤维细胞衰老,恢复衰老皮肤 细胞外基质的动态平衡

引自:CHENG J, *et al.* Silk Fibroin Counteracts Fibroblast Senescence to Restore ECM Homeostasis in Aged Skin [J]. *Bioact Mater*, 2026, 58:666—684.

北京协和医学院刘玉玲团队揭示了丝素蛋白(Silk fibroin, SF)作为一种天然生物材料,为成纤维细胞的粘附和增殖提供了适宜的微环境,减少了成纤维细胞活化相关因子(senescence – Associated Secretory Phenotype, SASP)的积累,并促进了成纤维细胞从衰老状态向功能状态的转变。此外,SF通过调节活性氧(reactive oxygen species, ROS) – 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) – 激活蛋白 – 1(AP – 1) – 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)信号通路,减少ROS和MMP的表达,从而改善皮肤微环境,延缓衰老皮肤中胶原蛋白的降解。这些发现揭示了SF通过非炎症机制独特地使成纤维细胞恢复活力并恢复ECM的动态平衡,使其有别于依赖炎症途径诱导胶原蛋白的传统填充剂。