

基于FAERS数据库的PCSK9抑制剂不良事件性别差异信号挖掘与分析



王 兰¹, 曾祝君^{2, 3}, 边 原⁴

1. 成都市金牛区人民医院西药剂科 (成都 610036)
2. 成都市武侯区人民医院药剂科 (成都 610041)
3. 成都市武侯区妇幼保健院药剂科 (成都 610041)
4. 四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部 (成都 610072)

【摘要】目的 挖掘前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂阿利西尤单抗、依洛尤单抗和英克司兰的不良事件 (ADE) 信号的性别差异, 为不同性别人群提供个体化安全用药参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2022 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度上述药物的 ADE 数据, 采用报告比值比法、英国药品和保健品管理局综合标准法进行信号挖掘和分析。**结果** 3 种 PCSK9 抑制剂的女性 ADE 报告例数均多于男性, 且相对于男性, 女性中高龄患者占比更大。信号检测发现, 男性使用阿利西尤单抗更易出现注射部位 ADE, 使用英克司兰更易出现肌肉 ADE、脂蛋白 a 升高等; 而女性使用阿利西尤单抗或依洛尤单抗更易出现心血管 ADE, 使用英克司兰更易出现低密度脂蛋白降低 / 三酰甘油降低等。**结论** PCSK9 抑制剂的 ADE 信号存在性别分布差异, 临床使用中可参考不同性别使用药物后可能出现的高危 ADE 信号, 有针对性地识别药物不良事件的发生, 探索性别个体化治疗的可能。

【关键词】 PCSK9 抑制剂; 信号挖掘; 性别分布; 药品不良事件

【中图分类号】 R 95 **【文献标识码】** A

Signal mining and analysis of gender distribution of adverse events of PCSK9 inhibitors based on the FAERS database

WANG Lan¹, ZENG Zhujun^{2,3}, BIAN Yuan⁴

1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Jinniu District, Chengdu 610036, China
 2. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Wuhou District, Chengdu 610041, China
 3. Department of Pharmacy, Wuhou District Health Hospital Women & Children, Chengdu 610041, China
 4. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology, Chengdu 610072, China
- Corresponding author: BIAN Yuan, Email: 85778860@qq.com

【Abstract】Objective To explore the gender distribution of adverse drug event (ADE) signals of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors (alirocumab, evolocumab and inclisiran), and to provide reference for individualized safe medication in

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411085

基金项目: 四川省成都市金牛区医学会科研项目 (JNKY2024-41)

通信作者: 边原, 硕士, 副主任药师, Email: 85778860@qq.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

different genders. **Methods** The reports of the drugs mentioned above from the first quarter of 2022 to the first quarter of 2024 were extracted from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) database. The reporting odds ratio (ROR) method and composite criteria method from Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency were used to mine and analyse the signals. **Results** All 3 PCSK9 inhibitors had more reported cases of ADE in women than in men, and a greater proportion of elderly patients in women relative to men. Signal testing revealed that men were more likely to have injection sites-related ADEs with alirocumab, and muscle-related ADEs and elevated lipoprotein a with inclisiran. While for women, using alirocumab or evolocumab was more likely to cause cardiovascular adverse events, and using inclisiran was more likely to cause a decrease in low-density lipoprotein or in triglycerides. **Conclusion** There are gender-specific differences in the ADE signals of PCSK9 inhibitors. Clinical use can refer to the signals of high-risk ADEs that may occur after drug use by different genders, targeting the identification of adverse drug events and exploring the possibility of gender-individualized treatment.

【Keywords】 PCSK9 inhibitor; Signal mining; Gender distribution; Adverse drug events

低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的致病性危险因素。研究^[1]显示, LDL-C 每降低 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 5 年内主要血管事件的发生风险可减少约 1.1%。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是由 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶, 主要由肝脏分泌, 作用机制为介导低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受体的降解, 使血液中 LDL-C 水平升高。而 PCSK9 抑制剂可通过抑制 PCSK9 与 LDL 受体的结合, 或诱导 PCSK9 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 降解等途径, 使能清除 LDL 的 LDL 受体数量增加, 从而降低血液中 LDL-C 水平。该类物质主要适用于他汀类药物不耐受, 或接受高强度他汀类药物治疗后仍未达到治疗目标的患者, 已成为 ASCVD 重要的新型治疗手段之一。目前广泛使用的 PCSK9 抑制剂包括经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 2015 年批准上市的单克隆抗体类药物阿利西尤单抗 (alirocumab) 与依洛尤单抗 (evolocumab), 以及 2021 年底批准上市的小干扰核糖核酸 (small interfering ribonucleic acid, siRNA) 类药物英克司兰 (inclisiran)。研究^[2]表明, PCSK9 的表达水平存在性别差异, 女性体内 PCSK9 表达水平高于男性; 在女性人群中, 平均红细胞血红蛋白水平和吸烟累计数量是 PCSK9 水平的独立预测因子; 而在男性人群中, 高胆固醇血症和体力活动则

是 PCSK9 水平的独立预测因子。此外, 女性血清 PCSK9 水平与总胆固醇、年龄及舒张压呈正相关, 男性血清 PCSK9 水平则与总胆固醇、三酰甘油及收缩压呈正相关^[3]。尽管已有临床试验及文献研究^[4-5]表明, PCSK9 抑制剂在不同系统/器官分类 (system organ class, SOC) 中存在不良事件 (adverse drug event, ADE) 风险信号, 但关于不同性别患者使用 PCSK9 抑制剂后 ADE 发生情况的相关数据较少。鉴于 PCSK9 的水平及其影响因素存在明显的性别差异, 本研究拟对上述 3 种常用 PCSK9 抑制剂在上市后同一时间段内的 ADE 进行信号挖掘, 并分析 ADE 发生情况的性别分布特点, 期为临床开展性别个体化的安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库, 提取 2022 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度的数据文档, 将其导入 MySQL Community Server 8.0.29 软件。筛选以药物名称 “evolocumab” “repatha” “alirocumab” “praluent” “inclisiran” “leqvio” 为首要怀疑 (primary suspect, PS) 药物的报告。

1.2 数据处理

根据 FAERS 数据库的操作指引, 对导入的数据依次进行数据清洗: 第一步去除重复条目, 当案件的编号 (CASEID) 相同时, 保留 FDA 接受案件的日期 (FDA_DT) 最大的数据; 第二步删除无效条目, 依据 “删除报告列表” 中的

FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID) 排除相关报告。按报告中的性别分类后转存至 Microsoft Excel 2010 软件备用。将文档中“不良事件”项按《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 26.1 版 ADE 术语集中的首选术语 (preferred term, PT) 进行标准化编码, 并对首选 SOC 进行映射处理。

1.3 信号检测

使用比例失衡法中的报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 和英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) [6] 分别对标准化后的数据进行联合检验, ROR 法的阳性信号生成标准: 目标药物的目标 ADE 报告数 (a) ≥ 3 、ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 ; MHRA 法的阳性信号生成标准: a ≥ 3 , 比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ [7]。计算 ROR 值、PRR 值和 χ^2 (数值越大, 则信号强度越高, 信号强弱则反映药物与 ADE 之间的统计学关联性强弱)。综合筛选满足以上 2 种

检测方法的 ADE 信号生成标准并进行统计分析。

2 结果

2.1 PCSK9抑制剂相关ADE报告的基本信息

获得以阿利西尤单抗、依洛尤单抗和英克司兰为 PS 药物的 ADE 报告共 17 058 份。报告涉及的患者中, 男性患者 6 752 例, 女性患者 10 306 例, 3 种药物 ADE 报告中女性数量均多于男性。在已知年龄的患者中, 无论药物和性别, 报告数构成比最大的年龄段均集中在 65~74 岁, 男性构成比排名第 2 位的年龄段是 45~64 岁, 女性则为 75 岁及以上。报告者以消费者为主, 主要上报国家为美国。见表 1。

2.2 PCSK9抑制剂相关ADE的SOC分布

排除与药物本身安全性无关的产品问题、社会环境和各类损伤、中毒及操作并发症等 SOC 后, 3 种药物共检出信号 396 种, 累及 21 个 SOC, 其中全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病等 SOC 层级中的 ADE 信号报告数量占比较大, 见表 2。

表1 PCSK9抑制剂相关ADE报告的基本信息[n (%)]
Table 1. Basic information of PCSK9 inhibitors related ADE reports [n (%)]

项目	男性			女性		
	阿利西尤单抗	依洛尤单抗	英克司兰	阿利西尤单抗	依洛尤单抗	英克司兰
年龄 (岁)						
<18	0 (0.00)	4 (0.08)	0 (0.00)	3 (0.25)	11 (0.15)	0 (0.00)
18~44	20 (2.56)	80 (1.66)	18 (1.55)	12 (1.00)	89 (1.19)	22 (1.36)
45~64	90 (11.54)	1 012 (21.03)	161 (13.89)	81 (6.73)	1 386 (18.51)	170 (10.53)
65~74	98 (12.56)	1 175 (24.41)	271 (23.38)	111 (9.23)	1 985 (26.51)	418 (25.88)
≥ 75	75 (9.62)	880 (18.28)	143 (12.34)	77 (6.40)	1 759 (23.49)	267 (16.53)
未知	497 (63.72)	1 662 (34.54)	566 (48.84)	918 (76.31)	2 259 (30.16)	738 (45.70)
报告人职业						
医生	76 (9.74)	671 (13.94)	199 (17.17)	73 (6.07)	687 (9.17)	222 (13.75)
药师	88 (11.28)	311 (6.46)	15 (1.29)	100 (8.32)	345 (4.61)	23 (1.42)
消费者	459 (58.85)	3 291 (68.38)	744 (64.19)	870 (72.38)	5 591 (74.66)	1 063 (65.82)
其他健康专业人员	142 (18.21)	508 (10.55)	198 (17.08)	146 (12.15)	816 (10.90)	304 (18.82)
未知	15 (1.92)	32 (0.66)	3 (0.26)	13 (1.08)	50 (0.67)	3 (0.19)
报告国家						
美国	538 (68.97)	4 389 (91.19)	952 (82.14)	987 (82.11)	7 112 (94.97)	1 463 (90.59)
其他国家	242 (31.03)	424 (8.81)	207 (17.86)	215 (17.89)	377 (5.03)	152 (9.41)
年份						
2022年	315 (40.38)	1 704 (35.40)	230 (19.84)	511 (42.51)	2 487 (33.21)	364 (22.54)
2023年	393 (50.38)	2 334 (48.49)	792 (68.33)	626 (52.08)	3 771 (50.35)	1 037 (64.21)
2024年1季度	72 (9.23)	773 (16.06)	137 (11.82)	65 (5.41)	1 227 (16.38)	214 (13.25)
未知	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.05)	0 (0.00)

表2 PCSK9抑制剂相关ADE的SOC分布
Table 2. SOC distribution of ADEs related to PCSK9 inhibitors

SOC	男性						女性					
	阿利西尤单抗		依洛尤单抗		英克司兰		阿利西尤单抗		依洛尤单抗		英克司兰	
	信号数	报告数	信号数	报告数	信号数	报告数	信号数	报告数	信号数	报告数	信号数	报告数
代谢及营养类疾病	—	—	—	—	2	19	1	4	—	—	3	27
感染及侵染类疾病	—	—	—	—	5	70	1	3	—	—	5	146
皮肤及皮下组织类疾病	—	—	—	—	—	—	1	9	—	—	1	4
肾脏及泌尿系统疾病	—	—	—	—	3	23	1	3	—	—	5	30
精神病类	—	—	1	21	1	4	—	—	1	70	1	5
免疫系统疾病	—	—	1	5	—	—	—	—	1	12	—	—
各种先天性家族性遗传性疾病	—	—	1	4	—	—	—	—	—	—	—	—
生殖系统及乳腺疾病	—	—	1	3	—	—	—	—	—	—	—	—
耳及迷路类疾病	—	—	—	—	3	36	—	—	—	—	2	23
眼器官疾病	1	3	—	—	—	—	1	14	—	—	—	—
血液及淋巴系统疾病	1	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胃肠系统疾病	2	6	—	—	3	54	2	13	—	—	3	155
血管与淋巴管类疾病	2	7	—	—	—	—	2	9	3	11	3	16
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	2	14	1	3	—	—	—	—	—	—	—	—
各类神经系统疾病	4	28	—	—	7	67	2	28	2	8	9	90
各类检查	7	37	12	334	15	246	4	43	12	437	18	230
各种手术及医疗操作	5	47	6	90	—	—	2	57	9	106	—	—
呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	57	—	—	9	140	4	37	—	—	9	218
心脏器官疾病	4	57	1	13	5	42	5	43	2	18	7	40
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	149	2	211	15	522	7	120	—	—	15	830
全身性疾病及给药部位各种反应	28	353	18	1 613	16	327	23	703	11	2 579	15	567
合计	75	762	44	2 297	84	1 550	56	1 086	41	3 241	96	2 381

2.3 ADE信号分布情况

阿利西尤单抗共检出 131 个信号（男性 75 个信号，女性 56 个信号），依洛尤单抗共检出 85 个信号（男性 44 个信号，女性 41 个信号），

英克司兰共检出 180 个信号（男性 84 个信号，女性 96 个信号）。不同性别下 3 种药物的 ADE 信号强度排名前 20 位的 PT 见表 3~5。

表3 不同性别下阿利西尤单抗ADE信号强度排名前20位的PT（按ROR值排序）

Table 3. PT ranking among the top 20 ADE signal intensities of alirocumab in different genders (sorted by ROR)

排序	男性				女性			
	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ ²)	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ ²)
1	注射部位凹陷	7	75.83 (35.24)	75.32 (482.91)	便量增加	4	85.27 (30.71)	85.07 (306.75)
2	呼出气一氧化氮水平升高	4	64.81 (23.65)	64.56 (237.47)	注射部位凹陷	25	78.02 (51.81)	76.87 (1741.25)
3	注射部位感觉减退	3	58.91 (18.45)	58.74 (162.29)	注射部位外渗	25	32.74 (21.92)	32.26 (734.48)
4	注射部位超敏 ^a	4	42.44 (15.63)	42.28 (155.71)	血管闭塞 ^a	3	30.99 (9.82)	30.93 (84.34)

续表3

排序	男性				女性			
	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)
5	血胆固醇降低	4	40.64 (14.98)	40.49 (149.01)	LDL升高	11	23.44 (12.87)	23.30 (229.56)
6	心肌红蛋白升高 ^a	5	40.27 (16.48)	40.08 (184.35)	眼部疱疹	3	18.82 (6.00)	18.79 (49.61)
7	血管移植 ^a	5	37.27 (15.27)	37.09 (170.32)	动脉闭塞性疾病 ^a	6	18.62 (8.29)	18.56 (97.92)
8	注射部位外渗	11	35.03 (19.17)	34.66 (349.59)	不稳定型心绞痛 ^a	3	18.37 (5.86)	18.34 (48.31)
9	脑利尿钠肽升高 ^a	5	21.98 (9.06)	21.87 (97.83)	注射部位不适	14	13.61 (8.02)	13.51 (160.12)
10	足底筋膜炎	4	21.60 (8.02)	21.52 (76.89)	注射部位瘀青	88	11.39 (9.18)	10.84 (781.81)
11	异物感	5	20.34 (8.38)	20.24 (89.96)	注射部位出血	93	11.18 (9.06)	10.61 (805.58)
12	注射部位硬结	6	19.11 (8.51)	19.01 (100.79)	冠状动脉闭塞 ^a	4	9.86 (3.68)	9.84 (31.47)
13	注射部位炎症	3	18.71 (5.97)	18.66 (49.38)	支架放置 ^a	3	9.44 (3.02)	9.42 (22.38)
14	注射部位分泌物	6	17.97 (8.01)	17.87 (94.18)	注射部位发热	12	8.83 (4.99)	8.77 (82.03)
15	注射部位发热	4	15.13 (5.63)	15.07 (51.91)	注射部位皮疹	28	8.21 (5.64)	8.09 (172.91)
16	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征	4	14.75 (5.49)	14.70 (50.46)	血三酰甘油升高	6	7.84 (3.50)	7.81 (35.39)
17	装置相关损伤	10	14.57 (7.79)	14.44 (123.7)	注射部位炎症	4	7.49 (2.80)	7.48 (22.29)
18	注射部位不适	8	14.17 (7.04)	14.07 (96.06)	药效不及预期	17	7.40 (4.58)	7.33 (92.42)
19	注射部位瘀青	25	13.83 (9.28)	13.52 (287.05)	注射部位变色	8	6.75 (3.36)	6.72 (38.73)
20	外生性骨疣	4	13.54 (5.05)	13.50 (45.77)	注射部位红斑 ^a	65	6.37 (4.96)	6.16 (280.84)

注：^a“阿利西尤单抗说明书”记载的ADE。

表4 不同性别下依洛尤单抗ADE信号强度排名前20位的PT (按ROR值排序)

Table 4. PT ranking among the top 20 ADE signal intensities of evolocumab in different genders (sorted by ROR)

排序	男性				女性			
	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)
1	LDL降低	63	74.21 (52.17)	73.93 (2 229.93)	LDL降低	29	83.23 (48.74)	83.12 (1 089.36)
2	LDL异常	26	64.28 (37.85)	64.18 (852.67)	LDL异常	23	68.74 (38.79)	68.67 (783.25)
3	血胆固醇降低	31	24.43 (16.25)	24.39 (518.63)	注射部位斑疹	5	19.91 (7.39)	19.91 (70.26)
4	LDL升高	62	14.94 (11.36)	14.89 (665.36)	LDL升高	104	19.24 (15.49)	19.16 (1 412.70)
5	注射部位凹陷	17	12.06 (7.21)	12.05 (147.44)	腹膜透析	4	16.86 (5.67)	16.86 (48.31)
6	橡胶敏感	5	10.85 (4.23)	10.85 (38.81)	血胆固醇降低	27	15.88 (10.46)	15.86 (307.81)
7	装置相关损伤	109	10.78 (8.81)	10.72 (835.93)	经导管主动脉瓣置入术	3	15.36 (4.41)	15.36 (33.16)
8	前列腺肿瘤	3	10.23 (3.05)	10.23 (21.85)	冠状动脉搭桥	14	9.29 (5.33)	9.29 (91.68)
9	高密度脂蛋白升高	3	6.32 (1.94)	6.32 (12.34)	注射部位凹陷	39	8.80 (6.31)	8.79 (239.83)
10	注射部位结痂	3	6.14 (1.89)	6.14 (11.88)	冠脉支架植入	15	7.57 (4.45)	7.57 (77.36)
11	注射部位出血	371	5.93 (5.33)	5.82 (1 374.45)	脂质升高	13	7.46 (4.21)	7.45 (65.79)
12	注射部位变色	24	5.85 (3.86)	5.84 (89.10)	血管移植	7	6.60 (3.04)	6.60 (30.46)
13	高密度脂蛋白降低	10	5.73 (3.01)	5.73 (36.13)	支架放置	27	6.43 (4.34)	6.43 (113.59)
14	色盲	4	5.51 (1.99)	5.51 (13.70)	收缩期高血压 ^b	3	6.32 (1.94)	6.32 (12.35)
15	血胆固醇异常	20	5.08 (3.23)	5.08 (61.16)	脂质异常	5	6.29 (2.52)	6.29 (20.43)
16	注射部位瘀青 ^b	134	4.60 (3.86)	4.57 (351.66)	主动脉瓣置换术	6	5.97 (2.60)	5.97 (22.92)
17	血三酰甘油异常	3	4.47 (1.39)	4.47 (7.62)	血胆固醇异常	32	5.27 (3.68)	5.26 (102.86)
18	支架放置	25	4.34 (2.90)	4.33 (60.46)	注射恐惧	70	5.03 (3.95)	5.02 (210.79)
19	冠脉支架植入	14	4.30 (2.51)	4.30 (33.47)	注射部位出血	550	4.73 (4.33)	4.64 (1 484.17)
20	冠状动脉搭桥	15	4.23 (2.51)	4.23 (34.91)	装置相关损伤	211	4.04 (3.51)	4.01 (452.82)

注：^b依洛尤单抗说明书记载的ADE。

表5 不同性别下英克司兰ADE信号强度排名前20位的PT (按ROR值排序)
Table 5. PT ranking among the top 20 ADE signal intensities of inclisiran in different genders (sorted by ROR)

排序	男性				女性			
	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)
1	脂蛋白 a 升高	3	311.48 (85.61)	310.69 (712.37)	血三酰甘油降低	6	484.75 (184.02)	482.97 (1 974.54)
2	血胆固醇降低	23	245.38 (155.32)	240.6 (4453.74)	LDL降低	15	406.2 (223.49)	402.47 (4 338.64)
3	坏疽性蜂窝 织炎	3	183.22 (53.62)	182.76 (460.95)	血胆固醇降低	24	203.9 (131.38)	200.92 (4 005.46)
4	LDL降低	17	166.94 (99.75)	164.54 (2384.67)	非高密度脂蛋白胆固醇升高	3	165.53 (48.94)	165.23 (422.93)
5	LDL升高	48	166.07 (121.87)	159.33 (6 547.00)	LDL升高	56	138.82 (104.65)	134.1 (6 559.41)
6	高密度脂蛋白降低	10	83.55 (43.76)	82.85 (748.81)	LDL异常	5	124.96 (49.37)	124.58 (547.73)
7	血三酰甘油升高	36	55.63 (39.59)	53.95 (1779.44)	高密度脂蛋白升高	6	84.02 (36.53)	83.71 (454.06)
8	血胆固醇升高	40	28.5 (20.71)	27.56 (998.64)	脂质异常	4	72.34 (26.23)	72.17 (262.63)
9	血胆固醇异常	6	21.1 (9.38)	20.99 (112.00)	高密度脂蛋白降低	8	65.21 (31.88)	64.9 (473.93)
10	注射部位不适	11	17 (9.34)	16.85 (161.49)	血三酰甘油异常	3	37 (11.69)	36.93 (101.31)
11	肌肉抽搐	15	15.34 (9.18)	15.16 (195.63)	血三酰甘油升高	23	31.81 (20.95)	31.38 (657.07)
12	肌痛	97	15.31 (12.42)	14.13 (1 174.57)	脂质升高	4	31.31 (11.57)	31.24 (113.69)
13	注射部位反应 ^a	20	11.24 (7.21)	11.07 (181.56)	血胆固醇异常	12	27.73 (15.60)	27.54 (299.10)
14	血尿酸升高	4	9.75 (3.64)	9.72 (31.03)	颈动脉狭窄	3	27.11 (8.61)	27.06 (73.41)
15	注射部位痛 ^a	121	9.34 (7.74)	8.48 (802.09)	膀胱不适	3	22.79 (7.25)	22.75 (61.06)
16	肢体疼痛	100	8.92 (7.27)	8.25 (638.72)	肌肉不适	3	22.46 (7.15)	22.42 (60.12)
17	注射部位囊泡	3	8.92 (2.86)	8.9 (20.87)	注射部位不适	13	12.94 (7.47)	12.85 (140.37)
18	冠状动脉闭塞	5	8.92 (3.69)	8.88 (34.69)	肌痛	148	12.77 (10.78)	11.7 (1 444.04)
19	注射部位皮疹 ^a	8	8.39 (4.17)	8.34 (51.27)	注射部位皮疹 ^a	37	11.22 (8.08)	10.98 (332.98)
20	关节痛 ^a	153	8.05 (6.79)	7.13 (815.68)	膀胱痛	3	10.45 (3.35)	10.43 (25.33)

注：^a英克司兰说明书记载的ADE。

3 讨论

相较于2种单克隆抗体，英克司兰上市时间较短。为了最小化时间相关混杂因素的影响，减少数据分析时产生的偏倚，本研究采用ROR法和MHRA法对3种PCSK9抑制剂在同一时间段内的ADE信号进行了联合筛选。以上2种方法通过优劣互补，可在保证高灵敏度的同时控制假阳性信号，提高信号的稳定性和可靠性。

3.1 ADE发生的人群特征分析

通过挖掘3种PCSK9抑制剂的ADE信号，获得以阿利西尤单抗为PS药物的报告1 982例，依洛尤单抗为PS药物的报告12 302例，英克司兰为PS药物的报告2 774例。性别方面，3种药物ADE报告中女性数量均多于男性，可能与使用药物的女性患者更多有关。与男性相比，

女性更易由于他汀类药物相关ADE停用或换用他汀类药物^[8]。雌激素与他汀类药物在转运蛋白和酶方面存在竞争，女性被认为是肌肉骨骼疾病的风险因素，PCSK9抑制剂有可能成为女性患者的更好选择^[9]。年龄方面，在已知年龄的人群中，3种药物的男性使用者ADE主要集中在45~74岁年龄段，女性使用者ADE则在65岁及以上占比最大；相较于男性，女性在75岁及以上年龄段也有较多分布。这可能与绝经后妇女的PCSK9浓度高于绝经前妇女有关^[10]。报告者均以消费者为主，PCSK9抑制剂相对他汀类药物用药间隔延长且需长期使用，自行使用的患者可能较多。主要上报国家为美国，亚洲地区上报例数较少，由于参考数据不足，临床使用PCSK9抑制剂应加强药学监护与随访，积极上报ADE。

3.2 累及SOC及ADE信号的分析

累及全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类检查等 SOC 层级的相关 ADE 信号较多、较强，与其他研究结果一致^[11-13]。全身性疾病及给药部位各种反应层级下主要 ADE 信号为注射部位反应、装置相关损伤。本研究结果显示，女性使用 PCSK9 抑制剂报告的注射部位 ADE 报告数量更多。与陈琪莹等^[14]认为注射部位反应为女性使用阿利西尤单抗的高危信号相反，本研究发现男性使用阿利西尤单抗后报告的大多数注射部位 ADE 信号比女性更强。注射部位反应可发生在 2.4%~4.9% 的 PCSK9 抑制剂使用者中，一方面可能与辅料刺激性或药物免疫原性有关^[15]，另一方面可能由于报告人主要以消费者为主，患者自行注射不规范或药品使用难度大也可能导致较多 ADE 发生，因此加强患者自行注射的规范化培训尤为重要。

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病层级下英克司兰的 ADE 报告数量最多。在本研究时段内，阿利西尤单抗和依洛尤单抗在该 SOC 层级下的 ADE 信号强度相对英克司兰而言较低，如肌痛、肢体疼痛等虽未被英克司兰说明书记载，但在英克司兰使用者中 ADE 信号强度明显高于其他两种药物，且男性使用英克司兰相关 ADE 信号更强。据文献^[16]报道，相对他汀类药物而言，英克司兰发生肌肉 ADE 的风险增加，阿利西尤单抗与依洛尤单抗风险减少，提示男性使用英克司兰可能面临更多的肌毒性风险。

各类检查层级下 PT 主要以血脂检验指标变化为主。其中 LDL 降低等为 PCSK9 抑制剂治疗作用相关检验指标变化，其大幅度降低可能延伸至极低水平 LDL 的发生，而通常 LDL 颗粒数量与 LDL-C 水平息息相关^[17]。一项干预性试验^[18]发现，高强度降脂治疗将 LDL-C 降至 30 mg · dL⁻¹ (0.78 mmol · L⁻¹) 以下可能与糖尿病、肝胆疾病和失眠等 ADE 相关。然而一项总结了多个随机对照试验的综述^[19]提示，使用 PCSK9 抑制剂将 LDL-C 降至极低水平时极少增加 ADE 风险。鉴于极低水平 LDL-C 的长期影响尚未可知，本研究暂将其列为 ADE 进行讨论。除此之外，LDL 升高等与治疗作用相反的 ADE 也同时被发现。从 ADE 报告数量来看，依洛尤单抗占比较大；在男性中 LDL 降低 ADE 报告数量较多，在女性

中 LDL 升高 ADE 报告数量较多。研究^[20]发现，男性使用单克隆抗体类 PCSK9 抑制剂对 LDL-C 的相对应答更显著，使用依洛尤单抗的女性 LDL-C 降低率低于男性，使用高强度他汀类药物与 PCSK9 抑制剂的疗效增加有关^[21]，提示使用依洛尤单抗前提高他汀类药物的滴定量可能对女性患者较为重要。从 ADE 信号强度来看，无论是 LDL、三酰甘油、高密度脂蛋白等指标升高还是降低，血脂检验指标变化相关 ADE 在英克司兰中的信号更强，提示英克司兰对于血脂各项指标的影响可能更大。女性使用英克司兰报告中 LDL/三酰甘油降低 ADE 信号强于男性，男性使用英克司兰报告中脂蛋白 a 升高 ADE 信号强于女性。由于脂蛋白 a 是 ASCVD 和钙化性主动脉瓣狭窄的独立危险因素，提示男性使用英克司兰更需要注意这方面的用药风险。人体胆固醇总量中约 25% 存在于大脑^[22]，由于 PCSK9 抑制剂降脂作用以及 PCSK9 在中枢神经系统对神经细胞分化、神经细胞凋亡、中枢 LDL 受体代谢、神经炎症、阿尔茨海默病和中风的作用^[23]，PCSK9 抑制剂的使用可能对神经系统产生影响。近年来已发表的关于单克隆抗体类 PCSK9 抑制剂与神经认知 ADE 相关 Meta 分析及信号挖掘表明，单克隆抗体总体上未增加患者神经系统 ADE 的风险^[24-25]。但不同于单克隆抗体的药理特性，英克司兰可减少 PCSK9 的蛋白合成，结合其与血脂水平变化信号的强相关性，临床使用该药时还需注意神经系统 ADE。此外，该 SOC 层级下男性使用阿利西尤单抗报告中血红蛋白升高、呼出气一氧化氮水平升高、脑利尿钠肽升高等 ADE 信号较强，由于以上检验指标为已知 ADE——肌病、上呼吸道炎症、心力衰竭等的检查结果体现，提示男性使用阿利西尤单抗需注意以上 ADE 的监测。

各种手术及医疗操作层级的相关信号主要与心血管系统相关，该 SOC 层级与心脏器官疾病层级相关 ADE 报告多分布于阿利西尤单抗和依洛尤单抗使用者中，其中女性使用阿利西尤单抗的报告中支架放置、不稳定型心绞痛、冠状动脉闭塞，使用依洛尤单抗的报告中冠脉支架植入、支架放置等 ADE 信号更强；男性使用阿利西尤单抗的报告中血管移植 ADE 信号更强。提示相对于男性，女性使用单克隆抗体类 PCSK9 抑制剂可能与心血管 ADE 相关性更强。血管与淋巴管类疾病层级

下女性使用阿利西尤单抗相关动脉闭塞性疾病、血管闭塞 ADE 信号强度进一步验证了该相关性。以上信号均为阿利西尤单抗说明书或临床试验中已知的 ADE, 未被依洛尤单抗说明书记载, 这可能是 PCSK9 抑制剂的类反应。动物试验^[23]表明, 植入支架后的血管 PCSK9 蛋白表达增加, 阿利西尤单抗的使用可促进支架段内膜增生增加。由于男性和女性 PCSK9 表达水平的差异, 可能造成心血管 ADE 在不同性别群体中的分布差异, 临床使用时需注意到该用药风险。

本研究检测到的 ADE 信号与药品说明书重合情况良好, 并发现了部分药品说明书以外的新的 ADE, 如男性使用阿利西尤单抗致 ADE 报告中的足底筋膜炎、外生性骨疣和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 使用依洛尤单抗致 ADE 报告中的前列腺肿瘤, 使用英克司兰致 ADE 报告中的坏疽性蜂窝织炎等; 女性使用阿利西尤单抗致 ADE 报告中的便量增加、眼部疱疹, 使用依洛尤单抗致 ADE 报告中的腹膜透析, 使用英克司兰致 ADE 报告中的颈动脉狭窄、膀胱不适等。其中英克司兰相关坏疽性蜂窝织炎 ADE 信号较强, 然而一项 Meta 分析^[24]的结果显示, 阿利西尤单抗、依洛尤单抗、英克司兰的使用与败血症、严重细菌/病毒感染以及器官/系统(包括呼吸道、胃肠道和泌尿生殖系统)严重特异性感染风险无关, 可能由于研究时段的局限性, 其相关性还需进一步验证。

综上, 本研究结果发现 3 种 PCSK9 抑制剂的 ADE 信号在注射部位、血脂变化、肌肉及心血管等方面相关 ADE 存在着性别差异, 可以为更好地制定个体化用药监护, 进一步提高临床用药的安全性提供参考。然而, 本研究存在着一定的局限性: ①未考虑患者基础疾病、合并用药等情况对信号的影响; ②FAERS 数据库为自发呈报系统, 可能出现 ADE 的错报、漏报、重复报告、数据缺失和标准化欠佳等情况; ③本研究使用 ROR 法和 MHRA 法分析了药物与 ADE 之间的统计学关联, 但 ADE 与性别的统计学关联还需进一步研究与验证; ④英克司兰上市时间短, 样本量较少, 可能导致部分信号置信区间较宽或者假阳性信号的出现, 未来研究应扩大样本量, 结合其他观察试验和随访研究, 对不同性别患者使用 PCSK9 抑制剂相关 ADE 风险进行进一步的探索。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581–590. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).
- 2 Ferri N, Ruscica M, Coggi D, et al. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population: the IMPROVE study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 309: 39–46. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.014).
- 3 Cui Q, Ju X, Yang T, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2): 632–636. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027).
- 4 张莎, 祝德秋. 基于美国 FAERS 数据库的新型降脂药前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂药物不良信号的数据挖掘与分析[J]. *中南药学*, 2021, 19(12): 2582–2587. [Zhang S, Zhu DQ. Adverse drug events signals of PCSK9 inhibitors based on the FAERS database[J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 19(12): 2582–2587.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2021.12.020](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2021.12.020).
- 5 潘伟萍, 颜少伟, 蔡文科, 等. 基于 FAERS 数据库的英克司兰不良事件信号挖掘与分析[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1884–1890. [Pan WP, Yan SW, Cai WK, et al. Mining and analysis of risk signal mining of adverse events of inclisiran based on FAERS database[J]. *Drugs & Clinic*, 2024, 39(7): 1884–1890.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.036](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.036).
- 6 刘艳鑫, 董长江, 邹剑, 等. 基于 FAERS 数据库的替拉尼定不良事件信号挖掘研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(2): 166–175. [Liu YX, Dong CJ, Zou J, et al. Research on signal mining of adverse events of tizanidine based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(2): 166–175.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312038).
- 7 侯永芳, 任经天, 江静, 等. 药品不良反应信号检测方法研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(7): 369–372. [Hou YF, Ren JT, Jiang J, et al. Study of adverse drug reaction signal detection[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2010, 19(7): 369–372.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2010.07.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2010.07.001).
- 8 Karalis DG, Wild RA, Maki KC, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(4): 833–841. DOI: [10.1016/j.jacl.2016.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.016).
- 9 Faubion SS, Kapoor E, Moyer AM, et al. Statin therapy: does sex matter?[J]. *Menopause (New York, NY)*, 2019, 26(12): 1425–1435. DOI: [10.1097/GME.0000000000001412](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001412).
- 10 Jia F, Fei SF, Tong DB, et al. Sex difference in circulating PCSK9 and its clinical implications[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 953845. DOI: [10.3389/fphar.2022.953845](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.953845).
- 11 张弛. PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗不良事件信号发掘[J]. *中*

- 国药物警戒, 2022, 19(6): 684–689, 691. [Zhang C. Data mining of adverse drug events of alirocumab from openFDA[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19(6): 684–689, 691.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2022.06.22](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2022.06.22).
- 12 吴遵平, 吴利利. 基于 BCPNN 法对依洛尤单抗不良反应信号的挖掘与分析[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(5): 638–643. [Wu ZP, Wu LL. Mining and analysis of adverse reaction signals of evolocumab based on BCPNN method[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2022, 45(5): 638–643.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zyykdxb202205012>.
- 13 王兴龙, 胡卿源, 白洁, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的英克司兰不良事件风险信号挖掘[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(4): 223–228. [Wang XL, Hu QY, Bai J, et al. Risk signal mining of adverse events related to inclisiran based on FDA adverse event reporting system database[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2024, 26(4): 223–228.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20231218-00910](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20231218-00910).
- 14 陈琪莹, 李毅敏, 张吟. 基于 FAERS 对阿利西尤单抗不良事件的分析研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2256–2261. [Chen QY, Li YM, Zhang Y. Analytical study of adverse events of alirocumab based on FAERS[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2021, 38(18): 2256–2261.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.011](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.011).
- 15 Bär S, Räber I, Koskinas KC, et al. Transient injection site reaction to alirocumab during immune system activation: a case series[J]. Eur Heart J Case Rep, 2022, 6(5): ytac187. DOI: [10.1093/ehjcr/ytac187](https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac187).
- 16 赵金, 周洋, 刘芳, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的 PCSK9 抑制剂肌肉不良事件风险分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(1): 76–81. [Zhao J, Zhou Y, Liu F, et al. Analysis on the risk of muscle adverse events of PCSK9 inhibitors based on the FAERS database[J]. Clinical Medication Journal, 2024, 22(1): 76–81.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.016).
- 17 毕龙飞, 刘瑶, 余丹, 等. 阿利西尤单抗对急性心肌梗死患者 PCI 术后有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(10): 761–774. [Bi LF, Liu Y, Yu D, et al. Efficacy and safety of alirocumab after PCI in patients with acute myocardial infarction: a Meta-analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(10): 761–774.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405144).
- 18 Everett BM, Mora S, Glynn RJ, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER)[J]. Am J Cardiol, 2014, 12(11):1682–1689. DOI: [10.1016/j.amjcard.2014.08.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.041).
- 19 吕芮萱, 顾伟. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 9 型抑制剂降低低密度脂蛋白至极低水平时的安全性研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2025, 44(3): 311–315. [Lyu RX, Gu W. Research progress on the safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in reducing low-density lipoprotein to extremely low levels[J]. Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, 2025, 44(3):311–315.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-5062.2025.03.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-5062.2025.03.017).
- 20 Paquette M, Faubert S, Saint-Pierre N, et al. Sex differences in LDL-C response to PCSK9 inhibitors: a real world experience[J]. J Clin Lipidol, 2023, 17(1): 142–149. DOI: [10.1016/j.jacl.2022.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.12.002).
- 21 Galema-Boers AMH, Mulder J, Steward K, et al. Sex differences in efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: a real-world registry[J]. Atherosclerosis, 2023, 384: 117108. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.013](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.013).
- 22 Björkhem I, meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(5): 806–815. DOI: [10.1161/01.ATV.0000120374.59826.1b](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000120374.59826.1b).
- 23 Bell AS, Wagner J, Rosoff DB, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the central nervous system[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 149: 105155. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2023.105155](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105155).
- 24 Bajaj NS, Patel N, Kalra R, et al. Neurological effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: direct comparisons[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(2): 132–141. DOI: [10.1093/ehjqcco/qcx037](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx037).
- 25 郭茜, 郭慧, 尹冬虹. 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件的风险分析[J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2393–2397. [Guo Q, Guo H, Yin DH. Analysis of the risk of neurocognitive adverse events caused by evolocumab and alirocumab[J]. China Pharmacy, 2022, 33(19): 2393–2397.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.18](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.18).

收稿日期: 2024 年 11 月 28 日 修回日期: 2025 年 10 月 08 日

本文编辑: 杨 燕 洗静怡