

# 加卡奈珠单抗治疗成人偏头痛有效性与安全性的系统评价和Meta分析



何晓东<sup>1</sup>, 李琴<sup>2</sup>, 柯昌虎<sup>1</sup>, 李春雷<sup>1</sup>, 刘慧敏<sup>1</sup>

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院药学部 (湖北十堰 442008)
2. 湖北医药学院附属国药东风总医院超声医学科 (湖北十堰 442008)

**【摘要】目的** 系统评价加卡奈珠单抗治疗成人偏头痛的有效性与安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、CNKI、WanFang Data和VIP数据库, 搜集关于加卡奈珠单抗治疗成人偏头痛的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至2025年12月31日。由2名研究员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用RevMan5.4软件进行Meta分析。**结果** 共纳入8个RCT, 包括6 658例患者。Meta分析结果显示, 与对照组相比, 加卡奈珠单抗组较基线显著降低平均每月偏头痛天数 [MD=-2.21, 95%CI (-2.42, -2.01),  $P<0.001$ ]; 提高每月偏头痛天数较基线减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、100%的患者比例 [RR=1.64, 95%CI (1.55, 1.74),  $P<0.001$ ; RR=1.94, 95%CI (1.76, 2.15),  $P<0.001$ ; RR=2.16, 95%CI (1.80, 2.60),  $P<0.001$ ]; 降低平均每月急性偏头痛特异性用药天数 [MD=-1.74, 95%CI (-1.92, -1.56),  $P<0.001$ ] 和偏头痛残疾评分 [MD=-5.19, 95%CI (-6.65, -3.73),  $P<0.001$ ]; 提高偏头痛特异性生活质量问卷角色功能-限制评分 [MD=7.16, 95%CI (6.27, 8.05),  $P<0.001$ ]。根据加卡奈珠单抗给药剂量的不同进行亚组分析显示, 上述结论依然成立。在安全性方面, 加卡奈珠单抗组与对照组的总不良反应发生率 [RR=1.14, 95%CI (0.99, 1.33),  $P=0.08$ ] 和严重不良反应发生率 [RR=1.69, 95%CI (0.96, 2.97),  $P=0.07$ ] 差异均无统计学意义; 加卡奈珠单抗组注射部位疼痛发生率显著高于对照组 [RR=3.01, 95%CI (1.58, 5.73),  $P<0.001$ ]。**结论** 当前证据显示, 加卡奈珠单抗可有效缓解成人偏头痛症状, 但可能增加注射部位疼痛的发生率。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 加卡奈珠单抗; 偏头痛; 随机对照试验; 系统评价; Meta分析

**【中图分类号】** R747.2 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of galcanezumab in the treatment of migraine in adults: a systematic review and Meta-analysis

HE Xiaodong<sup>1</sup>, LI Qin<sup>2</sup>, KE Changhu<sup>1</sup>, LI Chunlei<sup>1</sup>, LIU Huimin<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Affiliated Sinopharm Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, Hubei Province, China

2. Department of Ultrasound, Affiliated Sinopharm Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, Hubei Province, China

Corresponding author: LIU Huimin, Email: rice\_0909@sina.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512004

基金项目: 十堰市科技局2024年度引导性项目 (24Y162)

通信作者: 刘慧敏, 副教授, 副主任药师, Email: rice\_0909@sina.com

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

**【Abstract】** Objective To systematically review the efficacy and safety of galcanezumab for the treatment of migraine in adults. Methods PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, WanFang Data, and VIP databases were systematically searched to collect randomized controlled trial (RCT) about the clinical efficacy and safety of galcanezumab versus placebo in the treatment of adults with migraine from inception to December 31, 2025. Two researchers independently screened literature, extracted data, and evaluated the risk of bias of the included studies, then Meta-analysis was performed using the RevMan 5.4 software. Results A total of 8 RCTs involving 6,658 patients were included. The results showed that compared with the control group, galcanezumab effectively reduced the number of monthly migraine days [MD=-2.21, 95%CI (-2.42, -2.01),  $P<0.001$ ]; increase the percentage of participants with reduction from baseline  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ , and  $100\%$  in monthly migraine days [RR=1.64, 95%CI (1.55, 1.74),  $P<0.001$ ; RR=1.94, 95%CI (1.76, 2.15),  $P<0.001$ ; RR=2.16, 95%CI (1.80, 2.60),  $P<0.001$ ]; decrease the number of monthly migraine days requiring acute medication [MD=-1.74, 95%CI (-1.92, -1.56),  $P<0.001$ ] and the score of Migraine Disability Assessment Test [MD=-5.19, 95%CI (-6.65, -3.73),  $P<0.001$ ]; increase the score of role function restrictive domain of the migraine specific quality of life questionnaire [MD=7.16, 95%CI (6.27, 8.05),  $P<0.001$ ]. In subgroup analyses stratified by galcanezumab dosage, the above findings remained consistent. For safety, the differences in the incidence of total adverse reactions [RR=1.14, 95%CI (0.99, 1.33),  $P=0.08$ ] and serious adverse reactions [RR=1.69, 95%CI (0.96, 2.97),  $P=0.07$ ] were not statistically significant between the two groups. The incidence of injection site reactions was significantly higher in the galcanezumab group than in the control group [RR=3.01, 95%CI(1.58, 5.73),  $P<0.001$ ]. Conclusion Current evidence shows that galcanezumab effectively relieves migraine symptoms in adults, but may increase incidence of injection site pain. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify the above conclusion.

**【Keywords】** Galcanezumab; Migraine; Randomized controlled trial; Systematic review; Meta-analysis

偏头痛是一种常见的神经系统疾病，被列为全球第六大致残性疾病，其长期反复发作不仅严重损害患者健康，还导致生活质量下降与生产力损耗增加，疾病负担沉重，已成为全球公共卫生领域的主要挑战之一。目前，全球偏头痛患者约为10.4亿，女性患病率高于男性<sup>[1]</sup>。我国偏头痛的年患病率为9%，年治疗成本超过2 994亿元<sup>[2]</sup>。既往研究显示，我国偏头痛患者存在预防性治疗不足、止痛药物过度使用等问题，偏头痛治疗亟待规范<sup>[3]</sup>。近年来以降钙素基因相关肽（calcitonin-gene-related peptide, CGRP）为靶点的新型生物制剂受到广泛关注。CGRP是一种有效的血管舒张神经肽，其释放水平在偏头痛发作时显著升高，抑制CGRP及其受体活性可缓解头痛并预防偏头痛发作<sup>[4]</sup>。加卡奈珠单抗是一种人源化IgG4型单克隆抗体，能够与CGRP结合，阻断其与受体的相互作用，已在我国获批用于成人偏头痛的预防性治疗。目前，加卡奈珠单抗已经

完成多项高质量临床研究<sup>[5]</sup>，展现出良好的治疗效果。尽管已有系统评价<sup>[6-7]</sup>对加卡奈珠单抗治疗偏头痛的疗效与安全性进行了分析，但上述研究检索截止时间较早，未纳入近年来发表的多项高质量随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）<sup>[8-9]</sup>。此外，既往研究对剂量亚组分析、患者报告结局及长期安全性数据的探讨较为有限。为此，本研究通过系统检索截至2025年12月的相关RCT，对加卡奈珠单抗治疗偏头痛的疗效与安全性进行Meta分析，以为临床实践提供更全面、更具时效性的循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

国内外公开发表的RCT。

#### 1.1.2 研究对象

年龄 $\geq 18$ 岁，根据第3版国际头痛疾病分类

指南 (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3)<sup>[10]</sup> 诊断为偏头痛且未合并严重肝肾功能损害者。

### 1.1.3 干预措施

试验组给予加卡奈珠单抗 120 mg 或 240 mg, 皮下注射, 疗程不限制; 对照组给予安慰剂或其他阳性对照药物, 皮下注射, 疗程不限制。

### 1.1.4 结局指标

主要结局指标为平均每月偏头痛天数 (monthly migraine days, MMD) 较基线的变化。次要结局指标包括: 每月偏头痛天数较基线减少  $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $100\%$  的患者比例 (MMD50、MMD75、MMD100); 每月急性偏头痛特异性用药天数 (monthly migraine days with acute medication use, MMD-AM)、偏头痛残疾评分 (migraine disability assessment, MIDAS) 及偏头痛特异性生活质量问卷角色功能-限制评分 (migraine-specific quality of life questionnaire-role function restrictive, MSQ-RFR) 较基线的变化。安全性指标包括总不良反应发生率、严重不良反应发生率、恶心、注射部位疼痛、鼻咽炎、上呼吸道感染。

### 1.1.5 排除标准

①数据不完整、无法获取全文或无法提取有效数据的文献; ②重复发表的文献; ③非中英文文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 搜集仅针对加卡奈珠单抗治疗成人偏头痛的 RCT, 检索时限为建库至 2025 年 12 月 31 日。所有检索均采用主题词+自由词相结合的方式, 英文检索词包括: galcanezumab、LY2951742、emgality、migraine、headache、randomized controlled

trial 等。为避免其他 CGRP 单克隆抗体或 CGRP 通路药物干扰, 检索中排除 erenumab、eptinezumab、fremanezumab 等同类药物。中文检索词包括: 加卡奈珠单抗、偏头痛、头痛、随机对照试验等。针对不同数据库调整相应的检索策略, 同时手工检索其他杂志, 追溯所纳入的参考文献。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧, 则讨论解决或由第三方裁决。提取的资料主要包括: ①纳入研究的基本信息, 如题目、作者姓名、发表年份、研究类型; ②研究对象的基线特征, 即各组样本量、性别、年龄等; ③干预措施的具体细节; ④所需结局指标和结果测量数据; ⑤偏倚风险评价的关键要素。

## 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 1.0 (RoB 1.0)<sup>[11]</sup> 进行纳入研究的偏倚风险评价, 包括: ①序列生成是否随机; ②分配是否隐藏; ③研究者和受试者是否施盲; ④研究结局的盲法评价; ⑤结局数据是否完整; ⑥是否存在选择性报告研究结果; ⑦是否有其他偏倚来源。由两位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险。如遇分歧, 则讨论解决或由第三方裁决。

## 1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析, 单位相同的连续性变量采用均数差 (mean difference, MD) 作为效应统计量, 分类变量采用相对危险度 (risk ratio, RR) 作为效应统计量, 各效应量均计算其 95% 的置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用  $Q$  检验进行

```
#1 "migraine" [Mesh] OR "migraine disorders" [Mesh] OR "migraine attack" [Title/Abstract] OR "migraine headache" [Title/Abstract] OR "episodic migraine" [Title/Abstract] OR "chronic migraine" [Title/Abstract] OR "adult migraine" [Title/Abstract]
#2 "galcanezumab" [Title/Abstract] OR "LY2951742" [Title/Abstract] OR "emgality" [Title/Abstract] OR "CGRP receptor antagonist" [Title/Abstract] OR "anti-CGRP antibody" [Title/Abstract] OR "CGRP mAb" [Title/Abstract]
#3 "randomized controlled trial" [Publication Type] OR "randomized" [Title/Abstract] OR "randomly" [Title/Abstract] OR "placebo" [Title/Abstract] OR "controlled trial" [Title/Abstract]
#4 NOT "erenumab" [Title/Abstract] NOT "eptinezumab" [Title/Abstract] NOT "fremanezumab" [Title/Abstract]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框 1 PubMed 检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

分析,同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若  $P > 0.1$  或  $I^2 \leq 50\%$ , 则存在统计学异质性的可能性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并根据异质性的可能来源进行亚组分析,或仅作描述性研究。纳入 RCT 的效应估计值优先采用原文校正混杂因素后的效应值;未明确报告校正效应值者,采用原始效应值并在结果部分注明,提示潜在偏倚。采用逐一剔除法评估单个研究对合并效应量的影响,重点关注剔除后效应量方向、大小及统计学显著性的变化。纳入研究  $\geq 10$  项时,采用 Egger 检验或 Harbord 检验分析发表偏倚;若纳入研究  $< 10$  项,仍尝试进行上述检验,但结果仅作参考,不以  $P > 0.05$  作为无发表偏倚的证据。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 461 篇,经逐层筛选,最终纳入 8 个 RCT,文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入 8 项 RCT,共计 6 658 例患者。其中,7 项研究<sup>[8, 12-17]</sup>采用安慰剂作为对照,1 项研究<sup>[9]</sup>采用阳性药物瑞美吉洋作为对照。纳入研究基本信息见表 1。

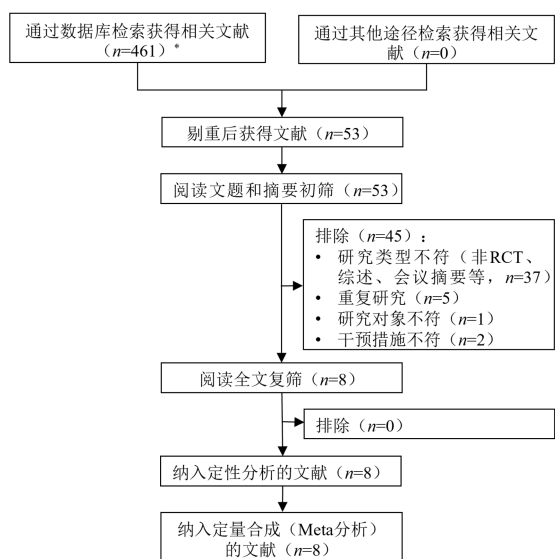


图 1 文献筛选流程

Figure 1. The flow chart of literature screening

注: \*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ( $n=129$ )、Embase ( $n=114$ )、Cochrane Library ( $n=192$ )、ClinicalTrials.gov ( $n=26$ )、CNKI ( $n=0$ )、WanFang Data ( $n=0$ )、VIP ( $n=0$ )。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

在随机序列生成产生的偏倚方面,8 项研究明确使用计算机生成随机序列,并通过交互式网络响应系统进行分配隐藏。所有研究均对受试者和研究人员施盲,由患者报告结局,避免测量偏倚。8 项研究完成率高于 90%,采用意向性治疗分析,所有随机化患者均纳入分析,失访偏倚风险低。所有研究已在 ClinicalTrials.gov 预先注册,均报告了注册时预设的主要结局和关键次要结局,选择性报告偏倚风险低。纳入研究整体质量较高,方法学质量评价结果详见附件图 1。

### 2.4 Meta 分析结果

#### 2.4.1 MMD 较基线变化

共纳入 8 项研究<sup>[8-9, 12-17]</sup> (6 658 例患者),各研究间存在统计学异质性的可能性较小 ( $P=0.17$ ,  $I^2=28\%$ ),采用固定效应模型分析,结果见图 2。Meta 分析显示,加卡奈珠单抗组 MMD 较基线下降天数显著高于对照组,差异有统计学意义 [ $MD=-2.21$ , 95%CI (-2.42, -2.01),  $P < 0.001$ ]。按给药剂量进行亚组分析,结果显示,与对照组相比,每次 120 mg 的加卡奈珠单抗可使 MMD 减少 2.27 d [95%CI (-2.51, -2.02),  $P < 0.001$ ],每次 240 mg 的加卡奈珠单抗可使 MMD 减少 2.07 d [95%CI (-2.47, -1.68),  $P < 0.001$ ]。结果提示,无论给药剂量为 120 mg 或者 240 mg,加卡奈珠单抗在降低 MMD 方面显著优于对照组。

#### 2.4.2 MMD50、MMD75 和 MMD100

分别有 8 项、7 项和 7 项研究报告了 MMD50、MMD75 和 MMD100,具体见表 2。异质性分析结果显示各指标纳入的研究间存在统计学异质性的可能性较小,均采用固定效应模型进行 Meta 分析 (表 2)。结果显示,加卡奈珠单抗组 MMD50 [RR=1.64, 95%CI (1.55, 1.74),  $P < 0.001$ ]、MMD75 [RR=1.94, 95%CI (1.76, 2.15),  $P < 0.001$ ] 和 MMD100 [RR=2.16, 95%CI (1.80, 2.60),  $P < 0.001$ ] 均显著高于对照组。按给药剂量进行亚组分析,结果显示,120 mg 加卡奈珠单抗组 MMD50 [RR=1.62, 95%CI (1.50, 1.75),  $P < 0.001$ ]、MMD75 [RR=1.92, 95%CI (1.69, 2.18),  $P < 0.001$ ] 和 MMD100 [RR=2.07, 95%CI (1.64, 2.60),  $P < 0.001$ ] 均显著高于对照组;240 mg 的加卡奈珠单抗组 MMD50 [RR=1.67, 95%CI (1.52, 1.82),  $P < 0.001$ ]、MMD75 [RR=1.98, 95%CI

表1 纳入研究基本信息  
Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	例数		年龄(岁)		性别(女/男)		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
	Hu 2022 <sup>[8]</sup>	261	259	37.2±9.3	36.8±9.8	188/73	196/63	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次		
Schwedt 2023 <sup>[9]</sup>	287	293	41.7±12.6	42.3±11.3	244/43	238/55	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	瑞美吉洋 75 mg, 口服, 隔天一次	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪
Skljarevski 2018 <sup>[12]</sup>	273	137	40.6±11.0	39.5±12.1	231/42	109/28	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Mulleners 2020 <sup>[13]</sup>	232	230	45.9±11.3	45.7±12.3	195/37	202/28	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Fumihiko 2020 <sup>a [14]</sup>	115	230	43.2±10.0	44.2±10.0	95/20	196/34	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Fumihiko 2020 <sup>b [14]</sup>	114	230	44.8±10.2	44.2±10.0	96/18	196/34	加卡奈珠单抗 240 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Staufer 2018 <sup>a [15]</sup>	213	433	40.9±11.9	41.3±11.4	181/32	362/71	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Staufer 2018 <sup>b [15]</sup>	212	433	39.1±11.5	41.3±11.4	175/37	362/71	加卡奈珠单抗 240 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Skljarevski 2018 <sup>a [16]</sup>	231	461	40.9±11.2	42.3±11.3	197/34	393/68	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Skljarevski 2018 <sup>b [16]</sup>	223	461	41.9±10.8	42.3±11.3	191/32	393/68	加卡奈珠单抗 240 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Deike 2018 <sup>a [17]</sup>	279	559	39.7±11.9	41.6±12.1	238/81	484/75	加卡奈珠单抗 120 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Deike 2018 <sup>b [17]</sup>	279	559	41.1±12.4	41.6±12.1	228/51	484/75	加卡奈珠单抗 240 mg, 皮下注射, 每月一次	安慰剂	3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬

注: a、b代表同一研究中加卡奈珠单抗不同剂量干预组与对照组的比较。T. 实验组; C. 对照组。①平均每月偏头痛天数(MMD)较基线变化; ②每月偏头痛天数较基线减少≥50%的比例(MMD50); ③每月偏头痛天数较基线减少≥75%的比例(MMD75); ④每月偏头痛天数较基线减少100%的比例(MMD100); ⑤每月急性偏头痛特异性用药天数(MMD-AM)较基线变化; ⑥偏头痛缓解评分(MIDAS); ⑦偏头痛特异性生活质量问卷角色功能-限制评分(MSQ-RFR); ⑧总不良反应发生率; ⑨严重不良反应发生率; ⑩恶心; ⑪注射部位疼痛; ⑫鼻咽炎; ⑬上呼吸道感染。

(1.68, 2.32),  $P<0.001$ ] 和 MMD100 [RR=2.36, 95%CI (1.72, 3.24),  $P<0.001$ ] 均显著高于对照组(表2)。结果提示, 无论给药剂量为 120 mg 或者 240 mg, 加卡奈珠单抗在偏头痛缓解率方面显著优于对照组。

### 2.4.3 MMD-AM 较基线变化

共纳入 8 项研究<sup>[8-9, 12-17]</sup> (6 658 例患者), 各研究间存在统计学异质性的可能性较小 ( $P=0.27$ ,  $I^2=18\%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果见图 3。Meta 分析显示, 加卡奈珠单抗组 MMD-AM 较基线下降天数显著高于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-1.74, 95%CI (-1.92, -1.56),  $P<0.001$ ]。按给药剂量行亚组分析, 结果显示, 与对照组相比, 每次 120 mg 的加卡奈珠单抗可使 MMD-AM 减少 1.74 d [95%CI (-1.95, -1.52),  $P<0.001$ ], 每次 240 mg 的加卡奈珠单抗可使 MMD-AM 减少 1.74 d [95%CI (-2.09, -1.39),  $P<0.001$ ]。结果提示, 无论给药剂量为 120 mg 或者 240 mg, 加卡奈珠单抗在降低 MMD-AM 方面显著优于对照组。

### 2.4.4 MIDAS 较基线变化

共纳入 7 项研究<sup>[8-9, 12-15, 17]</sup> (5 499 例患者)。各研究间存在统计学异质性的可能性较小 ( $P=0.26$ ,  $I^2=20\%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果见图 4。Meta 分析显示, 加卡奈珠单抗组 MIDAS 评分较基线下降幅度显著高于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-5.19, 95%CI (-6.65, -3.73),  $P<0.001$ ]。根据给药剂量的不同进一步进行亚组分析, 结果显示, 与对照组相比, 每次 120 mg 的加卡奈珠单抗可使 MIDAS 评分下降 5.40 分 [95%CI (-7.32, -3.48),  $P<0.001$ ], 每次 240 mg 的加卡奈珠单抗可使 MIDAS 评分下降 4.91 分 [95%CI (-7.16, -2.66),  $P<0.001$ ]。结果提示, 无论给药剂量为 120 mg 或者 240 mg, 加卡奈珠单抗在降低 MIDAS 评分方面显著优于对照组。

### 2.4.5 MSQ-RFR 较基线变化

8 项 RCT<sup>[8-9, 12-17]</sup> (6 440 例患者), 各研究间存在统计学异质性的可能性较小 ( $P=0.20$ ,  $I^2=25\%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果见图 5。Meta 分析显示, 加卡奈珠单抗组 MSQ-RFR 评分较基线上升幅度显著高于对照组, 差异有统计学意义 [MD=7.16, 95%CI (6.27, 8.05),  $P<0.001$ ]。根据给药剂量的不同进一步进行亚组分析, 结果显示, 与对照组相比, 每次 120 mg 的加卡奈珠单抗可使 MSQ-RFR 评

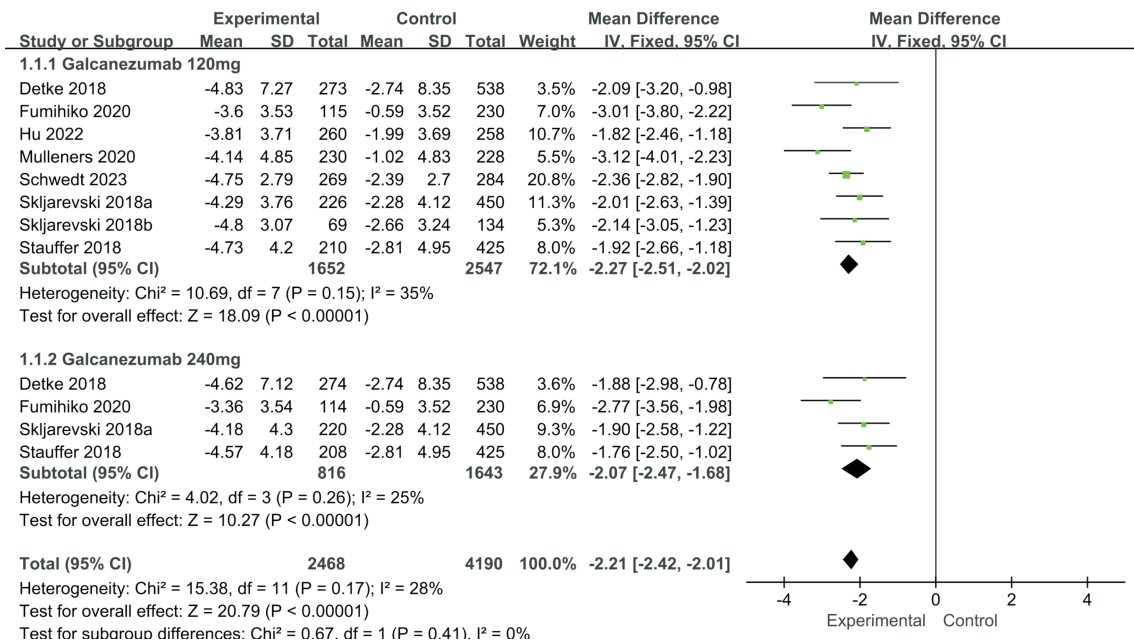


图2 加卡奈珠单抗组与对照组MMD较基线变化比较的Meta分析  
Figure 2. Meta-analysis comparing changes in MMD from baseline between the galcanezumab group and control groups

表2 MMD50、MMD75和MMD100 meta分析结果汇总表

Table 2. Summary table of Meta-analysis results for MMD50, MMD75 and MMD100

指标	亚组分析	纳入研究数	例数	异质性检验结果			效应模型	Meta分析结果	
				P	I <sup>2</sup> (%)			RR (95%CI)	P
MMD50	总体效应	8 [7-14]	6 658	0.06	41	固定	1.64 (1.55, 1.74)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 120 mg	8 [7-14]	4 142	0.07	47	固定	1.62 (1.50, 1.75)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 240 mg	4 [14-17]	2 516	0.16	39	固定	1.67 (1.52, 1.82)	< 0.001	
MMD75	总体效应	7 [7-11, 13-14]	6 346	0.20	26	固定	1.94 (1.76, 2.15)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 120 mg	7 [7-11, 13-14]	3 939	0.07	48	固定	1.92 (1.69, 2.18)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 240 mg	4 [14-17]	2 407	0.61	0	固定	1.98 (1.68, 2.32)	< 0.001	
MMD100	总体效应	7 [7-11, 13-14]	6 346	0.21	25	固定	2.16 (1.80, 2.60)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 120 mg	7 [7-11, 13-14]	3 939	0.06	50	固定	2.07 (1.64, 2.60)	< 0.001	
	加卡奈珠单抗 240 mg	4 [14-17]	2 407	0.93	0	固定	2.36 (1.72, 3.24)	< 0.001	

注：每月偏头痛天数较基线减少≥50%的比例（MMD50）；每月偏头痛天数较基线减少≥75%的比例（MMD75）；每月偏头痛天数较基线减少100%的比例（MMD100）。

分增加7.44分 [95%CI (6.35, 8.53), P<0.001]，每次240 mg的加卡奈珠单抗可使MSQ-RFR评分增加6.63分 [95%CI (5.11, 8.14), P<0.001]。结果提示，无论给药剂量为120 mg或者240 mg，加卡奈珠单抗在增加MSQ-RFR评分方面显著优于对照组。

2.4.6 不良反应发生率

8项RCT报告了不同不良反应发生率，异质性分析结果显示除总不良反应发生率外，其他指标纳入的各研究间存在统计学异质性的可能性较小，采用固定效应模型进行Meta分析（附件表1）。加卡奈珠单抗组总不良反应发生率 [RR=1.14, 95%CI (0.99, 1.33), P=0.08] 和严重不

良反应发生率 [RR=1.69, 95%CI (0.96, 2.97), P=0.07] 高于对照组，但差异无统计学意义；加卡奈珠单抗组注射部位疼痛发生率显著高于对照组，差异有统计学意义 [RR=3.01, 95%CI (1.58, 5.73), P<0.001]。在恶心、鼻咽炎和上呼吸道感染发生率方面，两组差异无统计学意义。

2.5 发表偏倚分析

虽然本次Meta分析仅纳入8项RCT，进行漏斗图对称性检验或回归检验的统计效能较低，本研究仍尝试采用Stata软件进行了发表偏倚评估：连续性变量采用Egger检验，分类变量采用

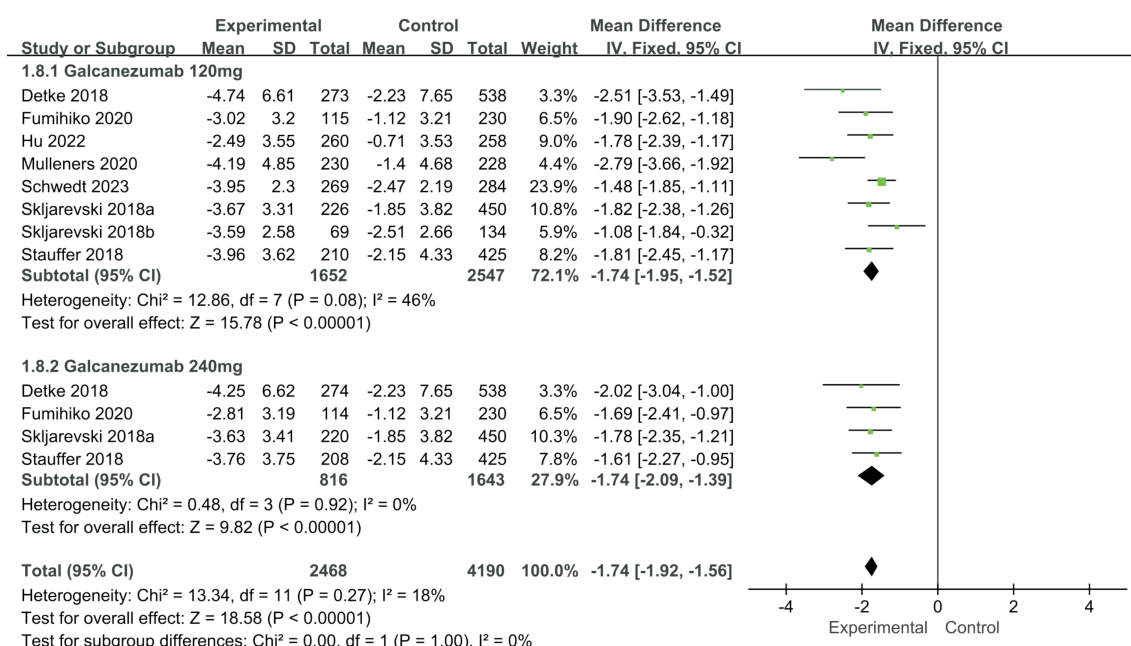


图3 加卡奈珠单抗组与对照组MMD-AM变化比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of the changes in MMD-AM between the galcanezumab group and control groups

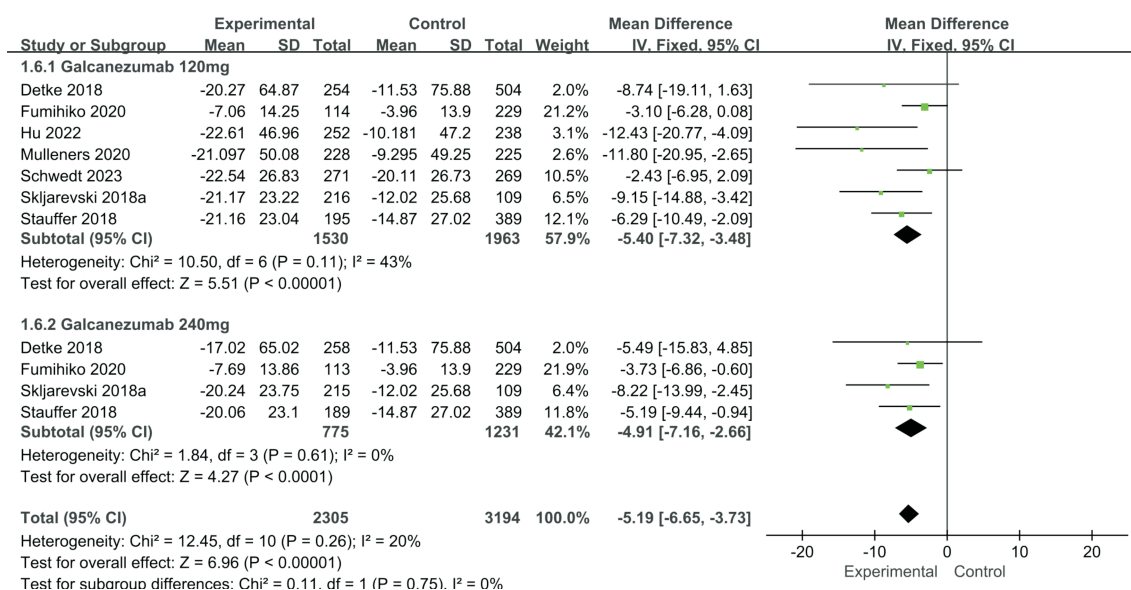


图4 加卡奈珠单抗组与对照组MIDAS评分变化比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of the changes in MIDAS scores between the galcanezumab group and control groups

Harbord 检验。结果见附件表2，各结局指标的  $P$  值均大于0.05，但此结果无法作为“不存在发表偏倚”的充分证据，仅提示在当前数据基础上未检测到显著的统计学证据。未来仍需更多高质量、大样本的随机对照试验进一步验证本结论的稳健性。

## 2.6 敏感性分析

在纳入的8项研究中，仅Schwedt等<sup>[9]</sup>的研究采用了阳性对照药物瑞美吉泮，该研究纳入的

580例患者占总样本量（6 658例）的8.7%。为评估其对合并结果的潜在影响，进行了敏感性分析，在排除该研究后，重新对主要疗效指标MMD进行Meta分析。结果显示，合并效应量MD由-2.21 [95%CI (-2.42, -2.01)] 变为 -2.23 [95%CI (-2.44, -2.02)]，其方向、幅度和统计学显著性均未发生实质性改变，表明纳入该项阳性对照研究并未对主要疗效结论的稳健性产生实质性影响。

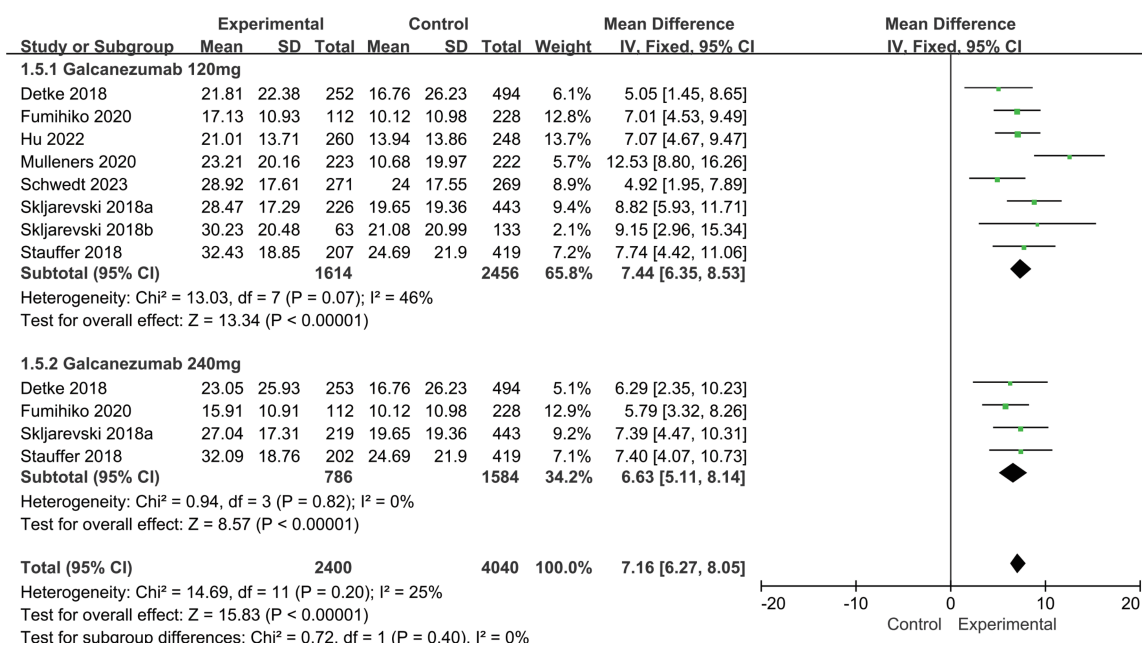


图5 加卡奈珠单抗组与对照组 MSQ-RFR 评分变化比较的 Meta 分析

Figure 5. Meta-analysis of the changes in MSQ-RFR scores between the galcanezumab group and control groups

### 3 讨论

本 Meta 分析纳入 8 项 RCT，共 6 658 例成人偏头痛患者，系统评估了加卡奈珠单抗（120 mg 和 240 mg）治疗偏头痛的有效性与安全性。结果显示：相较于对照组，加卡奈珠单抗可显著减少每月偏头痛天数，提高 MMD50、MMD75 及 MMD100 的达成率，同时降低每月急性药物使用天数，改善 MIDAS 评分和 MSQ-RFR 评分。安全性方面，总不良反应及严重不良反应发生率与安慰剂无显著差异，仅注射部位疼痛发生率升高。

每月偏头痛天数的减少是预防性治疗最核心的直接疗效指标。美国头痛协会共识指出，MMD 相对基线减少  $\geq 50\%$  是判定有效的关键标准<sup>[18]</sup>；MMD 绝对减少  $\geq 2$  d 被视为具有临床意义的最小重要差异<sup>[19]</sup>。本研究中加卡奈珠单抗总体降低 2.21 d，两种剂量均超过 2 d 阈值，表明其疗效兼具统计学与临床意义。MMD75 和 MMD100 分别代表深度缓解与完全无发作，后者是患者最期望达成的治疗目标<sup>[20]</sup>。本研究中 MMD75 和 MMD100 的 RR 分别达 1.94 和 2.16，提示加卡奈珠单抗在帮助患者实现高质量缓解方面具有显著优势。

减少急性药物使用可直接降低药物过度使用性头痛风险，这是偏头痛管理的核心目标之一<sup>[21]</sup>。Ambrosini 等<sup>[22]</sup>指出，急性治疗无效是慢性化的重要风险因素。本研究中加卡奈珠单抗减

少每月急性药物使用天数为 1.74 d，意味着患者对救援药物的依赖减轻，可能反映出头痛严重程度降低与自我管理能力的提升。

MIDAS 评分是评估偏头痛相关残疾的金标准<sup>[23]</sup>。本研究中 MIDAS 评分降低 5.19 分，这一幅度足以使部分患者的残疾等级发生有意义改善（如从中度降至轻度），直接转化为工作、学习及社交功能的实质性恢复<sup>[24]</sup>。MSQ-RFR 评分提高 7.16 分，接近 Lipton 等<sup>[25]</sup>提出的实质性改善阈值（7.5 分），表明患者感知的生活质量显著提升。

安全性方面，本研究结果与 Mistry 等<sup>[26]</sup>对 CGRP 单抗的荟萃分析结论一致，即总体及严重不良反应与安慰剂无显著差异。近期一项关于抗 CGRP 单抗长期使用的系统评价<sup>[27]</sup>进一步证实，该类药物的长期耐受性良好，因不良反应导致的治疗中断率较低。

与既往发表的系统评价相比，本研究的主要优势包括：第一，文献更新至 2025 年 12 月，纳入近年发表的 RCT<sup>[8-9]</sup>，样本量增至 6 658 例，提高了时效性与统计效能。第二，结局指标更为全面，系统评估了 MIDAS、MSQ-RFR 等患者报告结局，更完整地反映治疗对生活质量的影

讨论了长期安全性。

本研究提示,加卡奈珠单抗 120 mg 与 240 mg 两种剂量在疗效和安全性上均优于安慰剂,且两者间未见显著差异,临床上可依据患者偏好、经济因素及不良反应耐受性进行个体化选择。MIDAS 和 MSQ 等患者报告结局的显著改善表明,加卡奈珠单抗不仅能控制头痛发作频率,还能切实提升患者的功能状态与生活质量。但是尚存以下局限性:第一,纳入研究绝大多数为安慰剂对照,仅含一项阳性对照试验,无法充分评估加卡奈珠单抗相对于其他活性药物(如其他 CGRP 单抗等)的疗效,未来需开展更多活性药物对照试验以明确其相对优劣。第二,受限于原始数据,难以深入分析不良反应的剂量依赖性,且结果主要基于中短期 RCT,长期安全性有待验证,后续需延长随访周期并开展真实世界研究,以弥补 RCT 在人群代表性和长期依从性方面的不足。第三,患者基线与研究设计的差异是异质性的潜在来源。此外,因纳入研究数量不足 10 项,发表偏倚检验效能有限,无法完全排除发表偏倚存在的可能性。

综上,当前证据表明,加卡奈珠单抗(120 mg 和 240 mg)预防治疗成人偏头痛具有明确的有效性和可接受的安全性,能显著减少头痛天数、提高缓解率、改善功能残疾与生活质量。受限于纳入研究数量及随访时长,上述结论尚需更多高质量、长周期及活性对照研究进一步验证。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录 (<https://ywlbx.whuzhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202512004.pdf>)

**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 GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344–381. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- 2 Stovner LJ, Hagen K, Linde M, et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2.
- 3 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(6): 591–613. [Headache Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology. Chinese practice guidelines for diagnosis and treatment of migraine (1st edition, Chinese Society of Neurology)[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2023, 56(6): 591–613.] DOI:10.3760/ema.j.cn113694-20230222-00118.
- 4 刘姗姗, 陈果, 刘笑, 等. 基于 FAERS 数据库的加卡奈珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(8): 860–868. [Liu SS, Chen G, Liu X, et al. Signal mining and analysis for adverse drug events of galcanezumab based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(8): 860–868.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404018.
- 5 Wang X, Song J, You C. Efficacy and safety of galcanezumab for migraine: evidences from direct and indirect comparisons[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(8): 925–933. DOI: 10.1080/00207454.2022.2098732.
- 6 张成斌, 钟小燕, 李梦雅, 等. galcanezumab 预防性治疗偏头痛疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(6): 367–372. [Zhang CB, Zhong XY, Li MY, et al. Efficacy and safety of galcanezumab in preventive treatment of migraine: a meta-analysis[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2019, 38(6): 367–372.] DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.06.011.
- 7 Gklynos P, Mitsikostas DD. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420918088. DOI: 10.1177/1756286420918088.
- 8 Hu B, Li G, Li X, et al. Galcanezumab in episodic migraine: the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PERSIST study[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 90. DOI: 10.1186/s10194-022-01458-0.
- 9 Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, et al. Comparing the efficacy and safety of galcanezumab versus rimegepant for prevention of episodic migraine: results from a randomized, controlled clinical trial[J]. *Neurol Ther*, 2024, 13(1): 85–105. DOI: 10.1007/s40120-023-00562-w.
- 10 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- 11 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.1[EB/OL]. (2020–09) [2022–03]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- 12 Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2): 187–193. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.

- 13 Mulleners WM, Kim BK, Lúinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(10): 814–825. DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9).
- 14 Fumihiko S, Akichika O, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: a phase 2 randomized controlled clinical trial[J]. *Cephalalgia Reports*, 2020, 27(3): 1–10. DOI: [10.1177/2515816320932573](https://doi.org/10.1177/2515816320932573).
- 15 Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1080–1088. DOI: [10.1001/jamaneurol.2018.1212](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212).
- 16 Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(8): 1442–1454. DOI: [10.1177/0333102418779543](https://doi.org/10.1177/0333102418779543).
- 17 Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24): e2211–e2221. DOI: [10.1212/WNL.0000000000006640](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640).
- 18 Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. *Neurology*, 2012, 78(17): 1337–1345. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182535d20](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20).
- 19 Rasmussen NB, Deligianni C, Christensen CE, et al. The effect of Lu AG09222 on PACAP38- and VIP-induced vasodilation, heart rate increase, and headache in healthy subjects: an interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 74. DOI: [10.1186/s10194-023-01599-w](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01599-w).
- 20 Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(5): 470–485. DOI: [10.1177/0333102416678382](https://doi.org/10.1177/0333102416678382).
- 21 Rhyne C, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. Burden of migraine with acute medication overuse or psychiatric comorbidities and treatment with CGRP pathway-targeted monoclonal antibodies: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(23): e33874. DOI: [10.1097/MD.00000000000033874](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033874).
- 22 Ambrosini A, Estemalik E, Pascual J, et al. Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER)[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28(6): 645–656. DOI: [10.18553/jmcp.2022.21375](https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.21375).
- 23 Harris L, L'Italien G, Kumar A, et al. Real-world assessment of the relationship between migraine-related disability and healthcare costs in the United States[J]. *Headache*, 2022, 62(4): 473–481. DOI: [10.1111/head.14289](https://doi.org/10.1111/head.14289).
- 24 Giannouli E, Giannouli E, Alexoudi A, et al. Validity and reliability of the Greek Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1-GR) [J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2024, 8(1): 72. DOI: [10.1186/s41687-024-00762-4](https://doi.org/10.1186/s41687-024-00762-4).
- 25 Lipton RB, Halker Singh RB, Mechtler L, et al. Patient-reported migraine-specific quality of life, activity impairment and headache impact with once-daily atogepant for preventive treatment of migraine in a randomized, 52-week trial[J]. *Cephalalgia*, 2023, 51(8): 3331024231190296. DOI: [10.1177/03331024231190296](https://doi.org/10.1177/03331024231190296).
- 26 Mistry H, Naghdi S, Brown A, et al. Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: a systematic review with economic modelling[J]. *Health Technol Assess*, 2024, 28(63): 1–329. DOI: [10.3310/AYWA5297](https://doi.org/10.3310/AYWA5297).
- 27 Ray R, Virk GS, Regmi N, et al. Patient adherence and long-term tolerability of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies in migraine prevention: a systematic review[J]. *Cureus*, 2025, 17(8): e91347. DOI: [10.7759/cureus.91347](https://doi.org/10.7759/cureus.91347).

收稿日期: 2025 年 12 月 01 日 修回日期: 2026 年 04 月 07 日

本文编辑: 杨燕 洗静怡