

基于 FAERS 和 EudraVigilance 数据库的米吉珠单抗不良事件信号挖掘与分析



闫旭, 孙坤, 冀召帅, 聂广孟

清华大学北京清华长庚医院药剂科 (北京 102218)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 和欧洲疑似药品不良反应报告数据库 (EudraVigilance) 挖掘米吉珠单抗不良事件 (AE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 下载 FAERS 和 EudraVigilance 中 2023 年 1 季度至 2025 年 4 季度的米吉珠单抗 AE 报告, 使用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法进行信号挖掘, 使用韦伯分布检验评估 AE 发生规律, Log-rank 检验评估不同性别之间的 AE 累积发生率和发生时间差异。**结果** FAERS 和 EudraVigilance 数据库分别检索到 622、692 份米吉珠单抗 AE 报告。已知性别的报告中男女比例接近; 已知年龄的报告中患者主要为 18~64 岁 (51.98%)。韦伯分布表明 AE 主要发生在用药后第 1 个月 [$\beta=0.76$, 95% 置信区间: (0.66, 0.88)]; 女性 AE 发生时间相较于男性明显更早 ($P=0.0047$)。两数据库显示米吉珠单抗 AE 累及系统器官分类均主要为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病, 与说明书中提示信息具有一致性。FAERS 共挖掘出 28 个 AE 信号, 15 个与 EudraVigilance 重合, 其中 12 个信号未在说明书中收录。65 岁以下患者信号强度较高的为注射部位各种反应, 65 岁以上患者心脑血管疾病、感染、血栓类 AE 信号强度更高。**结论** 患者治疗期间除关注米吉珠单抗常见 AE 外, 应做好对新 AE 的监测工作, 用药的第 1 个月为风险管理的窗口期, 临床应特别关注女性和老年患者, 以及特殊人群用药安全。

【关键词】 米吉珠单抗; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; FAERS; EudraVigilance; 信号挖掘

【中图分类号】 R969.3; R979.1 **【文献标志码】** A

Signal mining and analysis of adverse events of mirikizumab based on FAERS and EudraVigilance databases

YAN Xu, SUN Kun, JI Zhaoshuai, NIE Guangmeng

Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China
Corresponding author: NIE Guangmeng, Email: yxa00412@btch.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze adverse event (AE) signals of mirikizumab based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and the European database of suspected adverse drug reaction reports (EudraVigilance), to provide references for clinical safe medication. **Methods** AE reports of mirikizumab from the first quarter of 2023 to the fourth quarter of 2025 were downloaded from FAERS and EudraVigilance. Signal mining was performed using the reporting odds ratio method and the Bayesian confidence

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202604086

基金项目: 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心 2025 年度慢病管理研究课题 (GWJJMB202510041001)

通信作者: 聂广孟, 副研究员, Email: yxa00412@btch.edu.cn

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

propagation neural network method. Weibull distribution test was employed to evaluate the occurrence patterns of AEs, and the Log-rank test was used to assess differences in cumulative incidence and time to onset of AE between different genders. **Results** A total of 622 and 692 AE reports were retrieved from FAERS and EudraVigilance, respectively. Among reports with known gender, the male-to-female ratio was nearly balanced. Among reports with known age, patients were predominantly aged 18-64 years (51.98%). Weibull distribution indicated that AEs mainly occurred within the first month after drug administration [$\beta=0.76$, 95%CI: (0.66, 0.88)]. Females experienced significantly earlier AE onset than males ($P=0.0047$). Both databases showed that the system organ classes mainly involved in mirikizumab AEs were general disorders and administration site conditions, and gastrointestinal disorders, which were consistent with the information in the drug labeling. A total of 28 AE signals were identified in FAERS, 15 of which overlapped with those from EudraVigilance. Among these, 12 signals were not included in the drug labeling. Injection site reactions exhibited stronger signal strength in patients under 65 years old. In contrast, cardiovascular and cerebrovascular disorders, infections, and thrombotic AEs showed higher signal intensity in patients aged 65 years and above. **Conclusion** During the treatment period, in addition to focusing on common AEs of mirikizumab, monitoring of new adverse events should be strengthened. The first month of treatment is a critical window period for risk management. Special attention should be paid to the safety of medication in female patients, elderly patients and other special populations.

【**Keywords**】Mirikizumab; Crohn's disease; Ulcerative colitis; FAERS; EudraVigilance; Signal mining

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是两种与胃肠道有关的慢性炎症性疾病, 都属于炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)。研究^[1]表明白细胞介素-23 (interleukin-23, IL-23) 是一种参与 UC 和 CD 发病机制的关键细胞因子。米吉珠单抗是一种特异性靶向 IL-23 p19 亚基的 IgG4 型单克隆抗体, 可选择性抑制 IL-23 通路, 调节由其驱动的免疫炎症反应^[2]。该药于 2023 年成为全球首个获批用于治疗中重度活动性 UC 的 IL-23 p19 抑制剂, 目前已在包括美国、欧盟和日本在内的多个国家或地区获批用于治疗中重度活动性 UC 和 CD^[3]。2026 年 2 月 11 日, 米吉珠单抗在我国获批用于治疗成人中重度活动性 CD 及 UC^[4]。Ⅲ期临床试验^[2, 5]结果表明, 该药与安慰剂不良事件 (adverse event, AE) 发生率相似, 常见不良反应有鼻咽炎、关节痛、头痛、UC 恶化、机会性感染, 但因米吉珠单抗上市时间较短, 其在真实世界中的安全性尚需进一步研究。本研究旨在通过美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 和欧洲疑似药品不良反应报告数据库 (European database of suspected adverse drug reaction reports, EudraVigilance) 中的真实世界数据, 挖掘米吉珠单抗的 AE 信号并分析风险, 以期为该药在国内

的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据资料来源于 FAERS 和 EudraVigilance, 分别从 FAERS 和 EudraVigilance 下载 2023 年 1 季度至 2025 年 4 季度的米吉珠单抗 AE 报告, 检索名称为 “mirikizumab” 和商品名 “Omvoh”。

1.2 数据处理

EudraVigilance 中的报告为官方去重后的数据, 故仅对 FAERS 中数据依照 FDA 建议进行去重操作: 当案件编号 (CASE ID) 相同, 保留接收案件日期 (FDA_DT) 的最大数据; 当二者均相同, 保留 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARY ID) 较高的记录。对报告数量、患者性别、年龄、报告来源等信息进行描述性统计。参照监管活动医学词典 (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 28.1 版本对 AE 累及系统器官分类 (system organ classification, SOC) 和对应首选术语 (preferred term, PT) 进行整理。

1.3 信号挖掘方法

采用 SAS 9.4 基于报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network,

BCPNN) 法筛选米吉珠单抗作为首要怀疑药物导致的具有统计学意义的 AE 信号。有效信号需满足以下运算规则: ①ROR 法为 AE 报告数 ≥ 3 且 ROR 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 >1 ; ②BCPNN 法为信息成分 (information component, IC) 95%CI 的下限 ($IC_{0.25}$) >0 。为减少单一算法可能引起的偏倚, 提高结果可靠性, 将同时满足以上两种算法规则的视为一个有效 AE 信号。ROR 95%CI 下限和 $IC_{0.25}$ 越大, 代表信号越强, 即药物与 AE 之间关联的可能性越大^[6]。排除适应症、产品使用相关问题和未导致不利医学事件的信号, 获得最终疑似风险的 AE 信号。

1.4 AE 发生时间和累积发生率分析

筛选出完整记录“药物暴露起始时间”“AE 发生时间”两组关键时间字段的报告, 计算暴露至发病的时间间隔 (time-to-onset, TTO), 对这些报告使用韦伯分布检验评估米吉珠单抗 AE 发

生时间。韦伯分布包含尺度参数 α 和形状参数 β 。当 $\beta<1$ 且 95%CI <1 时, 为早期失败型曲线, 即随着用药时间的延长 AE 的发生率下降; 当 β 在 1 附近且 95%CI 包含 1 时, 为随机失败型曲线, 即 AE 的发生率随着服药时间不断变化; 当 $\beta>1$ 且 95%CI 不包含 1 时, 为磨损型曲线, 即 AE 的发生率随着服药时间的延长而增加^[7]。采用累积发病率图可视化累积发病率, Log-rank 检验评估不同性别的组间差异^[8]。

2 结果

2.1 AE 报告基本信息

FAERS 和 EudraVigilance 数据库分别检索到 622 份、692 份米吉珠单抗 AE 报告。已知年龄的患者主要集中在 18~64 岁 (51.98%)。FAERS 中严重报告占比 53.38%, EudraVigilance 中严重报告占比 49.57%, 见表 1。

表 1 各数据库米吉珠单抗 AE 报告基本信息 [n (%)]
Table 1. Basic characteristic of mirikizumab AE reports in each database [n (%)]

特征	FAERS 数据库 (n=622)	EudraVigilance 数据库 (n=692)
性别		
女	271 (43.57)	298 (43.06)
男	247 (39.71)	321 (46.39)
不详	104 (16.72)	73 (10.55)
年龄 (岁)		
<18	8 (1.29)	12 (1.73)
18~64	308 (49.51)	375 (54.19)
≥ 65	122 (19.61)	129 (18.64)
不详	184 (29.58)	176 (25.43)
报告年份 (年)		
2023	10 (1.61)	22 (3.18)
2024	285 (45.82)	244 (35.26)
2025	327 (52.57)	426 (61.56)
严重报告		
是	332 (53.38)	343 (49.57)
否	290 (46.62)	349 (50.43)
转归		
死亡	20 (3.22)	10 (1.45)
危及生命	10 (1.61)	11 (1.59)
住院	125 (20.10)	136 (19.65)
残疾	2 (0.32)	2 (0.29)
其他重要医学事件	175 (28.14)	248 (35.84)
干预措施	1 (0.16)	—
不详	289 (46.46)	285 (41.18)
报告国家 (前 3 位*)		
美国	357 (57.40)	—
日本	138 (22.19)	—
德国	34 (5.47)	—
欧盟区域	—	433 (62.57)
非欧盟区域	—	259 (37.43)

注: *EudraVigilance 中的报告国家仅区分为欧盟地区和非欧盟地区。

2.2 AE 发生时间和迟发型 AE

本研究中仅 FAERS 数据库中 139 份报告包含有效的药物暴露起始时间和 AE 发生时间字段 (表 2), 可用于分析 AE 的时间发生规律。结果显示, 在已知 AE 距离服药时间的报告中, 服药后第 1 个月内发生 AE 的占比最高 (63.31%)。韦伯分布拟合结果显示 TTO 中位时间为 15 d (四分位数: 0, 56), β 为 0.76 [95%CI (0.66, 0.88)], 属于早期失败型曲线, 提示 AE 的发生风险随用药时间的延长而降低。Log-rank 检验结果 (图 1) 显示, 女性 AE 发生时间相较于男性明显更早 ($P=0.0047$)。二者 AE 累积发生率在 360 d 时趋于一致, 这与不同性别的 AE 报告数量接近而相互印证。

对 $TTO>30$ d 的患者进行筛选并分析其 AE 类型, 结果显示 51 例患者共发生 76 例次 AE, 31~90 d 的迟发型 AE 较多, 集中在神经系统疾病和全身性疾病和给药部位各种反应 (图 2)。迟发型 AE 表现分散, 无明显聚集性趋势, 神经系统疾病表现为意识丧失、癫痫发作、记忆受损、皮肤异常感觉、横断性脊髓炎、脱髓鞘; 全身性疾病和给药部位各种反应表现为注射部位不适、疼痛、囊泡、红斑、疲劳。孕产妇在妊娠过程中的暴露和自发流产分布在 31~60 d 和 >180 d。

2.3 AE 累及 SOC 分布

FAERS 数据库中 AE 共累及 24 个 SOC, EudraVigilance 数据库中 AE 共累及 25 个 SOC, 两库结果基本重合, 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应和胃肠系统疾病, 见表 3。

2.4 AE 信号

排除适应症、产品使用相关问题和未导致不利医学事件的术语后, FAERS 中同时满足 2 种算法的 AE 信号共 28 个, 采用 EudraVigilance 中的结果进行验证, 与 FAERS 结果重合的信号共 15 个。按信号强度 (ROR) 排序, 前五位的信号为巨细胞病毒性小肠结肠炎、注射部位超敏、注射部位不适、注射部位痛、孕产妇在妊娠过程中的暴露。有 12 个说明书未收录的 AE, 其中共 26 例次孕产妇相关 AE, 提示特殊人群中用药的安全性信号, 见表 4。

2.5 亚组分析

对不同年龄亚组中患者的 AE 信号进行分层

分析, 结果显示 FAERS 中 18~64 岁患者信号强度排名靠前的为注射部位各种反应和天门冬氨酸氨基转移酶升高, ≥ 65 岁患者信号强度排名靠前的为感染性吸入性肺炎、脑梗死、肺栓塞、心力衰竭、肌痛, 与 EudraVigilance 中不同年龄亚组的 AE 表现相似。但中青年人群和老年人群的 AE 谱有较大差距, 见表 5。

表 2 AE 发生时间分布
Table 2. Time distribution of AE occurrence

AE 发生时间 (d)	例数	构成比 (%)
0~30	88	63.31
31~60	22	15.83
61~90	14	10.07
91~180	8	5.75
181~360	5	3.60
>360	2	1.44

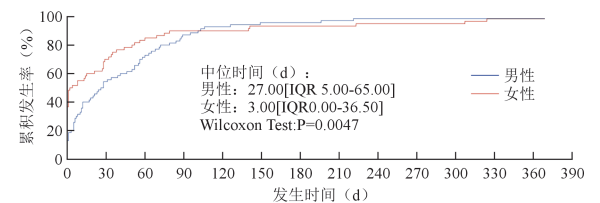


图 1 不同性别患者 AE 的累积发生率和发生时间
Figure 1. Cumulative incidence and onset time of AEs in patients stratified by gender

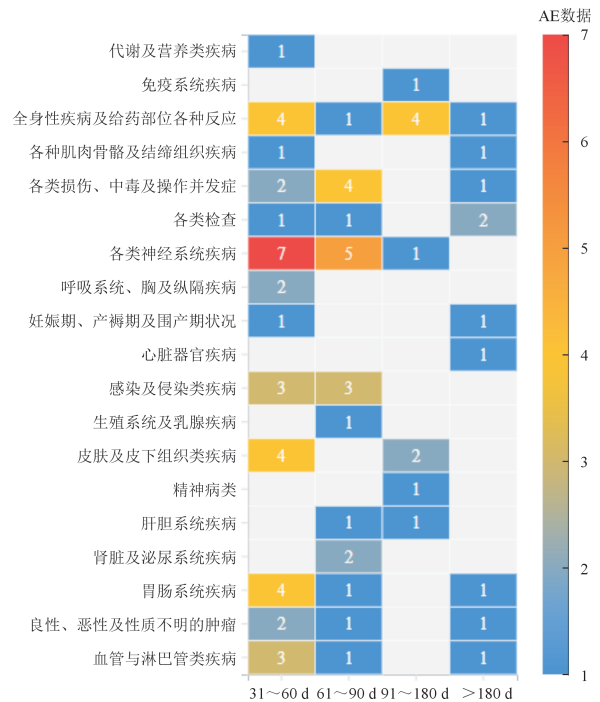


图 2 不同时间分层下的 AE 数量和累及 SOC
Figure 2. Number of AE and involved SOC stratified by time period

表3 AE累及SOC情况分布
Table 3. Distribution of SOC involved by AE

SOC	FAERS		EudraVigilance	
	例次	阳性信号数	例次	阳性信号数
全身性疾病及给药部位各种反应	237	10	341	13
胃肠道疾病	130	6	299	10
各类损伤、中毒及操作并发症	86	3	77	3
皮肤及皮下组织类疾病	80	2	123	4
各类神经系统疾病	74	2	67	1
感染及侵染类疾病	58	2	121	7
各类检查	50	2	81	4
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	41	1	72	2
呼吸系统、胸及纵隔疾病	40	—	40	—
血管与淋巴管类疾病	19	1	21	—
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	17	—	19	—
心脏器官疾病	16	—	22	—
肝胆系统疾病	10	—	16	1
免疫系统疾病	10	—	34	2
妊娠期、产褥期及围产期状况	9	1	14	1
代谢及营养类疾病	8	—	13	—
眼器官疾病	8	—	9	—
精神病类	7	—	9	—
肾脏及泌尿系统疾病	5	—	11	—
生殖系统及乳腺疾病	3	—	8	—
血液及淋巴系统疾病	2	—	—	—
耳及迷路类疾病	1	—	1	—
各种先天性家族性遗传性疾病	1	—	1	—
内分泌系统疾病	1	—	2	—
产品问题	—	—	1	—
各种手术及医疗操作	—	—	1	—

注：—, 该项下无数据。

表4 根据信号强度排序的AE信号
Table 4. AE signals ranked by signal strength

序号	AE	例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)	EudraVigilance 验证
1	巨细胞病毒性小肠结肠炎	3	208.67 (67.04, 649.49)	7.70 (0.53)	●
2	注射部位超敏	3	52.92 (17.03, 164.40)	5.72 (0.47)	●
3	注射部位不适	5	25.54 (10.61, 61.48)	4.67 (1.14)	●
4	注射部位痛	72	13.02 (10.26, 16.53)	3.62 (3.06)	●
5	孕产妇在妊娠过程中的暴露*	18	11.10 (6.97, 17.67)	3.45 (2.18)	●
6	自发流产*	8	10.22 (5.10, 20.49)	3.34 (1.37)	●
7	结肠癌*	3	10.17 (3.28, 31.59)	3.34 (0.18)	
8	巨细胞病毒感染	3	9.34 (3.01, 28.99)	3.22 (0.15)	●
9	脑部位死*	4	8.33 (3.12, 22.23)	3.05 (0.46)	●
10	注射部位瘀青	9	5.97 (3.10, 11.50)	2.57 (1.07)	
11	注射部位肿块	4	5.60 (2.10, 14.95)	2.48 (0.25)	●
12	间质性肺疾病*	5	5.42 (2.25, 13.04)	2.43 (0.46)	
13	注射部位出血	8	5.22 (2.60, 10.46)	2.38 (0.86)	
14	潮红*	10	5.01 (2.69, 9.34)	2.32 (1.00)	
15	上呼吸道感染	4	4.49 (1.68, 12.00)	2.16 (0.11)	
16	肺栓塞*	8	4.30 (2.15, 8.62)	2.10 (0.68)	
17	感觉热*	5	4.16 (1.73, 10.02)	2.05 (0.26)	
18	肝酶升高	5	3.94 (1.64, 9.49)	1.97 (0.22)	

续表4

序号	AE	例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)	EudraVigilance 验证
19	深静脉血栓形成*	5	3.90 (1.62, 9.38)	1.96 (0.21)	
20	胰腺炎*	4	3.89 (1.46, 10.39)	1.96 (0.01)	●
21	胸部不适*	7	3.56 (1.70, 7.49)	1.83 (0.40)	
22	注射部位肿胀	5	3.44 (1.43, 8.27)	1.78 (0.11)	●
23	心力衰竭*	5	3.20 (1.33, 7.70)	1.67 (0.04)	
24	关节痛	25	3.17 (2.13, 4.71)	1.64 (0.96)	●
25	肌痛	9	2.73 (1.41, 5.25)	1.44 (0.29)	
26	鼻咽炎	9	2.54 (1.32, 4.89)	1.34 (0.22)	●
27	皮疹	22	2.52 (1.65, 3.85)	1.32 (0.62)	●
28	头痛	24	1.99 (1.33, 2.98)	0.98 (0.34)	●

注：*说明书未收录的AE；●FAERS和EudraVigilance数据库均为阳性。

表5 不同年龄亚组信号强度排名前五位

Table 5. The top 5 AE ranked by signal strength in different age subgroups

数据库	年龄 (岁)	AE	例次	ROR (95%CI)	IC ₀₂₅
FAERS	<18	-	-	-	-
	18~64	注射部位超敏	3	147.06 (47.04, 459.67)	0.51
		注射部位不适	3	46.17 (14.81, 144.00)	0.46
		注射部位痛	43	18.81 (13.27, 26.65)	3.05
		注射部位肿块	3	12.02 (3.86, 37.45)	0.22
		天门冬氨酸氨基转移酶升高	3	9.58 (3.07, 29.89)	0.15
	≥65	感染性吸入性肺炎	40	12.23 (8.90, 16.80)	2.75
		脑部梗死	12	8.83 (4.99, 15.61)	1.64
		肺栓塞	8	7.40 (3.69, 14.85)	1.14
		心力衰竭	10	3.02 (1.62, 5.63)	0.46
		肌痛	20	2.68 (1.72, 4.17)	0.65
EudraVigilance	<18	超说明书使用	3	10.00 (3.03, 33.03)	0.04
	18~64	注射部位痛	3	15.19 (4.87, 47.41)	0.28
		鼻咽炎	3	14.22 (4.56, 44.40)	0.27
		注射部位红斑	3	6.86 (2.20, 21.41)	0.02
		超敏反应	4	6.26 (2.33, 16.81)	0.30
		皮疹	4	5.13 (1.91, 13.77)	0.18
	≥65	注射部位痛	8	18.58 (9.20, 37.54)	1.66
		感染性吸入性肺炎	3	15.70 (5.03, 48.99)	0.29
		注射部位红斑	3	13.29 (4.26, 41.47)	0.25
		脑部梗死	3	9.38 (3.00, 29.25)	0.14
		心力衰竭	5	6.60 (2.73, 15.99)	0.57

注：-, 该项下无数据。

3 讨论

3.1 AE 报告基本情况

本研究收集到的AE报告男女比例接近，已知年龄的患者中以18~64岁为主。IBD流行病学研究^[9]显示，男女间IBD发病率有微小差异，在成年发病的CD中女性患者略微更多，而UC的男性患者可能略微更多，且IBD多发于青壮年^[10]，这可能是形成上述性别、年龄分布结果的原因。通过FAERS中具有AE时间信息的139份报告可

知患者AE发生时间跨度较大（0~>360 d），31~90 d为迟发型AE发生较多的时间段，集中在神经系统疾病和全身性疾病及给药部位各种反应，可能与长期免疫抑制累积、慢性炎症持续损伤有关，但迟发型AE表现与挖掘到的AE信号重合度较低，提示临床对于一些潜伏期长、分散发生、病例稀疏的迟发AE，虽目前暂未形成信号，也应注意长期随访。韦伯分布结果提示AE的发生风险随用药时间的延长而降低，Log-rank检验结果也显示女性较男性会更早发生AE，但最终累

积发生率趋于一致,提示临床用药的第1个月是风险管理的关键窗口期,应密切监测一切可疑症状,尤其是对女性患者加强监测,及时干预避免形成严重AE。

3.2 AE累及SOC和疑似风险信号

米吉珠单抗累及SOC主要为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、感染及感染类疾病、各类损伤、中毒及操作并发症和皮肤及皮下组织类疾病等。FAERS和EudraVigilance数据结果均显示全身性疾病及给药部位各种反应具有最多的信号数量,AE主要表现为各种注射部位反应,较轻微,属于该药品临床试验中常见的不良反应。研究^[11]显示注射部位反应在首次给药时发生最多,随后频率随时间下降,没有患者因注射部位反应而终止试验。

免疫通路抑制疗法潜在的感染风险一直备受关注,既往研究^[12]显示,短期使用IL-23抑制剂时严重感染和总体感染相对风险分别为0.68和1.13。说明书提示米吉珠单抗也存在致机会性感染的风险,常见病原体包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等^[13]。本研究经ROR和BCPNN法筛选出的FAERS中感染相关信号为巨细胞病毒性小肠结肠炎、巨细胞病毒感染、上呼吸道感染、鼻咽炎。在急性重度UC患者中,肠道巨细胞病毒感染率高达21%~34%^[14],故药品说明书建议感染未得到控制、有慢性感染或有反复感染病史的患者不能贸然用药。已经用药的患者发生感染时是否需要停用生物制剂尚无定论,临床需权衡利弊,及时对症治疗,预防性抗感染仅针对结核、乙肝进行,目前无明确证据推荐常规进行预防性抗感染治疗。

本研究挖掘出较多的血栓和心脑血管疾病相关信号(脑梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成、心力衰竭),一方面可能由于UC和CD患者存在全身炎症反应与凝血系统异常交互激活^[15],是易发生血栓的危险人群;另一方面,米吉珠单抗在抑制IL-23的同时也会阻断Th17细胞及其他类型细胞生成IL-17^[13],而IL-17在部分研究^[16]中被证明在动脉粥样硬化患者中有稳定斑块的作用,故米吉珠单抗的使用可能增加斑块的不稳定性,导致其脱落形成血栓或脑梗死等严重AE。Eghleilb等^[17]通过FAERS中的自发报告探讨了IL-23抑制剂瑞莎珠单抗的安全性,结果显示其心脑血管

意外事件报告比例显著高于其他IL-17抑制剂和TNF- α 抑制剂,提示了药品与心脑血管疾病的潜在关联,这与本研究结果类似。临床医生在患者用药时应建议其建立良好的生活方式以降低血栓发生风险,并对高风险人群(疾病活动期、手术史、 ≥ 65 岁、长期卧床等)定期监测血小板计数、凝血功能及D-二聚体水平,必要时可结合影像学检查。对于高危患者可考虑首选低分子量肝素抗凝治疗。如无其他血栓风险因素,不推荐常规预防性抗凝^[18]。

米吉珠单抗在2个数据库中都显示胰腺炎信号,张珊珊^[19]对80例使用生物制剂治疗IBD的患者进行分析,发现应用生物制剂治疗是发生急性胰腺炎及胰腺癌的显著影响因素,这可能因为长期应用生物制剂可对机体免疫产生影响,导致胰腺组织充血、水肿,且对胰酶组胺、炎症渗出物具有激活释放作用,进而在一定程度上增加胰腺炎、胰腺癌的发生风险。提示该药在真实世界长期应用后,存在因免疫相关不良反应诱发胰腺炎的潜在风险。米吉珠单抗可通过胎盘运输,暴露于子宫引起婴儿免疫抑制,尚无孕产妇用药的安全性经验。米吉珠单抗的上市许可持有人已设立了妊娠暴露登记系统,用于监测孕期接触该药品的女性妊娠结果的情况。目前已有多种生物制剂用于妊娠期女性的安全性建议^[20],但米吉珠单抗上市时间短,现有病例报告不足以评估药物相关的重大先天缺陷、流产或其他不良母体或胎儿结局的风险。本研究中收集到存在于2个数据库的自发流产信号,但目前数据仍较少,且难以印证其因果关系。建议临床密切关注妊娠期妇女的用药情况,并持续监测该药品在真实世界中特殊人群的安全性。

年龄亚组分析显示65岁以下的患者强度高的信号多为注射部位反应这类较为轻微的AE,而 ≥ 65 岁人群强度高的信号则集中于感染性吸入性肺炎、脑梗死、心力衰竭、肺栓塞等严重AE,不同年龄段的AE谱有明显差异,这可能与老年患者基础疾病较多、免疫力低下且具备血栓和心血管意外发生的危险因素有关,提示该药品在中青年患者中可能更易发生局部注射反应,而老年患者对注射反应可耐受,但容易发生感染、血栓、呼吸系统和心脑血管疾病,应针对不同年龄层AE的不同表现采取不同的监测方案。

本研究挖掘到的FAERS中同时满足2种算法的AE信号共28个,其中15个与EudraVigilance中的结果重合,有12个说明书未收录的AE(合计82例次),分别为孕产妇在妊娠过程中的暴露、自发流产、结肠癌、脑部梗死、间质性肺疾病、肺栓塞、感觉热、潮红、胰腺炎、胸部不适、深静脉血栓形成、心力衰竭。米吉珠单抗的长期用药(2年)安全性研究^[11]结果显示特别关注AE中包含心脑血管事件和恶性肿瘤,但局限于研究周期,未能充分评估恶性肿瘤的发生风险。米吉珠单抗导致上述新的AE的机制尚不明确,随着该药在真实世界中的应用与随访周期的延长,需要进一步探讨该药的安全性风险,临床在注意预防处理已知AE的同时,也应注意收集新的AE,动态评估该药品的获益与风险。

3.3 研究局限性

本研究存在一定局限性。第一,FAERS和EudraVigilance数据库中AE多来源于欧美国家,国内人群用药后耐受性是否存在差异需要进一步研究。第二,AE报告存在数据缺失问题,仅能通过报告中现有数据进行分析。第三,虽然本研究结合ROR法和BCPNN法,降低了单一算法的偏倚,但仍不能排除假阳性信号的可能。第四,统计学关联不能反映药物与AE是否有因果关系,报告仅反映二者在时间上的关联性,核心目的是挖掘潜在的未知风险。因此,在解读本研究的数据挖掘结果时需要谨慎,还需结合循证医学证据进行综合判断^[21]。尽管如此,FAERS和EudraVigilance依然是极具价值的真实世界安全性数据来源,在国内无更多临床数据时,其可为临床提供参考。

综上所述,本研究通过对FAERS中米吉珠单抗的AE报告进行数据挖掘,结合EudraVigilance数据库中的内容进行验证,探讨了上市后可能存在的风险,该药品真实世界中的安全性与临床试验期间较相似,在患者治疗期间除关注常见的AE外,应做好对新的AE的监测工作,在接受治疗的第1个月为风险管理的窗口期,临床应特别关注女性患者和老年患者,以及特殊人群的用药安全性,确保患者获益风险比持续处于合理状态。

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 刘冰心,程卯生,刘洋.治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的新型抗炎药——mirikizumab[J].临床药物治疗杂志,2022,20(12):46–50. [Liu BX, Cheng MS, Liu Y. New anti-inflammatory drugs for treating ulcerative colitis and Crohn's disease: mirikizumab[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(12): 46–50.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2022.12.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2022.12.009).
- 2 D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2023, 388(26): 2444–2455. DOI: [10.1056/NEJMoa2207940](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207940).
- 3 新药情报库.米吉珠单抗[EB/OL]. (2023–03) [2026–02–12]. <https://synapse.zhiiuiya.com/drug/1726b14dc8604187a8f2f13c4a983b34>.
- 4 礼来.礼来安妥来利®和安妥来®在华获批成人中重度活动性克罗恩病及溃疡性结肠炎双适应症[EB/OL]. (2026–02–11) [2026–02–12]. https://www.lilly.com.cn/index.html/#/?path=new_release&aid=455.
- 5 Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study[J]. Lancet, 2024, 404(10470): 2423–2436. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01762-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01762-8).
- 6 黄鹂,肖亚平,徐寅鹏,等.基于FAERS/JADER/CVARD数据库对重组人生长激素相关颅内肿瘤的挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2026,46(2):181–188. [Huang L, Xiao YP, Xu YP, et al. Mining and analysis of recombinant human growth hormone-related intracranial tumors based on the FAERS/ JADER/CVARD databases[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2026, 46(2): 181–188.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2026.02.09](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2026.02.09).
- 7 张珍珍,李扬.基于FAERS数据库的伊普可泮不良事件信号挖掘与分析[J].现代药物与临床,2025,40(12):3189–3194. [Zhang ZZ, Li Y. Signal detection and analysis of adverse events associated with iptacopan based on the FAERS database[J]. Drugs & Clinic, 2025, 40(12): 3189–3194.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.036](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.036).
- 8 费爱丽,陈倩倩,岳卫清.基于FAERS数据库的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂相关血小板减少症的诱发时间分析[J].实用药物与临床,2025,28(10):765–769. [Fei AL, Chen QQ, Yue WQ. Time-to-onset analysis of SSRIs-associated thrombocytopenia based on the FAERS database[J]. 2025, 28(10): 765–769.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202510009](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202510009).
- 9 Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease[EB/OL]. (2026–01–09) [2026–02–12]. https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=%E7%82%8E%E6%80%A7%E8%82%A0%E7%97%85&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4.
- 10 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心.中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J].

- 中华炎性肠病杂志(中英文), 2024, 8(1): 2-32. [Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology Chinese Medical Association, Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China. Chinese clinical practice guideline on the management of Crohn's disease (2023, Guangzhou)[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases, 2024, 8(1): 2-32.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101480-20240108-00006](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101480-20240108-00006).
- 11 Lee SD, Ehrlich AC, Pellanda P, et al. Long-term safety of mirikizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: an integrated 2-year safety analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(12): 2857-2866. DOI: [10.14309/ajg.0000000000003407](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003407).
- 12 Wu SW, Xu YY, Yang LH, et al. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1294416. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1294416](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1294416).
- 13 徐婷婷, 解莹. 生物制剂治疗炎症性肠病期间合并艰难梭菌感染的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2026, 35(1): 132-135. [Xu TT, Xie Y. Research progress on the treatment of inflammatory bowel disease with biological agents complicated by *Clostridium difficile* infection[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2026, 35(1): 132-135.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5709.2026.01.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5709.2026.01.023).
- 14 郭文娟, 杜时雨. 生物制剂对溃疡性结肠炎合并肠道巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(3): 215-217. [Guo WJ, Du SY. Research progress on the effects of biologics in patients with ulcerative colitis complicated with intestinal cytomegalovirus infection[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2024, 41(3): 215-217.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.021).
- 15 Papa A, Santini P, De Lucia SS, et al. Gut dysbiosis-related thrombosis in inflammatory bowel disease: potential disease mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. Thromb Res, 2023, 232: 77-88. DOI: [10.1016/j.thromres.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.005).
- 16 Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 258-264. DOI: [10.1161/ATVBAHA.114.303567](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303567).
- 17 Eghleilib M, Eghlileb M, Eghlileb A. Cardiovascular outcomes associated with biologic therapy in inflammatory dermatologic diseases: a systematic review[J]. Cureus, 2026, 18(2): e103223. DOI: [10.7759/cureus.103223](https://doi.org/10.7759/cureus.103223).
- 18 刘亚文, 魏宇歌, 吴作艳, 等. 炎症性肠病治疗药物的血栓风险及预防策略[J]. 协和医学杂志, 2025, 16(6): 1371-1375. [Liu YW, Wei YG, Wu ZY, et al. Risk of Drug-induced thrombosis in patients with inflammatory bowel disease and preventive strategies[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2025, 16(6): 1371-1375.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2025-0782](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2025-0782).
- 19 张珊珊. 炎症性肠病生物制剂治疗与急性胰腺炎、胰腺癌发生的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(22): 3628-3629. [Zhang SS. Correlation analysis between biologic therapy for inflammatory bowel disease and the risk of acute pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2020, 31(22): 3628-3629.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/xldzyz1202022049>.
- 20 Han L, Hou ZB, Li J, et al. Biologic therapy for immune-mediated inflammatory diseases during pregnancy and lactation: efficacy, safety and challenges[J]. Precis Med, 2025, 2(2): 1-7. DOI: [10.1016/j.prmedi.2025.100029](https://doi.org/10.1016/j.prmedi.2025.100029).
- 21 牛瑞, 刘炜, 赵凯, 等. 基于 FAERS 数据库的尼塞韦单抗上市后安全性评价[J]. 药物流行病学杂志, 2026, 35(6): 653-659. [Niu R, Liu W, Zhao K, et al. Post-marketing safety evaluation of nirsevimab based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2026, 35(6): 653-659.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202601045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202601045).

收稿日期: 2026 年 04 月 16 日 修回日期: 2026 年 06 月 24 日
 本文编辑: 李绪辉 桂裕亮