·论著·一次研究·

基于FAERS对曲非奈肽不良事件信号的挖掘与分析

曾源源，刘　玲

河南大学药学院（河南开封 475004）

【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数据库，挖掘曲非奈肽上市后的药品不良事件（ADE）信号，为该药的临床安全用药提供参考。**方法** 下载FAERS数据库2023年第一季度至2025年第四季度的曲非奈肽相关ADE报告数据，筛选以曲非奈肽为首要怀疑药物的ADE报告。采用四种不成比例分析方法进行信号挖掘，并进一步开展不良事件发生时序与年龄分层分析。**结果** 共收集到以曲非奈肽为首要怀疑药物的ADE报告5 314份，检测到98个阳性信号，其中腹泻、呕吐为药品说明书载明的已知ADE，报告频次最高。报告比值比排名前两位的信号分别为尿布性皮炎和流涎。时序分析提示ADE多集中于用药早期；年龄分层显示2~10岁与10~18岁患儿胃肠道风险高度一致，低龄患儿皮肤、感染类不良事件关联强度更高。**结论** 曲非奈肽相关ADE以腹泻和呕吐最为常见，与临床试验结果一致。尿布性皮炎、流涎及多种感染类信号在说明书中尚未明确记载，仍需进一步关注。用药初期需密切监测胃肠道反应，并结合患儿年龄分层特征关注皮肤、感染类相关不良事件。

【关键词】曲非奈肽；Rett综合征；FAERS数据库；药品不良事件；信号挖掘；不成比例分析

【中图分类号】R969.3　　**【文献标志码】**A

Mining and analysis of adverse event signals for trofinetide based on FAERS

ZENG Yuanyuan, LIU Ling

School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, Henan Province, China
Corresponding author: LIU Ling, Email: nanyangliuling@163.com

【Abstract】Objective To identify the adverse drug event (ADE) signals of trofinetide based on the FDA Adverse Event Reporting System database, and to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Trofinetide-related ADE reports from the first quarter of 2023 to the fourth quarter of 2025 were extracted from the FAERS database. Reports listing trofinetide as the primary suspected drug were screened. Signal detection was performed using four disproportionality analysis methods, followed by analyses of adverse event time-to-onset and age stratification. **Results** A total of 5,314 ADE reports with trofinetide as the primary suspected drug were collected, and 98 positive signals were detected. Diarrhea and vomiting were the labelled ADEs with the highest reporting frequency. The top two signals with the highest reporting odds ratio values were diaper dermatitis and drooling. Time-to-onset analysis indicated that most ADEs occurred in the early stage of medication. Age-stratified analysis revealed highly consistent gastrointestinal risks

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202605045
通信作者：刘玲，副教授，硕士研究生导师，Email：nanyangliuling@163.com

between children aged 2~10 years and those aged 10~18 years, and cutaneous and infectious adverse events exhibited stronger association in younger patients. Conclusion The most common ADEs associated with trofinetide are diarrhea and vomiting, consistent with clinical trial findings. Signals such as diaper dermatitis, drooling, and various infections are not clearly documented in the drug label and require further attention. Gastrointestinal reactions should be closely monitored during the early stage of treatment, and attention should be paid to cutaneous and infectious adverse events based on the age-stratified risk characteristics of children.

【Keywords】 Trofinetide; Rett syndrome; FAERS database; Drug adverse event; Signal mining; Disproportionality analysis

Rett综合征（Rett syndrome，RTT）是一种罕见的X连锁遗传性神经发育障碍[1]，主要累及女性，全球女性约每10万人中有5~10人发病[2]。患儿出生后6个月发育基本正常，随后出现发育停滞，继而快速退化，丧失运动和沟通技能，并出现手部刻板动作[3]。此外，癫痫、呼吸节律异常、睡眠障碍、胃肠功能紊乱及脊柱侧凸等共患病亦十分常见，严重影响患儿生活质量，同时给家庭及护理人员带来沉重负担[4]。

绝大部分RTT是由编码甲基CpG结合蛋白2（methyl-CpG-binding protein 2，MeCP2）基因突变引起。MeCP2是一种DNA结合蛋白，在基因表达的表观遗传调控中发挥作用。甘氨酸-脯氨酸-谷氨酸（glycine-proline-glutamate，GPE）是胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）N端的天然三肽，在中枢神经系统中具有神经保护作用[5]。在*MECP2*缺陷的RTT小鼠模型中，GPE可部分逆转RTT样症状，并提高存活率[5]。天然的GPE半衰期短、生物利用度低。曲非奈肽是GPE的合成类似物，可通过IGF-1受体作用于神经元和神经胶质细胞[6]。2023年3月10日，美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）批准曲非奈肽上市，是首个获批用于治疗RTT的靶向药物[4]。III期LAVENDER研究证实了其临床疗效，但治疗组的不良事件发生率明显高于安慰剂组[1]。其中，胃肠道反应“腹泻”和“呕吐”最为常见，临床治疗过程中，“腹泻”是导致停药的主要原因[1]。一项为期40周的开放标签扩展研究报道，长期用药后不良事件发生率仍居高不下[3]。上述研究表明，曲非奈肽在临床应用中存在不容忽视的安全性问题，尤其是“胃肠道不良事件”可能影响患者的治疗依从性。然而，目前针对该药的上市后系统性安全性评价鲜见报道。曲非奈肽作为全球首个获批用于RTT治疗的靶向药物，存在未来引进应用的潜在需求，基于国外完整上市后真实世界数据开展风险信号挖掘，能够提前识别潜在用药安全隐患。因此，本研究拟利用FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库，对曲非奈肽上市后的药品不良事件（adverse drug event，ADE）信号进行挖掘分析，为临床安全用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库，通过使用通用名“Trofinetide”和商品名“Daybue”检索数据库中2023年第一季度至2025年第四季度以曲非奈肽为首要怀疑（primary suspect，PS）药物的ADE报告。曲非奈肽国外首次获批上市时间为2023年第一季度，2025第四季度为本研究可获取最新完整季度，该时间段覆盖药物完整上市周期。

1.2 数据处理

按照美国FDA推荐的标准去重方法进行数据去重。首先，对于相同CASEID的报告，保留FDA_DT值最大的报告；其次，对于CASEID和FDA_DT均相同的报告，则保留PRIMARYID值最大的报告。使用《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，Med DRA）28.0对报告涉及的ADE进行规范化编码，并按系统/器官分类（system organ class，SOC）对首选术语（preferred term，PT）进行分类整理。数据处理过程见附件图1。

1.3 ADE信号挖掘

在药物警戒研究中，不成比例分析法是识别和检测药物相关不良反应信号的重要方法[7]。本研究采用报告比值比法（reporting odds ratio，

ROR）、比例报告比法（proportional reporting ratio，PRR）、贝叶斯置信度传播神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）和多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法（multi-item gamma poisson shrinker，MGPS）进行信号挖掘。ROR和PRR的核心原理是通过比较目标药物与数据库中其他药物的不良事件报告比例来计算关联强度，两种方法计算简单、结果直观，适用于潜在信号的初步筛选；BCPNN和MGPS基于贝叶斯理论，通过引入先验信息校正小样本下的数据稀疏偏倚，能提高信号识别的稳定性。ROR判定标准：目标ADE报告数（a）≥3、95%置信区间（confidence interval，CI）下限>1。PRR判定标准：目标ADE报告数（a）≥3、PRR≥2且χ^2≥4。MGPS判定标准：贝叶斯几何平均数（empirical Bayesian geometric mean，EBGM）的95%CI下限>2。BCPNN判定标准：信息成分（information component，IC）的95%CI下限>0（附件表1和附件表2）。RTT儿科相关上报混杂因素较多，本研究排除了两类不良事件：一是RTT本身的临床特征（癫痫、脊柱侧凸、便秘、屏气发作、胃食管反流等）[8]；二是与药品质量或给药操作相关的事件（剂量不足、给药途径错误、使用过期产品、操作不当等）。单一算法易产生大量假阳性信号，为提高结果的稳健性，本研究设定阳性信号需同时满足四种计算方法的判定标准。本研究分析了曲非奈肽ADE发生时间的类型。首先排除了日期缺失、日期报告不完整的报告，通过计算用药开始日期至不良事件发生日期之间的间隔时间，将曲非奈肽相关ADE的发生时间进行排序，并使用威布尔分析方法判断ADE发生时间的类型。威布尔分布曲线由两个主要参数定义：尺度参数（α）和形状参数（β），本研究仅考虑参数β。β<1且95%CI上限<1，提示不良反应的风险随着时间的推移而降低，为早期失效型；β接近1且其95%CI包含1，提示不良反应风险不随用药时间发生明显变化，持续稳定存在，为随机失效型；β>1且95%CI下限>1，提示不良反应风险随着时间的推移而升高，为磨损失效型。同时结合RTT患儿流行病学发病特征，对患儿进行年龄分层分析。所有统计分析均使用R 4.5.2和WPS Office 2025软件完成。

2 结果

2.1 曲非奈肽相关ADE报告人群的基本特征

检索获得以曲非奈肽为PS的ADE报告共5 314份，基本信息和人口学特征见表1。报告中除缺失值外，性别分布以女性为主（89.73%）；年龄以2~10岁年龄段为主（11.14%）；上报国家以美国为主（99.94%）；明确不良反应结局的报告中，结局以住院为主（12.01%），结局为死亡及危及生命的占比小于1%。

2.2 曲非奈肽相关ADE信号挖掘结果

本研究采用四种不成比例分析方法进行信号挖掘。经剔除RTT本身的临床特征、药品质量或给药操作相关的事件后，共挖掘得到98个阳性信号。为全面展示信号特征，分别按信号强度（ROR值）和报告频数进行排序，信号强度位居前30和报告频数位居前30的信号分别见表2、表3。为降低小样本偶然性对信号强度的干扰，

表1 曲非奈肽相关ADE报告基本信息

Table 1. Basic information of ADE reports related to trofinetide

特征	报告数量（*n*=5 314）	报告占比（%）
性别		
女性	4 768	89.73
男性	213	4.01
未知	333	6.27
年龄（岁）		
<2	9	0.17
2~10	592	11.14
10~18	410	7.72
≥18	495	9.32
未知	3 808	71.66
转归		
住院	638	12.01
死亡	30	0.56
危及生命	15	0.28
需要干预	1	0.02
其他及未知	4 630	87.13
报告国家		
美国	5 311	99.94
其他	3	0.06
报告年份（年）		
2023	314	5.91
2024	2 257	42.47
2025	2 743	51.62

表2 ROR值排名前30位的曲非奈肽ADE

Table 2. Top 30 ROR values for ADE of trofinetide

ADE	报告数	ROR	PRR	IC	EBGM
尿布性皮炎*	72	211.82	211.28	7.30	157.40
流涎*	138	52.14	51.89	5.58	47.92
粪便松软*	349	50.16	49.55	5.52	45.92
维生素D升高*	15	38.35	38.33	5.18	36.14
干呕	299	36.93	36.55	5.11	34.55
病毒性胃肠炎*	298	26.46	26.19	4.65	25.16
腹泻	5 233	20.79	17.11	4.06	16.68
体重增加不足	25	20.06	20.04	4.28	19.44
感染性哮吼*	10	19.92	19.91	4.27	19.32
手足口病*	14	19.52	19.51	4.24	18.94
摄食量减少	191	19.15	19.03	4.21	18.49
拒食	12	18.09	18.08	4.14	17.59
喷射样呕吐	22	18.03	18.01	4.13	17.53
肠胃气胀*	370	15.35	15.16	3.89	14.82
鼻病毒感染*	47	14.05	14.03	3.78	13.74
易激惹*	184	11.04	10.97	3.43	10.80
大便不规律*	50	10.30	10.28	3.34	10.13
诺如病毒感染*	22	10.03	10.02	3.30	9.88
睡眠过度*	123	9.96	9.92	3.29	9.78
胃肠炎*	65	9.73	9.71	3.26	9.57
液体摄入下降*	16	7.79	7.79	2.95	7.70
食欲亢进症*	13	7.30	7.30	2.85	7.23
链球菌性咽炎*	54	7.08	7.07	2.81	7.00
呕吐	1 229	6.61	6.37	2.66	6.31
耳部感染*	115	5.91	5.89	2.55	5.84
病毒感染*	115	5.81	5.79	2.52	5.74
链球菌感染*	19	5.36	5.36	2.41	5.32
胃部感染*	11	5.20	5.20	2.37	5.16
嗳气*	47	5.11	5.10	2.34	5.06
粪瘤*	12	5.03	5.03	2.32	5.00

注：*与说明书对照，为新的ADE信号。

本研究仅纳入报告例次数≥10的ADE进行ROR值排序。ROR值排名前三位的ADE是尿布性皮炎（ROR=211.82）、流涎（ROR=52.14）和粪便松软（ROR=50.16）。报告频数排名前三的ADE为腹泻（*n*=5 233，ROR=20.79）、呕吐（*n*=1 229，ROR=6.61）和体重降低（*n*=535，ROR=4.03）。

2.3 各SOC的ADE信号分布

根据Med DRA 28.0对风险信号进行编码，按照SOC分类进行排序，结果发现共涉及17个SOC，SOC分类及对应的ADE报告数见表4。结果显示，曲非奈肽相关ADE主要累及SOC为胃肠系统疾病（*n*=8 341）和感染及侵染类疾病（*n*=1 505）。

2.4 曲非奈肽相关ADE的发生时间分析

本研究对具有完整起始用药日期和不良事件发生时间的报告进行了分析，并绘制了ADE发生的时间分布图，同时采用威布尔分布对ADE发生时间进行分析。本研究共获得255份具有完整不良事件发生时间的报告，中位时间为21.0 d［四分位间距：5.0，82.5］，56.47%的ADE（*n*=144）发生时间为用药治疗后的30 d内，5.49%（*n*=14）的ADE发生在用药360 d后，见图1。威布尔分布显示，形状参数β为0.57［95%CI（0.52，0.62）］，表明曲非奈肽相关ADE的发生时间为早期失效型，即治疗初始阶段发生ADE的风险较高，随着时间的推移风险逐渐降低。

表3 报告数排名前30位的曲非奈肽ADE

Table 3. Top 30 reported number for ADE of trofinetide

ADE	报告数	ROR	PRR	IC	EBGM
腹泻	5 233	20.79	17.11	4.06	16.68
呕吐	1 229	6.61	6.37	2.66	6.31
体重降低	535	4.03	3.97	1.98	3.96
食欲减退	401	3.60	3.56	1.83	3.55
肠胃气胀*	370	15.35	15.16	3.89	14.82
粪便松软*	349	50.16	49.55	5.52	45.92
鼻咽炎	337	2.93	2.91	1.53	2.90
干呕	299	36.93	36.55	5.11	34.55
病毒性胃肠炎*	298	26.46	26.19	4.65	25.16
腹部不适*	272	3.37	3.35	1.74	3.34
流行性感冒*	245	3.43	3.41	1.76	3.39
摄食量减少	191	19.15	19.03	4.21	18.49
易激惹*	184	11.04	10.97	3.43	10.80
腹胀*	144	2.97	2.96	1.56	2.95
流涎*	138	52.14	51.89	5.58	47.92
胃肠疾病*	135	2.40	2.39	1.25	2.38
睡眠过度*	123	9.96	9.92	3.29	9.78
耳部感染*	115	5.91	5.89	2.55	5.84
病毒感染*	115	5.81	5.79	2.52	5.74
排便频率增加*	96	4.13	4.12	2.04	4.10
尿布性皮炎*	72	211.82	211.28	7.30	157.40
胃肠炎*	65	9.73	9.71	3.26	9.57
链球菌性咽炎*	54	7.08	7.07	2.81	7.00
大便不规律*	50	10.30	10.28	3.34	10.13
感染性吸入性肺炎*	48	4.75	4.74	2.24	4.71
鼻病毒感染*	47	14.05	14.03	3.78	13.74
嗳气*	47	5.11	5.10	2.34	5.06
季节性过敏*	39	2.97	2.97	1.56	2.96
呼吸道合胞病毒感染*	34	4.35	4.35	2.11	4.32
分泌性排出物*	32	3.82	3.81	1.92	3.79

注：*与说明书对照，为新的ADE信号。

表4 曲非奈肽ADE信号累计SOC

Table 4. ADE signals of trofinetide involved SOC

SOC	PT种类数	ADE报告数
胃肠系统疾病	21	8 341
感染及侵染类疾病	25	1 505
代谢及营养类疾病	9	686
各类检查	5	567
各类神经系统疾病	5	277
精神病类	11	246
皮肤及皮下组织类疾病	1	72
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	69
全身性疾病及给药部位各种反应	3	56
免疫系统疾病	1	39
生殖系统及乳腺疾病	2	24
眼器官疾病	2	12
各类损伤、中毒及操作并发症	2	7
肾脏及泌尿系统疾病	1	7
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	5
耳及迷路类疾病	1	4
各种先天性家族性遗传性疾病	1	3

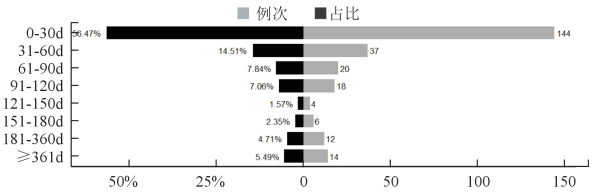


图1 曲非奈肽ADE发生时间分布情况

Figure 1. Temporal distribution of ADE associated with trofinetide

2.5 年龄分层分析

结合RTT患儿流行病学发病特征，仅纳入2~10岁、10~18岁患儿进行分层分析。为排除少量个案的统计偏倚，设定纳入标准为同时满足四种不成比例分析法判定阈值、ADE例数≥10。分析结果显示，两组胃肠道相关阳性信号基本一致，但2~10岁尿布性皮炎、各类感染类信号关联较强，见表5。

表5 2~10岁与10~18岁患儿高频阳性ADE分层对比表

Table. 5. Stratified comparisons of high-frequency positive ADE in children aged 2~10 years and 10~18 years

SOC	ADE（例数，ROR）	
	2~10岁	10~18岁
胃肠系统疾病	粪便松软（52，58.06）；干呕（71，48.30）；肠胃气胀（62，38.44）；嗳气（14，29.31）；腹泻（838，22.58）；呕吐（320，6.94）；腹部不适（42，6.81）；排便频率增加（11，6.03）	粪便松软（42，108.44）；腹泻（773，58.74）；肠胃气胀（41，39.53）；干呕（37，38.61）；腹胀（19，10.42）；排便频率增加（13，8.45）；腹部不适（33，7.14）；呕吐（159，4.85）；胃肠疾病（21，4.66）
感染及侵染类疾病	病毒性胃肠炎（111，27.43）；鼻咽炎（104，6.39）；链球菌性咽炎（23，5.84）；耳部感染（48，5.67）；鼻窦炎（17，4.95）；流行性感冒（66，4.35）；病毒感染（31，3.51）	病毒性胃肠炎（35，19.52）；尿路感染（13，4.94）；耳部感染（13，4.19）；鼻咽炎（38，3.82）；病毒感染（13，3.60）；感染性肺炎（35，3.47）；流行性感冒（24，2.88）
代谢及营养类疾病	摄食量减少（42，15.70）；食欲减退（71，3.10）	摄食量减少（26，16.70）；食欲减退（48，5.14）；脱水（14，3.84）
精神病类	易激惹（45，4.62）；失眠（41，3.73）	易激惹（23，6.21）；失眠（30，4.32）；情绪困扰（10，3.55）
各类神经系统疾病	流涎（31，25.48）；睡眠过度（20，11.55）；倦怠（19，4.26）	流涎（24，46.58）；睡眠过度（19，13.05）
各类检查	体重降低（76，6.76）	体重降低（70，7.00）
皮肤及皮下组织类疾病	尿布性皮炎（15，30.29）	–

3 讨论

3.1 报告人群基线特征分析

在人口基本情况方面，曲非奈肽相关ADE报告涉及女性患者占比为89.73%，与RTT主要累及女性，男性病例较为罕见的流行病学特征一致[1]。95%的RTT患者是由*MECP2*基因突变所致，*MECP2*存在于X染色体的Xq28长臂中[9]，因此女性因两条X染色体更易受累。男性患者表型差异较大，从早发性新生儿脑病到明显的发育迟缓等。典型RTT男性患者多为体细胞嵌合体或克氏综合征，二者均携带两条X染色体。

年龄分布方面，本研究中2~10岁年龄段的ADE报告占比最高（11.14%），≥18岁年龄段患者ADE报告占比9.32%，提示成年患者同样有用药需求。99.94%的报告来源于美国，该药2023年在美国获批，2024年在加拿大获批，目前尚未在我国获批。不良事件结局中，住院占12.01%，死亡及危及生命占比分别为0.56%和0.28%，这与该药已知的以轻中度腹泻为主，严重不良事件少见的安全性特征基本一致，提示其总体安全性可接受，但仍需关注导致住院的不良事件[1, 3]。

3.2 说明书已载明ADE分析

本研究通过四种方法挖掘到的曲非奈肽相关ADE信号中，腹泻、呕吐、体重降低和食欲减退作为说明书载明的胃肠道不良反应，整体上报数量和ROR值均居于前列，这与该药上市前及上市后的临床试验结果高度一致。

腹泻是本研究中报告数量最多的ADE，与Ⅲ期LAVENDER研究及长期扩展研究等多项研究结果一致[1, 3, 10]。其发生机制尚不明确，有学者认为曲非奈肽口服溶液辅料中含有麦芽糖醇[11]，其在肠道内分解为葡萄糖和山梨醇，增加结肠渗透负荷，诱发渗透性腹泻[12]。Gorgojo-Martínez等[13]推测曲非奈肽可能对肠道产生类似胰高血糖素样肽-1受体激动剂的神经分泌作用，因此肠道蠕动会受到影响。此外，RTT患者因本身存在自主神经功能紊乱，胃肠动力异常，常伴有严重便秘，多数RTT患者会服用通便药物[1]，与曲非奈肽叠加使用，也可能是导致腹泻发生率高的原因之一。因此，建议在使用曲非奈肽治疗过程中停用或减少通便药物的使用[11]，并密切监测排便情况。一旦出现腹泻，可以考虑使用纤维补充剂或洛哌丁胺进行干预[14]，若症状严重则需调整剂量或暂停用药。

呕吐是仅次于腹泻的第二常见ADE，III期LAVENDER研究中曲非奈肽组呕吐发生率为26.9%，显著高于安慰剂组的9.6%[1]。与腹泻程度相似，呕吐也多为轻至中度。其发生可能与药物对胃肠道黏膜的直接刺激、味觉不耐受（口服制剂）或对中枢神经系统的影响有关[11, 13]。RTT患者本身存在吞咽功能障碍，误吸风险较高，呕吐可能会进一步增加吸入性肺炎的发生风险[5]。

建议调整给药与进餐的时间间隔，将给药时间安排在餐后或餐前10~15 min可减轻呕吐反应[14]；若呕吐严重或持续存在，应考虑中断给药、降低剂量或停药。

本研究中信号较强的已知ADE还包括体重下降和食欲减退。食欲减退和体重下降可能是腹泻和呕吐引起的继发临床表现[15]。因此，临床使用曲非奈肽过程中应密切监测患者身体变化，若出现显著体重减轻，应根据情况停药或酌情减量。

3.3 说明书未载明ADE分析

除说明书中已明确ADE外，本研究发现了多个说明书中未载明的潜在风险信号，如尿布性皮炎、流涎、睡眠过度以及多种感染类信号。

尿布性皮炎是本研究中信号强度排名第一的PT，但该事件极有可能为腹泻的继发临床表现，而非曲非奈肽直接引起。RTT患者因疾病及药物的双重影响，腹泻发生率极高。Cosand等[16]研究显示，多数腹泻表现为局限于尿布内的稀便或水样便。频繁水样便会刺激会阴部皮肤，诱发或加重尿布性皮炎。因此，临床医师在告知腹泻风险时，建议在患者腹泻后及时清洁并使用含氧化锌的护臀膏等皮肤保护剂[14]。

本研究中流涎相关的ADE报告为138例，ROR值高达52.14。LAVENDER研究表明4.8%的LAVENDER试验参与者有吞咽困难病史[1]。进餐时频繁咳嗽、窒息或流涎均预示着RTT患者吞咽功能障碍。因此流涎可能是原患疾病所致的临床表现。在健康成人中开展的I期药代动力学研究中报告了1例唾液分泌过多的不良事件[17]，Li等[18]基于FAERS数据库的儿科人群真实世界研究同样检测到流涎信号，进一步证实了该信号的可重复性，提示曲非奈肽对唾液分泌的影响可能不依赖于RTT患者的基础疾病状态。因此在临床管理方面，建议临床医师在使用曲非奈肽治疗期间密切关注患者的流涎情况，评估其对生活质量及误吸风险的影响。

睡眠过度也是一个值得注意的风险信号。Li等[18]的研究同样发现，睡眠过度在年幼儿童中报告频率显著增高。睡眠过度可能与曲非奈肽具有镇静中枢神经系统作用有关。临床医师可考虑调整给药时间（如避免晚间给药）。

本研究结果表明，病毒性胃肠炎、流行性感冒、鼻病毒感染、呼吸道合胞病毒感染均有较强信号。虽然曲非奈肽的作用机制尚未完全阐明，但由于其与IGF-1 N末端同源，因此推测它可能通过IGF-1受体发挥作用[9]。IGF-1与其受体结合后，可借助病毒表面的融合糖蛋白介导呼吸道合胞病毒侵入细胞[19]，这可能是曲非奈肽与呼吸道合胞病毒感染检出阳性信号的潜在关联机制。医务人员在使用曲非奈肽给药过程中，应持续关注出现的相关不良事件，保障患者用药安全。

3.4 曲非奈肽相关ADE的发生时间分析

本研究显示，ADE的中位发生时间为21 d，大部分ADE发生在用药后第1个月内，与Yu、Li等研究结果高度一致[8, 18]。本研究进一步采用威布尔分布模型对ADE发生时间进行了分析，结果提示不良事件的发生呈现早期失效型，即不良事件发生风险会随着时间的推移而降低。但本研究存在大量原始报告缺失具体ADE发生时间信息，时序分析存在明显样本选择偏倚，该结论仅可用于完整时间记录样本的参考。基于上述结果，临床医师应在起始治疗阶段对患者进行密切关注，并根据不良事件严重程度判断是否需要减量或者停药。

3.5 年龄分层分析

本研究对曲非奈肽相关不良事件进行了年龄分层分析，两个年龄段核心胃肠道不良反应基本一致，风险共性突出。2~10岁低龄患儿多重感染、尿布性皮炎等阳性信号较强，与该年龄段患儿长期穿戴纸尿裤、会阴部皮肤受刺激概率更高有关；10~18岁患儿日常护理模式改变，此类事件上报较少。本次分层分析仅使用具有完整年龄信息的报告，大量报告年龄缺失，结论存在一定局限性，临床应结合患儿具体情况进行监测。

3.6 研究局限性

本研究仅采用FAERS单一数据库开展信号挖掘，单一数据源结果存在地域上报偏倚，一定程度上限制了研究结果的稳健性。FAERS作为自发呈报系统，其数据来源于医护人员、消费者等的自愿上报，存在主观差异性，可能会出现漏报、重复报告、数据不完整或报告质量参差不齐等问题。本研究所采用的不成比例分析方法仅能提示药物与不良事件之间的统计学关联，而不能证明因果关系。此外，RTT本身常伴有癫痫、便秘、屏气发作等临床表现，尽管本研究在信号分析时已尽量排除了RTT本身的临床特征以及与药品质量或给药操作相关的事件，但仍难以

完全将疾病本身的临床表现与药物不良事件进行精确区分，可能存在部分混杂偏倚。

综上所述，本研究纳入曲非奈肽完整上市周期数据，采用四种不成比例分析方法对 ADE 进行了信号挖掘，相对全面地呈现了曲非奈肽的安全信号谱。分析结果表明，腹泻和呕吐等胃肠道反应最为常见，二者为药品说明书载明已知 ADE，与临床试验结果一致。尿布性皮炎、流涎及多种感染类事件为本研究挖掘的说明书未记载的潜在风险信号，需临床重点关注。曲非奈肽 ADE 多集中于用药早期，不同年龄段患儿存在特异性不良反应风险，尤其 2~10 岁低龄患儿存在特有的皮肤、感染类较高风险信号。在临床用药过程中，医护人员应重点监测用药初期胃肠道反应，密切监测患儿的体重变化，针对低龄患儿额外加强皮肤护理，及时识别并干预各类药品不良事件，从而提升曲非奈肽在临床使用的安全性。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202605045.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 Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study[J]. Nat Med, 2023, 29(6): 1468-1475. DOI: 10.1038/s41591-023-02398-1.

2 Petriti U, Dudman DC, Scosyrev E, et al. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and Meta-analysis[J]. Syst Rev, 2023, 12(1): 5. DOI: 10.1186/s13643-023-02169-6.

3 Percy AK, Neul JL, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: results from the open-label extension LILAC study[J]. Med, 2024, 5(9): 1178-1189. DOI: 10.1016/j.medj.2024.05.018.

4 Percy AK, Ananth A, Neul JL. Rett syndrome: the emerging landscape of treatment strategies[J]. CNS Drugs, 2024, 38(11): 851-867. DOI: 10.1007/s40263-024-01106-y.

5 Hudu SA, Elmigdadi F, Qtaitat AA, et al. Trofinetide for Rett syndrome: highlights on the development and related inventions of the first USFDA-approved treatment for rare pediatric unmet medical need[J]. J Clin Med, 2023, 12(15): 5114. DOI: 10.3390/jcm12155114.

6 Parent H, Ferranti A, Niswender C. Trofinetide: a pioneering treatment for Rett syndrome[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(10): 740-741. DOI: 10.1016/j.tips.2023.06.008.

7 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1338902. DOI: 10.3389/fphar.2024.1338902.

8 Yu X, Zhong J, Lin Z, et al. Post-marketing safety concerns with trofinetide: a disproportionality analysis of the first therapeutic agent for Rett syndrome based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. Front Pharmacol, 2026, 17: 1643906. DOI: 10.3389/fphar.2026.1643906.

9 Lopes AG, Loganathan SK, Caliaperumal J. Rett syndrome and the role of MECP2: signaling to clinical trials[J]. Brain Sci, 2024, 14(2): 120. DOI: 10.3390/brainsci14020120.

10 Percy AK, Ryther R, Marsh ED, et al. Results from the phase 2/3 DAFFODIL study of trofinetide in girls aged 2-4 years with Rett syndrome[J]. Med, 2025, 6(6): 100608. DOI: 10.1016/j. medj.2025.100608.

11 Motil KJ, Beisang A, Smith-Hicks C, et al. Recommendations for the management of gastrointestinal comorbidities with or without trofinetide use in Rett syndrome[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 18(6): 227-237. DOI: 10.1080/17474124.2024.2368014.

12 Saraiva A, Carrascosa C, Raheem D, et al. Maltitol: analytical determination methods, applications in the food industry, metabolism and health impacts[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(14): 5227. DOI: 10.3390/ijerph17145227.

13 Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with GLP-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 145. DOI: 10.3390/jcm12010145.

14 Moore R, Poulsen J, Reardon L, et al. Managing gastrointestinal symptoms resulting from treatment with trofinetide for Rett syndrome: caregiver and nurse perspectives[J]. Adv Ther, 2024, 41(4): 1305-1317. DOI: 10.1007/s12325-024-02782-4.

15 Camillo L, Pozzi M, Bernardo P, et al. Profile of trofinetide in the treatment of Rett syndrome: design, development and potential place in therapy[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 5023-5040. DOI: 10.2147/DDDT.S383133.

16 Cosand L, Mayman H, Downs J, et al. Real-world benefits and tolerability of trofinetide for the treatment of Rett syndrome: the LOTUS study[J]. Dev Med Child Neurol, 2026, 68(3): 407-417. DOI: 10.1111/dmcn.16482.

17 Darwish M, Youakim JM, Harlick J, et al. A phase 1, open-label study to evaluate the effects of food and evening dosing on the pharmacokinetics of oral trofinetide in healthy adult subjects[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(6): 513-524. DOI: 10.1007/s40261-022-01156-4.

18 Li J, Zhang Z, Yan T. Safety profiles of trofinetide in pediatric Rett syndrome population: a real-world postmarketing pharmacovigilance analysis[J]. Clin Ther, 2025, 47(10): 859-866. DOI: 10.1016/j.clinthera.2025.07.022.

19 Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, et al. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus[J]. Nature, 2020, 583(7817): 615-619. DOI: 10.1038/s41586-020-2369-7.

收稿日期：2026 年 05 月 12 日 修回日期：2026 年 07 月 06 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮