·论著·一次研究·

抗栓药物联用与抗β淀粉样蛋白单抗相关不良预后的关联性：基于FAERS数据库的研究

王　娜[1]，贾庆春[2]，吴保方[2,3]，成文召[2]，高宏志[2,3]

1. 泉州市传染病防治医院/福建医科大学附属泉州第一医院药剂科（福建泉州 362000）
2. 福建医科大学第二临床医学院（福建泉州 362000）
3. 福建医科大学附属第二医院神经外科（福建泉州 362000）

【摘要】目的 基于美国FAERS数据库分析抗β淀粉样蛋白（Aβ）单克隆抗体相关颅内出血报告特征，探讨抗栓药物联用与颅内出血、严重不良事件（SAE）报告的关联。**方法** 提取2021年第一季度至2026年第一季度FAERS数据库数据中阿杜卡奴单抗、多奈单抗和仑卡奈单抗为首要怀疑药物的不良事件报告，收集淀粉样蛋白相关影像学异常-出血（ARIA-H）、水肿/渗出（ARIA-E）、颅内出血及严重神经系统不良事件，以及抗栓药物联用情况。采用多因素Logistic回归分析颅内出血和SAE的影响因素。**结果** 共纳入5 908例报告，其中ARIA-H、ARIA-E、颅内出血、严重神经系统不良事件分别为110、112、321、529例，合并抗栓药物者430例。联用抗栓药物组颅内出血（9.30% vs. 5.13%）及SAE报告占比（62.33% vs. 42.75%）均显著高于未联用组（P<0.001）。多因素回归显示，抗血小板药物与颅内出血风险升高显著相关［OR=1.73，95%CI（1.13，2.65），P=0.012］；ARIA-E、抗血小板药物、抗凝药物、高龄及多奈单抗用药均与SAE报告增加相关（P<0.001），且年龄与SAE风险呈非线性剂量反应关系（P<0.029）。**结论** 联用抗栓药物与抗Aβ单克隆抗体相关颅内出血及SAE的报告比例显著相关，高龄是诱发SAE的重要危险因素。上述关联仍需前瞻性研究验证，临床应提前评估用药风险，加强用药监测。

【关键词】抗Aβ单克隆抗体；抗栓药物；阿尔茨海默病；颅内出血；严重不良事件；FAERS数据库；药物警戒

【中图分类号】R971　　**【文献标志码】**A

Association between concomitant antithrombotic therapy and adverse prognosis related to anti-amyloid β monoclonal antibodies: a FAERS database study

WANG Na[1], JIA Qingchun[2], WU Baofang[2,3], CHENG Wenzhao[2], GAO Hongzhi[2,3]

1. Department of Pharmacy, Quanzhou Infectious Diseases Hospital, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China
2. The Second Clinical Medical College of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China
3. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China
Corresponding author: GAO Hongzhi, Email: gaohongzhi@fjmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202606041
基金项目：泉州市科技计划项目（2023NS075）。
通信作者：高宏志，主任医师，博士研究生导师，Email：gaohongzhi@fjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the reporting characteristics of intracranial hemorrhage associated with anti-amyloid beta (Aβ) monoclonal antibodies and investigate the association between concomitant antithrombotic therapy and reporting of intracranial hemorrhage and serious adverse events (SAEs), utilizing data from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Methods Adverse event reports from the FAERS database spanning the first quarter of 2021 to the first quarter of 2026 were extracted. Cases were selected where aducanumab, donanemab, or lecanemab were listed as the primary suspected drugs. Data on amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage (ARIA-H), amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion (ARIA-E), intracranial hemorrhage, severe neurological adverse events, and concomitant use of antithrombotic agents were recorded. Multivariable logistic regression was employed to identify factors associated with intracranial hemorrhage and SAEs. Results A total of 5,908 reports were analyzed, comprising 110 cases of ARIA-H, 112 of ARIA-E, 321 of intracranial hemorrhage, and 529 of severe neurological adverse events. Concomitant antithrombotic therapy was documented in 430 reports. The group receiving antithrombotic agents exhibited a significantly higher proportion of intracranial hemorrhage (9.30% vs. 5.13%) and SAEs (62.33% vs. 42.75%) compared to the group without concomitant therapy (P<0.001). Multivariable regression analysis revealed that antiplatelet drugs were significantly associated with an elevated risk of intracranial hemorrhage [OR=1.73, 95%CI(1.13, 2.65), P=0.012]. Furthermore, ARIA-E, antiplatelet agents, anticoagulants, advanced age, and donanemab use were all associated with an increasing reporting rate of SAEs, with age demonstrating a non-linear dose-response relationship with SAE risk. Conclusion Concomitant antithrombotic therapy is significantly associated with a higher reporting rate of intracranial hemorrhage and SAEs related to anti-Aβ monoclonal antibodies. Advanced age constitutes a significant risk factor for SAEs. These findings warrant validation through prospective studies. Proactive risk assessment before treatment initiation and enhanced therapeutic monitoring in clinical practice are recommended.

【Keywords】 Anti-Aβ monoclonal antibodies; Antithrombotic agents; Alzheimer's disease; Intracranial hemorrhage; Serious adverse events; FAERS database; Pharmacovigilance

阿尔茨海默病（Alzheimer′s disease，AD）是老年人群中最常见的神经退行性疾病。随着AD诊断理念向基于AT（N）生物标志物的生物学定义转变[1-2]，靶向β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）的单克隆抗体逐步进入临床应用。仑卡奈单抗[3-4]、多奈单抗[5-6]及阿杜卡奴单抗[7]在临床上均显示出具有减少Aβ负荷和延缓认知功能下降的作用。但该类药物的安全性问题，尤其是淀粉样蛋白相关影像学异常（amyloid-related imaging abnormalities，ARIA）一直备受关注。其中，ARIA主要分为水肿/渗出型（amyloid-related imaging abnormalities-edema，ARIA-E）和出血型（amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage，ARIA-H）[8]。阿杜卡奴单抗的Ⅱ期试验中ARIA-E报告比例达35.2%[9-10]，多数可在16周内缓解[11]；多奈单抗的相关二次分析也明确该药会显著提升ARIA发生风险，且与载脂蛋白E ε4（Apolipoprotein E ε4，*ApoE ε4*）状态及基线微出血数量等因素相关[12]。Meta分析显示，*ApoE ε4*携带者的ARIA-E风险是未携带者的3倍[13]。这些研究表明，ARIA是Aβ单克隆抗体治疗中值得高度关注的安全性事件。

AD患者多为老年人，常合并心脑血管疾病，因此抗栓药物（抗血小板/抗凝）在真实世界中使用普遍。仑卡奈单抗、阿杜卡奴单抗及多奈单抗的临床使用指南均指出，启动Aβ治疗前应评估患者基线MRI异常、*ApoE ε4*状态、脑微出血及抗凝治疗等风险因素[14-16]。脑淀粉样血管病（cerebral amyloid angiopathy，CAA）是老年人脑叶出血及微出血的重要病理基础，也是评估抗Aβ治疗相关出血风险时不可忽视的重要背景因素[17]。动物研究亦提示，抗Aβ免疫干预在降低脑内Aβ负荷的同时，可能伴随脑血管脆弱性增加和出血风险[18-19]。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（US Food and Drug Administration Adverse Event

Reporting System，FAERS）是FDA建立的自发药品不良事件（adverse drug event，ADE）报告系统，可用于上市后药物警戒分析和潜在安全信号识别[20]。已有基于FAERS的研究对仑卡奈单抗及阿杜卡奴单抗进行了上市后安全性分析，提示ARIA、脑出血等是值得关注的信号[21-22]，且严重不良事件（serious adverse event，SAE）报告与抗栓药物联用呈正相关[23]。然而，目前针对抗Aβ单克隆抗体治疗背景下，抗栓药物合并用药与颅内出血等不良事件关联的系统性分析仍相对有限，不同抗栓用药模式的风险差异尚无充分评估。此外，年龄作为AD患者重要的基线特征，其与SAE风险的剂量-反应关系亦缺乏量化分析。

本研究基于FAERS数据库，系统分析阿杜卡奴单抗、多奈单抗和仑卡奈单抗相关颅内出血及其他SAE报告特征，探索抗栓药物合并用药与上述ADE报告的关联，同时量化评估年龄与SAE风险的剂量-反应关系，旨在为临床用药风险评估和安全监测提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS公开数据库[20]，时间跨度为2021年第一季度至2026年第一季度。本研究所用核心原始数据表包含：记录患者信息与人群人口学特征的DEMO表、记录药品名称及用药角色的DRUG表、收录药品ADE首选术语（preferred term，PT）的REAC表、记录不良事件临床结局的OUTC表、记载药物适用适应证的INDI表及统计临床干预时长的THER表。

1.2 数据处理

首先整合研究时段内所有季度数据集，以FAERS数据库唯一病例标识（CASEID）作为去重依据。针对同一CASEID存在多条报告的情况，遵循时序与编码优先级原则，优先保留FDA接收日期（FDA_DT）最新的报告；若FDA_DT相同，则保留主键编码（PRIMARYID）最大者作为有效记录。去重后，以DEMO表中保留的有效PRIMARYID为唯一标识，匹配并提取DRUG、REAC、OUTC、INDI、THER表中的关联数据，构建分析数据集。

药物名称匹配前，对DRUG表中的药物名称字段进行标准化处理，包括统一大小写、去除首尾及多余空格、规范连字符、斜杠及其他常见书写差异，并基于预先构建的药物词典进行匹配。本研究中Aβ单克隆抗体类药物包括阿杜卡奴单抗[9-10]、多奈单抗[5-6]和仑卡奈单抗[3-4]。研究药物匹配覆盖通用名、商品名及研发代号，包括aducanumab/Aduhelm、donanemab/Kisunla、lecanemab/Leqembi/BAN2401等。仅当上述抗Aβ单克隆抗体在DRUG表中记录为首要怀疑药物（primary suspect，PS）时，该病例方被纳入研究。抗栓药物作为合并用药，从同一病例的DRUG表中识别，匹配范围包括通用名、常见商品名及不同书写形式。

1.3 目标不良事件定义

依据REAC表标准化PT术语筛选并界定本研究的目标不良事件，其分类标准参照ARIA相关临床研究、影像学诊断共识及国内外权威药物安全性研究文献[8, 13]。具体分类如下：ARIA-H相关不良事件纳入脑微出血、脑含铁血黄素沉积、脑浅表铁沉积等标准化PT术语对应的不良事件；ARIA-E相关不良事件纳入血管源性脑水肿、脑实质水肿、ARIA-E等相关标准化PT术语对应的不良事件；颅内出血相关不良事件涵盖脑出血、自发性颅内出血、脑实质出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、小脑出血、脑干出血等相关不良事件；严重神经系统不良事件包含癫痫、癫痫持续状态、昏迷、突发意识丧失、意识水平降低、意识障碍、脑血管意外、脑卒中及其亚型等相关不良事件。

1.4 抗栓药物联用定义

通过DRUG表提取病例合并用药信息，统计研究药物与抗栓药物的联合暴露情况。抗栓药物分为抗血小板药物与抗凝药物两大类：抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷、双嘧达莫、西洛他唑；抗凝药物包括华法林、阿哌沙班、利伐沙班、达比加群、依度沙班、普通肝素、依诺肝素、达肝素、磺达肝癸钠。本数据集中未检索到合并溶栓药物暴露的报告。凡报告含上述任意一种抗栓药物，即判定为合并抗栓药物暴露。为评估不同抗栓用药模式对不良事件的影响，本研究设置4组互斥暴露分组：未合并使用抗栓药物组、仅合并使用抗血小板药物组、仅合并使用抗凝药物组、抗血小板药物联合抗凝药物（双联抗栓）组。抗栓药物匹配基于

预先构建的药名词典，覆盖通用名、常见商品名及不同拼写形式。

1.5 SAE定义

根据FAERS数据库OUTC表中的标准化结局编码来界定SAE，其结局类型包括死亡、危及生命、住院或延长住院时长、永久性躯体残疾、先天畸形或出生缺陷、需临床紧急干预救治及其他严重医疗事件。若病例出现上述任意一项结局，即判定为发生SAE。

1.6 统计学分析

对纳入病例的基线特征、抗栓药物合并暴露及SAE进行描述性分析。分类变量使用例数和百分比［n（%）］表示，连续变量以中位数（四分位数间距）表示。采用Fisher精确检验比较合并与未合并抗栓药物两组间目标不良事件占比的差异。因FAERS数据库缺乏明确的暴露人群分母和随访时间，本研究不计算不良事件真实发生率或人年发生率。Logistic回归所得比值比（odds ratio，OR）仅反映报告关联强度，不代表真实相对风险。回归模型中，年龄作为连续变量，性别以女性为参照，药物种类以阿杜卡奴单抗为参照；性别未知类别保留用于校正，但森林图中不予展示。

颅内出血的相关因素分析采用分层多因素Logistic回归，以避免中介变量与混杂因素混淆。基础模型纳入抗血小板药物、抗凝药物、年龄、性别和药物种类；模型2在基础模型上进一步纳入ARIA-H相关事件和严重神经系统不良事件；完全调整模型在模型2基础上再纳入ARIA-E相关事件。由于FAERS缺乏事件发生时间，无法可靠判断ARIA-E与颅内出血的先后顺序，因此未进行正式中介分析，仅通过分层建模观察纳入ARIA-E前后其他变量效应估计的变化。

SAE模型以SAE为结局变量。因颅内出血和严重神经系统不良事件本身属于严重临床事件，可能构成SAE的组成部分，若作为自变量纳入将导致预测因子与结局组分混淆，故本模型不纳入上述变量，而纳入ARIA-E、ARIA-H、抗血小板药物、抗凝药物、年龄、性别及药物种类。

为评估年龄与SAE风险的剂量-反应关系，本研究采用限制性立方样条（restricted cubic spline，RCS）分析其非线性关联，以年龄中位数为参考值；同时按年龄四分位数分组进行有序趋势检验。敏感性分析中，剔除双联抗栓组后重新进行事件分布比较和多因素Logistic回归，比较剔除前后主要变量OR值及95%置信区间（confidence interval，CI）的变化。

采用方差膨胀因子（variance inflation factor，VIF）诊断多因素Logistic回归模型的自变量共线性，对多分类变量采用调整后的广义方差膨胀因子（generalized variance inflation factor，GVIF）诊断。VIF或GVIF>5提示存在明显共线性。统计分析均采用R 4.4.2完成。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 目标不良事件报告基本特征

共纳入以抗Aβ单克隆抗体为PS的ADE报告5 908例。其中，阿杜卡奴单抗494例，多奈单抗2 123例，仑卡奈单抗3 291例。在目标不良事件中，ARIA-H、ARIA-E、颅内出血及严重神经系统不良事件相关报告数分别为110例、112例、321例及529例。SAE报告2 610例，死亡215例，住院1 154例。报告人群以老年患者（≥65岁）为主，女性报告比例略高于男性，三种药物组间的性别构成差异具有统计学意义（P<0.001），见表1。

2.2 抗栓药物合并用药情况及目标不良事件分布

在纳入的5 908例报告中，共有430例（7.28%）合并使用了至少1种抗栓药物。其中，合并使用抗血小板药物者375例（87.21%），合并使用抗凝药物者69例（16.05%），本研究未检索到合并使用溶栓药物的病例报告。与未合并使用抗栓药物的报告相比，合并使用抗栓药物组中颅内出血（9.30% vs. 5.13%，P<0.001）及严重神经系统不良事件（13.26% vs. 8.62%，P=0.001）的报告比例均显著更高。在结局方面，合并使用抗栓药物组中SAE（62.33% vs. 42.75%，P<0.001）、死亡（7.21% vs. 3.36%，P<0.001）及住院（35.12% vs. 18.31%，P<0.001）的比例亦均显著高于未合并组，见表2。

2.3 不同抗栓药物合并用药模式下目标不良事件及结局分布

比较使用抗栓药物组、仅抗血小板药物组、仅抗凝药物组、双联抗栓组4组间各类不良事件与严重结局的报告比例。结果显示，颅内出

表1 抗β淀粉样蛋白单克隆抗体相关药品不良事件报告的基本特征［n（%）］

Table 1. Baseline characteristics of adverse event reports related to anti-β-amyloid monoclonal antibodies［n（%）］

特征	阿杜卡奴单抗（n=494）	多奈单抗（n=2 123）	仑卡奈单抗（n=3 291）	P	P		
					阿杜卡奴单抗vs.多奈单抗	阿杜卡奴单抗vs.仑卡奈单抗	多奈单抗vs.仑卡奈单抗
年龄（岁）*	75.0（69.0，79.0）	75.0（71.0，80.0）	75.0（70.0，79.0）	0.035	0.104	1.000	0.081
性别				<0.001	<0.001	0.006	<0.001
女性	250（50.61）	1 018（47.95）	1 747（53.08）				
男性	215（43.52）	626（29.49）	1 224（37.19）				
临床事件							
ARIA-H相关事件	8（1.62）	78（3.67）	24（0.73）	<0.001	0.071	0.179	<0.001
ARIA-E相关事件	15（3.04）	64（3.01）	33（1.00）	<0.001	1.000	0.002	<0.001
颅内出血	41（8.30）	143（6.74）	137（4.16）	<0.001	0.722	<0.001	<0.001
严重神经系统不良事件	64（12.96）	191（9.00）	274（8.33）	0.005	0.027	0.004	1.000
合并用药情况							
抗血小板药物	94（19.03）	71（3.34）	210（6.38）	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
抗凝药物	15（3.04）	15（0.71）	39（1.19）	<0.001	<0.001	0.010	0.280
≥1种抗栓药物	103（20.85）	86（4.05）	241（7.32）	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
结局情况							
严重不良事件	240（48.58）	1 056（49.74）	1 314（39.93）	<0.001	1.000	0.001	<0.001
死亡	28（5.67）	49（2.31）	138（4.19）	<0.001	<0.001	0.468	<0.001
住院	103（20.85）	271（12.76）	780（23.70）	<0.001	<0.001	0.513	<0.001

注：性别作为分类变量，采用卡方检验比较三种药物组间男性和女性的总体构成差异，其中性别未知的报告未纳入统计。“性别”行所示P值为三组性别构成的总体比较P值，不分别对男性和女性进行独立检验。*计量资料采用中位数和四分位数表示。

表2 合并抗栓药物与未合并抗栓药物报告中目标不良事件及结局分布比较［n（%）］

Table 2. Comparison of target adverse events and outcomes between reports with and without concomitant antithrombotic use［n（%）］

特征	合并抗栓药物（n=430）	未合并抗栓药物（n=5 478）	P
临床事件			
ARIA-H相关事件	7（1.63）	103（1.88）	0.709
ARIA-E相关事件	13（3.02）	99（1.81）	0.075
颅内出血	40（9.30）	281（5.13）	<0.001
严重神经系统不良事件	57（13.26）	472（8.62）	0.001
结局情况			
严重不良事件	268（62.33）	2 342（42.75）	<0.001
死亡	31（7.21）	184（3.36）	<0.001
住院	151（35.12）	1 003（18.31）	<0.001

血、严重神经系统不良事件、SAE、死亡及住院事件报告占比在4种用药模式下组间的差异均存在统计学意义；双联抗栓组各类不良事件及SAE占比最高，但该亚组仅14例，样本量极小，仅作趋势性参考，临床解读需谨慎，见附件表1。

2.4 颅内出血相关因素分析

为规避中介变量与混杂变量混淆造成的偏倚，本研究采用分层多因素Logistic回归模型筛选颅内出血独立危险因素。基础回归模型纳入抗血小板药物、抗凝药物、年龄、性别、药物种类5类变量。结果显示，合并使用抗血小板药物与颅内出血报告增加显著相关［OR=1.72，95%CI（1.13，2.63），P=0.011］，而抗凝药物与颅内出血报告增加未达到统计学显著性［OR=1.23，95%CI（0.44，3.47），P=0.696］，见附件图1。

在基础模型基础上进一步校正ARIA-H、严重神经系统不良事件后，抗血小板药物与颅内出血的正向关联效应仍然显著［OR=1.75，95%CI（1.15，2.67），P=0.009］；ARIA-H、严重神经系统不良事件、抗凝药物与颅内出血无显著统计学关联，见附件图2。

构建完全校正多因素Logistic回归模型（校正ARIA-E、ARIA-H、严重神经系统不良事件、年龄、性别、药物种类），ARIA-E相关事件与颅内出血报告增加显著相关［OR=5.89，95%CI（3.41，10.16），P<0.001］；同时，抗血小板药物仍与颅内出血报告增加相关［OR=1.73，95%CI（1.13，2.65），P=0.012］。抗凝药物与颅内出血报告的相关性未达到统计学显著性；以

阿杜卡奴单抗为参照，多奈单抗、仑卡奈单抗与颅内出血报告的相关性未见统计学显著关联，见图1。

2.5 SAE相关因素分析

构建完全校正Logistic回归模型筛选SAE独立危险因素，为避免结局内生性偏倚，模型未纳入颅内出血、严重神经系统不良事件两类事件作为预测变量。结果显示：ARIA-E相关事件［OR=4.71，95%CI（2.55，8.71），*P*<0.001］、抗血小板药物［OR=1.59，95%CI（1.25，2.02），*P*<0.001］、抗凝药物［OR=3.42，95%CI（1.78，6.58），*P*<0.001］、年龄［OR=1.03，95%CI（1.02，1.04），*P*<0.001］及多奈单抗［OR=1.94，95%CI（1.48，2.53），*P*<0.001］均与SAE报告增加相关，见图2。

采用限制性立方样条Logistic回归模型量化年龄与SAE的非线性剂量-反应关联，校正全部混杂变量后，年龄与SAE整体关联显著，且存在非线性剂量-反应关系（$P_{总体}$<0.001，$P_{非线性}$=0.029）：SAE风险随年龄增长持续上升，75岁后风险升高幅度显著增大，见图3。

将年龄按四分位数分层并开展有序趋势检验，结果显示年龄分层越高，SAE发生风险越高，有序趋势检验*P*<0.001，见表3。

自变量	报告数（%）	事件数（%）	调整OR（95% CI）	*P*
ARIA相关事件				
ARIA-E相关事件	112 (1.90)	32 (28.57)	5.89 (3.41,10.16)	<0.001
ARIA-H相关事件	110 (1.86)	4 (3.64)	0.71 (0.24,2.12)	0.544
神经系统事件				
严重神经系统事件	529 (8.95)	26 (4.91)	0.63 (0.38,1.05)	0.079
合并用药				
抗血小板药物	375 (6.35)	36 (9.60)	1.73 (1.13,2.65)	0.012
抗凝药物	69 (1.17)	7 (10.14)	1.12 (0.39,3.23)	0.829
年龄	75 (70, 79)	-	1.02 (1.00,1.04)	0.124
性别				
男性	2065 (34.95)	108 (5.23)	0.79 (0.59,1.04)	0.097
药物种类				
多奈单抗	2123 (35.93)	143 (6.74)	1.59 (0.93,2.73)	0.090
仑卡奈单抗	3291 (55.70)	137 (4.16)	0.81 (0.48,1.37)	0.429



图1 颅内出血相关因素的多因素Logistic回归森林图

Figure 1. Multivariable Logistic regression forest plot for factors associated with intracranial hemorrhage

注：年龄为连续变量；合并用药参照组为未合并用药，性别参照组为女性，药物种类参照组为阿杜卡奴单抗，ARIA-H相关事件和严重神经系统不良事件均以“未发生相应事件”为参照组。

自变量	报告数（%）	事件数（%）	调整OR（95% CI）	*P*
ARIA相关事件				
ARIA-E相关事件	112 (1.90)	86 (76.79)	4.71 (2.55,8.71)	<0.001
ARIA-H相关事件	110 (1.86)	53 (48.18)	0.91 (0.51,1.63)	0.747
合并用药				
抗血小板药物	375 (6.35)	226 (60.27)	1.59 (1.25,2.02)	<0.001
抗凝药物	69 (1.17)	55 (79.71)	3.42 (1.78,6.58)	<0.001
年龄	75 (70, 79)	-	1.03 (1.02,1.04)	<0.001
性别				
男性	2065 (34.95)	937 (45.38)	0.90 (0.79,1.03)	0.114
药物种类				
多奈单抗	2123 (35.93)	1056 (49.74)	1.94 (1.48,2.53)	<0.001
仑卡奈单抗	3291 (55.70)	1314 (39.93)	1.06 (0.83,1.36)	0.645



图2 SAE相关因素的多因素Logistic回归森林图

Figure 2. Multivariable Logistic regression forest plot for factors associated with SAE

注：年龄为连续变量；合并用药参照组为未合并用药，性别以女性为参照，药物种类以阿杜卡奴单抗为参照，ARIA-H相关事件以“未发生相应事件”为参照组。

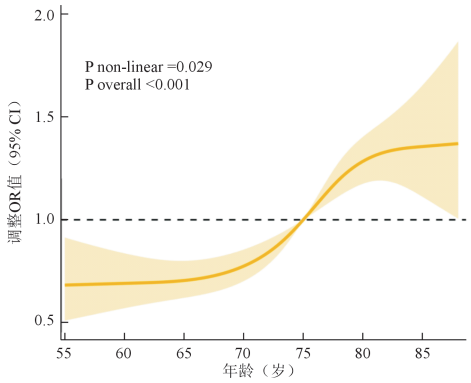


图3 年龄与严重不良事件报告风险的限制性立方样条分析

Figure 3. Restricted cubic spline analysis of age and risk of serious adverse outcomes

注：模型校正ARIA-E、ARIA-H、抗血小板/抗凝药物、性别、药物种类；年龄以中位数为参照；实线代表校正后OR值，阴影区域为95%置信区间。

表3 年龄四分位分组与严重不良结局风险的趋势分析

Table 3. Trend analysis of risk of serious adverse outcomes by age quartile groups

年龄分组	报告数	事件数（%）	调整OR（95%CI）	*P*
Q1	974	389（39.9）	Ref.	
Q2	973	448（46.0）	1.26（1.05，1.52）	0.012
Q3	973	519（53.3）	1.67（1.39，2.01）	<0.001
Q4	973	555（57.0）	1.88（1.56，2.26）	<0.001
趋势检验*P*值				<0.001

注：Q1.55~70岁；Q2.70~75岁；Q3.75~79岁；Q4.79~99岁。分析仅纳入年龄信息完整的报告。年龄四分位分层以Q1组为参照；Logistic回归校正ARIA-E、ARIA-H、抗栓药物、性别、药物种类；有序趋势检验将年龄分层作为有序自变量纳入模型。

2.6 敏感性分析

双联抗栓联用亚组仅14例，样本量极小，易造成回归系数估计偏倚，故首先剔除该亚组完成敏感性分析，再采用GVIF开展模型内部共线性诊断，分别评估极小样本亚组、自变量线性相关对回归结论的干扰，提升多因素回归结果可信度。

2.6.1 颅内出血结局模型敏感性分析

剔除同时联用抗血小板+抗凝药物的双联抗栓病例后，重新拟合颅内出血完全调整Logistic回归模型，对比全样本与剔除后模型核心变量OR、95%CI及*P*值。结果显示：全部关键变量的效应方向及统计学显著性均未发生反转，仅OR值小幅波动：各关键变量的OR值变化幅度均不超过0.2，95%CI宽度及*P*值均未出现显著变化或显著性水平的跨阈值反转，提示剔除极小亚组未对结论产生实质性影响。其余协变量的OR值及*P*值仅发生微小波动，无统计学显著性反转，见附件表2。

2.6.2 SAE结局模型敏感性分析

剔除双联抗栓亚组后重新拟合SAE完全调整模型，各关键危险因素的效应方向与统计学显著性均未发生反转，其余协变量统计学结论无改变，见附件表3。

2.6.3 自变量多重共线性检验

颅内出血结局模型共线性诊断结果见附件表4，全部自变量调整GVIF取值区间1.005~1.031，低于5的临界阈值，提示颅内出血模型各预测变量无显著线性相关，全部自变量可纳入最终模型。SAE结局模型共线性诊断结果见附件表5，严重不良事件模型各变量调整GVIF区间1.003~1.021，同样低于5的临界阈值，全部自变量可纳入最终模型。

剔除双联抗栓亚组的外部敏感性分析和自变量多重共线性检验结果均提示颅内出血、SAE两项多因素Logistic回归模型拟合可靠，危险因素关联结论可信度高。

3 讨论

3.1 抗Aβ单克隆抗体相关性颅内出血与ARIA的临床关联与发生机制

本研究纳入FAERS数据库阿杜卡奴单抗、多奈单抗、仑卡奈单抗三类主流抗Aβ单克隆抗体共计5 908例不良事件报告，多因素分析显示抗血小板药物是颅内出血报告增多的独立危险因素，抗血小板及抗凝药物均显著升高SAE的报告风险。抗Aβ单克隆抗体相关脑出血及ARIA事件的发生机制可能与脑血管壁Aβ沉积、CAA及抗体介导的Aβ清除过程密切相关[17]。在Aβ的清除过程中，血管通透性和结构脆弱性改变可表现为ARIA-E、ARIA-H（或临床可见的颅内出血）。已有证据表明，ARIA-E与ARIA-H的病理生理基础存在显著重叠性，二者均与CAA相关的血管炎症反应和血管壁完整性破坏有关；其中，ARIA-H作为微血管脆性增加的标志，其持续存在或恶化，则可能进一步加剧ARIA-E所致的血脑屏障急性渗漏[8, 13]。CAA是老年人脑叶出血、脑微出血及浅表铁沉积的重要病理基础，也可能是抗Aβ治疗期间发生ARIA-H或出血事件的关键

因素[24]。动物研究亦证实，抗Aβ免疫干预在降低脑内Aβ负荷的同时，可伴随脑血管脆性增高和出血风险的改变[18-19]。本研究中，ARIA-E与颅内出血及SAE均呈显著关联，且分层回归模型中ARIA-E与颅内出血的正向关联始终稳定。值得注意的是，既往基于FAERS的阿杜卡奴单抗及仑卡奈单抗上市后安全性研究同样将ARIA-E与ARIA-H识别为强度最高的阳性信号[21-22]，与本研究相互印证。然而，受FAERS数据限制，本研究无法区分ARIA-E与颅内出血的发生先后顺序，因此不能将ARIA-E解释为颅内出血的确定中介因素。但分层Logistic回归显示，在逐步纳入ARIA-H、严重神经系统不良事件及ARIA-E后，ARIA-E与颅内出血报告增加的关联仍保持显著，提示其更适宜作为抗Aβ单克隆抗体相关神经血管损伤的药物警戒信号。

3.2 抗栓药物合并用药对颅内出血及SAE风险的影响

本研究提示抗栓药物合并用药与颅内出血及SAE报告存在关联。AD患者多为老年人，常合并房颤、冠心病、脑梗死等心脑血管疾病，因此抗血小板及抗凝药物在真实世界中的应用普遍。需要指出的是，抗栓药物本身并不直接导致抗Aβ单抗相关颅内出血，但在脑血管已存在微出血、CAA等脆弱状态的背景下，其可能增加出血性事件被报告或发展为SAE的可能性。相关临床指南均强调，启动治疗前应系统评估基线MRI异常、脑微出血数量、浅表铁沉积及抗凝治疗等风险因素[14-16]。本研究单因素分析显示，合并抗栓药物患者颅内出血报告比例显著高于未联用人群（9.30% vs. 5.13%）；多因素分析进一步证实抗血小板药物是颅内出血的独立危险因素，与FAERS研究结果一致[23]。

值得关注的是，抗凝药物在颅内出血模型中未达统计学显著性，但在SAE模型中却保持显著关联。产生这一差异的可能原因在于：全样本仅69例合并抗凝药物，抗凝人群中颅内出血仅7例；另一方面，接受抗凝治疗者通常基础血管风险更高、合并症更多，这可能使其更容易发生SAE。因此，抗凝药物与SAE的显著关联更应被解释为药物警戒报告信号，而非直接因果关联。此外，双联抗栓组各类事件比例最高但仅14例，然而经敏感性分析剔除后核心结论不变，表明结果具有稳健性。综合来看，合并抗栓药物（尤其是抗血小板药）与颅内出血增加存在稳定关联；临床启动抗Aβ治疗前应充分评估出血风险及抗栓治疗必要性，并加强治疗期间的监测[25, 26]。

3.3 年龄与SAE风险的剂量-反应关系

本研究的另一重要发现是年龄与SAE风险之间存在显著的非线性剂量-反应关系。限制性立方样条分析显示，随年龄增长，SAE风险总体呈上升趋势，约75岁后升高尤为明显，年龄四分位趋势检验亦支持该趋势。本组人群年龄中位数为75岁，高龄患者脑血管退行性改变、隐匿CAA及合并抗栓用药比例更高，多重危险因素叠加可能是风险增加的主要原因。上述结果提示75岁以上患者启动抗Aβ治疗前应进行更审慎的风险获益评估，并加强治疗期间的监测。

3.4 不同药物的安全性差异与临床启示

本研究中不同抗Aβ单抗间不良事件报告比例存在差异，然而对此需谨慎解读。FAERS本身并不能提供真实的用药人数和暴露人年，不同药物的上市时间、处方量、适应证人群、报告国家、媒体关注度及监管背景等均可能影响报告数量和信号强度。以阿杜卡奴单抗为例，其因加速审批及后续争议受到广泛关注，这可能导致其不良事件报告比例偏高[9-11]；而仑卡奈单抗因Clarity AD试验的阳性结果，其临床应用和报告行为同样可能存在差异[22]。此外，*ApoE ε4*基因型是ARIA的重要影响因素[12]，然而FAERS缺乏该信息，本研究无法校正。因此，本研究中呈现的三种药物间报告比例的差异应被视为药物警戒信号强度的客观描述，而非对各药临床安全性差异的直接比较依据。

在临床实践方面，启动抗Aβ单克隆抗体治疗前，临床医师应系统评估患者脑出血风险，包括既往脑出血史、脑微出血数量、浅表铁沉积、CAA可能性[17]、*ApoE ε4*状态[27]及抗栓用药情况。根据《抗Aβ单克隆抗体临床应用建议（2025版）》[28]，对*ApoE ε4*纯合子或使用抗凝药物者，临床医师应审慎权衡获益与风险后作出决策。治疗期间若出现头痛、意识混乱、癫痫或局灶性神经功能缺损，应及时行神经影像学检查[8, 13]。护理人员在治疗全程中也发挥重要作用，包括治疗前的风险评估、治疗中的症状监测以及出现可疑ARIA时的应急处理[29]。鉴于目前

抗Aβ单克隆抗体治疗仍在快速发展，未来需结合前瞻性队列及真实世界数据，对抗栓共用人群的出血风险进行更精确的评估。

3.5 研究局限性

本研究尚存一定局限性。第一，FAERS为自发报告系统，存在选择性报告偏倚，可能导致部分关联强度被高估。第二，FAERS数据库缺乏淀粉样蛋白负荷、APOE基因型、基线MRI特征、CAA状态等关键临床信息，致使无法完全排除未测量混杂因素；因此，Logistic回归所得OR值应解释为报告关联强度，而非真实风险比。第三，不同药物间报告差异受上市时间、处方量及监管背景等因素影响，故不能作为各药间临床风险直接比较的依据。此外，双联抗栓亚组仅14例，虽经敏感性分析验证，但其效应估计的稳定性仍需进一步确认。

综上所述，抗Aβ单抗相关颅内出血及SAE报告值得高度关注，抗血小板药物与颅内出血增加独立相关，抗血小板及抗凝药物均与SAE增加显著相关，年龄与SAE风险呈非线性剂量-反应关系。临床启动治疗前应充分评估出血风险及抗栓用药情况，治疗期间加强监测。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202606041.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 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

2 Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

3 van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.

4 Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 80. DOI: 10.1186/s13195-021-00813-8.

5 Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.

6 Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(6): 512-527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.

7 Loomis SJ, Miller R, Castrillo-Viguera C, et al. Genome-Wide Association Studies of ARIA from the aducanumab phase 3 ENGAGE and EMERGE studies[J]. Neurology, 2024, 102(3): e207919. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207919.

8 Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 211-220. DOI: 10.14283/jpad.2022.21.

9 Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2016, 537(7618): 50-56. DOI: 10.1038/nature19323.

10 Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(1): 13-21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.

11 Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, et al. Aducanumab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(4): 398-410. DOI: 10.14283/jpad.2021.41.

12 Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials[J]. JAMA Neurol, 2025, 82(5): 461-469. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.0065.

13 Jeong SY, Suh CH, Shim WH, et al. Incidence of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer disease treated with anti-β-amyloid immunotherapy: a meta-analysis[J]. Neurology, 2022, 99(19): e2092-e2101. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201019.

14 Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(3): 362-377. DOI: 10.14283/jpad.2023.30.

15 Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, et al. Aducanumab: Appropriate use recommendations update[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 221-230. DOI: 10.14283/jpad.2022.34.

16 Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2025, 12(5): 100150. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100150.

17 Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease-one peptide, two pathways[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(1): 30-42. DOI: 10.1038/s41582-019-0281-2.

18 Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, et al. Cerebral hemorrhage

after passive anti-Abeta immunotherapy[J]. Science, 2002, 298(5597): 1379. DOI: 10.1126/science.1078259.

19 Wilcock DM, Rojiani A, Rosenthal A, et al. Passive immunotherapy against Abeta in aged APP-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2004, 1(1): 24. DOI: 10.1186/1742-2094-1-24.

20 Huang JJ, Long XH, Chen CY. A real-world safety surveillance study of aducanumab through the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1522058. DOI: 10.3389/fphar.2025.1522058.

21 Li X, Zhou L, Dong X, et al. Post-marketing safety concerns with lecanemab: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 15. DOI: 10.1186/s13195-024-01669-4.

22 Yan LL, Zhang LH, Xu ZC, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system(FAERS) events for lecanemab[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1559447. DOI: 10.3389/fphar.2025.1559447.

23 Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Amyloid-related imaging abnormalities and β-amyloid-targeting antibodies: a systematic review[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(3): 291-304. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5205.

24 Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics[J]. Brain, 2023, 146(11): 4414-4424. DOI: 10.1093/brain/awad188.

25 Greenberg SM, Aparicio HJ, Furie KL, et al. Vascular neurology considerations for antiamyloid immunotherapy: a science advisory from the American Heart Association[J]. Stroke, 2025, 56(1): e30-e38. DOI: 10.1161/STR.0000000000000480.

26 Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1326784. DOI: 10.3389/fnins.2024.1326784.

27 中国老年保健医学研究会合理用药与综合评价分会, 中国药理学会抗衰老与老年痴呆专委会, 北京药理学会. 阿尔茨海默病抗β淀粉样蛋白单抗类药物治疗管理专家共识(2026版)[J]. 中华老年医学杂志, 2026, 45(4): 513-522. [Chinese Association of Geriatric Research Committee on Rational Drug Use and Comprehensive Evaluation, Chinese Pharmacological Society Committee on Anti-Aging and Alzheimer's Disease, Beijing Pharmacological Society. Expert consensus on medication therapy management for anti-amyloid β monoclonal antibodies in Alzheimer's disease (2026 edition)[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2026, 45(4): 513-522.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2026.04.003.

28 支楠, 肖金雯, 任汝静, 等. 抗Aβ单克隆抗体临床应用建议(2025版)[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(9): 1133-1140. [Zhi N, Xiao JW, Ren RJ, et al. Recommendations for the clinical use of anti-amyloid-β monoclonal antibody for Alzheimer's disease (2025)[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2025, 50(9): 1133-1140.] DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.003898.

29 张梦泽, 王侃, 管阳太. β淀粉样蛋白免疫治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2021, 17(4): 140-149. [Zhang MZ, Wang K, Guan YT. Advances in amyloid β-protein immunotherapies for Alzheimer's disease[J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2021, 17(4): 140-149.] DOI: 10.12022/jnnr.2021-0116.

收稿日期：2026 年 06 月 09 日 修回日期：2026 年 07 月 17 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮