

# 基于美国 FAERS 数据库的替妥木单抗相关药品不良事件信号的挖掘与分析<sup>△</sup>

徐径舟<sup>1\*</sup>, 张 栩<sup>2#</sup> (1. 徐州医科大学附属徐州市立医院/徐州市第一人民医院眼科, 江苏 徐州 221116; 2. 成都市中西医结合医院西药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0371-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.026



**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), 分析替妥木单抗相关药品不良事件 (ADE) 信息, 为临床安全用药提供参考。方法: 使用 OpenVigil 2.1 网站筛选并提取 FAERS 数据库中替妥木单抗自建库至 2025 年第 3 季度的 ADE 报告信息, 并采用报告比值法、比例报告比值法、贝叶斯置信度递进神经网络法和多项伽马泊松压缩法对替妥木单抗相关 ADE 报告进行数据挖掘与分析, 筛选药物警戒信号。结果: 去重后共收集到 5 004 份替妥木单抗相关 ADE 报告, 基于上述 4 种信号检测算法的筛选, 共获得 232 个有效信号, 涉及多个系统器官分类, 主要包括眼器官疾病、耳及迷路类疾病、生殖系统及乳腺疾病等。除药品说明书中明确提及的 ADE 外, 共挖掘出 27 个新的替妥木单抗相关 ADE 风险信号。此外, 替妥木单抗相关 ADE 发生时间的中位数为 55 d。结论: 替妥木单抗可引起全身多器官/系统的 ADE 发生, 在临床使用中需警惕其对听觉功能、女性生殖系统等造成的影响。

**关键词** 替妥木单抗; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘; 药物警戒

## Mining and Analysis of Adverse Drug Events Signals Related to Teprotumumab Based on the U. S. FAERS Database<sup>△</sup>

XU Jingzhou<sup>1</sup>, ZHANG Xu<sup>2</sup> (1. Dept. of Ophthalmology, the Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University/Xuzhou First People's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221116, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chengdu Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To analyze the information of adverse drug events (ADE) related to teprotumumab based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide reference for safe clinical drug use. **METHODS:** OpenVigil 2.1 was used to screen and extract ADE reports of teprotumumab in FAERS database up to the third quarter of 2025. The report odds ratio method, the proportional reporting ratio method, the Bayesian confidence progressive neural network method and the multiple gamma-poisson compression method were adopted to conduct data mining and analysis on the ADE reports related to teprotumumab, and drug alert signals were screened. **RESULTS:** After deduplication, a total of 5 004 teprotumumab-related ADE reports were collected. Based on the screening of the above four signal detection algorithms, a total of 232 effective signals were obtained, involving multiple system organ classification, mainly including eye organ diseases, ear and labyrinth diseases, reproductive system and breast diseases. A total of 27 new risk signals of teprotumumab-related ADE were mined, in addition to the ADE explicitly mentioned in the drug instructions. The median incubation time of teprotumumab-related ADE was 55 d. **CONCLUSIONS:** Teprotumumab can cause ADE in multiple organs/systems of the body. It is necessary to be aware of its effects on hearing and female reproductive system in clinical practice.

**KEYWORDS** Teprotumumab; Adverse drug event; FAERS database; Signal mining; Drug warning

甲状腺眼病 (thyroid eye disease, TED) 是一种与甲状腺疾病密切相关的自身免疫性疾病, 以眼球后及眶周组织浸润性病变为主要特征。TED 是格雷夫斯病患者最常见的甲状腺外

表现, 在成人眼眶疾病中, TED 占比居首位, 女性多见<sup>[1]</sup>。我国是全球格雷夫斯病高发率国家之一, TED 患者群体庞大, TED 损伤患者视觉功能, 影响眼部外观, 对患者生活质量和心理健康产生严重影响。

目前, 在中重度 TED 的药物治疗方案中, 糖皮质激素是一线治疗手段<sup>[2]</sup>。但在临床使用中, 可能出现糖皮质激素不耐受和其相关药品不良反应, 从而影响治疗效果<sup>[3]</sup>。随着胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 在 TED 发病机制中的作用被逐渐明确, 一种针对 IGF-1R 的人源

△ 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 82274163); 成都市医学科研课题 (No. 2025114)

\* 住院医师。研究方向: 眼科学与眼科药物。E-mail: xujingzhou133@163.com

# 通信作者: 助理研究员。研究方向: 肿瘤药理学、心血管药理学等。E-mail: xuzhang1989@cdutcm.edu.cn

单克隆抗体——替妥木单抗于2020年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于TED的药物治疗<sup>[4]</sup>。替妥木单抗是首个获批用于治疗TED的生物制剂。由于上市时间较短,针对替妥木单抗的药物安全性评价主要依赖于个案报道和短期临床试验。因此,基于真实世界的药物评估研究,对全面分析替妥木单抗的药品不良事件(adverse drug event, ADE)和指导临床实践具有重要价值。美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中保存了长达20年的由消费者、医师、药剂师等自发上报的真实世界ADE信息,是用于分析监测上市药物ADE报告的重要公开数据库<sup>[5]</sup>。目前,国内尚缺乏综合使用FAERS数据库对替妥木单抗相关ADE进行分析的相关研究。本研究基于FAERS数据库挖掘并分析替妥木单抗相关ADE信号,旨在为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集与处理

使用OpenVigil 2.1分析工具(<https://openvigil.sourceforge.net/>),查询并提取FAERS数据库中的原始数据<sup>[6]</sup>;时间设定为建库至2025年第3季度,输入的药物名称为“Tepezza”和“Teprotumumab”。筛选出的每一例个案报告为1份ADE报告,删除信息不全或重复报告后,将ADE报告中涉及的ADE名称按照《国际医学用语词典》(MedDRA)23.1版本中的首选术语(PT)和器官系统分类(SOC)进行编码分类整理<sup>[7]</sup>。

## 1.2 统计分析方法

比例失衡法是目前国内外常用的药品不良反应信号检测算法,包括频数法和贝叶斯法<sup>[8]</sup>。本研究采用频数法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和贝叶斯法中的贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法、多项伽马泊松压缩(MGPS)法对替妥木单抗相关ADE信号进行检测<sup>[9-10]</sup>。当筛选出的ADE信号同时满足上述4种算法的信号生成条件时,将其视为挖掘出的阳性信号。ROR法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数(a)≥3例,ROR的95%CI下限>1;PRR法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数(a)≥3例,PRR≥2,χ<sup>2</sup>≥4;BCPNN法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数(a)≥3例,IC025(IC为信息成分)>0;MGPS法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数(a)>0,EBGM05≥2。上述数据分析挖掘过程基于R 4.3.3软件和Excel 2021软件实现。

## 2 结果

### 2.1 替妥木单抗相关ADE报告的基本信息

去重后共收集到5 004份替妥木单抗相关ADE报告,见图1。替妥木单抗相关ADE报告的年份分布见图2。其中,女性患者占35.35%,男性患者占10.83%,其余为性别信息缺失者;在年龄信息已知的报告中,患者年龄主要集中于18~65岁;美国是最主要的上报国家(占98.44%);消费者(占54.00%)和医师(占25.80%)是主要的上报人员,见表1。

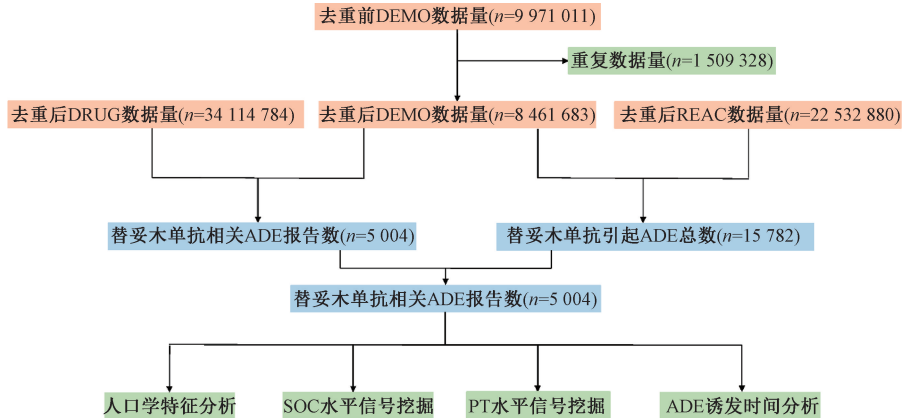


图1 替妥木单抗相关ADE报告筛选流程

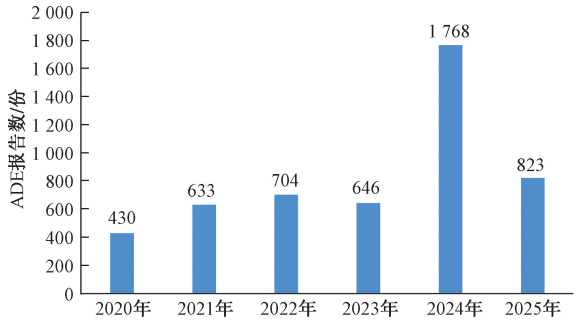


图2 替妥木单抗相关ADE报告的年份分布

### 2.2 基于SOC水平的替妥木单抗相关ADE信号挖掘结果

替妥木单抗相关ADE信号涉及27个SOC分类,见表2。其中,胃肠道系统疾病、眼器官疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、代谢及营养类疾病、各类检查、皮肤及皮下组织类疾病、耳

表1 替妥木单抗相关ADE报告的基本信息(n=5 004)

类别	特征	ADE报告/份	占ADE总报告数的比例/%
性别	男性	542	10.83
	女性	1 769	35.35
年龄/岁	未知	2 693	53.82
	<18	6	0.12
	18~65	854	17.07
	>65~85	417	8.33
	>85	13	0.26
上报国家	未知	3 714	74.22
	美国	4 926	98.44
	其他国家	78	1.56
上报人员	消费者	2 702	54.00
	健康专业人员	595	11.89
	医师	1 291	25.80
	药剂师	178	3.55
	未知	238	4.76

及迷路类疾病、生殖系统及乳腺疾病、社会环境、内分泌系统疾病满足至少1个信号检测算法结果阳性;眼器官疾病、耳及迷

表2 替妥木单抗相关 ADE 报告的 SOC 分布

SOC 分类	ADE 报告/份	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ )	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)
全身性疾病及给药部位各种反应	2 933	0.75 (0.73~0.78)	0.79 (201.81)	0.79 (0.76)	-0.34 (-0.42)
各类检查*	2 237	1.94 (1.86~2.03)	1.84 (912.61)	1.84 (1.76)	0.88 (0.82)
耳及迷路类疾病*	1 939	25.43 (24.26~26.65)	23.18 (40 440.14)	22.71 (21.66)	4.51 (4.42)
眼器官疾病*	1 933	5.07 (4.84~5.31)	4.71 (5 712.58)	4.68 (4.47)	2.23 (2.16)
胃肠系统疾病*	1 870	1.14 (1.08~1.19)	1.12 (27.47)	1.12 (1.07)	0.17 (0.11)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病*	1 609	1.55 (1.48~1.64)	1.51 (293.89)	1.51 (1.44)	0.6 (0.52)
各类神经系统疾病	1 496	0.99 (0.94~1.04)	0.99 (0.18)	0.99 (0.94)	-0.02 (-0.09)
皮肤及皮下组织类疾病*	1 308	1.12 (1.06~1.18)	1.11 (15.47)	1.11 (1.05)	0.15 (0.07)
各类损伤、中毒及操作并发症	1 131	0.39 (0.36~0.41)	0.42 (1 041.88)	0.42 (0.40)	-1.25 (-1.34)
精神病类	858	0.76 (0.71~0.81)	0.77 (63.89)	0.77 (0.72)	-0.38 (-0.48)
代谢及营养类疾病*	712	1.77 (1.64~1.91)	1.75 (230.81)	1.74 (1.62)	0.80 (0.69)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	493	0.51 (0.46~0.55)	0.52 (235.23)	0.52 (0.47)	-0.96 (-1.09)
社会环境*	473	4.62 (4.21~5.06)	4.54 (1 304.55)	4.52 (4.13)	2.18 (2.03)
感染及感染类疾病	456	0.37 (0.34~0.41)	0.38 (481.08)	0.38 (0.35)	-1.38 (-1.52)
生殖系统及乳腺疾病*	310	2.41 (2.15~2.72)	2.39 (251.30)	2.39 (2.13)	1.25 (1.08)
血管与淋巴管类疾病	233	0.60 (0.53~0.68)	0.61 (62.33)	0.61 (0.53)	-0.73 (-0.92)
内分泌系统疾病*	230	4.06 (3.56~4.62)	4.02 (522.15)	4.01 (3.52)	2.01 (1.79)
心脏器官疾病	183	0.44 (0.38~0.51)	0.45 (127.67)	0.45 (0.39)	-1.16 (-1.37)
产品问题	146	0.35 (0.29~0.41)	0.35 (179.57)	0.35 (0.30)	-1.51 (-1.75)
肾脏及泌尿系统疾病	141	0.37 (0.31~0.44)	0.38 (149.06)	0.38 (0.32)	-1.41 (-1.65)
各种手术及医疗操作	122	0.38 (0.32~0.45)	0.38 (124.69)	0.38 (0.32)	-1.39 (-1.65)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	79	1.10 (0.08~0.13)	0.11 (629.16)	0.10 (0.08)	-3.26 (-3.57)
血液及淋巴系统疾病	59	0.16 (0.13~0.21)	0.17 (253.47)	0.17 (0.13)	-2.61 (-2.95)
免疫系统疾病	57	0.23 (0.18~0.31)	0.23 (145.25)	0.23 (0.18)	-2.10 (-2.46)
肝胆系统疾病	42	0.23 (0.17~0.31)	0.23 (106.43)	0.23 (0.17)	-2.11 (-2.51)
各种先天性家族性遗传性疾病	25	0.49 (0.33~0.73)	0.49 (12.92)	0.50 (0.33)	-1.01 (-1.55)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0.01 (0~0.12)	0.01 (68.21)	0.01 (0)	-6.13 (-7.19)

注：“\*”提示，SOC 分类满足至少 1 种信号检测算法阳性。

路类疾病、内分泌系统疾病、生殖系统及乳腺疾病、社会环境同时满足 4 种信号检测算法阳性。

### 2.3 基于 PT 水平的替妥木单抗相关 ADE 信号挖掘结果

在 PT 水平上，共筛选出 232 个同时满足 4 种信号检测算法的替妥木单抗相关 ADE 信号，报告数排序居前 40 位的 PT 见表 3，信号强度 (ROR 值) 排序居前 40 位的 PT 见表 4。其中，肌痉挛、疲劳、耳鸣、听觉减退、血糖升高、脱发、焦虑、复视、体重降低、情绪困扰是报告数排序居前 10 位的 ADE 信号；永久性耳聋、自声过强、眼睑回缩、咽鼓管扩张、混合性聋、耳鸣、咽鼓管功能障碍、指甲软化、感音神经性聋、咽鼓管疾病是信号强度排序居前 10 位的 ADE 信号。将报告数排序居前 40 位、信号强度排序居前 40 位的 PT 信号与替妥木单抗药品说明书进行对比，共挖掘出 27 个药品说明书未提及的 PT 信号，见表 3—4。

### 2.4 替妥木单抗相关 ADE 发生时间分析

对记录了使用替妥木单抗后发生 ADE 时间的 493 份病例报告进行统计分析，结果显示，替妥木单抗诱发的 ADE 主要集中在药物使用后的 0~30 d (159 份，占 32.25%)，见图 3。Weibull 分布分析表明，替妥木单抗相关 ADE 发生时间的中位数为 55 d，曲线形状参数  $\beta$  值 <1 且 95%CI 上限 <1，提示替妥木单抗诱发 ADE 主要发生在用药早期，见表 5。

## 3 讨论

本研究纳入 5 004 份替妥木单抗相关 ADE 报告，经过 4 种信号检测算法的筛选，在 PT 水平上，共挖掘出 232 个替妥木单抗相关 ADE 信号，报告数、信号强度排序靠前的 PT 信号主要分布在眼器官疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、代谢及营养类疾病、皮肤及皮下组织类疾病、耳及迷路类疾病、生殖系统及乳腺疾病等方面。报告数排序居前列的 ADE 信号，如肌痉

挛、疲劳、头痛、脱发、血糖升高、听觉减退、体重下降、皮肤干燥等，与替妥木单抗临床试验结果相符合<sup>[11-12]</sup>。肌痉挛作为报告数最多的 ADE 信号，其潜在机制可能与 IGF-1 信号通路被过度抑制有关<sup>[13]</sup>。在眼器官疾病方面，由于大多数 ADE 信号与 TED 症状相似，如复视、眼痛、斜视、眼充血、畏光、干眼等，因此很难将两者进行区分。替妥木单抗相关眼部 ADE 的研究需要通过更多临床对照试验来进一步探究。

在报告数、信号强度排序靠前的替妥木单抗相关 ADE 信号中，发现很多集中在耳及迷路类疾病方面，如耳部不适、听觉减退、多种类型的耳聋等，以上提示替妥木单抗可能具有较强耳毒性。因此，在临床使用替妥木单抗前应告知患者存在听力下降风险，并在用药期间定期监测患者听力水平变化。IGF-1R 作为替妥木单抗的靶蛋白，不仅分布于眼眶内脂肪组织，还分布于内耳毛细胞和支持细胞。在这些细胞中，活化的 IGF-1R 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (MEK/ERK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路，促进 Netrin1 和 Gap43 表达，这些蛋白分子在维持细胞周期与抑制细胞凋亡方面发挥着重要作用<sup>[14-15]</sup>。替妥木单抗可能通过抑制 IGF-1 与内耳毛细胞和支持细胞上的 IGF-1R 结合，导致内耳细胞损伤，最终造成患者听觉功能下降。Highland 等<sup>[16]</sup>报告了 1 例 61 岁女性格雷夫斯眼病患者在接受替妥木单抗治疗后出现双侧不可逆性感音神经性听力损失，并强调听觉检查的重要性。Chow 等<sup>[17]</sup>报告了 1 例慢性 TED 患者在接受替妥木单抗治疗后，逐渐出现耳鸣、轻-中重度听力损伤等症状，且在停药 6 周后无明显好转。Sears 等<sup>[18]</sup>对 27 例接受替妥木单抗治疗的 TED 患者进行研究，平均注射 3.8 次后，23 例患者出现新发耳部症状，其中 3 例患者在随访中表现为持续性的感音神经性听力损失。

表3 报告数排序居前40位的PT

PT	ADE 报告/份	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ )	EBCM(EBCM05)	IC(IC025)
肌痉挛	919	19.19 (17.95~20.51)	18.40 (14 897.44)	18.10 (16.93)	4.18 (4.05)
疲劳	640	2.46 (2.27~2.66)	2.42 (537.08)	2.41 (2.23)	1.27 (1.15)
耳鸣	468	37.12 (33.82~40.74)	36.32 (15 553.87)	35.15 (32.03)	5.14 (4.90)
听觉减退	401	21.91 (19.83~24.21)	21.51 (7 693.66)	21.10 (19.10)	4.40 (4.18)
血糖升高	362	7.80 (7.03~8.66)	7.68 (2 093.72)	7.63 (6.88)	2.93 (2.75)
脱发	361	5.93 (5.34~6.58)	5.84 (1 444.84)	5.81 (5.24)	2.54 (2.37)
焦虑*	290	3.34 (2.98~3.76)	3.31 (468.58)	3.30 (2.94)	1.72 (1.54)
复视*	277	38.55 (34.17~43.49)	38.05 (9 653.91)	36.78 (32.62)	5.20 (4.85)
体重降低	249	2.73 (2.41~3.09)	2.71 (268.86)	2.70 (2.39)	1.44 (1.24)
情绪困扰*	242	3.65 (3.21~4.14)	3.62 (458.44)	3.61 (3.18)	1.85 (1.65)
血压升高	229	4.48 (3.93~5.10)	4.44 (609.42)	4.43 (3.88)	2.15 (1.93)
耳聋	211	24.45 (21.32~28.04)	24.22 (4 594.03)	23.70 (20.66)	4.57 (4.22)
耳部不适	177	55.72 (47.88~64.85)	55.26 (8 968.42)	52.59 (45.19)	5.72 (5.13)
皮肤干燥	149	2.69 (2.29~3.16)	2.68 (157.09)	2.68 (2.28)	1.42 (1.17)
感觉神经性聋	148	162.11 (136.31~192.80)	160.98 (20 449.23)	140.03 (117.74)	7.13 (5.93)
肌痛	126	2.73 (2.29~3.25)	2.72 (136.85)	2.71 (2.28)	1.44 (1.16)
眼痛*	123	6.83 (5.72~8.16)	6.80 (604.64)	6.76 (5.66)	2.76 (2.43)
永久性耳聋	117	4 488.15 (2 970.90~6 780.25)	4 463.24 (100 793.84)	862.67 (571.04)	9.75 (6.34)
视物模糊*	117	3.01 (2.51~3.60)	2.99 (154.83)	2.98 (2.49)	1.58 (1.29)
指甲折断	116	49.67 (41.21~59.86)	49.40 (5 258.51)	47.26 (39.22)	5.56 (4.81)
闭经*	116	33.61 (27.93~40.46)	33.43 (3 539.52)	32.45 (26.96)	5.02 (4.40)
糖化血红蛋白升高*	113	13.49 (11.2~16.25)	13.43 (1 283.92)	13.27 (11.02)	3.73 (3.31)
高血糖症	110	11.18 (9.26~13.49)	11.13 (1 003.69)	11.02 (9.13)	3.46 (3.06)
干眼*	101	5.14 (4.23~6.26)	5.12 (333.78)	5.10 (4.19)	2.35 (2.01)
味觉障碍	86	6.59 (5.33~8.15)	6.57 (403.47)	6.53 (5.28)	2.71 (2.31)
指甲疾病	77	25.26 (20.15~31.68)	25.17 (1 746.61)	24.62 (19.63)	4.62 (3.91)
味觉倒错	75	4.17 (3.32~5.23)	4.15 (179.08)	4.14 (3.30)	2.05 (1.66)
流泪增加*	67	6.42 (5.05~8.17)	6.40 (303.86)	6.37 (5.01)	2.67 (2.21)
眼肿*	61	5.66 (4.4~7.28)	5.64 (232.02)	5.62 (4.37)	2.49 (2.02)
眼充血*	59	3.69 (2.86~4.77)	3.68 (115.01)	3.67 (2.84)	1.88 (1.44)
耳痛	57	8.99 (6.93~11.68)	8.97 (400.58)	8.91 (6.86)	3.15 (2.59)
畏光*	56	9.61 (7.38~12.5)	9.58 (426.76)	9.51 (7.30)	3.25 (2.66)
眼部疾病*	52	4.84 (3.68~6.35)	4.83 (157.10)	4.81 (3.66)	2.27 (1.77)
眩晕*	46	2.80 (2.10~3.74)	2.80 (52.93)	2.79 (2.09)	1.48 (1.01)
月经失调*	41	6.81 (4.52~10.26)	6.80 (113.11)	6.76 (4.49)	2.76 (1.86)
眼睛不适*	40	8.49 (6.22~11.59)	8.47 (261.66)	8.41 (6.16)	3.07 (2.38)
牙龈退缩*	36	72.81 (51.94~102.08)	72.69 (2 383.18)	68.12 (48.59)	6.09 (4.11)
双侧耳聋	36	67.69 (48.32~94.83)	67.58 (2 220.93)	63.62 (45.41)	5.99 (4.07)
斜视*	33	43.32 (30.58~61.36)	43.25 (1 309.04)	41.61 (29.37)	5.38 (3.74)
味觉丧失	32	4.01 (2.83~5.66)	4.01 (71.66)	3.99 (2.82)	1.99 (1.37)

注：“\*”表示替妥木单抗药品说明书中未提及的PT。

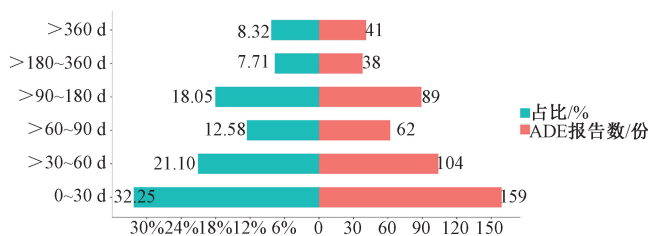


图3 替妥木单抗相关 ADE 发生时间分布

此外,本研究还观察到部分替妥木单抗的 ADE 集中于生殖系统及乳腺疾病,如闭经、月经失调、乳房钙化等。目前,尚无 TED 患者接受替妥木单抗治疗后出现月经周期改变相关的案例报道,需要更多的临床数据进一步研究。对于年轻女性 TED 患者,临床医师在使用替妥木单抗治疗期间可告知患者关注自身月经周期变化以及定期行乳腺相关检查。

在代谢及营养类疾病方面,血糖升高是报告数较多的替妥木单抗相关 ADE 信号,常多见于 TED 合并糖尿病患者<sup>[19]</sup>。替妥木单抗导致血糖升高的潜在机制包括替妥木单抗靶向阻滞 IGF-1R 与其配体结合,促进垂体中生长激素释放,增加胰岛素抵抗、升高血糖<sup>[20]</sup>;替妥木单抗通过抑制 IGF-1 介导的 PI3K/

表4 信号强度(ROR值)排序居前40位的PT

PT	ADE 报告/份	ROR(95%CI)
永久性耳聋	117	4 488.15 (2 970.90~6 780.25)
自声过强*	22	2 138.48 (1 036.85~4 410.55)
眼睑回缩*	25	1 670.93 (892.01~3 129.99)
咽鼓管扩张*	9	1 602.87 (570.47~4 503.68)
混合性聋	8	427.41 (188.24~970.48)
耳垢栓塞	28	265.02 (175.18~400.93)
咽鼓管功能障碍*	26	193.09 (127.14~293.25)
指甲软化	7	169.99 (76.56~377.43)
感觉神经性聋	148	162.11 (136.31~192.80)
咽鼓管疾病*	9	141.43 (70.56~283.48)
听觉不适	3	128.19 (38.70~424.62)
毛发异常*	5	78.56 (31.68~194.83)
牙龈退缩*	36	72.81 (51.94~102.08)
双侧耳聋	36	67.69 (48.32~94.83)
耳干*	4	64.75 (23.60~177.65)
耳部不适	177	55.72 (47.88~64.85)
眼睑皮肤松弛垂	5	52.89 (21.54~129.84)
空腹血糖受损	4	52.76 (19.33~143.98)
传导性聋	5	52.37 (21.34~128.54)
斜视*	33	43.32 (30.58~61.36)
指甲生长异常	13	42.75 (24.55~74.43)
听觉障碍	27	42.28 (28.77~62.12)
乳房钙化*	6	41.36 (18.30~93.49)
复视*	277	38.55 (34.17~43.49)
耳鸣	468	37.12 (33.82~40.74)

续表 4

PT	ADE 报告/份	ROR(95%CI)
闭经*	116	33.61 (27.93~40.46)
暂时性耳聋	7	33.09 (15.60~70.22)
睑沟加深	4	28.49 (10.55~76.91)
指甲疾病	77	25.26 (20.15~31.68)
甲床异常	4	25.14 (9.33~67.75)
耳聋	211	24.45 (21.32~28.04)
产生过多的盯盼	6	22.11 (9.85~49.62)
听觉减退	401	21.91 (19.83~24.21)
甲痛	7	21.68 (10.26~45.82)
肌痉挛	919	19.19 (17.95~20.51)
单侧耳聋	28	17.84 (12.27~25.92)
听觉过敏	17	16.53 (10.24~26.70)
外耳炎*	6	15.71 (7.02~35.18)
糖化血红蛋白升高*	113	13.49 (11.20~16.25)
高血糖症	110	11.18 (9.26~13.49)

注：“\*”表示替妥木单抗药品说明书中未提及的 PT。

表 5 替妥木单抗相关 ADE 的 Weibull 分布分析

药品名称	ADE 报 告/份	中位数(四 分位距)/d	尺度参数 $\alpha$ (95%CI)	形状参数 $\beta$ (95%CI)	类型
替妥木单抗	493	55(21,121)	101.42(88.55~114.30)	0.74(0.69~0.78)	早期失败曲线

Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制细胞对葡萄糖的转运摄取和糖原生成<sup>[21]</sup>。因此,对于 TED 合并糖尿病患者,用药期间需定期检测血糖变化,及时预防高血糖相关并发症。在其余替妥木单抗相关 ADE 信号中,脱发可能与 IGF-1 信号通路被抑制后,影响毛干内滤泡增殖、分化有关<sup>[22]</sup>。味觉障碍、咽鼓管功能障碍、指甲病变、牙龈退缩等 ADE 尚无相关具体案例报道,其潜在机制有待进一步研究。ADE 诱发时间和 Weibull 分布分析显示,替妥木单抗相关 ADE 的发生时间主要集中在用药后的 0~30 d,中位数为 55 d,因此,需要在用药后的早期加强对其相关 ADE 的监测与预防。

本研究的局限性:(1)FAERS 数据库中的 ADE 信息上报人员除专业医师、药剂师外,还包括其他非专业人员,其上报信息存在重复、缺失或错报,可能导致数据挖掘结果存在偏差。(2)FAERS 数据库中的患者信息多来自美国,亚洲国家患者信息占比较少,其数据分析结果可能存在种族偏倚。(3)本研究使用 ROR 法、PRR 法、BCPNN 法和 MGPS 法对替妥木单抗相关 ADE 信息进行分析,其结果只能表明替妥木单抗与 ADE 之间存在统计学关联,而无法确定两者之间的因果关系。因此,本研究结果有待通过更多临床数据加以验证。

参考文献

[1] POUISO-DIZ J M, ABALO-LOJO J M, GONZALEZ F. Thyroid eye disease: current and potential medical management [J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(4): 1035-1048.

[2] BARTALENA L, KAHALY G J, BALDESCHI L, et al. The 2021 European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4): G43-G67.

[3] RIEDL M, KOLBE E, KAMPMANN E, et al. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(2): 177-182.

[4] ALI F, CHORSIYA A, ANJUM V, et al. Teprotumumab (tepezza): from the discovery and development of medicines to

USFDA approval for active thyroid eye disease (TED) treatment [J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(4): 1549-1561.

[5] MORRIS R, ALI R, CHENG F. Drug repurposing using FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Curr Drug Targets, 2024, 25(7): 454-464.

[6] PAPAISIS G, SIAFIS S, CEPATYTE D, et al. Safety profile of chloroquine and hydroxychloroquine: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(19): 6003-6012.

[7] BROWN E G. Using MedDRA: implications for risk management [J]. Drug Saf, 2004, 27(8): 591-602.

[8] HAUBEN M, MADIGAN D, GERRITS C M, et al. The role of data mining in pharmacovigilance [J]. Expert Opin Drug Saf, 2005, 4(5): 929-948.

[9] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network [J]. Drug Saf, 2007, 30(7): 623-625.

[10] ROTHMAN K J, LANES S, SACKS S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(8): 519-523.

[11] WINN B J, KERSTEN R C. Teprotumumab: interpreting the clinical trials in the context of thyroid eye disease pathogenesis and current therapies[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1627-1651.

[12] DOUGLAS R S, KAHALY G J, UGRADAR S, et al. Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: OPTIC-X study [J]. Ophthalmology, 2022, 129(4): 438-449.

[13] BALLESTER-ROSADO C J, LE J T, LAM T T, et al. A role for insulin-like growth factor I in the generation of epileptic spasms in a murine model[J]. Ann Neurol, 2022, 92(1): 45-60.

[14] YAMAMOTO N, NAKAGAWA T, ITO J. Application of insulin-like growth factor-1 in the treatment of inner ear disorders[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 208.

[15] VARELA-NIETO I, MURILLO-CUESTA S, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, et al. IGF-I deficiency and hearing loss: molecular clues and clinical implications[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2013, 10(4): 460-472.

[16] HIGHLAND J, GORDON S, REDDY D, et al. Ototoxicity and teprotumumab[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2022, 131(8): 910-913.

[17] CHOW A, SILKISS R Z. Teprotumumab-associated chronic hearing loss screening and proposed treatments[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(4): e248335.

[18] SEARS C M, AZAD A D, AMARIKWA L, et al. Hearing dysfunction after treatment with teprotumumab for thyroid eye disease[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 240: 1-13.

[19] AMARIKWA L, MOHAMED A, KIM S H, et al. Teprotumumab-related hyperglycemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(4): 858-864.

[20] XU Y B, MARGETTS M B, VENUGOPAL H, et al. How insulin-like growth factor I binds to a hybrid insulin receptor type 1 insulin-like growth factor receptor[J]. Structure, 2022, 30(8): 1098-1108. e6.

[21] KASPRZAK A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6434.

[22] WEGER N, SCHLAKE T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts[J]. J Invest Dermatol, 2005, 125(5): 873-882.

(收稿日期:2025-11-15 修回日期:2025-12-21)