

5种戈谢病治疗药物的安全性风险信号研究^Δ

易 成^{1*}, 韩祺炜^{1#}, 徐 晶², 郭年凤¹, 白梦如¹(1. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第903医院药学部, 杭州 310013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1607-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.15



摘要 **目的** 评价5种戈谢病治疗药物(伊米苷酶、维拉苷酶 α 、他立苷酶 α 、依利格鲁司特、麦格司他)的不良事件(ADE)特征。**方法** 收集2004年1月—2025年9月美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库上报的上述5种药物的ADE报告。采用报告比值比法、比例报告比值法进行数据挖掘。利用《国际医学用语词典》(26.0版)药物ADE术语集中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)进行分类统计。**结果** 分别检索到上述5种药物的ADE报告4 329、1 740、500、1 329、998份,生成4 612、2 605、776、1 157、2 185个ADE信号;涉及26个SOC,5种药物分别累及25、26、16、19、19个SOC,以各类损伤、中毒及操作并发症,感染及侵袭性疾病为主;5种药物排名第1的PT依次为骨梗死、锌缺乏、未执行药物监测步骤、鱼鳞病、神经传导检查异常。在新的可疑的PT方面,伊米苷酶、维拉苷酶 α 为体重增加、自发流产,他立苷酶 α 、依利格鲁司特均为体重增加,麦格司他为痴呆、情感淡漠等神经精神类信号。在严重ADE方面,伊米苷酶、他立苷酶 α 主要为其他严重医学事件,住院时间延长以维拉苷酶 α 、依利格鲁司特为主,麦格司他为死亡。**结论** 临床用药时,除关注常见ADE外,对伊米苷酶需警惕骨梗死、体重增加与自发流产等ADE,强化骨骼、代谢及妊娠相关监测;对维拉苷酶 α 需警惕锌缺乏、骨梗死、体重增加与自发流产,重点监测营养状态及妊娠风险;对他立苷酶 α 需警惕未执行药物监测、体重增加,规范用药流程并监测体重变化;对依利格鲁司特需警惕鱼鳞病、体重增加,重点关注皮肤状况;对麦格司他需警惕骨梗死、神经传导检查异常、痴呆,加强神经系统、感染及重症预后监测——以保障患者用药的安全性。

关键词 戈谢病;伊米苷酶;维拉苷酶 α ;他立苷酶 α ;依利格鲁司特;麦格司他;不良事件;药物警戒

Research on safety risk signals of five drugs for Gaucher disease

YI Cheng¹, HAN Qiwei¹, XU Jing², GUO Nianfeng¹, BAI Mengru¹(1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Hangzhou 310006; 2. Dept. of Pharmacy, 903 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the characteristics of adverse drug event (ADE) associated with five therapeutic agents for Gaucher disease(imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa, eliglustat, and miglustat). **METHODS** ADE reports related to the above five drugs were retrieved from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from January 2004 to September 2025. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were applied for data mining. system organ class (SOC) and preferred term (PT) from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, version 26.0) drug ADE terminology were used for classification and statistical analysis of ADE. **RESULTS** A total of 4 329, 1 740, 500, 1 329 and 998 ADE reports were retrieved for the aforementioned five drugs, respectively, generating 4 612, 2 605, 776, 1 157 and 2 185 ADE signals. These signals involved 26 SOC, affecting 25, 26, 16, 19, and 19 SOC, respectively. The predominant SOC were various injuries, poisoning and procedural complications, as well as infections and infestations. The top one PTs of each drug were as follows: bone infarction, zinc deficiency, failure to perform drug monitoring steps, ichthyosis, abnormal nerve conduction examination. New suspected PTs included weight gain and spontaneous abortion for imiglucerase and velaglucerase alfa, weight gain for taliglucerase alfa and eliglustat, and neuropsychiatric manifestations such as dementia and apathy for miglustat. In terms of severe ADEs, other serious medical events were predominant for imiglucerase and taliglucerase alfa; prolonged hospital stays were the main severe ADE for velaglucerase alfa and eliglustat; and death was the leading severe ADE for miglustat. **CONCLUSIONS** In clinical medication, apart from common ADE, for imiglucerase, clinicians should be alert to bone infarction, weight gain and spontaneous abortion, and strengthen monitoring related to bones, metabolism and pregnancy. For velaglucerase alfa, attention should be paid to zinc deficiency, bone infarction, weight gain and spontaneous abortion, with focused monitoring of nutritional status and pregnancy risks. For taliglucerase alfa, failure to perform drug monitoring steps and weight gain require vigilance, and medication procedures should be standardized along with regular weight monitoring. For eliglustat, clinicians need to watch out for ichthyosis and

^Δ基金项目 杭州市医学重点学科建设项目(No.2025HZZD02)

*第一作者 主管药师。研究方向:临床药学、药物质控、药學信息。E-mail:yicheng588@163.com

#通信作者 主管药师。研究方向:药學信息、药學审方、药學质控。E-mail:hqw5904@163.com

weight gain and pay close attention to skin conditions. For miglustat, bone infarction, abnormal nerve conduction examination and dementia should be closely monitored, with enhanced surveillance on nervous system function, infections and prognosis of critically ill patients, to ensure patient medication safety.

KEYWORDS Gaucher disease; imiglucerase; velaglucerase alfa; taliglucerase alfa; eliglustat; miglustat; adverse drug event; pharmacovigilance

戈谢病是一种罕见的染色体隐性遗传溶酶体贮积症,其表现主要为葡糖脑苷脂的异常沉积,会引发肝脾肿大、骨骼损伤等一系列临床症状,严重威胁患者生存质量与生存期。目前,戈谢病的临床治疗以酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)和底物减少治疗(substrate reduction therapy, SRT)为核心方案^[1]。经典ERT药物包括伊米苷酶、维拉苷酶 α 、他立苷酶 α , SRT药物包括依利格鲁司特、麦格司他,这些药物已在全球获批并为患者带来了显著获益^[2-3]。伊米苷酶、维拉苷酶 α 、麦格司他已在我国获批上市并纳入国家医保谈判目录,是我国戈谢病患者的主要治疗选择^[4];他立苷酶 α 、依利格鲁司特虽然尚未获得国家药品监督管理局的上市批准,但随着罕见病诊疗的国际化推进,国内部分患者已通过合规特殊渠道得以使用。

戈谢病患者需长期甚至终身用药,而治疗药物在临床应用中存在的潜在不良事件(adverse drug event, ADE)风险直接影响患者的治疗结局与预后。当前,该领域研究存在诸多不足:罕见病药物临床试验样本量偏小、随访时间有限,难以充分识别药物在广泛人群及长期使用过程中出现的ADE;现有研究多为单药试验或小样本回顾性分析,缺少不同作用机制药物的系统性横向对比,对上市后新发安全信号也缺乏关注^[5]。鉴于罕见病药物的研发与应用具有全球协同性,因此对多中心数据进行分析,可以弥补我国罕见病研究样本量有限、随访周期短的不足。此外,分析未上市药物的安全性数据,既能为已上市药物的风险对比提供参照,助力个体化用药决策,也能为其在国内注册申报提供真实世界证据。

美国FDA不良事件呈报系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)为药物上市后的ADE自发上报平台,可为挖掘药物潜在安全风险、补充说明书未涵盖的安全信息提供重要支撑。本研究基于FAERS数据库,对上述5种戈谢病治疗药物的安全风险信号进行挖掘,旨在为该类药物临床合理用药、药物警戒体系完善提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究通过OpenVigil2.1-MedDRA-v24在线工具(<https://openvigil.sourceforge.net/>),以伊米苷酶、维拉苷酶 α 、他立苷酶 α 、依利格鲁司特、麦格司他的通用名为检索词,同时结合查询美国国家生物技术信息中心(Na-

tional Center for Biotechnology Information, NCBI)得到对应的医学主题词表(MeSH)术语进行联合检索,收集2004年1月至2025年9月美国FAERS数据库中上报的上述5种药物的ADE报告。

1.2 数据处理

本研究采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)(26.0版)中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)进行分类统计。为保障FAERS数据库ADE报告分析数据的唯一性与准确性,本研究严格参照美国FDA推荐的重复报告识别与剔除规范,基于DEMO表核心字段构建分层去重规则,具体方法如下:(1)选取报告案例标识、报告提交日期、报告唯一主标识3个核心字段作为去重判定依据;(2)对数据集按报告案例标识、报告提交日期、报告唯一主标识进行排序,针对相同报告案例标识的报告集合,通过对比报告提交日期字段值,保留报告提交日期最晚的报告,剔除同期重复提交的报告;(3)经一级筛选后,若存在报告案例标识与报告提交日期均完全一致的报告,则通过对比报告唯一主标识字段值,保留字段值最大的报告。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法对5种药物的风险信号进行挖掘^[6]。本研究基于比例失衡法四格表,按公式计算ROR、PRR及其95%置信区间(confidence interval, CI)。目标药物的阳性信号判定标准为:当数据同时满足ROR法与PRR法的阳性信号判定时,提示生成1个ADE可疑信号。ROR值和PRR值的大小与ADE信号强度正相关,ROR值和PRR值越大,表示目标药物与目标ADE的发生在统计学上的相关度越强^[7]。结果见表1。

表1 2种挖掘方法的计算公式及信号检测阈值标准

挖掘方法	公式	阳性信号判定标准
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3, ROR \geq 1$ 且 $95\%CI(下限) > 1$
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$

a: 目标药物的目标ADE报告数; b: 目标药物的其他ADE报告数; c: 其他药物的目标ADE报告数; d: 其他药物的其他ADE报告数。

1.4 统计学方法

使用R软件(4.3.3版)及Excel对数据进行分析。ADE发生时间的组间差异采用Kruskal-Wallis H检验。采用GraphPad Prism 10.1.2及R软件绘图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到5种药物相关的ADE报告8 896份,其中伊米苷酶4 329份、维拉苷酶 α 1 740份、他立苷酶 α 500份、依利格鲁司特1 329份、麦格司他998份;非严重ADE报告4 374例,严重ADE报告4 522例。结果见表2。

在排除年龄信息缺失的患者后,采用小提琴图对剩余有效患者的ADE发生年龄进行可视化分析。结果显示,维拉苷酶 α 、依利格鲁司特的ADE发生年龄主要集中于60岁左右,他立苷酶 α 以40岁左右为主,伊米苷酶、麦格司他主要集中在20岁左右,其中麦格司他发生ADE的18岁以下患者占比约50%。结果见图1。

2.2 ADE发生时间分布情况

在排除不准确、缺失或未知ADE发生时间的报告后,共纳入2 615份ADE报告,其中伊米苷酶1 186份、维拉苷酶 α 924份、他立苷酶 α 62份、依利格鲁司特279份、麦格司他164份。结果显示,伊米苷酶的ADE发生时间跨度最大,为用药后1~16 276 d,中位时间较长

(1 430 d);维拉苷酶 α 的中位发生时间为1 737 d,主要集中在用药后578~3 237 d;依利格鲁司特、麦格司他的发生时间相对集中且整体偏短,主要分别为用药后416、291 d;他立苷酶 α 的发生时间主要为用药后334 d。5种药物的ADE发生时间存在显著差异($P<0.000 1$)。结果见图2。

2.3 ADE报告信号检测结果

2.3.1 ADE信号累及的SOC

5种药物共得到11 335个ADE信号,包括伊米苷酶4 612个、维拉苷酶 α 2 605个、麦格司他2 185个、依利格鲁司特1 157个、他立苷酶 α 776个;共涉及26个SOC,其中伊米苷酶涉及25个SOC、维拉苷酶 α 涉及26个SOC、他立苷酶 α 涉及16个SOC、依利格鲁司特和麦格司他均涉及19个SOC。排名前5位的系统依次为各类损伤、中毒及操作并发症,感染及侵染类疾病,全身性疾病及给药部位各种反应,各类检查,各类神经系统疾病。良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)的ADE比例不高,主要在维拉苷酶 α 、伊米苷酶中有报告。结果见图3。

2.3.2 5种药物的PT

骨梗死是伊米苷酶、维拉苷酶 α 、麦格司他共同的高风险信号,其中伊米苷酶的ROR值最高(334.14),提示该ADE与药物暴露存在强的统计学关联。此外,麦格司他的神经传导检查异常(ROR=288.34)、胃造瘘术

表2 5种药物的ADE报告基本信息[例(%)]

分类	伊米苷酶(n=4 329)		维拉苷酶 α (n=1 740)		他立苷酶 α (n=500)		依利格鲁司特(n=1 329)		麦格司他(n=998)	
	非严重ADE(n=2 711)	严重ADE(n=1 618)	非严重ADE(n=310)	严重ADE(n=1 430)	非严重ADE(n=142)	严重ADE(n=358)	非严重ADE(n=952)	严重ADE(n=377)	非严重ADE(n=259)	严重ADE(n=739)
性别										
女性	1 380(50.9)	859(53.1)	148(47.7)	699(48.9)	89(62.7)	179(50.0)	507(53.3)	183(48.5)	127(49.0)	317(42.9)
男性	938(34.6)	629(38.9)	97(31.3)	597(41.7)	43(30.3)	157(43.9)	367(38.6)	158(41.9)	106(40.9)	297(40.2)
未知	393(14.5)	130(8.0)	65(21.0)	134(9.4)	10(7.0)	22(6.1)	78(8.2)	36(9.5)	26(10.0)	125(16.9)
体重										
<50 kg	437(16.1)	270(16.7)	12(3.9)	85(5.9)	6(4.2)	16(4.5)	13(1.4)	9(2.4)	42(16.2)	128(17.3)
50~100 kg	767(28.3)	323(20.0)	35(11.3)	271(19.0)	52(36.6)	69(19.3)	213(22.4)	79(21.0)	49(18.9)	60(8.1)
>100 kg	66(2.4)	11(0.7)	6(1.9)	19(1.3)	8(5.6)	8(2.2)	25(2.6)	9(2.4)	1(0.4)	3(0.4)
未知	1 441(53.2)	1 014(62.7)	257(82.9)	1 055(73.8)	76(53.5)	265(74.0)	701(73.6)	280(74.3)	167(64.5)	548(74.2)
年龄										
<18岁	569(21.0)	395(24.4)	34(11.0)	179(12.5)	12(8.5)	47(13.1)	20(2.1)	10(2.7)	97(37.5)	326(44.1)
18~<65岁	1 051(38.8)	558(34.5)	74(23.9)	488(34.1)	22(15.5)	63(17.6)	439(46.1)	178(47.2)	17(6.6)	13(1.8)
65~85岁	278(10.3)	199(12.3)	9(2.9)	235(16.4)	28(19.7)	60(16.8)	102(10.7)	78(20.7)	52(20.1)	187(25.3)
>85岁	17(0.6)	22(1.4)	1(0.3)	30(2.1)	80(56.3)	180(50.3)	1(0.1)	9(2.4)	93(35.9)	213(28.8)
未知	796(29.4)	444(27.4)	192(61.9)	498(34.8)	0(0)	8(2.2)	390(41.0)	102(27.1)	0(0)	0(0)
上报人员										
消费者	696(25.7)	694(42.9)	115(37.1)	443(31.0)	55(38.7)	122(34.1)	212(22.3)	70(18.6)	21(8.1)	70(9.5)
卫生专业人员	126(4.6)	58(3.6)	30(9.7)	130(9.1)	13(9.2)	94(26.3)	85(8.9)	31(8.2)	8(3.1)	64(8.7)
医师	1 398(51.6)	631(39.0)	73(23.5)	529(37.0)	23(16.2)	87(24.3)	540(56.7)	231(61.3)	151(58.3)	436(59.0)
公共卫生人员	341(12.6)	204(12.6)	53(17.1)	101(7.1)	42(29.6)	47(13.1)	46(4.8)	20(5.3)	26(10.0)	115(15.6)
其他	150(5.5)	31(1.9)	39(12.6)	227(15.9)	9(6.3)	8(2.2)	69(7.3)	25(6.7)	53(20.5)	54(7.2)
上报国家										
巴西	1(0)	93(5.7)	0(0)	6(0.4)	3(2.1)	128(35.8)	0(0)	2(0.5)	0(0)	163(22.1)
以色列	0(0)	22(1.4)	4(1.3)	366(25.6)	2(1.4)	69(19.3)	0(0)	1(0.3)	0(0)	3(0.4)
美国	1 846(68.1)	665(41.1)	282(91.0)	483(33.8)	129(90.8)	94(26.3)	945(99.3)	261(69.2)	93(35.9)	173(23.4)
其他	864(31.9)	838(51.8)	24(7.7)	575(40.2)	8(5.7)	67(18.6)	7(0.7)	113(30.0)	166(64.1)	400(54.1)

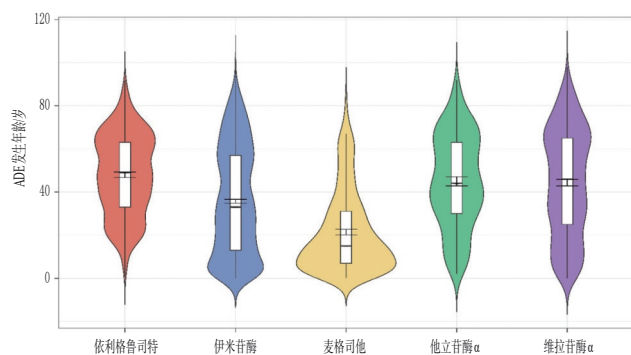


图1 5种药物的ADE发生年龄分布的小提琴图

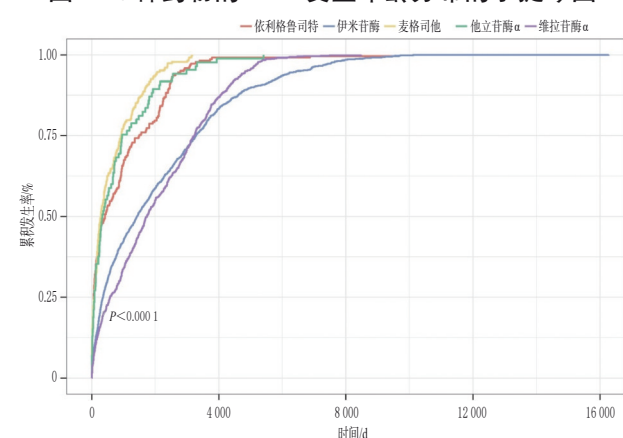


图2 5种药物的ADE发生时间曲线图

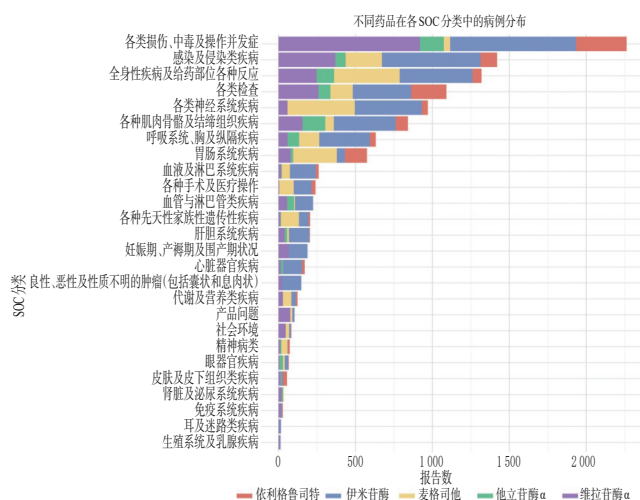


图3 5种药物ADE信号累及的SOC

(ROR=279.32), 依利格鲁司特的鱼鳞病(ROR=269.51), 他立苷酶 α 的未执行药物监测步骤(ROR=149.21)和维拉苷酶 α 的锌缺乏(ROR=146.37)的信号也较强。5种药物排名第1的PT依次为骨梗死、锌缺乏、未执行药物监测步骤、鱼鳞病、神经传导检查异常。结果见表3。

2.4 新的可疑的PT

在排除戈谢病本身可能引起的脾肿大、贫血、骨痛等并发症因素后, 结果(表4)显示, 伊米苷酶、维拉苷酶 α 所致新的可疑的PT主要包括体重增加、自发流产等,

表3 5种药物信号强度排名前10位的PT

药物	PT	n	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
伊米苷酶	骨梗死	28	334.14(227.45~490.87)	333.35(227.10~489.30)
	血管紧张素转换酶升高	5	158.09(64.77~385.87)	158.02(64.76~385.57)
	丙种球蛋白病	3	94.16(30.00~295.54)	94.14(30.00~295.38)
	骨髓浸润	6	87.03(38.79~195.30)	86.99(38.78~195.13)
	反复手术操作	9	71.42(36.96~138.03)	71.37(36.95~137.86)
	时段未特别指明的父方暴露	3	56.82(18.19~177.50)	56.81(18.19~177.40)
	会厌炎	5	49.60(20.54~119.79)	49.58(20.54~119.69)
	骶部畸形	4	47.38(17.69~126.93)	47.36(17.69~126.85)
	锥体束综合征	4	47.38(17.69~126.93)	47.36(17.69~126.85)
	肝脾肿大	21	42.90(27.9~65.96)	42.83(27.88~65.80)
维拉苷酶 α	锌缺乏	3	146.37(46.71~458.69)	146.31(46.71~458.25)
	穿刺部位疼痛	3	128.27(40.98~401.46)	128.21(40.99~401.07)
	骨梗死	6	122.09(54.50~273.54)	121.98(54.49~273.09)
	身高增加	4	85.76(32.01~229.77)	85.71(32.01~229.50)
	新型冠状病毒感染免疫接种	5	52.41(21.74~126.31)	52.37(21.74~126.14)
	静脉通路不良	43	40.03(29.64~54.07)	39.77(29.50~53.62)
	调节紊乱	3	39.70(12.76~123.47)	39.68(12.76~123.35)
	脾病	7	38.68(18.40~81.32)	38.64(18.40~81.17)
	妊娠过程中父方的暴露	3	35.14(11.30~109.25)	35.12(11.30~109.14)
	母乳喂养	3	34.93(11.24~108.61)	34.92(11.24~108.50)
他立苷酶 α	未执行药物监测步骤	10	149.21(80.00~278.26)	148.60(79.88~276.44)
	胸部损伤	4	49.63(18.59~132.50)	49.55(18.59~132.07)
	抗体检查阳性	3	44.60(14.36~138.56)	44.55(14.36~138.20)
	肝纤维化	4	32.12(12.04~85.71)	32.07(12.04~85.44)
	面部损伤	3	20.37(6.56~63.24)	20.35(6.56~63.07)
	输液部位渗出	4	16.06(6.02~42.84)	16.04(6.02~42.71)
	产品制备问题	3	15.02(4.84~46.61)	15.00(4.84~46.50)
	静脉通路不良	6	14.79(6.63~32.95)	14.75(6.63~32.81)
	肛裂	3	14.72(4.74~45.68)	14.70(4.74~45.56)
	血清铁蛋白升高	3	14.38(4.63~44.63)	14.36(4.63~44.51)
依利格鲁司特	鱼鳞病	3	269.51(86.19~842.73)	269.21(86.20~840.73)
	错误性产品漏用	86	91.91(74.10~113.99)	88.98(72.24~109.60)
	喉部异物	4	33.15(12.42~88.47)	33.10(12.42~88.21)
	乳糖不耐受	3	26.41(8.51~82.02)	26.39(8.51~81.82)
	化疗	3	20.69(6.66~64.22)	20.66(6.66~64.07)
	肝移植	3	19.57(6.30~60.74)	19.54(6.30~60.60)
	故意漏用药物	16	15.90(9.72~26.00)	15.81(9.70~25.78)
	阑尾炎	6	15.34(6.88~34.19)	15.31(6.88~34.06)
	外周感觉神经病变	3	11.99(3.86~37.20)	11.97(3.86~37.11)
	脾肿大	6	11.89(5.34~26.50)	11.87(5.34~26.40)
麦格司他	神经传导检查异常	3	288.34(91.80~905.65)	288.12(91.81~904.22)
	胃造瘘术	30	279.32(194.29~401.55)	277.24(193.36~397.50)
	胃造瘘管部位并发症	3	241.77(77.13~757.88)	241.59(77.14~756.68)
	支气管针吸术	5	220.03(90.86~532.84)	219.75(90.84~531.61)
	肠内营养	5	142.65(59.06~344.57)	142.48(59.05~343.77)
	腰椎穿刺	3	133.76(42.87~417.35)	133.66(42.88~416.69)
	骨梗死	4	132.09(49.31~353.89)	131.96(49.31~353.19)
	神经代偿失调	19	131.58(83.65~206.98)	130.96(83.43~205.57)
	气管造口术	11	120.38(66.43~218.14)	120.05(66.36~217.20)
	肝脏活检	3	109.34(35.08~340.79)	109.26(35.09~340.25)

他立苷酶 α 、依利格鲁司特的此类PT主要为体重增加等, 麦格司他的此类PT主要为痴呆、情感淡漠、言语障碍。进一步对伊米苷酶、维拉苷酶 α 的自发流产PT的上报人员进行分析, 结果显示, 医师上报占比超40%, 其中伊米苷酶医师上报占比为51.58%、维拉苷酶 α 为44.07%, 提示该ADE信号具备较高的临床参考价值。

表4 5种药物新的可疑PT

PT	伊米苷酶		维拉苷酶α		他立苷酶α		依利格鲁司特		麦格司他	
	n	ROR	n	ROR	n	ROR	n	ROR	n	ROR
体重增加	119	2.81	69	2.95	19	2.16	104	11.22	—	—
自发流产	63	8.26	29	6.87	—	—	—	—	—	—
经母乳的暴露	19	20.59	—	—	—	—	—	—	—	—
门静脉高压症	10	17.18	—	—	—	—	—	—	—	—
单侧盲	6	2.25	—	—	—	—	—	—	—	—
会厌炎	5	49.60	—	—	—	—	—	—	—	—
丙种球蛋白病	3	94.16	—	—	—	—	—	—	—	—
免疫球蛋白增加	3	33.54	—	—	—	—	—	—	—	—
血管肉瘤	3	32.47	—	—	—	—	—	—	—	—
无胚胎妊娠	3	25.50	—	—	—	—	—	—	—	—
双相I型障碍	3	6.98	—	—	—	—	—	—	—	—
卵巢囊肿	—	—	5	4.59	—	—	—	—	—	—
锌缺乏	—	—	3	146.37	—	—	—	—	—	—
胆管细胞癌	—	—	3	20.12	—	—	—	—	—	—
腺癌	—	—	3	12.65	—	—	—	—	—	—
死产	—	—	3	5.70	—	—	—	—	—	—
良性前列腺增生	—	—	3	5.44	—	—	—	—	—	—
血小板计数降低	—	—	—	—	11	2.63	—	—	—	—
心率降低	—	—	—	—	10	7.11	—	—	—	—
应激	—	—	—	—	8	2.80	—	—	—	—
视网膜脱离	—	—	—	—	5	13.93	—	—	—	—
流泪增加	—	—	—	—	4	3.53	4	3.24	—	—
系统性红斑狼疮	—	—	—	—	4	3.05	—	—	—	—
胃肠炎	—	—	—	—	3	5.19	—	—	—	—
口腔感觉减退	—	—	—	—	3	5.00	—	—	—	—
粪便变色	—	—	—	—	3	3.47	—	—	—	—
跌倒	—	—	—	—	—	—	38	2.67	—	—
精神障碍	—	—	—	—	—	—	11	5.76	—	—
道路交通事故	—	—	—	—	—	—	5	2.74	—	—
鱼鳞病	—	—	—	—	—	—	3	269.51	—	—
痴呆	—	—	—	—	—	—	—	—	10	5.65
情感淡漠	—	—	—	—	—	—	—	—	9	9.43
言语障碍	—	—	—	—	—	—	—	—	9	2.64
唾液分泌过多	—	—	—	—	—	—	—	—	8	12.52
凝视麻痹	—	—	—	—	—	—	—	—	6	56.87
神经病学症状	—	—	—	—	—	—	—	—	5	13.70
乳糖不耐受	—	—	—	—	—	—	—	—	4	23.46
脱髓鞘	—	—	—	—	—	—	—	—	4	14.73
脱髓鞘性多发神经病变	—	—	—	—	—	—	—	—	3	44.69
智力残疾	—	—	—	—	—	—	—	—	3	23.95
多语症	—	—	—	—	—	—	—	—	3	12.75

—:未报告。

2.5 严重的ADE

2.5.1 严重ADE的SOC

伊米苷酶的严重ADE以其他(202例)、全身性疾病及给药部位各种反应(196例)、感染及侵染类疾病(149例)为主;维拉苷酶α以各类损伤、中毒及操作并发症(172例),感染及侵染类疾病和全身性疾病及给药部位各种反应(均为170例)为主;麦格司他以全身性疾病及

给药部位各种反应(207例)、胃肠系统疾病(76例)为主;他立苷酶α以全身性疾病及给药部位各种反应(53例)最高;依利格鲁司特以其他(40例)较为突出。结果见图4(图中颜色越深代表严重ADE的数量越多)。

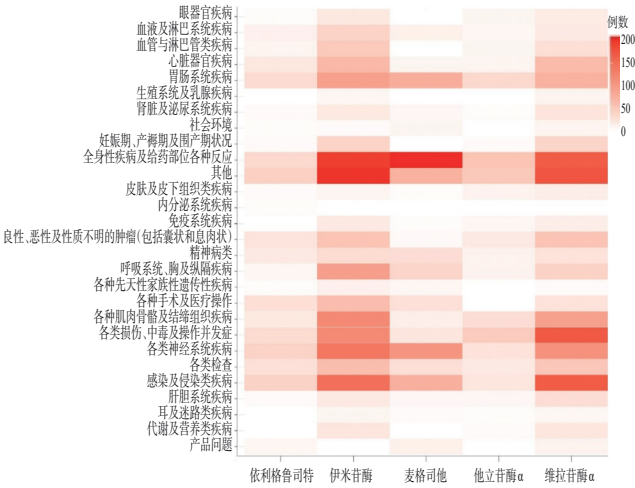


图4 5种药物严重ADE的SOC

2.5.2 严重ADE类型分布

5种药物的严重ADE类型主要集中在其他严重医学事件、住院时间延长、死亡3类,而先天畸形、残疾、危及生命的占比较低。其中,其他严重医学事件以他立苷酶α报告的占比最高(62.8%);住院时间延长以维拉苷酶α报告的占比最高(46.1%);死亡以麦格司他报告的占比最高(33.8%)。伊米苷酶在其他严重医学事件、住院时间延长、死亡中报告的占比分别为35.6%、34.5%、25.6%;依利格鲁司特以其他严重医学事件(49.0%)和住院时间延长(42.7%)报告为主。结果见图5。

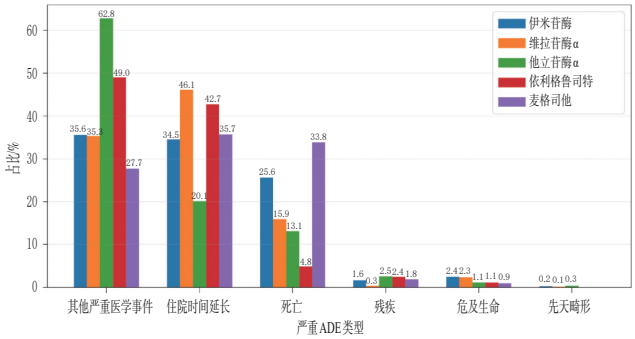


图5 5种药物的严重ADE分布

2.6 死亡事件

死亡ADE报告较高的PT主要为肺炎(127例)、呼吸衰竭(69例)、超适应证使用(44例)、产品使用问题(55例)和癫痫发作(47例)。其中,肺炎、呼吸衰竭、癫痫发作以伊米苷酶(分别为49、36、29例)报告最多,产品使用问题(36例)、超适应证使用(38例)均以麦格司他报告为主。结果见图6。

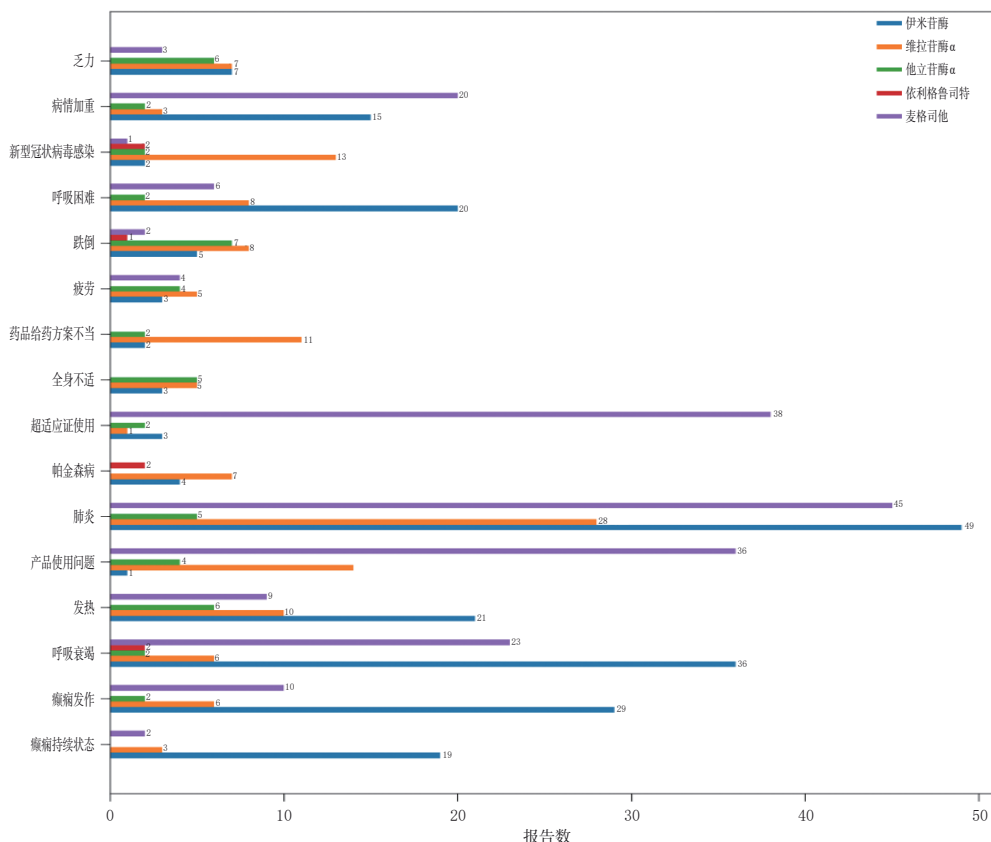


图6 5种药物的死亡事件报告分布

3 讨论

3.1 5种药物 ADE 报告的整体特征

本研究结果显示,5种药物ADE报告中女性占比高于男性,以他立苷酶α非严重ADE报告的性别差异最为突出(女性62.7%、男性30.3%),这可能与疾病特征、用药及不良反应感知差异有关。年龄分布存在明显分化:伊米苷酶、麦格司他以20岁左右患者为主;依利格鲁司特、维拉苷酶α多见于60岁左右人群,他立苷酶α则集中在40岁左右群体。根据《戈谢病多学科诊疗专家共识(2020)》,ERT为儿童戈谢病首选方案^[8],使得伊米苷酶在青少年中应用广泛。这种年龄分布差异还可能与药物的疗效特点、安全性阈值、给药方式等相关。例如,依利格鲁司特为口服制剂,可能更适合老年患者的长期管理;而伊米苷酶需静脉输注,在青少年患者中的临床应用更为成熟^[9-10]。

ADE发生时间上,伊米苷酶、维拉苷酶α的ADE发生时间跨度大,这与ERT药物需长期输注、易产生慢性免疫及累积损伤有关;依利格鲁司特、麦格司他的ADE出现时间偏短且集中,这可能与药物初期的剂量适配或短期代谢影响相关。这提示临床监测需区管理:使用ERT药物应长期随访、警惕远期ADE;使用SRT药物则需在用药初期强化监测、及时调整剂量。

3.2 ADE信号的SOC与高风险事件分析

5种药物的ADE主要集中于各类损伤、中毒及操作并发症,感染及侵染类疾病等系统,这与戈谢病病理及药物作用机制相关。骨梗死是伊米苷酶、维拉苷酶α、麦格司他共同的高风险信号,且3种药物风险强度不一,提示该ADE并非单纯由基础疾病引发,药物本身会进一步提升发生风险,笔者推测ERT药物长期输注可能会影响骨骼血供与脂质代谢,而麦格司他则会干扰骨细胞分化修复。他立苷酶α靶向性更强,依利格鲁司特为口服制剂,二者对骨骼系统影响较小,故骨骼安全性更佳。因此临床针对骨骼损伤高危患者,可优先选择前他立苷酶α、依利格鲁司特,使用其余3种药物时需定期开展骨骼相关检查。此外,5种药物中,神经传导检查异常、鱼鳞病、锌缺乏等风险信号较强,在现有药品说明书中记载较少,需引起重视。

3.3 新的可疑的PT分析

本研究发现,除麦格司他外,其余4种药物均存在体重增加的ADE报告,以伊米苷酶报告数最多。戈谢病本身易导致患者体重下降或生长发育迟缓,经治疗后出现的体重增加,可能与药物有效改善患者代谢功能、促进营养吸收相关。但长期体重增长也会增加心血管并发症风险,需同步做好体重管理。

伊米苷酶存在63例自发流产、3例无胚胎妊娠及19例母乳暴露相关ADE报告。该药说明书提示无明显致

畸性,但真实世界数据表明该药仍会升高妊娠不良结局风险。临床针对育龄期、哺乳期女性,使用伊米苷酶时需充分评估获益与风险,加强妊娠早期药物警戒,必要时建议采取避孕措施或暂停哺乳^[11]。麦格司他新的可疑的PT则表现在精神、神经方面,如痴呆、情感淡漠、言语障碍等,这可能与药物通过血脑屏障影响中枢神经系统功能相关^[12]。结合本研究的年龄分布结果,考虑到麦格司他在18岁以下儿童及青少年中的应用较多、儿童ADE占比较高,因此需特别关注该人群的神经精神系统反应,若有异常应及时调整治疗方案。

3.4 严重的ADE分析

在严重ADE方面,5种药物的严重ADE主要为其他严重医学事件、住院时间延长、死亡。其中,他立苷酶 α 以其他严重医学事件较为多见;患者住院时间延长以维拉苷酶 α 、依利格鲁司特为主;伊米苷酶的相关致死事件以肺炎、呼吸衰竭、癫痫发作为主,麦格司他的死亡患者多与肺炎、超适应证使用相关。已有研究证实,戈谢病治疗药物导致的死亡事件多由肺炎、呼吸衰竭及超适应证用药引发^[13]。麦格司他多用于ERT治疗失败的重症患者,患者自身基础病情复杂,进一步提高了不良预后风险^[8]。

3.5 研究局限性

本研究存在一定局限性:(1)FAERS数据库为自愿报告系统,存在报告偏倚,部分轻微ADE可能未被上报,且无法获取患者完整临床信息(如合并用药、病程进展、治疗剂量等),可能影响药物与ADE相关性的判断,也未对联合用药进行控制,易产生混杂偏倚;(2)本研究采用了ROR、PRR两种方法,该方法仍易受混杂因素干扰,部分阳性信号仍需前瞻性研究加以验证;(3)本研究未分析ADE严重程度与药物剂量、用药时长的关联,无法明确二者的剂量-反应关系。

综上所述,5种药物的ADE报告均呈现女性占比高于男性,尤其在他立苷酶 α 的非严重ADE中尤为显著。伊米苷酶、麦格司他的ADE多发生于青少年及儿童群体;依利格鲁司特、维拉苷酶 α 的ADE主要发生于60岁左右人群,他立苷酶 α 的ADE主要发生于40岁左右患者。上述年龄分布特征提示,各药物的用药人群同时也是ADE的高发人群。伊米苷酶、维拉苷酶 α 的ADE发生时间跨度较大,需长期随访;依利格鲁司特、麦格司他的ADE多出现于用药早期,需在用药初期加强监测。各类损伤、中毒及操作并发症,感染及感染类疾病等是主要高风险领域;骨梗死是伊米苷酶、维拉苷酶 α 、麦格司他共同的高风险信号。体重增加、自发流产是伊米苷酶、维拉苷酶 α 新的可疑的PT,痴呆、情感淡漠、言语障碍是麦格司他新的可疑的PT,体重增加是他立苷酶 α 、依利格鲁司特新可疑的PT。临床用药时,除关注常见ADE外,伊米苷酶需警惕骨梗死、体重增加与自发流产

等ADE,强化骨骼、代谢及妊娠相关监测;维拉苷酶 α 需警惕锌缺乏、骨梗死、体重增加与自发流产,重点监测营养状态及妊娠风险;他立苷酶 α 需警惕未执行药物监测、体重增加,规范用药流程并监测体重变化;依利格鲁司特需警惕鱼鳞病、体重增加,重点关注皮肤状况;麦格司他需警惕骨梗死、神经传导检查异常、痴呆,加强神经系统、感染及重症预后监测;以保障患者用药的安全性。

参考文献

- [1] REVEL-VILK S, RAMASWAMI U, PINTOS-MORELL G, et al. Safety analysis of self-administered enzyme replacement therapy using data from the Fabry Outcome and Gaucher Outcome Surveys[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1):145.
- [2] DEEGAN P, LAU H, ELSTEIN D, et al. Long-term treatment of Gaucher disease with velaglucerase Alfa in ERT-Naïve patients from the Gaucher outcome survey (GOS) registry[J]. J Clin Med, 2024, 13(10):2782.
- [3] 于旭红,戴荣源. 依利格鲁司他治疗戈谢病(孤儿药)[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23):2792.
- [4] 杨立英. 我国首部罕见病诊疗指南发布[J]. 中国卫生画报, 2019(3):64.
- [5] GRABOWSKI G A, KISHNANI P S, ALCALAY R N, et al. Challenges in Gaucher disease: perspectives from an expert panel[J]. Mol Genet Metab, 2025, 145(1):109074.
- [6] 卢伟涛,何家汝,陈文瑛. 基于FAERS数据库的司美格鲁肽药品不良事件信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(15):1865-1869, 1875.
- [7] 郑园,李云,闫晨,等. 基于美国FAERS数据库的3种急性髓系白血病靶向治疗药物不良反应信号挖掘[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3):437-444.
- [8] 韩冰,陈苗,杨辰. 戈谢病多学科诊疗专家共识:2020[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6):682-697.
- [9] WOLTHUIS D F G J, FRERIKSEN J J M, TER AVEST M, et al. Model-informed repurposing of eliglustat for treatment and prophylaxis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic-uremic syndrome (STEC-HUS) in children[J]. Pediatr Nephrol, 2025, 40(6):2009-2019.
- [10] 张莉,张丽丽,安会波. 儿童戈谢病1例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(8):1017-1018.
- [11] HONG P, ZHOU Q B. Evaluation and study of adverse reactions to imiglucerase based on the FAERS database[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1):406.
- [12] LIU J, LI W Q, JIAO R, et al. Miglustat ameliorates isoproterenol-induced cardiac fibrosis via targeting UGCG[J]. Mol Med, 2025, 31(1):55.
- [13] 吴小英,甘川,许红梅,等. 不同类型戈谢病患儿感染风险差异分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(2):152-155.

(收稿日期:2026-01-30 修回日期:2026-06-11)

(本文责编:陈 宏)