

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0125-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.024



# 基于 FAERS 与 CVAROD 的雷珠单抗注射液不良事件信号挖掘\*

杨艳<sup>1</sup>, 何琴<sup>1</sup>, 徐敏<sup>1</sup>, 崔芬芳<sup>1</sup>, 刘颖<sup>1</sup>, 徐径舟<sup>2△</sup>

(1. 四川省成都市第三人民医院, 四川 成都 610000; 2. 徐州医科大学附属徐州市立医院·江苏省徐州市第一人民医院, 江苏 徐州 221116)

**摘要:**目的 挖掘雷珠单抗注射液的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)2006年6月30日至2024年12月31日与加拿大警戒不良反应在线数据库(CVAROD)2008年1月1日至2024年12月31日的有关雷珠单抗注射液的 ADE 报告信息,根据《国际医学用语词典(23.1版)》(MedDRA 23.1)的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对 ADE 进行分类和描述,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法进行信号挖掘与分析,筛选药物警戒信号。结果 FAERS 中检索到 ADE 报告 21 816 份,涉及患者 21 816 例;CVAROD 中检索到 ADE 报告 3 455 份,涉及患者 3 455 例。基于 ROR 法与 BCPNN 法的双重筛选,FAERS 与 CVAROD 中分别获得 499 个和 133 个有关雷珠单抗注射液的 ADE 信号,涉及 SOC 主要有眼器官疾病,全身性疾病及给药部位各种反应,各类神经系统疾病,各种损伤、中毒及操作并发症,感染及侵袭类疾病等。除雷珠单抗药品说明书中提及的药品不良反应(ADR)外,共挖掘出 15 个新的 ADE 风险信号。此外,ADE 发生时间的中位数为 73 d。结论 除眼部 ADE 外,雷珠单抗注射液还可引起全身多器官系统 ADE 发生,在使用前需准确评估患者的全身状况,尤其需警惕心脑血管疾病高风险人群。

**关键词:**雷珠单抗注射液;药品不良事件;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;加拿大警戒不良反应在线数据库;信号挖掘

## Signal Mining of Adverse Drug Events of Ranibizumab Injections Based on the FAERS and CVAROD

Yang Yan<sup>1</sup>, He Qin<sup>1</sup>, Xu Min<sup>1</sup>, Cui Fenfang<sup>1</sup>, Liu Ying<sup>1</sup>, Xu Jingzhou<sup>2△</sup>

(1. Chengdu Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. The Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University · Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221116, China)

**Abstract: Objective** To mine the adverse drug event (ADE) signals of Ranibizumab Injection, and to provide a reference for its clinical safe use. **Methods** ADE reports related to Ranibizumab Injections in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) (from June 30, 2006 to December 31, 2024) and the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database (CVAROD) (from January 1, 2008 to December 31, 2024) were retrieved, and they were classified and described

\* 基金项目:四川省自然科学基金[24NSFSC2566];四川省成都市医学科研课题[202313052876];四川省成都市第三人民医院内科研课题[CSY-YN-01-2023-027];四川省成都市第三人民医院PI项目[2023PI14]。

第一作者:杨艳,女,博士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)yanyang1947@swjtu.edu.cn。

△通信作者:徐径舟,男,硕士研究生,住院医师,研究方向为眼科学与眼科药物,(电子信箱)xujingzhou133@163.com。

spectrum - beta - lactamase - producing *Enterobacteriaceae* according to the new CLSI breakpoints [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(9): 3127 - 3131.

[11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2020年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2021-11-17)[2025-05-01]. <http://www.carss.cn/Report/Details?aId=808>.

[12] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2021年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2023-01-10)[2025-05-01]. <http://www.carss.cn/Report/Details?aId=862>.

[13] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2022年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2023-11-20)[2025-05-01]. <https://www.carss.cn/Report/Details?aId=917>.

[14] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2017年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2018-11-30)[2025-05-01]. <https://www.carss.cn/Report/Details/552>.

[15] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4): 377 - 387.

[16] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521 - 530.

[17] 郭燕,胡付品,朱德妹,等. 2022年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(3): 277 - 286.

[18] Naseer U, Sundsfjord A. The CTX - M conundrum: dissemination of plasmids and *Escherichia coli* clones [J]. *Microb Drug Resist*, 2011, 17(1): 83 - 97.

[19] 江炯培,何玥. 2018~2022年临床科室大肠埃希菌检出分布及耐药情况分析[J]. *海峡药学*, 2024, 36(4): 59 - 63.

(收稿日期:2025-05-09;修回日期:2026-05-07)

according to the preferred term (PT) and system organ classification (SOC) in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities 23.1 (MedDRA 23.1)*. The Reporting Odds Ratio (ROR) method and the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method were used for the signal mining and analysis of ADE reports to screen drug warning signals. **Results** A total of 21 816 ADE reports were retrieved from the FAERS, involving 21 816 patients. A total of 3 455 ADE reports were retrieved from the CVAROD, involving 3 455 patients. Based on the dual screening of ROR and BCPNN methods, 499 signals and 133 ADE signals related to Ranibizumab Injections were obtained from the FAERS and CVAROD, respectively. These signals mainly involved SOC such as ocular organ diseases, systemic diseases and various reactions at the site of administration, various neurological diseases, various injuries, poisoning and surgical complications, and infections and infectious diseases. In addition to the adverse drug reactions (ADRs) mentioned in the package insert of Ranibizumab Injections, 15 new ADE risk signals were identified in this study. In addition, the median occurrence time of ADEs was 73 d. **Conclusion** In addition to ADEs in the eyes, Ranibizumab Injections can also cause ADEs in multiple organ systems. It is necessary to accurately assess the patients' overall conditions before drug usage and be vigilant against patients with a high risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**Key words:** Ranibizumab Injections; adverse drug event; FAERS; CVAROD; signal mining

雷珠单抗是一种重组人源单克隆抗体Fab片段,可通过靶向抑制血管内皮生长因子(VEGF)与其相应受体结合,发挥抑制新生血管生成和减轻血管渗漏的作用<sup>[1]</sup>。雷珠单抗注射液是第一个被引进用于眼内注射治疗的抗VEGF靶向药物,常用于治疗多种眼底病,如湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞和继发的黄斑水肿、脉络膜新生血管等<sup>[2-3]</sup>。由于雷珠单抗注射液只用于眼部局部注射,其药品不良反应(ADR)的研究也往往以眼部为主,包括注射后诱发的眼内炎、葡萄膜炎、白内障、眼内压升高等<sup>[4]</sup>。但近年来的研究证实,眼内局部使用抗VEGF药物可诱发除眼部外的全身多器官系统损害,如尿蛋白升高、鼻咽炎、高血压等<sup>[2-3]</sup>。目前,雷珠单抗注射液药品说明书中现有安全性数据均来自临床研究,但临床研究中的受试者有严格的纳入和排除标准,且用药疗程和观察时间受限,难以发现迟发、罕见的药品不良事件(ADE)。因此,全面、系统挖掘雷珠单抗注射液的ADE信号对指导临床安全用药有重要意义。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)与加拿大警戒不良反应在线数据库(CVAROD)均为目前常用的药物警戒数据库<sup>[5-6]</sup>,现存大量自发上报的各类药品真实世界的ADE信息。本研究中筛选FAERS与CVAROD中有关雷珠单抗注射液的ADE,挖掘其风险信号,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集与筛选

FAERS与CVAROD中包含了由消费者、医师、药师等自发上报的ADE报告,是对上市药品进行监测的常用公开数据库<sup>[7]</sup>。CVAROD还收集来源于医疗专业人员、制药企业自发上报的疑似ADR信息。CVAROD的建立旨在通过持续监测上市药品的安全性信号,及时识别潜在风险,并支持监管决策。其报告内容包括患者人

口学特征、疑似药品信息、ADE表现、严重程度、结局等信息,并采用《国际医学用语词典(23.1版)》(MedDRA 23.1)进行标准化编码。CVAROD具有覆盖人群广泛、数据来源于真实世界等优势,适用于上市后药品的安全性信号挖掘与风险评估。本研究中联合检索FAERS与CVAROD,以提高信号检测的稳定性与可靠性,并增强研究结果的国际可比性。基于FAERS,以“Ranibizumab”“Lucentis”为检索词,检索雷珠单抗注射液2006年6月30日(FDA批准上市时间)至2024年12月31日的ADE报告信息;基于CVAROD,以“Ranibizumab”“Lucentis”为检索词,检索雷珠单抗注射液2008年1月1日至2024年12月31日的ADE报告信息。

本研究中使用OpenVigil 2.1分析工具筛选FAERS与CVAROD中雷珠单抗注射液的ADE报告<sup>[8]</sup>。去重后,按MedDRA 23.1中的首选语(PT)和器官系统分类(SOC)对ADE信号进行编码和分类整理<sup>[9]</sup>。

### 1.2 数据挖掘

采用比例失衡法对雷珠单抗注射液的ADE信号进行挖掘与分析。基于四格表的比例失衡法是目前分析ADE信号的常用方法,其原理是比较目标药物-ADE发生频率与数据库中其他药物-ADE发生频率的差异,当目标药物-ADE发生频率明显过高且超过设定阈值时,便认为生成1个阳性信号<sup>[10]</sup>。本研究中采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法对雷珠单抗注射液的ADE信号进行检测<sup>[11-12]</sup>。当筛选出的ADE信号同时满足ROR法与BCPNN法的信号生成条件时,则视为挖掘出1个阳性信号。ROR法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数 $a \geq 3$ 例、ROR 95%置信区间(95%CI)下限 $> 1$ 。ROR值越大,ADE信号强度越强,即药物与ADE信号的关联程度越大。BCPNN法筛选ADE信号的条件:ADE报告例数 $a \geq 3$ 例、信息成分(IC)<sub>025</sub> $> 0$ 。IC是衡量药物-ADE

关联强度的指标。 $IC_{0.25}$ 是 $IC$ 的95%CI的下限, $IC_{0.25} > 0$ 表明药物与ADE的相关性具有统计学意义。采用R 4.3.3和Excel 2021软件进行数据挖掘与分析。基于比例失衡法四格表(见表1)计算ROR值和 $IC_{0.25}$ 值,ROR法与BCPNN法计算公式及筛选阈值见表2。

表1 比例失衡法四格表

**Tab. 1 Fourfold table of the disproportionality analysis method**

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	$a$	$b$	$a + b$
其他药物	$c$	$d$	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表2 2种分析方法的计算公式与判断标准

**Tab. 2 Calculation formulas and judgment criteria of the two methods**

分析方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = ad / bc$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	$a \geq 3, ROR$ 的95%CI 下限 $> 1$
BCPNN法	$IC = \log_2 a[(a + b + c + d) / (a + c)(a + b)]$ $IC_{0.25} = e^{\ln IC - 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d) - 0.5}$	$a \geq 3, IC_{0.25} > 0$

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告基本信息

FAERS中共检索到ADE报告21 816份,涉及患者21 816例。其中,男8 545例(39.17%),女10 673例(48.92%);年龄主要集中于65~85岁(31.34%);排名前4的国家分别为美国(41.64%)、瑞士(13.53%)、日本(6.96%)、加拿大(3.55%);医师(44.20%)与消费者(38.89%)为主要的上报人员。CVAROD中共检索到ADE报告3 455份,涉及患者3 455例,其中,男1 491例(43.15%),女1 846例(53.43%);65~85岁年龄段占比最高(38.15%);所有数据资料均来自加拿大;消费者(13.05%)、其他健康专业人员(13.37%)、医师(9.64%)为主要的上报人员。详见表3。表3中,部分人口学特征数据存在缺失,但考虑其总体的报告内容,如药物使用信息、药物适应证、ADE、药物治疗方案等较完整,故将上述数据纳入后续分析。

### 2.2 ADE 信号涉及 SOC

在FAERS中,雷珠单抗注射液的ADE信号共涉及27个SOC分类,排名前5的SOC分别为眼器官疾病(20 151例),全身性疾病及给药部位各种反应(8 573例),各类神经系统疾病(4 070例),各种损伤、中毒及操作并发症(3 723例),感染及侵染类疾病(2 567例),详见图1。在CVAROD中,雷珠单抗注射液的ADE信号共涉及26个SOC分类,排名前5的SOC分别为眼器官疾病(3 138例),全身性疾病及给药部位各种反应(2 021例),

表3 雷珠单抗注射液相关ADE报告基本信息

Tab. 3 Basic information of ADE reports related to Ranibizumab

		Injections			
		FAERS		CVAROD	
项目		报告数	构成比	报告数	构成比
		( $n = 21\ 816$ ,份)	(%)	( $n = 3\ 455$ ,份)	(%)
性别	男	8 545	39.17	1 491	43.15
	女	10 673	48.92	1 846	53.43
	未知	2 598	11.91	118	3.42
年龄	<18岁	79	0.36	3	0.09
	18~64岁	2 453	11.24	1 063	30.77
	65~85岁	6 838	31.34	1 318	38.15
	>85岁	2 360	10.82	551	15.95
	未知	10 086	46.23	520	15.05
报告国家	美国	9 084	41.64		
	(排名	2 952	13.53		
	前4)	1 519	6.96		
	加拿大	775	3.55	3 455	100.00
报告者	医师	9 643	44.20	333	9.64
	消费者	8 485	38.89	451	13.05
	其他健康专业人员	3 210	14.71	462	13.37
	药师	284	1.30	17	0.49
	未知	194	0.89	2 192	63.44

各类损伤、中毒及操作并发症(514例),各类神经系统疾病(465例),感染及侵染类疾病(388例),详见图2。

### 2.3 ADE 信号强度

在FAERS中,根据筛选条件,共检测出499个雷珠单抗注射液ADE阳性信号(PT信号),将499个PT信号按报告数进行降序排列,筛选出排名前50的PT信号。报告数排名前5的PT信号分别为视力减退( $ROR = 94.84, IC = 6.39$ ),视觉损害( $ROR = 11.48, IC = 3.45$ ),脑血管意外( $ROR = 8.08, IC = 2.98$ ),眼出血( $ROR = 77.23, IC = 6.17$ ),视物模糊( $ROR = 7.13, IC = 2.80$ )。在CVAROD中,共检测出133个雷珠单抗注射液ADE阳性信号(PT信号),将133个PT信号按报告数进行降序排列,报告数排名前5的PT信号分别为视觉损害( $ROR = 31.14, IC = 4.82$ ),眼出血( $ROR = 128.79, IC = 6.64$ ),失明( $ROR = 56.11, IC = 5.62$ ),视力减退( $ROR = 153.82, IC = 6.84$ ),视物模糊( $ROR = 9.37, IC = 3.18$ )。将FAERS与CVAROD中排名前50的PT信号与雷珠单抗注射液药品说明书进行对比,共挖掘出15个药品说明书未提及的PT信号。详见表4。

### 2.4 雷珠单抗注射液 ADE 发生时间

由于CVAROD中的ADE发生时间记录较少,故本研究基于FAERS对注射雷珠单抗注射液后1年内发生ADE的病例报告进行统计与分析,结果雷珠单抗注

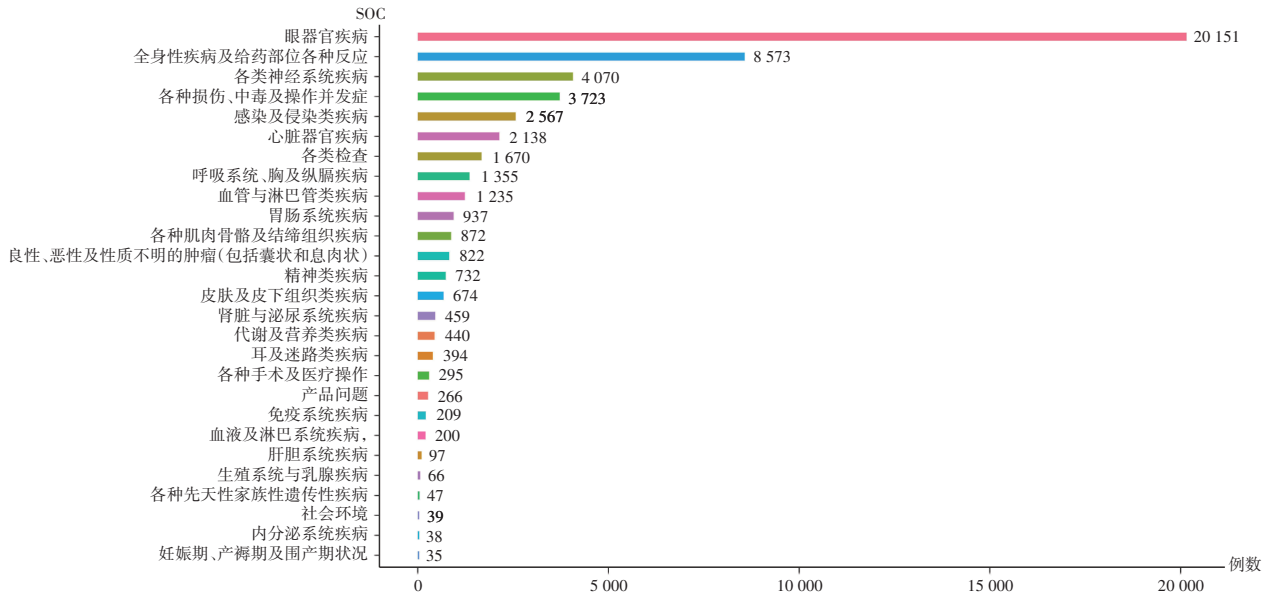


图1 FAERS中雷珠单抗注射液ADE报告的SOC分布

Fig.1 SOC distribution of ADE reports related to Ranibizumab Injections in the FAERS

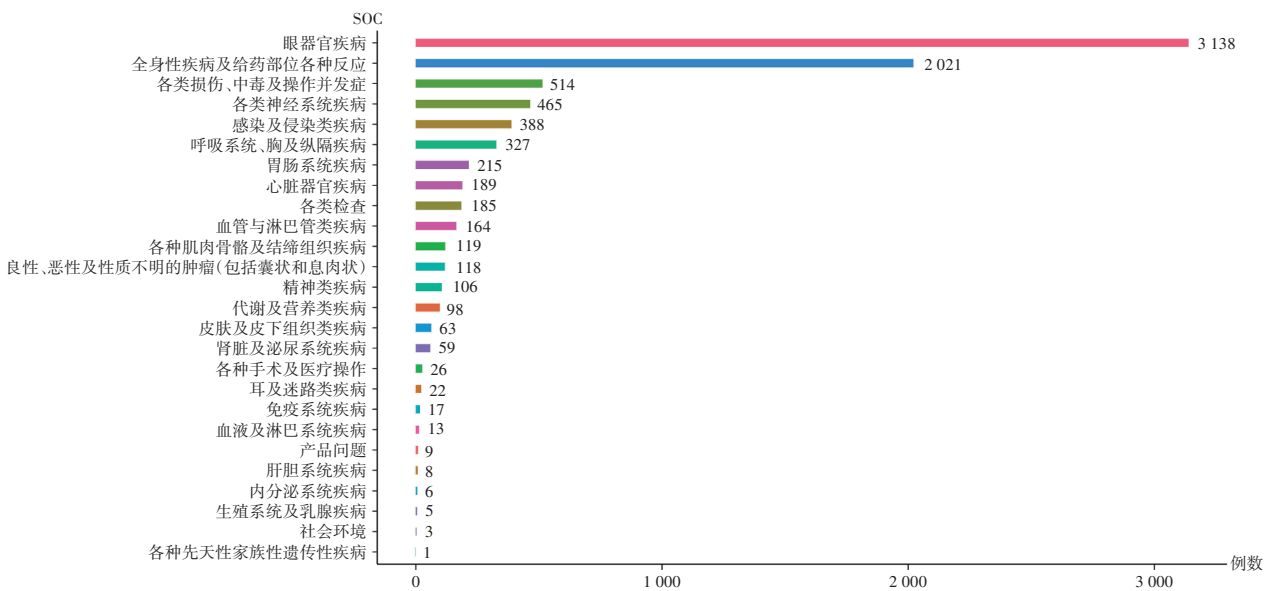


图2 CVAROD中雷珠单抗注射液ADE报告的SOC分布

Fig.2 SOC distribution of ADE reports related to Ranibizumab Injections in the CVAROD

表4 雷珠单抗注射液ADE信号报告数排名前50的PT

Tab.4 Top 50 PT in terms of the number of ADEs related to Ranibizumab Injections

排序	FAERS				CVAROD			
	PT	例数	ROR(95%CI)	IC(IC <sub>025</sub> )	PT	例数	ROR(95%CI)	IC(IC <sub>025</sub> )
1	视力减退	2 443	94.84(90.75,98.95)	6.39(6.33)	视觉损害	341	31.14(27.85,34.82)	4.82(3.15)
2	视觉损害	1 197	11.48(10.81,12.12)	3.45(3.41)	眼出血	234	128.79(111.35,148.96)	6.64(4.97)
3	脑血管意外*	1 108	8.08(7.61,8.57)	2.98(2.89)	失明	197	56.11(48.34,65.12)	5.62(3.96)
4	眼出血	812	77.23(71.55,82.98)	6.17(6.14)	视力减退	183	153.82(130.11,181.86)	6.84(5.17)
5	视物模糊	812	7.13(6.58,7.59)	2.80(2.71)	视物模糊	118	9.37(7.80,11.26)	3.18(1.52)
6	失明	803	24.94(23.17,26.57)	4.56(4.45)	脑血管意外*	118	8.53(7.11,10.24)	3.05(1.39)
7	眼痛	795	18.57(17.31,19.98)	4.18(4.09)	眼痛	109	18.85(15.55,22.85)	4.17(2.51)

注:\*为药品说明书中未提及的药品不良反应。

Note:\* refers to ADRs not mentioned in the drug package insert.

续表4 雷珠单抗注射液ADE信号报告数排名前50的PT  
Continued Tab. 4 Top 50 PT in terms of the number of ADEs related to Ranibizumab Injections

排序	FAERS				CVAROD			
	PT	例数	ROR(95%CI)	IC(IC <sub>025</sub> )	PT	例数	ROR(95%CI)	IC(IC <sub>025</sub> )
8	视网膜出血	643	125.15(115.17,136.06)	6.79(6.67)	眼分泌物	89	76.57(61.17,95.85)	6.04(4.37)
9	心肌梗死*	605	4.12(3.80,4.46)	2.02(1.91)	眼睛瘙痒	86	24.16(19.44,30.04)	4.51(2.85)
10	眼内炎	603	138.38(126.99,150.78)	6.91(6.79)	治疗反应减弱*	84	5.96(4.82,7.41)	2.55(0.88)
11	白内障	541	11.07(10.18,12.09)	3.45(3.33)	眼内炎	82	97.61(76.92,123.87)	6.33(4.66)
12	黄斑水肿	468	109.58(99.46,120.74)	6.63(6.49)	白内障	79	8.69(6.95,10.86)	3.08(1.42)
13	玻璃体飞蚊症	462	62.72(57.04,68.98)	5.88(5.75)	眼部疾病	77	19.32(15.35,24.26)	4.21(2.54)
14	单侧盲	373	33.37(30.05,37.07)	5.02(4.86)	眼刺激	75	23.16(18.35,29.23)	4.46(2.79)
15	眼充血	369	9.94(8.95,11.03)	3.31(3.16)	心肌梗死*	68	4.41(3.46,5.59)	2.12(0.45)
16	玻璃体出血	368	186.65(166.71,208.98)	7.30(7.15)	出血	63	5.65(4.41,7.25)	2.48(0.81)
17	眼内压增高	303	27.85(24.80,31.25)	4.76(4.58)	玻璃体飞蚊症	52	54.23(40.68,72.29)	5.62(3.93)
18	高血压*	296	1.7(1.51,1.90)	0.76(0.59)	眼内压增高	50	44.22(33.08,59.12)	5.33(3.66)
19	视网膜水肿	285	231.88(203.63,264.04)	7.57(7.38)	单侧盲	48	39.08(29.10,52.49)	5.17(3.50)
20	脉络膜新生血管症*	277	712.14(610.69,830.46)	8.71(8.50)	眼充血	46	9.08(6.78,12.16)	3.15(1.48)
21	视网膜色素上皮撕裂	276	826.08(704.69,968.39)	8.83(8.62)	视网膜下积液	45	395.63(266.64,587.01)	7.76(6.07)
22	视网膜脱离	275	37.75(33.41,42.63)	5.19(5.03)	玻璃体出血	43	324.8(220.55,478.33)	7.64(5.91)
23	短暂性脑缺血发作*	268	9.63(8.54,10.87)	3.25(3.07)	闪光幻觉	41	59.15(42.74,81.86)	5.72(4.04)
24	视网膜色素上皮层脱离	260	523.23(450.46,607.77)	8.43(8.22)	青光眼*	37	16.44(11.84,22.83)	3.99(2.32)
25	脑梗死	250	12.45(10.99,14.11)	3.62(3.43)	一过性失明	31	37.88(26.27,54.64)	5.13(3.46)
26	眼刺激	247	5.96(5.26,6.75)	2.56(2.38)	发声困难*	30	4.31(3.01,6.18)	2.09(0.43)
27	黄斑变性	237	25.36(22.29,28.86)	4.62(4.43)	视网膜出血	29	73.27(49.55,108.35)	5.99(4.31)
28	流泪增加	230	9.66(8.44,10.99)	3.23(3.07)	眼炎症	28	18.97(13.02,27.7)	4.19(2.52)
29	视网膜下积液	218	372.43(317.76,436.49)	8.09(7.88)	视网膜脱离	27	27.95(18.95,41.23)	4.72(3.05)
30	青光眼*	212	13.10(11.42,15.06)	3.70(3.51)	眼睛不适	26	21.93(14.79,32.5)	4.39(2.72)
31	血压升高*	182	1.43(1.23,1.65)	0.51(0.30)	眼肿	23	4.37(2.91,6.64)	2.12(0.45)
32	出血	179	2.09(1.81,2.43)	1.06(0.85)	视网膜水肿	21	158.2(96.59,259.11)	6.92(5.20)
33	眼部感染	175	19.19(16.48,22.33)	4.24(4.03)	外周循环不良*	21	35.65(22.87,55.56)	5.05(3.38)
34	视物变形症	170	122.44(104.41,143.6)	6.77(6.54)	葡萄膜炎	17	4.13(2.56,6.66)	2.03(0.37)
35	视网膜静脉阻塞*	159	77.02(65.54,90.51)	6.16(5.92)	结膜出血	17	56.89(34.4,94.09)	5.67(3.99)
36	房颤*	152	1.88(1.61,2.21)	0.91(0.67)	流泪增加	16	4.95(3.02,8.13)	2.29(0.63)
37	眼睛瘙痒	149	6.05(5.15,7.11)	2.59(2.35)	操作并发症*	15	24.83(14.77,41.75)	4.56(2.89)
38	耳聋*	148	6.97(5.92,8.19)	2.79(2.55)	短暂性脑缺血发作*	14	4.35(2.57,7.37)	2.11(0.44)
39	眼肿	147	4.87(4.14,5.73)	2.28(2.04)	干眼	14	3.58(2.11,6.06)	1.83(0.16)
40	眼炎症	146	20.15(17.1,23.75)	4.31(4.06)	眼部感染	13	4.35(2.52,7.51)	2.11(0.44)
41	干眼	145	4.11(3.49,4.83)	2.03(1.79)	视网膜变性	13	178.91(94.62,338.27)	7.03(5.31)
42	囊性黄斑水肿	138	104.27(87.50,124.27)	6.56(6.32)	畏光	12	5.08(2.88,8.98)	2.33(0.66)
43	眼分泌物	129	16.45(13.82,19.58)	4.01(3.76)	视网膜破裂	12	37.05(20.59,66.67)	5.11(3.42)
44	心脏疾病*	127	1.60(1.34,1.91)	0.68(0.42)	玻璃体分离	10	52.34(27.24,100.55)	5.56(3.87)
45	心力衰竭*	125	1.87(1.57,2.23)	0.91(0.64)	眼异物感	9	29.48(15.03,57.84)	4.81(3.12)
46	视网膜疾病	121	59.5(49.53,71.49)	5.81(5.54)	视网膜色素上皮层脱离	9	333.31(142.44,779.97)	7.62(5.85)
47	闪光幻觉	121	23.54(19.65,28.19)	4.52(4.26)	黄斑前膜	9	149.41(70.71,315.74)	6.83(5.11)
48	视网膜渗出	119	183.17(150.66,222.69)	7.28(6.99)	视网膜渗出	9	166.65(78.07,355.76)	6.95(5.22)
49	视网膜破裂	116	60.20(49.72,72.85)	5.84(5.55)	玻璃体炎	8	55.02(26.46,114.37)	5.63(3.93)
50	视网膜瘢痕	113	385.76(310.60,479.11)	8.13(7.82)	视网膜撕裂	8	550.16(199.45,1517.53)	8.01(6.19)

射液诱发的 ADE 主要集中在药物使用后的前 3 个月,尤其是第 1 个月(29.86%),详见图 3。Weibull 分布分析结果表明,雷珠单抗注射液相关 ADE 发生时间的中位数为 73 d,形状参数  $\beta$  值小于 1 且 95%CI 上限小于 1,提示雷珠单抗注射液诱发的 ADE 主要发生在用药早期<sup>[13]</sup>。详见表 5。

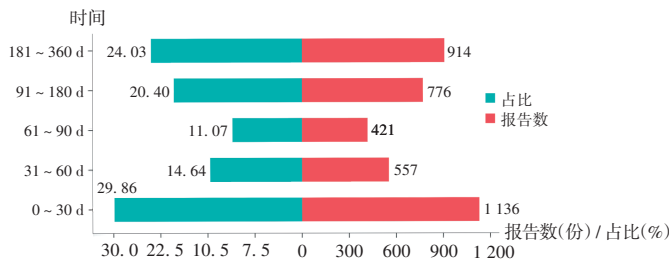


图 3 雷珠单抗注射液 ADE 发生时间分布

Fig. 3 Occurrence time of ADEs related to Ranibizumab Injections

表 5 雷珠单抗注射液 ADE 发生时间 Weibull 分布分析结果

Tab. 5 Results of the Weibull shape parameter test of ADEs related to Ranibizumab Injections

药物 (Drug)	病例数 (例) (Number of Cases)	发生时间 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d] (Occurrence Time)	尺度参数 $\alpha$ (95%CI) (Scale Parameter)	形状参数 $\beta$ (95%CI) (Shape Parameter)	类型 (Type)
雷珠单抗 (Ranibizumab)	3 804	73(23, 175)	99.17(95.21, 103.09)	0.86(0.84, 0.89)	早期失败曲线 (Early failure curve)

### 3 讨论

本研究结果显示,雷珠单抗注射液 ADE 分布与年龄和性别相关,其中在已知年龄分布报告中, ADE 主要发生在 65 岁及其以上人群。在已知性别分布报告中,女性多于男性。雷珠单抗注射液眼内注射治疗的主要适应证是湿性年龄相关性黄斑变性,湿性年龄相关性黄斑变性作为年龄相关性黄斑变性的进展期,其最主要的危险因素为年龄,患病率随年龄的增长而升高,且女性多于男性<sup>[14]</sup>,这与我国的人口学信息统计特征基本符合。

在 ADE 信号挖掘方面,基于 ROR 法和 BCPNN 法的双重筛选,最终从 FAERS 中挖掘出 499 个雷珠单抗注射液 ADE 信号,从 CVAROD 中挖掘出 133 个雷珠单抗注射液 ADE 信号,包括 15 个药品说明书中未提及的新的风险信号。在眼部 ADE 信号中,视力减退、视觉障碍、眼出血、视物模糊、眼痛等均为雷珠单抗注射液药品说明书中提及的“很常见”或“常见”ADR。失明和眼内炎为药品说明书中提及的“不常见”ADR,但本研究中这 2 个 ADE 信号报告数均排名靠前,提示医务人员在眼内药物注射时要规范操作,提高无菌操作意识,避免术中发生医源性损伤和术后眼内感染。

除眼部 ADE 信号外,心肌梗死、高血压、房颤、心力衰竭等心血管疾病类 ADE 信号与脑血管意外、短暂性脑缺血发作等神经系统疾病类 ADE 信号报告数较多,且均为药品说明书中未提及的 ADR,可作为新的 ADE

风险信号。引起除眼部外的全身多系统 ADR 的主要原因是抗 VEGF 药物在局部注射后进入血液循环,进而影响全身 VEGF 水平与功能。Jampol 等<sup>[15]</sup>在 2018 年的一项临床随机对照研究中观察到,受试者在接受抗 VEGF 药物(雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗)眼内注射后,全身外周血中 VEGF 水平均较注射前下降。抗 VEGF 药物可抑制 VEGF 介导的血管舒张功能,并伴随局部血管内一氧化氮与前列腺素表达水平下降、内皮素 1 与活性氧表达水平升高、血管紧张性增加、血管内皮修复能力受抑等,导致心血管相关 ADE 发生概率升高<sup>[16]</sup>。Sui 等<sup>[17]</sup>报道了 1 例因息肉状脉络膜血管病变而长期规律眼内注射抗 VEGF 药物后发生心力衰竭的病例,提示长期眼内注射抗 VEGF 药物可能会增加心脏病变风险。Tournon 等<sup>[18]</sup>报道了 1 例眼内注射雷珠单抗后出现严重血压升高的病例,并着重强调围术期内对患者血压状态监测的重要性。此外, Kemp 等<sup>[19]</sup>研究发现,患者在接受雷珠单抗或贝伐珠单抗眼内注射治疗后,心肌梗死患病率较未接受药物注射治疗者显著升高。Fischer 等<sup>[20]</sup>对眼内注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗与贝伐珠单抗)后患者发生心血管相关 ADR 的报道进行汇总分析表明,患者接受眼内抗 VEGF 药物治疗后,其心血管相关 ADR 显著增加。目前尚无雷珠单抗注射液眼内注射后诱发房颤的病例报道,眼内注射雷珠单抗注射液是否增加房颤风险有待进一步研究。在神经系统疾病方面, Pratt 等<sup>[21]</sup>在一项自身对照病例系列研究中发现,在使用雷珠单抗注射液治疗湿性年龄相关性黄斑变性的人群中,缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患病风险显著升高,且主要集中在用药后 31 ~ 60 d。Yoshimoto 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例患者双眼接受阿柏西普眼内注射治疗糖尿病性黄斑水肿 1 个月后突发高血压性脑出血,并提出监测外周血中 VEGF 水平能帮助规避 ADE 发生。上述研究结果表明,在眼内注射抗 VEGF 药物前需准确评估患者的全身状况,尤其警惕心脑血管疾病发生风险,并规范、合理进行治疗。ADE 诱发时间与 Weibull 分布分析结果均表明,雷珠单抗注射液相关 ADE 的发生时间主要集中在用药后的前 3 个月,中位数为 73 d,故在用药后的早期应加强对相关 ADE 的监测与预防。

本研究中同时基于 FAERS 与 CVAROD 进行信号挖掘与分析,2 个数据库在 ADE 报告数量和信号数量方面均存在一定差异。FAERS 中的 ADE 报告数为 21 816 份,明显高于 CVAROD 中的 3 455 份;相应 FAERS 检出的阳性信号数量(499 个)亦高于 CVAROD(133 个)。上述差异可能与两国人口基数、用药人群规模及自发报告系统运行规模不同有关。FAERS 作为全球规模较大的 ADE 自发报告系统,数据量相对充足,统计效能较高,

因此更易检出低频信号。在SOC与主要PT信号分布方面,2个数据库整体趋势基本一致,均以眼器官疾病为主,同时均检出心脑血管相关ADE信号,提示结果具有一定稳定性。但部分信号强度(ROR值与IC值)存在差异,可能与样本量差异、报告完整性、基础疾病谱、医疗实践差异等因素有关。总之,2个数据库的分析结果趋势一致,但在统计数量和信号强度方面均存在一定差异。联合2个数据库进行交叉验证,有助于提高信号检测的可靠性和研究结果的外部参考价值。

本研究还存在以下局限性。1)FAERS与CVAROD中的ADE报告上报人员除医师、药师外,还包括其他非专业人员,其上报信息存在重复、缺失或错报情况,这可能导致ADE信号挖掘结果存在偏倚<sup>[23]</sup>;2)患者信息多以欧美国家为主,亚洲国家患者的信息较少,其数据分析结果可能存在种族偏倚;3)本研究中采用ROR法和BCPNN法对雷珠单抗注射液的ADE信息进行分析,其结果只能表明雷珠单抗注射液和ADE间存在统计学关联,而无法确定两者间的因果关系。故本研究结果有待通过更多临床数据加以验证。

#### 参考文献

- [1] Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina (Philadelphia, Pa)*, 2006, 26(8): 859-870.
- [2] Dedania V S, Bakri S J. Current perspectives on ranibizumab[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 533-542.
- [3] Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, et al. Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization[J]. *GrAEfes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(4): 749-757.
- [4] Maloney M H, Ba S R P, Herrin J, et al. Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(3): 417-424.
- [5] Morris R, Ali R, Cheng F. Drug Repurposing Using FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. *Current Drug Targets*, 2024, 25(7): 454-464.
- [6] 戴冰, 杨洋, 杨甜, 等. 基于美国不良事件报告系统数据库的吉非替尼不良反应信号挖掘[J]. *中国药业*, 2020, 29(11): 92-95.
- [7] 伍绮敏, 宿凌, 梁燕坤, 等. 基于FAERS的索拉非尼药品不良事件信号挖掘[J]. *中国药业*, 2024, 33(19): 117-121.
- [8] Papazisis G, Sifis 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.
- [9] Brown E G. Using MedDRA: implications for risk management[J]. *Drug Safety*, 2004, 27(8): 591-602.
- [10] 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.
- [11] Bate A. Bayesian confidence propagation neural network[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 623-625.
- [12] 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.
- [13] Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, et al. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction[J]. *J Clin Pharm and Ther*, 2020, 45(1): 65-71.
- [14] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159.
- [15] Jampol L M, Glassman A R, Liu D N, et al. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(7): 1054-1063.
- [16] Li M, Kroetz D L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 152-160.
- [17] Sui Y Y, Zhao Y, Zhou N N, et al. Case report: heart failure related to intravitreal injection of anti-VEGF[J]. *BMC Cardiovasc*, 2024, 24(1): 418.
- [18] Tournon N, Bertrand L, Bagheri H, et al. Severe hypertensive flare-up after intravitreal injection of ranibizumab for retinal venous branch occlusion[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(4): 785-788.
- [19] Kemp A, Preen D B, Morlet N, et al. Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: a whole population study[J]. *Retina*, 2013, 33(5): 920-927.
- [20] Fischer C, Schäfer K, Dschietzig T, et al. [Analysis of cardiovascular diseases after the upload phase with intravitreal ranibizumab and bevacizumab in patients with exudative age-related macular degeneration][J]. *Ophthalmologie*, 2016, 113(7): 589-595.
- [21] Pratt N L, Ramsay E N, Kemp A, et al. Ranibizumab and risk of hospitalisation for ischaemic stroke and myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration: a self-controlled case-series analysis[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(12): 1021-1027.
- [22] Yoshimoto M, Takeda N, Yoshimoto T, et al. Hypertensive cerebral hemorrhage with undetectable plasma vascular endothelial growth factor levels in a patient receiving intravitreal injection of aflibercept for bilateral diabetic macular edema: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 403.
- [23] Van Puijenbroek E, Diemont W, Van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(5): 293-301.

(收稿日期: 2025-07-25; 修回日期: 2026-06-03)