

## 基于 FAERS 数据库的拉那利尤单抗不良事件信号挖掘

沈 黎

南京大学医学院附属苏州医院 药学部, 江苏 苏州 215153

**摘要:** 目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘拉那利尤单抗在真实世界应用中的不良事件风险信号, 为临床安全合理用药提供参考。方法 检索并筛选 FAERS 数据库中 2018 年第 1 季度—2025 年第 4 季度上报的拉那利尤单抗相关的不良事件报告。通过报告比值比 (ROR)、多项伽马泊松缩减法 (MGPS) 等 4 种比例失衡算法开展信号检测, 并分析人群特征及不良事件发生时间, 以 Weibull 模型评估时间依赖性。结果 共纳入 2 857 例报告, 女性占 70.0%, 18~64 岁占 46.6%, 美国来源占 87.8%。Weibull 拟合发现尺度参数  $\alpha$  为 272.02, 形状参数  $\beta$  为 1.16 (95% CI: 1.09~1.24), 提示“耗损型”时间模式。4 种算法共得到 142 个阳性 PT, 累及 27 个 SOC。频数排名前 30 位的阳性信号主要为注射部位反应、体质量变化及感染等相关不良事件。此外, 基于  $IC_{025}$  的信号强度分析显示, “静脉通路不良”为的  $IC_{025}$  为 3.66, 为中等信号强度。结论 拉那利尤单抗真实世界安全性总体与已知风险一致, 但仍可能存在需进一步验证的潜在新信号 (如体质量改变、肾结石及自身免疫相关事件), 建议长期随访中加强体质量及代谢指标监测, 并关注泌尿系统相关症状。**关键词:** 拉那利尤单抗; FAERS 数据库; 不良事件; 药物警戒; 体质量变化; 感染; 肾结石

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0797-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.038

## Data mining of adverse event signals for lanadelumab based on FAERS database

SHEN Li

Department of Pharmacy, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing University Medical School, Suzhou 215153, China

**Abstract: Objective** To evaluate the real-world safety profile of lanadelumab by mining adverse drug event signals from the FAERS database, providing evidence for clinical risk management and rational drug use. **Methods** Lanadelumab-associated adverse drug event reports submitted to FAERS from Q1 2018 to Q4 2025 were retrieved and screened. Signal detection was performed using four disproportionality methods, including ROR and MGPS. Demographic characteristics and time-to-onset were analyzed, and a Weibull model was fitted to evaluate time-dependent patterns. **Results** A total of 2 857 reports were included, with females accounting for 70.0%, patients aged 18 to 64 years for 46.6%, and reports originating from the United States for 87.8%. The Weibull distribution fitting revealed a scale parameter ( $\alpha$ ) of 272.02 and a shape parameter ( $\beta$ ) of 1.16 (95% CI: 1.09 — 1.24), indicating a “wear-out failure” time profile. A total of 142 consistent positive PTs were identified across the four algorithms, involving 27 SOCs. The top 30 positive signals ranked by frequency were primarily associated with injection site reactions, weight changes, and infections. Furthermore, signal strength analysis based on  $IC_{025}$  demonstrated that “poor venous access” had an  $IC_{025}$  of 3.66, presenting as a strong signal. **Conclusion** The real-world safety profile of lanadelumab is generally consistent with known risks. However, potential novel signals requiring further confirmation (such as weight changes, nephrolithiasis, and autoimmune-related events). Long-term follow-up should include monitoring of body weight and metabolic parameters, with attention to urinary tract related symptoms.

**Key words:** lanadelumab; FAERS database; adverse drug events; pharmacovigilance; weight changes; infections; nephrolithiasis

遗传性血管性水肿是一种由 C1 抑制剂缺乏或功能障碍引起的罕见遗传性疾病, 其特征为反复发作、不可预测的皮下或黏膜下水肿<sup>[1]</sup>。尽管遗传性血管性水肿发病率低, 但病情凶险, 尤其是喉头水

肿引发的窒息致死率高达 8.6%<sup>[2]</sup>。此外, 长达数年的诊断延迟加剧了疾病负担, 导致治疗延误与生活质量显著下降。

拉那利尤单抗是一种靶向抑制血浆激肽释放

收稿日期: 2026-01-12

基金项目: 苏州市科技公关计划 (医疗卫生创新) 项目 (SYWD2025251)

作者简介: 沈 黎, 女, 副主任药师, 主要从事临床药学、定量药理学研究。E-mail: lishen\_clc@163.com。

酶活性的重组人单克隆抗体<sup>[3]</sup>。作为全球首个用于遗传性血管性水肿长期预防治疗的单克隆抗体，该药于 2018 年率先在美国获得上市许可，随后于 2020 年正式获批进入中国市场，现已被广泛应用于 12 岁及以上患者。多项临床研究证实，拉那利尤单抗在显著降低遗传性血管性水肿发作频率的同时，兼具良好的安全性<sup>[4-6]</sup>。其长期预防获益在包括青少年在内的不同人群中也已得到验证，能大幅降低患者的月发作率，且偶发的残余发作为轻至中度<sup>[7]</sup>。中国临床观察性研究显示，拉那利尤单抗使患者的总发作率和需治疗发作率分别减少了 97.8%、98.5%<sup>[6]</sup>；日本队列亦证实了该药能有效控制遗传性血管性水肿发作的同时未见严重不良事件<sup>[8]</sup>。

然而，传统临床试验受限于样本量、随访时长及严格的纳排标准，往往难以完全覆盖真实世界中复杂的用药场景，特别是对于那些罕见或迟发性的不良事件。因此，开展上市后的药物警戒与安全性监测至关重要。本研究基于美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（FAERS）数据库对拉那利尤单抗的不良事件信号进行挖掘与分析，旨在为优化临床用药方案提供真实世界证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源及处理

本研究基于 FAERS 数据库公开的季度数据文件开展回顾性药物警戒研究，提取 2018 年第 1 季度—2025 年第 4 季度上报的拉那利尤单抗不良事件报告。限定检索词为拉那利尤单抗的通用名以及商品名“LANADELUMAB”“YAKHZYRO”。本研究采用 R v4.5.0 软件，遵循 FDA 推荐的去重方法对报告进行筛选。在处理 DEMO 表时，对于 CASE\_ID 相同的多份报告，优先保留 FDA\_DT 日期最新的报告；在此基础上，如果 CASE\_ID 和 FDA\_DT 均一致，则选择 PRIMARY\_ID 值最大的报告作为最终有效记录。

本研究首先对不良事件报告进行筛选，为控制混杂偏倚，仅纳入将拉那利尤单抗标记为“主要疑似药物（PS）”的记录。所有不良事件均采用《监管活动医学词典》（MedDRA 27.1 版）进行标准化编码，先归类至首选术语（PT）层级，再映射至系统器官分类（SOC）进行综合分析。鉴于自发报告数据库中单份报告可能同时包含多种药物与多种事件，且“疑似用药”标记并未经过因果验证，本研究结果仅用于信号筛查而非因果推断。

### 1.2 信号挖掘方法

本研究的不良事件信号检测采用药物警戒领域基于 2×2 列联表（表 1）的比例失衡分析。该分析具体涵盖 4 种主流的数据挖掘算法：报告比值比（ROR）、比例报告比值（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）以及多项伽马泊松缩减法（MGPS）。鉴于单一算法在处理稀疏数据或存在报告偏倚时可能产生结果不稳定及假阳性信号，本研究采用多种算法联合判定策略，各算法的计算公式与阈值判定详见表 2。仅当拉那利尤单抗-不良事件组合同时满足 4 种算法的阳性阈值，才将其确认为稳健的不良事件风险信号并纳入后续分析。此外，为进一步评估不良事件的信号强度，本研究参考 BCPNN 算法的 IC<sub>025</sub> 制定了信号强度分级标准：当 IC<sub>025</sub> ≤ 0 时为无信号；0 < IC<sub>025</sub> ≤ 1.5 时为弱信号；1.5 < IC<sub>025</sub> ≤ 3 时为中等信号；IC<sub>025</sub> > 3 时为强信号。

### 1.3 不良事件发生时间的 Weibull 分布拟合

采用 Weibull 分布模型分析拉那利尤单抗不良事件的时间依赖性特征。通过极大似然估计法计算 Weibull 分布的尺度参数 α 和形状参数 β 及其 95% 置信区间（CI）。依据形状参数 β 值的大小判定风险模式：当 β 值 > 1 且 95% CI 下限 > 1 时，则表明不良事件发生率随用药时间的延长呈递增趋势（耗损型模式）；反之则分别对应早期失效型（β < 1）或随机失效型（β ≈ 1）。

## 2 结果

### 2.1 拉那利尤单抗相关不良事件的基本信息

2018 年第 1 季度—2025 年第 4 季度，FAERS 数据库中共检索到拉那利尤单抗相关不良事件报告 2 857 例。性别信息显示，女性 2 001 例（70.0%），男性 678 例（23.7%），其余为性别缺失/未知。年龄分布中，不良事件报告主要集中于 18~64 岁人群 [1 332 例（46.6%）]。上报国家以美国为主 2 508 例（87.8%），主要上报人群为消费者 954 例（33.4%）以及医师 455 例（15.9%），见表 3。从时间趋势看，自 2018 年起，拉那利尤单抗相关不良事件报告数

表 1 比例失衡法 2×2 列联表

Table 1 2 × 2 contingency table for disproportionality analysis

项目	目标不良事件 其他不良事件		合计
	报告	报告	
拉那利尤单抗	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 不良事件信号检测的计算公式与判定标准

Table 2 Formulas and threshold criteria for adverse event signal detection

算法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = ad/bc$ , 95% CI = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$ , $ROR_{025} > 1$
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ , $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$ , $PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ , 95% CI = $e^{\ln(IC) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$EBGM = \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ , 95% CI = $e^{\ln(EBGM) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$EBGM_{05} > 2$

表 3 拉那利尤单抗药物不良事件的患者基本信息

Table 3 Baseline characteristics of patients with lanadelumab-related adverse events

	指标	报告数 (占比/%)
性别	女性	2 001 (70.0)
	男性	678 (23.7)
	不详	178 (6.2)
年龄/岁	≤17	89 (3.1)
	18~64	1 332 (46.6)
	65~85	282 (9.9)
	≥86	9 (0.3)
	不详	1 145 (40.1)
	上报人员	消费者
	医师	455 (15.9)
	药师	25 (0.9)
	医疗专业人员	349 (12.2)
	其他	130 (4.6)
	不详	944 (33.0)
上报国家	美国	2 508 (87.8)
	加拿大	72 (2.5)
	法国	63 (2.2)
	德国	42 (1.5)
	其他	172 (6.0)
	结局	死亡
	威胁生命的	50 (1.8)
	残疾	9 (0.3)
	住院/住院时间延长	1 012 (35.4)
	其他	1 663 (58.2)
上报年份	2018 年	62 (2.2)
	2019 年	251 (8.8)
	2020 年	186 (6.5)
	2021 年	331 (11.6)
	2022 年	311 (10.9)
	2023 年	349 (12.2)
	2024 年	441 (15.4)
	2025 年	926 (32.4)

总体呈上升趋势,2025 年不良事件报告数为 926 例,为观察期内最高。

2.2 基于 Weibull 分布的不良事件发生时间特征分析

在纳入的报告中,共有 760 份记录包含完整的用药起始日期与不良事件发生日期,可用于发生时间分析。结果显示,用药时间大于 360 d 后发生的不良事件报告数量最多,共 323 例 (42.5%);其次为用药 30 d 内发生的早期事件共 133 例 (17.5%),见图 1。进一步采用 Weibull 分布模型评估拉那利尤单抗相关不良事件的时间特征。拟合结果显示,尺度参数  $\alpha$  为 272.02,形状参数  $\beta$  为 1.16 (95% CI: 1.09~1.24)。由于  $\beta$  值及其 95% CI 下限均大于 1,提示不良事件的发生符合“耗损型”(wear-out failure)时间模式,即随着治疗时间的延长和累积暴露量增加,不良事件发生的瞬时风险呈上升趋势。

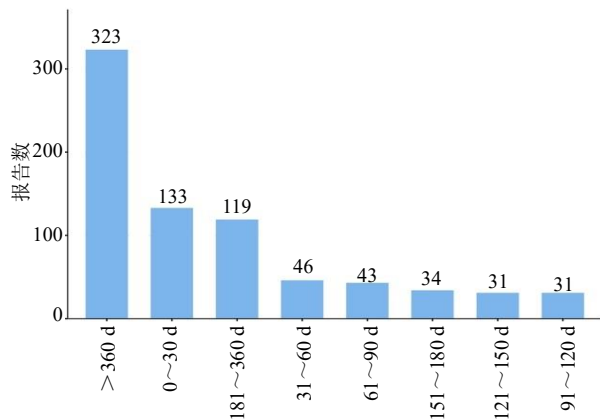


图 1 拉那利尤单抗不良事件发生时间分布图

Fig. 1 Time distribution of adverse events for lanadelumab

### 2.3 信号检测结果

通过 4 种比例失衡算法对拉那利尤单抗相关不良事件报告进行挖掘，检出的有效阳性信号数量分别为 ROR 法 235 个、PRR 法 215 个、BCPNN 法 206 个、MGPS 法 305 个，取 4 种算法的交集，共获得 142 个一致性阳性 PT，累及 27 个 SOC。SOC 层面分布显示，全身性疾病及给药部位各种反应的报告数最多，共 2 660 例，占比 16.50%；其次为各类损伤、中毒及操作并发症，报告数为 2 652 例，占比 16.45%；各种先天性家族性遗传性疾病报告数为 1 993 例，占 12.37%，见图 2。

在剔除与药物适应证、产品质量问题及用药错误相关 PT 后，针对药物不良反应阳性信号展开进一步分析。按报告频数排名前 30 位的 PT 见表 4，主要集中于全身性疾病及给药部位各种反应（如注射部位疼痛、红斑、瘀青、肿胀、皮疹、荨麻疹等）以及各类检查/代谢与营养类疾病（体质量波动）。同时，感染相关 PT（如流行性感冒、上呼吸道感染、病毒感染等）亦占有较高比例。此外，依据 IC<sub>025</sub> 对阳性 PT 的信号强度进行排序，见表 5。结果显示，静脉通路不良的病例报告数为 56，IC<sub>025</sub> 为 3.66，为强信号。

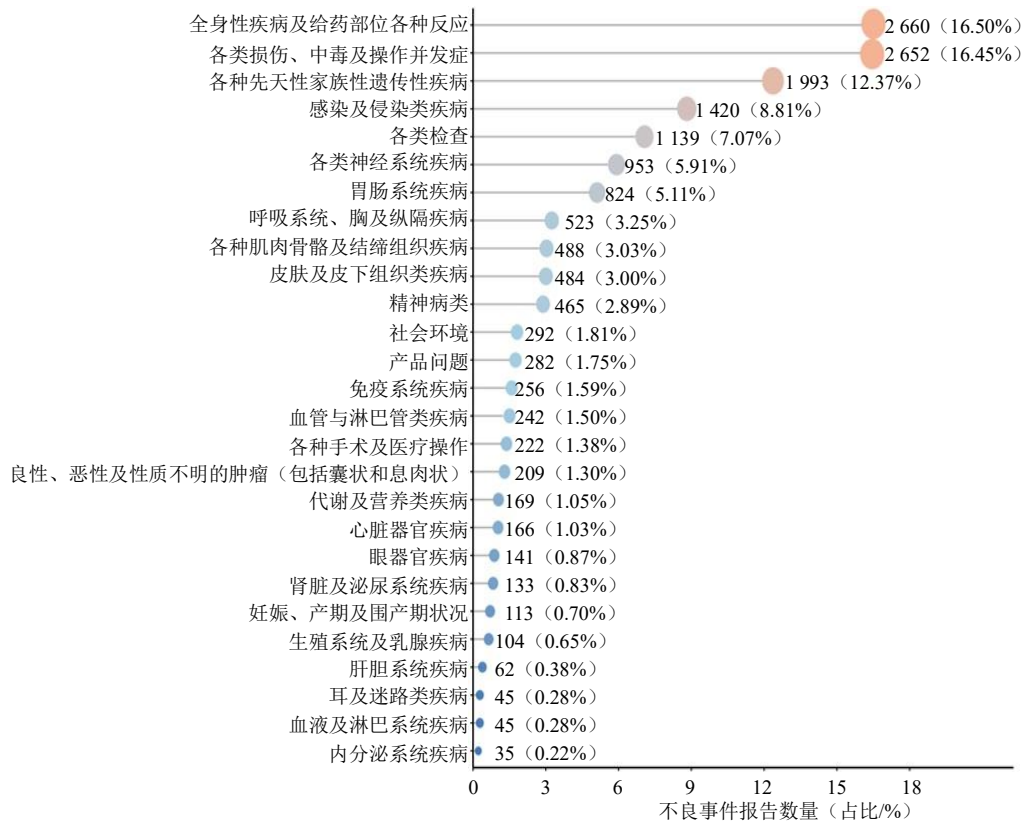


图 2 拉那利尤单抗药物不良事件在 SOC 层面的分布

Fig. 2 Distribution of lanadelumab-related adverse events by System Organ Class

表 4 拉那利尤单抗报告频数排名 30 位的不良事件

Table 4 Top 30 adverse event PTs reported for lanadelumab

PT	SOC	n/例	ROR (95% CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )
体质量降低	各类检查	408	5.71 (5.18~6.30)	5.59 (1 543.55)	5.59 (5.06)	2.48 (2.32)
体质量增加	各类检查	390	6.87 (6.22~7.60)	6.73 (1 907.47)	6.72 (6.08)	2.75 (2.58)
注射部位痛	全身性疾病及给药部位各种反应	309	4.11 (3.67~4.60)	4.05 (713.51)	4.05 (3.62)	2.02 (1.84)
应激	精神病类	176	9.60 (8.28~11.14)	9.51 (1 339.09)	9.49 (8.18)	3.25 (2.96)
患病	全身性疾病及给药部位各种反应	128	6.72 (5.65~8.00)	6.68 (617.71)	6.67 (5.60)	2.74 (2.42)
注射部位红斑	全身性疾病及给药部位各种反应	108	3.42 (2.83~4.14)	3.41 (183.79)	3.40 (2.82)	1.77 (1.46)
注射部位瘀青	全身性疾病及给药部位各种反应	90	4.25 (3.45~5.22)	4.23 (221.83)	4.22 (3.43)	2.08 (1.72)
流行性感冒	感染及侵染类疾病	87	2.92 (2.36~3.60)	2.91 (108.85)	2.90 (2.35)	1.54 (1.20)

表 4 (续)

PT	SOC	n/例	ROR (95% CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM <sub>05</sub> )	IC (IC <sub>025</sub> )
注射部位反应	全身性疾病及给药部位各种反应	66	3.66 (2.88~4.66)	3.65 (127.14)	3.65 (2.87)	1.87 (1.46)
肾结石	肾脏及泌尿系统疾病	61	5.21 (4.05~6.70)	5.19 (206.48)	5.19 (4.03)	2.38 (1.91)
注射部位肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	61	3.22 (2.50~4.14)	3.21 (92.79)	3.21 (2.49)	1.68 (1.26)
静脉通路不良	血管与淋巴管类疾病	56	23.05 (17.72~29.99)	22.98 (1 172.04)	22.88 (17.59)	4.52 (3.66)
道路交通事故	各类损伤、中毒及操作并发症	46	4.32 (3.24~5.77)	4.31 (117.04)	4.31 (3.23)	2.11 (1.59)
上呼吸道感染	感染及侵袭类疾病	42	3.39 (2.51~4.60)	3.39 (70.71)	3.39 (2.50)	1.76 (1.24)
肢体损伤	各类损伤、中毒及操作并发症	38	5.38 (3.91~7.40)	5.37 (135.07)	5.37 (3.90)	2.42 (1.81)
注射部位皮疹	全身性疾病及给药部位各种反应	35	4.59 (3.30~6.40)	4.59 (98.08)	4.58 (3.29)	2.20 (1.58)
输液部位疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	35	10.75 (7.71~14.98)	10.72 (308.03)	10.70 (7.68)	3.42 (2.59)
体重波动	代谢及营养类疾病	33	12.44 (8.84~17.51)	12.42 (345.58)	12.39 (8.80)	3.63 (2.72)
系统性红斑狼疮	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	32	3.82 (2.70~5.41)	3.82 (66.57)	3.82 (2.70)	1.93 (1.31)
混合性过敏	免疫系统疾病	31	15.24 (10.71~21.69)	15.21 (410.47)	15.17 (10.66)	3.92 (2.88)
季节性过敏	免疫系统疾病	30	8.31 (5.81~11.90)	8.30 (192.37)	8.29 (5.79)	3.05 (2.23)
注射部位荨麻疹	全身性疾病及给药部位各种反应	29	4.76 (3.31~6.86)	4.76 (85.98)	4.75 (3.30)	2.25 (1.55)
呼吸道感染	感染及侵袭类疾病	29	4.23 (2.94~6.08)	4.22 (71.24)	4.22 (2.93)	2.08 (1.40)
病毒性胃肠炎	感染及侵袭类疾病	28	5.83 (4.03~8.45)	5.82 (111.80)	5.82 (4.02)	2.54 (1.78)
病毒感染	感染及侵袭类疾病	26	2.99 (2.03~4.39)	2.98 (34.26)	2.98 (2.03)	1.58 (0.92)
关节损伤	各类损伤、中毒及操作并发症	26	4.74 (3.22~6.96)	4.73 (76.42)	4.73 (3.22)	2.24 (1.50)
耳部感染	感染及侵袭类疾病	25	3.63 (2.45~5.37)	3.62 (47.45)	3.62 (2.45)	1.86 (1.15)
注射部位刺激	全身性疾病及给药部位各种反应	24	8.68 (5.82~12.96)	8.67 (162.62)	8.66 (5.80)	3.11 (2.15)
肾脏感染	感染及侵袭类疾病	22	4.25 (2.80~6.46)	4.24 (54.54)	4.24 (2.79)	2.08 (1.29)
喉水肿	呼吸系统、胸及纵隔疾病	20	12.79 (8.25~19.84)	12.78 (216.56)	12.75 (8.22)	3.67 (2.40)

表 5 拉那利尤单抗不良事件信号强度排名 (前 10 位)

Table 5 Top 10 lanadelumab adverse events ranked by signal strength

PT	报告数	IC (IC <sub>025</sub> )	信号强度
静脉通路不良	56	4.52 (3.66)	强信号
应激	176	3.25 (2.96)	中等信号
混合性过敏	31	3.92 (2.88)	中等信号
体质量波动	33	3.63 (2.72)	中等信号
输液部位疼痛	35	3.42 (2.59)	中等信号
体质量增加	390	2.75 (2.58)	中等信号
患病	128	2.74 (2.42)	中等信号
喉水肿	20	3.67 (2.40)	中等信号
体质量降低	408	2.48 (2.32)	中等信号
季节性过敏	30	3.05 (2.23)	中等信号

进一步将检出的阳性 PT 与 FDA 批准的拉那利尤单抗药品说明书进行比对, 结果发现, 体质量变化相关事件、肾结石以及系统性红斑狼疮等事件未在现有说明书中收录。鉴于上述不良事件在 4 种比例失衡算法中均表现为一致性阳性, 提示其可能构成新的潜在安全性信号, 需要在未来的临床实践中予以重点关注。

### 3 讨论

本研究基于 2018 年第 1 季度—2025 年第 4 季度的 FAERS 数据, 运用 4 种比例失衡算法对拉那利尤单抗的不良事件进行信号挖掘, 系统描绘了其在真实世界中的安全性特征。人口学特征显示, 女性患者占比显著高于男性, 这与遗传性血管性水肿的流行病学特征相吻合, 即雌激素水平波动 (如青春期、妊娠及口服避孕药) 是诱发遗传性血管性水肿急性发作的关键因素<sup>[7, 9-10]</sup>。在信号检测方面, 4 种算法共识别出 142 个一致性阳性 PT, 累及 27 个 SOC; 其中全身性疾病及给药部位各种反应与各类损伤、中毒及操作并发症包含的阳性 PT 数最多。本研究成功识别了说明书中记载的常见不良反应, 包括注射部位反应 (疼痛、红斑、瘀青)、皮疹及上呼吸道感染样事件等。这一发现与 HELP 及其开放标签延展 (OLE) 研究结果<sup>[11]</sup>及 Donadoni 等<sup>[12]</sup>的真实世界数据高度一致: 前者报告注射部位疼痛 (47.2%) 和病毒性上呼吸道感染为最常见不良事件, 后者指出注射部位反应占比高达 45.9%。上述结果不仅验证了本研究信号挖掘方法的可靠性, 也

提示尽管皮下给药提升了治疗便捷性，但局部耐受性问题仍可能成为影响长期依从性的关键因素。

基于 Weibull 分布的不良事件发生时间分析显示，拉那利尤单抗相关不良事件呈现“耗损型”风险特征（形状参数  $\beta=1.16$ , 95% CI: 1.09~1.24），提示随着药物暴露时间延长，不良事件发生风险可能呈上升趋势<sup>[13]</sup>。该时间风险模式与许多小分子药物常见的“早期失效型”（即用药初期因不耐受导致风险高，随后逐渐降低）有所不同。这种“耗损型”特征可能还归因于大分子生物制剂潜在的免疫原性的累积效应。作为一种单克隆抗体，拉那利尤单抗长期应用可能诱导抗药抗体（ADAs）的产生，尽管 HELPOLE 研究显示，大多数 ADAs 为低滴度且短暂出现，对临床疗效未见显著影响<sup>[11]</sup>，但在长期暴露背景下，逐步致敏仍可能增加迟发性过敏反应或注射部位局部反应的风险<sup>[14-15]</sup>。

本研究通过信号挖掘发现体质量波动呈现中等强度风险信号，且尚未列入现有说明书。该结果与 Donadoni 等<sup>[12]</sup>的分析高度一致，即拉那利尤单抗与体质量波动存在统计学关联。鉴于自发报告数据无法排除合并用药与疾病相关因素的影响，本研究推测该现象的解释可能更倾向于多因素共同作用。在临床层面，遗传性血管性水肿患者在反复发作期常因肠壁水肿引发剧烈腹痛、恶心呕吐而长期饮食受限<sup>[16]</sup>；当拉那利尤单抗有效控制发作后，饮食结构与摄入量恢复，可能出现“恢复性体质量增加”，这在一定程度上反映疾病控制后的整体状态改善。相对地，“体质量减轻”则可能与治疗方案调整有关，如部分患者在病情稳定后停用或减少雄激素（如达那唑），从而减轻相关的水钠潴留与体质量增加倾向<sup>[12]</sup>。在药理学层面，拉那利尤单抗通过抑制血浆激肽释放酶，从而阻断激肽生成<sup>[17]</sup>。既往研究提示缓激肽介导的 B2 受体激活与骨骼肌葡萄糖摄取及代谢稳态维持有关<sup>[18]</sup>，因此长期抑制该通路理论上可能影响糖脂代谢平衡，从而表现为体质量波动的个体差异。基于上述发现及潜在临床意义，建议在长期随访中对接受拉那利尤单抗治疗的患者加强体质量监测，并在条件允许时结合血糖、血脂等代谢指标进行动态评估，以便及时调整个体化管理策略<sup>[19]</sup>。

本研究信号挖掘显示，“肾结石”为潜在新阳性 PT，ROR（95% CI）为 5.21（4.05~6.7），IC<sub>025</sub> 为 1.91，为中等信号强度，提示拉那利尤单抗在真

实世界长期应用中可能存在泌尿系统风险。尽管 Donadoni 等<sup>[12]</sup>基于 VigiBase 的大规模研究已报道该药与“肾脏泌尿系统疾病”存在关联，但并未将肾结石作为独立的风险信号进行深入阐释。机制上，激肽释放酶-激肽系统在肾脏局部通过缓激肽与肾小管上的 B2 受体作用发挥利尿钠作用，参与水盐平衡调节<sup>[20]</sup>；因此，长期抑制血浆激肽释放酶在理论上可能降低缓激肽水平，减弱利尿钠作用，从而促进结晶形成。需注意的是，遗传性血管性水肿腹部发作期常伴呕吐、腹泻及反复脱水，而脱水本身即为肾结石形成的危险因素<sup>[10]</sup>。鉴于该信号提示潜在泌尿系统风险，建议临床医生在长期随访中除常规监测注射部位反应外，应提高对腰痛、血尿等泌尿系统症状的警觉，并建议患者保持充足的水分摄入以降低潜在的结石风险。

本研究信号挖掘进一步提示系统性红斑狼疮可能为拉那利尤单抗相关的潜在新不良反应信号（ $n=25$ ；ROR=3.82，95% CI: 2.70~5.41）。激肽-激肽释放酶系统参与免疫应答调节，其长期受抑在理论上可能影响免疫稳态与耐受维持，从而增加自身免疫反应的发生可能<sup>[21]</sup>。尽管 HELP 研究显示拉那利尤单抗的免疫原性较低<sup>[11]</sup>，但真实世界人群异质性更大，合并疾病与合并用药亦可能影响自身免疫事件的报告与发生。鉴于系统性红斑狼疮的临床严重性，这一信号提示临床随访中，如患者出现不明原因的关节痛、皮疹，或免疫性指标异常（如抗核抗体阳性），建议及时评估潜在的自身免疫现象，并结合既往自身免疫史及其它诱因进行鉴别。

综上所述，本研究不仅验证了拉那利尤单抗的已知安全性特征，更挖掘出体质量波动、肾结石、系统性红斑狼疮等说明书尚未收录的潜在不良反应信号。这提示长期抑制激肽系统可能伴随隐匿的代谢与免疫调节风险。临床实践中，建议用药前评估患者基础代谢状态及结石相关风险，并在长期随访中重点监测体重、代谢指标，关注腰痛、血尿等泌尿系统表现，以便及早识别潜在风险并优化个体化管理，从而提高用药安全性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update [J]. *Allergy*,

- 2022, 77(7): 1961-1990.
- [2] Guan X, Sheng Y, Liu S, *et al.* Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: A systematic review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 256.
- [3] Syed Y Y. Lanadelumab: First global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(15): 1633-1637.
- [4] Longhurst H J, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, *et al.* Hereditary angioedema attacks in patients receiving long-term prophylaxis: A systematic review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2024, 67(1-3): 83-95.
- [5] Yao W, Diao R, Yang B Y, *et al.* Initial experience of long-term prophylaxis with lanadelumab for hereditary angioedema in China: A clinical observation study on six patients [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, 186(3): 221-231.
- [6] Watt M, Chang R, Yu L H, *et al.* Treatment patterns and characteristics of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab: A US retrospective chart review [J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2025, 12(3): 351-365.
- [7] Tachdjian R, Banerji A, Busse P J, *et al.* Effective long-term prophylaxis with lanadelumab in adolescents with hereditary angioedema: EMPOWER/ENABLE [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2025, 36(4): e70072.
- [8] Hide M, Ohsawa I, Nurse C, *et al.* Efficacy and safety of lanadelumab in Japanese patients with hereditary angioedema: A phase 3 multicenter, open-label study [J]. *J Dermatol*, 2023, 50(11): 1381-1391.
- [9] Li P H, Pawankar R, Thong B Y, *et al.* Epidemiology, management, and treatment access of hereditary angioedema in the Asia pacific region: Outcomes from an international survey [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023, 11(4): 1253-1260.
- [10] Zuraw B L. Clinical practice. Hereditary angioedema [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(10): 1027-1036.
- [11] Banerji A, Bernstein J A, Johnston D T, *et al.* Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study [J]. *Allergy*, 2022, 77(3): 979-990.
- [12] Donadoni M, La Cava L, Bizzi E, *et al.* Hereditary angioedema prophylaxis therapy: Berotralstat and lanadelumab safety profile [J]. *Medicina*, 2025, 61(11): 1897.
- [13] Wang Y, Marier J F, Kassir N, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exposure-response of lanadelumab for hereditary angioedema [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(6): 1208-1216.
- [14] Vaisman-Mentesh A, Gutierrez-Gonzalez M, DeKosky B J, *et al.* The molecular mechanisms that underlie the immune biology of anti-drug antibody formation following treatment with monoclonal antibodies [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1951.
- [15] Isabwe G A C, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, *et al.* Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 159-170.
- [16] Banerji A, Riedl M A, Bernstein J A, *et al.* Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(20): 2108-2121.
- [17] Busse P J, Farkas H, Banerji A, *et al.* Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A review of preclinical and phase I studies [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(1): 33-43.
- [18] Feener E P. Plasma kallikrein and diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2010, 10(4): 270-275.
- [19] Manning M E. Recognition and management of hereditary angioedema: Best practices for dermatologists [J]. *Dermatol Ther*, 2021, 11(5): 1829-1838.
- [20] Kakoki M, Smithies O. The kallikrein-kinin system in health and in diseases of the kidney [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(10): 1019-1030.
- [21] Kiriakidou M, Ching C L. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.