

基于FAERS数据库分析扎维吉泮的安全性特征并比较其与CGRP靶向药物的安全性



谢金莲^{1#}, 汪清^{2#}, 张行飞¹, 张雅欣¹, 吴倩¹, 马俊龙¹, 况赞¹, 郭成贤¹

1. 中南大学湘雅三医院临床药理中心 (长沙 410013)
2. 中南大学湘雅三医院医学信息中心 (长沙 410013)

【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) 数据库, 分析扎维吉泮的真实世界不良事件 (AE) 特征, 并与其他降钙素基因相关肽 (CGRP) 靶向药物进行比较。**方法** 提取 FAERS 数据库中 2014 年第 4 季度至 2024 年第 4 季度共 8 种 CGRP 靶向药物的 AE 报告。采用报告比值比 (ROR) 和贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 进行比例失衡分析以检测 AE 信号, 并应用布拉德福德·希尔标准评估关键信号的因果关系。**结果** 在 13 560 472 份独立报告中, 扎维吉泮相关报告 489 份。信号检测共识别出 37 个显著首选术语 (PT), 涉及 8 个系统器官分类 (SOC)。女性 AE 报告率约为男性的 6 倍。扎维吉泮相关 AE 主要发生于给药当日, 最强信号为味觉障碍 ($IC_{025}=6.34$, $ROR_{025}=82.13$) 和鼻腔不适 ($IC_{025}=6.17$, $ROR_{025}=74.42$), 与药物说明书一致; 新发现的信号包括畏光和听觉过敏。此外, 在瑞美吉泮、乌布吉泮、瑞玛奈珠单抗和依瑞奈尤单抗中检测到不良妊娠结局的阳性信号。**结论** 扎维吉泮的安全特征定位于鼻内给药所致的快速感觉事件; 新发眼、耳信号警示其感官毒性, 且因果关联得到布拉德福德·希尔标准支持。同时, 多款 CGRP 靶向药物显示出不良妊娠结局风险, 故临床针对育龄期女性用药时应严格评估获益与风险。

【关键词】 降钙素基因相关肽靶向药物; 扎维吉泮; FAERS 数据库; 信号挖掘; 比例失衡分析; 贝叶斯置信传播神经网络; 不良事件; 药物警戒

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Analysis of the safety profile of zavegepant based on the FAERS database and comparison with CGRP-targeted drugs

XIE Jinlian^{1#}, WANG Qing^{2#}, ZHANG Xingfei¹, ZHANG Yaxin¹, WU Qian¹, MA Junlong¹, KUANG Yun¹, GUO Chengxian¹

1. Center of Clinical Pharmacology, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China

2. Center for Medical Information, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China

[#]Co-first authors: XIE Jinlian and WANG Qing

Corresponding author: GUO Chengxian, Email: gchxyy@163.com

【Abstract】Objective To analyze the real-world adverse event (AE) profile of zavegepant and compare it with other calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted medications using the FDA Adverse

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202511062](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202511062)

[#] 共同第一作者

通信作者: 郭成贤, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, Email: gchxyy@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

Event Reporting System (FAERS) database. **Methods** AE reports of eight CGRP-targeted medications were extracted from the FAERS database from the fourth quarter of 2014 to the fourth quarter of 2024. Disproportionality analyses were conducted using the reporting odds ratio (ROR) and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) to detect significant AE signals. The Bradford Hill criteria were applied to evaluate the plausibility of a causal relationship for the key signals. **Results** Among 13,560,472 unique AE reports, 489 were associated with zavegepant. Signal detection identified 37 significant preferred terms (PTs) across 8 system organ classes (SOCs). AEs were reported approximately six times more frequently in female patients. Zavegepant-related AEs predominantly occurred on the day of administration. The strongest signals included dysgeusia ($IC_{0.25}=6.34$, $ROR_{0.25}=82.13$) and nasal discomfort ($IC_{0.25}=6.17$, $ROR_{0.25}=74.42$). Novel signals included photophobia and hyperacusis, which was consistent with the drug instructions. Positive signals for adverse pregnancy outcomes were identified for rimegepant, ubrogepant, fremanezumab, and erenumab. **Conclusion** The safety profile of zavegepant is characterized by rapid-onset sensory AEs consistent with its intranasal administration route. Newly identified ocular and auditory signals necessitate enhanced pharmacovigilance. The application of Bradford Hill criteria suggests a plausible causal link for these sensory events. The potential risk of adverse pregnancy outcomes associated with multiple CGRP-targeted drugs, thus the benefits and risks should be strictly evaluated when administering these drugs to women of childbearing age in clinical practice.

【Keywords】 Calcitonin gene-related peptide-targeted medication; Zavegepant; FAERS database; Signal mining; Disproportionality analysis; Bayesian confidence propagation neural network; Adverse events; Pharmacovigilance

偏头痛是一种常见的神经系统疾病，在全球伤残调整寿命年导致的疾病负担中位居第3位^[1]，全球患病率约14%^[2]。其临床特征为反复发作的剧烈头痛，常伴随恶心、呕吐、畏光、畏声及其他多样的躯体和神经系统症状。偏头痛发作通常持续4~72 h，往往具有致残性^[3-5]。降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）靶向药物——包括吉泮类（扎维吉泮、瑞美吉泮、阿托吉泮、乌布吉泮）与单克隆抗体（依瑞奈尤单抗、加卡奈珠单抗、瑞玛奈珠单抗、艾普奈珠单抗）的问世，为偏头痛的预防性治疗带来了革命性进展^[6-7]。

尽管国际指南已将 CGRP 列为偏头痛预防的一线用药^[8]，且多项随机对照试验亦证实其具有卓越的疗效与良好的安全性^[9-14]，然而，上市后的药物警戒数据显示，在真实世界环境中，该类药物与部分不良事件（adverse event, AE）之间的关联逐渐显现，其在临床试验中未能充分暴露，包括胃肠道并发症、潜在心血管风险（如雷诺现象、缺血事件）以及脱发等^[15-19]，提示临床试验在识别迟发性或罕见 AE 方面存在局限性。

扎维吉泮作为第三代高选择性、具备口服生物利用度的 CGRP 受体拮抗剂，是目前吉泮类药

物中唯一的鼻用制剂，于2023年获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于急性偏头痛治疗。其独特的鼻腔递送系统可实现快速全身暴露（达峰时间 ≤ 15 min）。然而，鼻内给药可能通过激活三叉神经-血管伤害感受通路，诱发剂量依赖性 AE，如味觉障碍、恶心及鼻腔不适。本研究依托全球最大的药物警戒数据库——FDA 不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）^[20]，应用报告比值比（reporting odds ratio, ROR）与贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）方法，系统评估扎维吉泮在真实世界中的上市后安全性，并对4种单克隆抗体与4种吉泮类药物进行跨机制的安全性比较。

1 资料与方法

1.1 数据源

本研究为一项回顾性药物警戒研究。数据源自 FAERS 数据库（<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>），时间跨度为2014年第4季度至2024年第4季度。FAERS 数据库汇集了来自医护人员、患者、药师及制药企业等多渠道的自发性报告，为 FDA 开展药品和治疗性生物制品的上市后监测项目提供

支持。数据库包含7类数据文件：人口统计学信息 (demographic information, DEMO)、药物信息 (drug information, DRUG)、不良反应信息 (reaction information, REAC)、患者结局信息 (patient outcome information, OUTC)、报告来源 (report source, RPSR)、用药起止日期 (drug therapy start/end dates, THER) 及适应证信息 (indications for use/diagnosis, INDI)。图1展示了CGRP靶向药物相关AE报告的数据收集与分析流程。

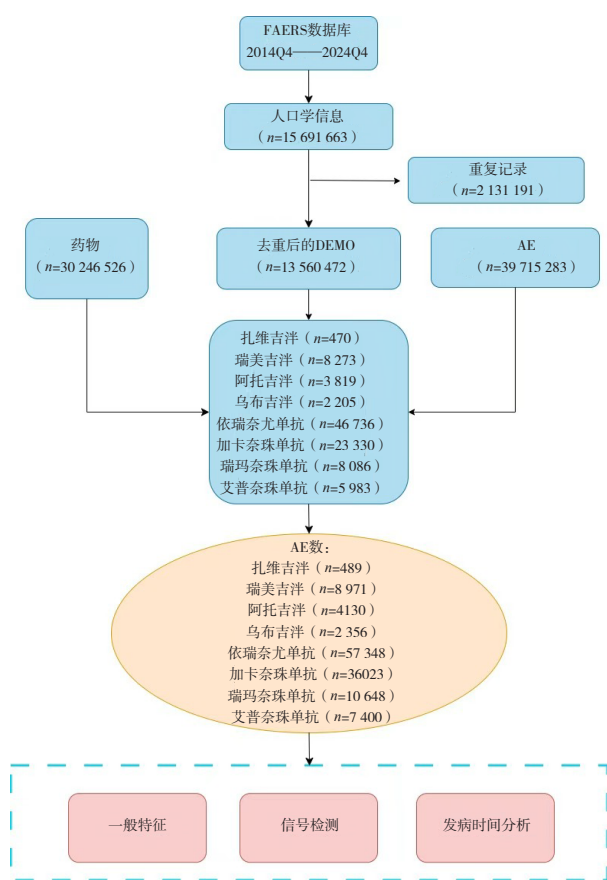


图1 研究流程图

Figure1. The flow chart of the study

1.2 数据处理与统计分析

对FAERS数据库中导出的数据依次进行数据清洗，第一步进行去重处理：对每个PRIMARYID，保留FDA_DT最新的记录；若日期相同，则保留CASEID较大的记录。第二步进行目标药物识别，对DRUGNAME和PROD_AI字段进行小写转换、去除空格和特殊符号，通过模糊匹配识别扎维吉洋等8种CGRP靶向药物（包括商品名、通用名及拼写变体），整合DRUG、REAC和DEMO数据集后，筛选出ROLE_COD字

段标注为主要怀疑 (primary suspect, PS) 药物或次要怀疑 (secondary suspect, SS) 药物的病例，这些标注提示药物与AE可能存在关联。第三步进行AE术语映射，AE采用标准化的《人用药品注册技术要求国际协调会医学术语集》25.1版 (MedDRA 25.1) 中的首选术语 (preferred term, PTs) 进行编码。为开展系统性分析，进一步归类PTs为系统器官分类 (system organ classes, SOCs)，或通过标准化MedDRA查询 (standardized MedDRA queries, SMQs) 进行分组。为比较CGRP靶向药物相关AE报告的临床特征，本研究采用描述性分析方法，对报告者所在国家、报告者类型、患者性别、年龄、临床结局及报告年份等DEMO进行分析，对于存在数据缺失的变量（如性别、年龄、结局、报告者类型等），在描述性分析中保留了“未报告”类别，以真实反映数据的完整性，并对各类缺失情况进行统计。本研究采用药物警戒的核心方法——比例失衡分析法^[21]，用于检测自发性AE信号。具体而言，研究联合运用ROR法和BCPNN法，探究CGRP靶向药物与其相应AE之间的潜在关联。ROR法可校正小样本量导致的潜在偏倚，而BCPNN算法能实现多源数据整合与交叉验证，通过双重方法验证有效降低假阳性信号^[22]。较高的ROR值及信息成分 (information component, IC) 值提示更强的AE信号，反映目标药物与特定AE之间存在更强的统计关联。两种算法的数学计算公式与判定阈值见表1。将IC值的95%置信区间下限 (IC₀₂₅) > 0 或 ROR₀₂₅ > 1，且报告病例数 > 3 定义为具有统计学意义的信号^[23]。针对关键信号，采用布拉德福德·希尔准则评估其因果关系的合理性^[24-25]。

表1 两种信号检测算法概要

Table 1. Summary of two algorithms signal detection

方法	计算公式	判定标准
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)0.5}$	$a \geq 3$ 且 $95\%CI > 1$
BCPNN	$IC = \log_2(a(a+b+c+d)/(a+b)/(a+c))$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)0.5}$	$IC_{025} > 0$

注：a：目标药物发生目标AE的频数；b：目标药物发生总AE；c：目标AE总例次；d：背景发生的总AE例次。

AE发生时间定义为目标药物开始使用至AE出现之间的持续时间。根据通用原则，发生时间按公式“(AE发生日期) - (药物开始使用日期) + 0.5”进行计算^[26]。为展示AE的发生时间，

报告中位数天数及相应的四分范围 (interquartile range, IQR), 其范围从第一四分位数延伸至第三四分位数。

数据提取采用 SQLiteStudio 3.3.3 软件, 统计分析采用 Python 3.13 软件。

2 结果

2.1 临床特征

自 DEMO 数据集初步提取共 15 691 663 份

AE 报告。经识别并剔除 2 131 191 条重复记录后, 数据集最终保留 13 560 472 份独立 AE 报告用于后续统计分析。最终分析队列包含以下药物的报告: 扎维吉泮 ($n=489$)、瑞美吉泮 ($n=8 971$)、阿托吉泮 ($n=4 130$)、乌布吉泮 ($n=2 356$)、依瑞奈尤单抗 ($n=57 348$)、加卡奈珠单抗 ($n=36 023$)、瑞玛奈珠单抗 ($n=10 648$) 及艾普奈珠单抗 ($n=7 400$)。这些患者群体的临床特征见表 2。

表2 接受CGRP靶向治疗患者的人口统计学特征 [n (%)]

Table 2. Demographic characteristics of patients receiving CGRP-targeted therapy [n (%)]

报告信息	扎维吉泮	瑞美吉泮	阿托吉泮	乌布吉泮	依瑞奈尤单抗	加卡奈珠单抗	瑞玛奈珠单抗	艾普奈珠单抗
患者性别								
男性	40 (8.51)	807 (9.75)	474 (12.41)	283 (12.83)	5 573 (11.92)	2 653 (11.37)	799 (9.88)	558 (9.33)
女性	350 (74.47)	5 070 (61.28)	2 916 (76.36)	1 461 (66.26)	32 350 (69.22)	17 881 (76.64)	6 476 (80.09)	3 331 (55.67)
未报告	80 (17.02)	2 396 (28.96)	429 (11.23)	461 (20.91)	8 813 (18.86)	2 796 (11.98)	811 (10.03)	2 094 (35.00)
患者年龄 (岁)								
<18	0 (0.00)	68 (0.82)	5 (0.13)	40 (1.81)	261 (0.56)	76 (0.33)	49 (0.61)	12 (0.20)
18~65	130 (27.66)	3 218 (38.90)	975 (25.53)	445 (20.18)	23 495 (50.27)	7 788 (33.38)	3 746 (46.33)	3 289 (54.97)
>65	11 (2.34)	646 (7.81)	137 (3.59)	94 (4.26)	4 672 (10.00)	922 (3.95)	711 (8.79)	474 (7.92)
未报告	329 (70.00)	4 341 (52.47)	2 702 (70.75)	1 626 (73.74)	18 308 (39.17)	14 544 (62.34)	3 580 (44.27)	2 208 (36.90)
报告者所在国家								
美国	469 (99.79)	8 146 (98.46)	3 666 (95.99)	2 167 (98.28)	42 352 (90.62)	22 721 (97.39)	6 699 (82.85)	5 548 (92.73)
其他	11 (0.29)	32 (0.84)	334 (8.75)	174 (4.56)	43 (1.13)	9 (0.24)	0 (0.00)	322 (8.43)
报告者类型								
CN	175 (37.23)	6 831 (82.57)	3 111 (81.46)	1 765 (80.05)	24 172 (51.72)	19 526 (83.69)	5 732 (70.89)	4 245 (70.95)
HP	150 (31.91)	740 (8.94)	334 (8.75)	205 (9.30)	5 009 (10.72)	1 723 (7.39)	650 (8.04)	1 323 (22.11)
MD	137 (29.15)	559 (6.76)	322 (8.43)	172 (7.80)	12 733 (27.24)	1 131 (4.85)	941 (11.64)	279 (4.66)
PH	8 (1.70)	126 (1.52)	43 (1.13)	56 (2.54)	2 602 (5.57)	745 (3.19)	566 (7.00)	106 (1.77)
OT	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 154 (4.61)	140 (0.60)	153 (1.89)	0 (0.00)
未报告	0 (0.00)	17 (0.21)	9 (0.24)	7 (0.32)	66 (0.14)	65 (0.28)	44 (0.54)	30 (0.50)
临床结局								
DE	0 (0.00)	69 (0.83)	32 (0.84)	33 (1.50)	1 223 (2.62)	60 (0.26)	64 (0.79)	28 (0.47)
LT	0 (0.00)	28 (0.34)	11 (0.29)	2 (0.09)	248 (0.53)	49 (0.21)	52 (0.64)	19 (0.32)
HO	5 (1.06)	149 (1.80)	174 (4.56)	116 (5.26)	1 446 (3.09)	593 (2.54)	488 (6.04)	303 (5.06)
DS	0 (0.00)	34 (0.41)	37 (0.97)	33 (1.50)	492 (1.05)	181 (0.78)	104 (1.29)	19 (0.32)
CA	0 (0.00)	5 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	36 (0.08)	14 (0.06)	10 (0.12)	0 (0.00)
RI	0 (0.00)	8 (0.10)	15 (0.39)	3 (0.14)	24 (0.05)	37 (0.16)	17 (0.21)	17 (0.28)
OT	15 (3.19)	528 (6.38)	569 (14.90)	253 (11.47)	4 672 (10.00)	1 459 (6.25)	1 574 (19.47)	620 (10.36)
未报告	450 (95.74)	7 452 (90.08)	2 980 (78.03)	1 765 (80.05)	38 595 (82.58)	20 937 (89.74)	5 777 (71.44)	4 977 (83.19)

注: CN: 消费者 (consumer); HP: 卫生专业人员 (health professional); MD: 医师 (doctor of medicine); PH: 药师 (pharmacist); OT: 其他卫生专业人员 (other health-professional); DE: 导致死亡 (death); LT: 危及生命 (life-threatening); HO: 导致住院或者住院时间延长 (hospitalization-initial or prolonged); DS: 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤 (disability); CA: 先天畸形/致出生缺陷 (congenital anomaly); RI: 需要采取干预措施以防止永久性损伤/损害 (required intervention to prevent permanent impairment/damage); OT: 其他重要医学事件或需干预以防止永久性损害 (other serious/important medical event)。

人口统计学分析结果显示, 女性患者的 AE 发生率显著高于男性, 约为男性的 6 倍。在年龄相关数据方面, 大部分报告存在年龄信息缺失, 这在一定程度上限制了对年龄与 AE 关联性的全面评估。但在有明确年龄记录的病例中, 18~65 岁年龄组占比最高, 为主要受累

人群。报告来源国分布中, 美国是 AE 报告的核心来源地。报告者类型的分析呈现出明显的药物特异性差异: 对于瑞美吉泮、阿托吉泮、乌布吉泮、加卡奈珠单抗、瑞玛奈珠单抗及艾普奈珠单抗, 消费者报告占比高达 80%; 相比之下, 依瑞奈尤单抗的消费者报告与医疗卫

生专业人员（含医生、药师）报告比例大致均衡，约为1:1；值得关注的是，扎维吉泮的医疗卫生专业人员报告占比显著高于其他药物（约60%），这一现象提示临床对该新型鼻喷雾剂的监测更为密切。在已明确记录结局的严重AE中，“其他严重（重要医学）事件”的发生频次最高，其中最常见的PT包括脱发、上腹痛和便秘。其次为“住院治疗”相关结局，导致住院的常见PT包括偏头痛、便秘及脑血管意外。而在最为严重的“死亡”和“危及生命”结局中，出现频次最高的PT为腹部不适、上腹痛及滑囊炎。

2.2 扎维吉泮的信号检测

共检测到37个PT与扎维吉泮存在显著比例失衡报告，这些PT分属8个SOCs。37个显著PT的完整列表见表3，其中信号强度最高的为味觉障碍（ $n=160$ ， $IC_{025}=6.34$ ）与鼻腔不适（ $n=60$ ， $IC_{025}=6.17$ ），与说明书中描述一致。具有临床意义的新发现信号包括畏光（ $IC_{025}=0.07$ ）与听觉过敏（ $IC_{025}=0.58$ ），提示该药物可能对眼部及听觉组织产生神经源性影响^[27]，二者虽满足本研究信号检测判定标准，但样本量极小（均为3例），存在较高的假阳性风险，仅为初步提示性信号，需大样本研究进一步验证。

表3 FAERS数据库中扎维吉泮在PT级别的信号强度

Table 3. Signal strength of reports of zavegepant at the PT level in the FAERS database

PT	SOC	报告病例数（例）	IC_{025}	ROR (95%CI)
味觉障碍*	神经系统疾病	160	6.34	97.25 (82.13, 115.15)
鼻腔不适*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	60	6.17	96.75 (74.42, 125.77)
咽喉刺激*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	46	4.76	38.08 (28.33, 51.20)
上气道咳嗽综合征*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	18	4.04	28.45 (17.84, 45.37)
味觉异常*	神经系统疾病	19	3.68	21.87 (13.89, 34.44)
治疗产品效应不全*	全身性疾病及给药部位各种反应	37	3.67	18.65 (13.43, 25.90)
鼻痛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	2.98	17.41 (9.02, 33.62)
产品味道异常	产品问题	11	2.91	15.30 (8.45, 27.73)
灼烧感	神经系统疾病	19	2.85	12.28 (7.80, 19.33)
口咽疼痛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	15	2.01	7.38 (4.43, 12.28)
呕吐	胃肠道疾病	43	2.00	5.67 (4.18, 7.70)
偏头痛	神经系统疾病	14	1.89	6.92 (4.09, 11.73)
鼻窦痛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	1.76	10.02 (4.16, 24.15)
恶心	胃肠道疾病	55	1.64	4.25 (3.24, 5.58)
鼻漏	呼吸系统、胸及纵隔疾病	10	1.59	6.37 (3.42, 11.88)
药物无效	全身性疾病及给药部位各种反应	90	1.56	3.74 (3.02, 4.65)
鼻衄	呼吸系统、胸及纵隔疾病	10	1.50	5.96 (3.20, 11.11)
口咽不适	呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	1.49	8.30 (3.45, 19.99)
药物对未获批适应症无效	全身性疾病及给药部位各种反应	9	1.43	5.93 (3.08, 11.43)
泪液分泌增多*	眼器官疾病	6	1.27	6.44 (2.88, 14.36)
鼻塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	8	1.27	5.59 (2.79, 11.22)
头部不适	神经系统疾病	5	1.15	6.57 (2.73, 15.81)
疾病	全身性疾病及给药部位各种反应	9	0.84	3.93 (2.04, 7.58)
眼部刺激*	眼器官疾病	6	0.78	4.58 (2.05, 10.22)
眼部肿胀*	眼器官疾病	5	0.78	5.07 (2.10, 12.20)
鼻腔疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	0.61	6.39 (2.06, 19.88)
听觉过敏*	耳及迷路类疾病	3	0.58	6.29 (2.03, 19.56)
颈部疼痛	肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	0.41	3.93 (1.63, 9.46)
唾液分泌过多	胃肠道疾病	3	0.35	5.35 (1.72, 16.62)
吞咽困难	胃肠道疾病	6	0.31	3.30 (1.48, 7.36)
咽部肿胀	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	0.27	5.06 (1.63, 15.73)
鼻窦充血	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	0.23	4.92 (1.59, 15.30)
口腔不适	胃肠道疾病	3	0.21	4.86 (1.57, 15.11)
口腔感觉减退	胃肠道疾病	3	0.21	4.85 (1.56, 15.05)
头痛	神经系统疾病	20	0.17	1.89 (1.21, 2.94)
感觉减退	神经系统疾病	7	0.10	2.65 (1.26, 5.58)
畏光*	眼器官疾病	3	0.07	4.39 (1.41, 13.65)

注：*关键强信号（ $IC_{025}>3$ ）及新发现信号。

2.3 比较安全性特征与妊娠相关信号

单克隆抗体药物（艾普奈珠单抗、依瑞奈尤单抗、瑞玛奈珠单抗、加卡奈珠单抗）与小分子药物（阿托吉泮、瑞美吉泮、乌布吉泮、扎维吉泮）在SOC水平呈现出明显不同的安全性特征（图2）。小分子药物在“神经系统疾病”“精神类疾病”及“代谢和营养疾病”等类别中信号较强，而单抗类药物在这些系统中信号相对较弱。特别是在“胃肠系统疾病”SOC中，小分子CGRP受体拮抗剂的信号强度显著高于单抗类药物。此外，扎维吉泮在“呼吸、胸及纵隔疾病”中表现出独特的信号模式。

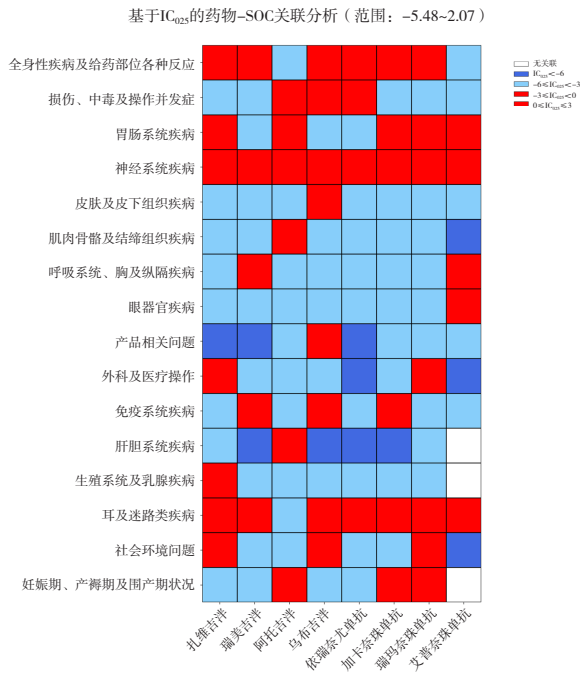


图2 药物相关AE热图

Figure 2. Heatmap of drug-associated AE

除依瑞奈尤单抗与扎维吉泮外，其余6种药物均检测到与“全身性疾病及给药部位各种反应”相关的信号。依瑞奈尤单抗则表现出独特的安全性特征，在“肌肉骨骼及结缔组织疾病”和“肝胆系统疾病”类别中出现阳性信号。值得关注的是，所有8种药物中报告频率最高的PT为头部不适、头痛及偏头痛，这与药物的药理学靶点作用机制相符^[28]。

特别需要注意的是，瑞美吉泮与乌布吉泮在SOC“妊娠期、产褥期及围产期状况”下均检测到阳性信号；在PT水平上，瑞玛奈珠单抗与依瑞奈尤单抗也显示出该类别相关的显著关联。具体而言，瑞美吉泮的相关PT包括产后生长受限

（IC₀₂₅=4.01）与子痫前期（IC₀₂₅=2.35）；乌布吉泮与习惯性流产相关（IC₀₂₅=3.79）；瑞玛奈珠单抗检测到自发性流产信号（IC₀₂₅=1.04）；依瑞奈尤单抗则显示出异位妊娠相关信号（IC₀₂₅=0.66）。但由于偏头痛（尤其是伴有先兆的偏头痛）本身是妊娠期高血压、流产等不良妊娠结局的独立危险因素^[29-30]，本研究未对该基础疾病因素进行分层分析，上述信号可能受疾病本身混杂影响。

2.4 基于SMQs的分析

为从更广泛的病理生理学角度评估AE，研究采用SMQs进行了深入分析。结果显示，扎维吉泮在4个SMQs类别中呈现显著信号（图3）：味觉与嗅觉障碍（IC₀₂₅=0.59，ROR₀₂₅=56.18）、口咽部疾病（IC₀₂₅=2.58，ROR₀₂₅=6.15）、胃

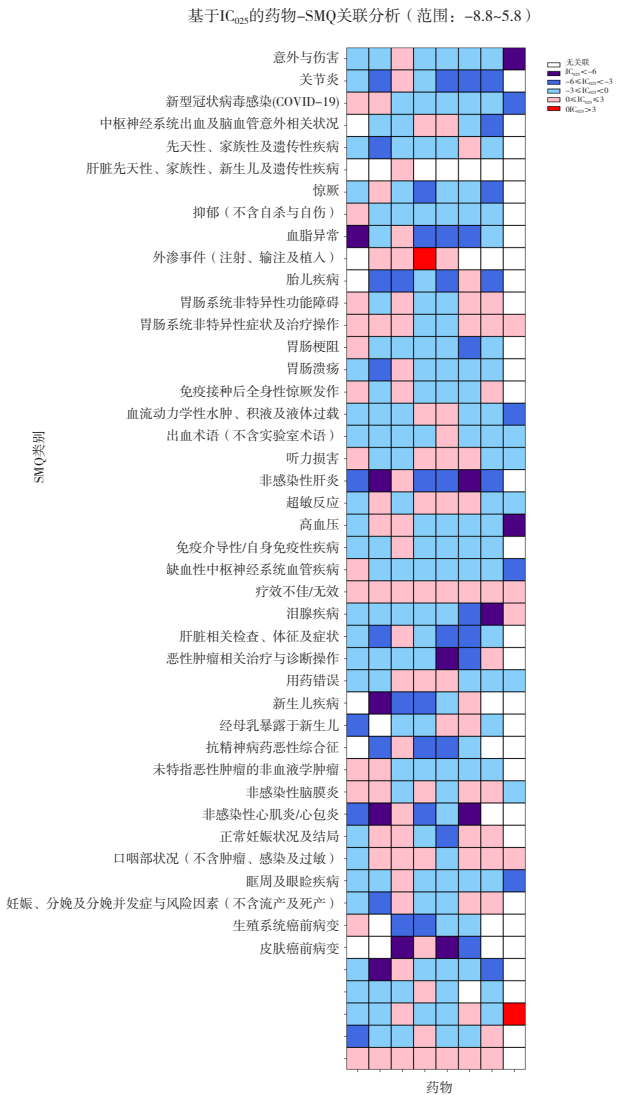


图3 CGRP靶向药物在SMQs层面的关联热图

Figure 3. Heatmap showing the association between CGRP-targeted drugs and different SMQs

肠道非特异性症状及治疗操作 (IC₀₂₅=1.28, ROR₀₂₅=2.47), 以及泪腺功能障碍 (IC₀₂₅=0.70, ROR₀₂₅=1.90)。需要特别指出的是, 泪腺功能障碍信号为扎维吉泮所特有, 在其他所有 CGRP 靶向药物中均未观察到类似关联, 这一发现凸显了其鼻内给药途径可能引发的独特安全性问题。除上述 4 个 SMQs 外, 扎维吉泮在其他系统器官类别中均未检测到阳性信号。

2.5 发生时间分析

如图 4 所示, AE 发生时间定义为 CGRP 靶向药物给药至 AE 发生的时间间隔。用于急性治疗的扎维吉泮与乌布吉泮, 其中位发生时间为 0.5 d, 表明 AE 主要集中在给药当天, 且以局部感觉事件 (如味觉障碍、咽喉刺激、鼻腔不适、鼻出血、咳嗽、眼部刺激等) 和常见全身性症状 (如恶心、头痛、头晕、不适等) 为主。未发现过敏性休克、严重心血管事件 (如心肌

梗死、卒中) 或危及生命的全身性反应。与之形成对比的是, 用于预防性治疗的阿托吉泮其中位发生时间为 49.1 d (IQR: 1.5~117.4 d), 提示可能存在药物累积效应或缓慢发展的生理功能紊乱。

2.6 基于布拉德福德·希尔准则的因果关系评估

为明确扎维吉泮与已识别感觉 AE 之间因果关联的证据强度, 本研究采用布拉德福德·希尔准则进行系统性评估^[24-25]。如表 4 所示, 评估结果支持二者存在合理的因果关系, 核心证据如下: ①关联强度显著 (如味觉障碍的 ROR₀₂₅=82.13); ②多种统计方法检测结果具有一致性; ③ AE 对给药途径相关的 SOC 具有特异性; ④时序关系明确, AE 主要发生于给药当日; ⑤生物学合理性充分, 这一关联与药物的鼻内递送方式及 CGRP 在感觉通路中的生理作用机制相符。

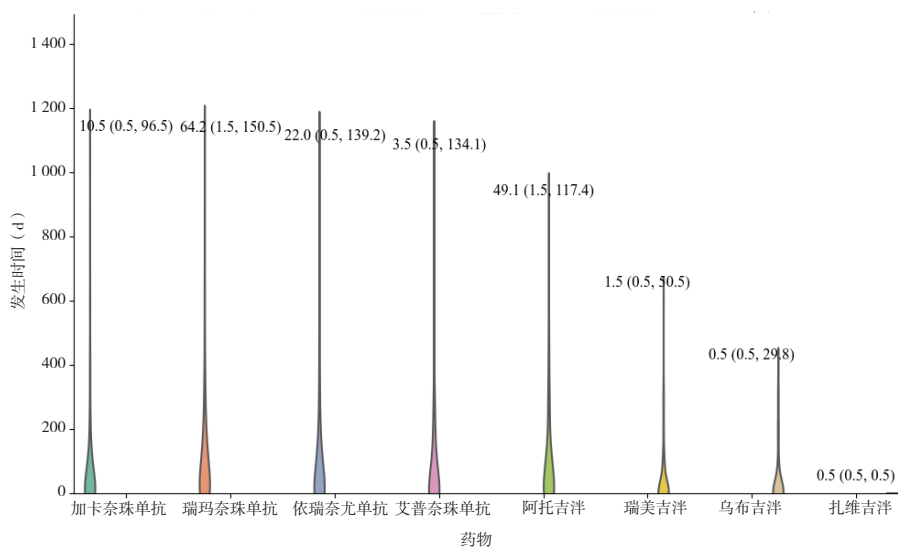


图4 不同药物的AE发生时间
Figure 4. Occurrence time of AE for different drugs

表4 扎维吉泮与感觉AE的因果关系评估结果

Table 4. Assessment results of causal association between zavegepant and sensory AE

布拉德福德·希尔准则	在扎维吉泮感觉AE中的应用	本研究证据
关联强度 一致性	强关联降低了混杂因素是唯一解释的可能性 在不同分析中重复观察到该关联	异常高的比例失衡分数 (如味觉障碍: ROR ₀₂₅ =82.13, IC ₀₂₅ =6.34) 味觉障碍、鼻腔不适等信号在使用ROR和BCPNN算法时均保持显著 一致性
特异性	关联局限于特定人群或暴露类型	AE高度集中于与鼻内给药途径相关的SOC (神经系统、感觉系统和 呼吸系统疾病); “泪腺障碍”的PT阳性信号为扎维吉泮所特有
时序性	暴露明确先于事件发生	发生时间分析证实AE主要集中于给药当日
生物学梯度	关联遵循逻辑生物学模式, 暴露程度越高或 特定易感性导致效应越强	梯度通过信号的途径特异性得到证明: 扎维吉泮在给药部位浓度 最高, 导致最强信号发生在鼻部、口咽部等; 在解剖/功能相关结构 (眼、耳)中观察到效应梯度递减 (与局部扩散或神经激活一 致 ^[31-36]), 且该模式与CGRP在感官通路中的既定作用相符 ^[28, 31]

续表4

布拉德福德·希尔准则	在扎维吉洋感觉AE中的应用	本研究证据
合理性	关联与当前生物学知识一致	存在生物学合理机制：扎维吉洋通过直接刺激三叉神经及阻断鼻、眼、听觉组织中的CGRP受体引起相关部位发生不良反应 ^[33-36] ，且CGRP输注可诱发偏头痛患者畏光 ^[31-32] ；鼻内给药为药物潜在接触和影响这些感觉结构提供了直接途径
连贯性	关联不与疾病的一般认知相冲突	研究发现与CGRP的已知药理学及鼻内给药的局部效应相符并拓展了现有认知
类比性	类似暴露可观察到相似效应	效应与其他影响三叉神经通路的鼻内给药药物类似
实验证据	关于再激活和干燥事件的数据有限，降低了该标准在本研究中的适用性	不适用

3 讨论

本研究为首个针对鼻内 CGRP 拮抗剂扎维吉洋的全面真实世界药物警戒研究，同时开展了各类 CGRP 靶向药物的比较安全性分析。主要获得 3 项关键发现：其一，扎维吉洋的 AE 特征以与鼻内给药途径直接相关的快速发作性感觉事件为主；其二，新发现的信号提示该药物可能引发眼部及听觉不适；其三，多款 CGRP 靶向药物均检测到不良妊娠结局相关信号，提示此类药物可能存在共通的安全性风险。将布拉德福德·希尔准则应用于感觉 AE 的因果分析，为明确药物与 AE 的关联提供了结构化的证据支撑框架。

扎维吉洋的味觉障碍与鼻腔不适强信号，与其已知药理学特性及处方信息一致，这一现象很可能归因于药物对鼻黏膜和口咽部三叉神经末梢的直接刺激。更为关键的是，本研究发现了此前未被报告的眼部（如畏光）及听觉（听觉过敏）不适信号。从机制角度分析，畏光可能与 CGRP 在视网膜和视觉通路中的调节作用密切相关。研究表明，CGRP 在视网膜神经元中广泛表达，参与光感受器信号转导和视觉信息处理^[31-32]。扎维吉洋鼻腔给药后可能通过鼻泪管反射或全身循环影响眼部 CGRP 信号通路，导致光敏感度异常增高。听觉过敏的发生机制可能涉及 CGRP 在中耳和听觉通路中的神经调节作用。CGRP 在内耳毛细胞和听觉神经末梢均有分布，参与听觉信号的调制和增益控制^[33-36]。鼻腔与中耳通过咽鼓管相通，药物可能经此途径直接影响听觉系统的 CGRP 平衡，导致声音耐受性下降。基于这些新发现，建议临床使用扎维吉洋时详细询问患者的畏光和畏声病史，同时在治疗期间定期评估视觉和听觉症状变化。但需注意，畏光和听觉过敏的阳性信号均基于 3 例报告，样本量极小，假阳性

风险较高，仅作为临床监测的重点提示，其真实的药物相关性需更大样本的真实世界研究进一步验证。这些监测措施有助于早期识别和管理潜在的感觉系统不良反应。

比较分析结果显示，各类 CGRP 靶向药物的安全性特征具有独特性，且与自身药理学差异相符，这一发现与既往真实世界研究结论一致^[15, 19, 37-39]。小分子药物由于口服给药后全身暴露较高，更容易穿越血脑屏障影响中枢神经系统，这解释了其在“神经系统疾病”和“精神类疾病”SOC 中信号较强的现象。相比之下，单克隆抗体因其大分子特性不易透过血脑屏障，其中枢相关不良反应信号相应较低。“胃肠道系统疾病”方面的差异则可能与口服药物的首过效应及对胃肠道受体的直接作用有关，提示临床使用小分子 CGRP 拮抗剂时应重点关注恶心、便秘等胃肠道不良反应。扎维吉洋在呼吸系统 SOC 中的独特信号可能反映了其鼻腔给药途径引起的局部黏膜反应，建议在使用过程中密切监测鼻部不适症状。

总体而言，单克隆抗体相较于小分子药物表现出更长的半衰期，导致 AE 发生时间相对延迟。对于经鼻内给药且吸收迅速的扎维吉洋及乌布吉洋，AE 主要集中发生于给药当日。这一现象归因于其作为偏头痛急性治疗药物的特性：患者仅在症状发作期用药，且单次剂量常可达到缓解效果。因此，AE 自然集中于给药当日，而非长期累积效应所致。与之形成对比的是，阿托吉洋的 AE 发生时间中位数约为 49 d，这可能与长期使用产生的累积效应或缓慢发展的生理功能失调有关，而非急性毒性作用。临床上建议在治疗 1~2 个月后密切监测患者耐受性——特别是胃肠道及肝功能指标。

与瑞美吉洋、乌布吉洋、瑞玛奈单抗及依瑞奈尤单抗相关的不良妊娠结局信号也属于本研

究的重大发现。CGRP 在胎盘血管发育^[40]及子宫胎盘血流调节^[41]中具有关键生理作用。临床前模型证实, CGRP 拮抗作用可导致胎儿生长受限^[42]。目前临床证据仍有限, 虽有个案报告显示妊娠期暴露于依瑞奈尤单抗未发现特定先天性畸形信号^[43], 此发现与后续世界卫生组织药物警戒数据分析结果一致^[44]。重要的是, 本研究首次在瑞美吉泮、乌布吉泮、瑞玛奈珠单抗和依瑞奈尤单抗中识别到异常妊娠结局的潜在风险, 提示对育龄期女性需审慎评估用药利弊。但需明确的是, 偏头痛本身(尤其是先兆性偏头痛)是妊娠期高血压病、自发性流产等不良妊娠结局的独立危险因素^[29-30], 本研究无法排除疾病本身对妊娠相关信号的混杂作用。因此, 上述阳性信号仅提示药物与不良妊娠结局存在统计学关联, 不能直接推断因果关系, 临床需结合患者偏头痛病情综合评估用药获益与风险。

本研究存在自发性报告系统固有的局限性, 如可能存在报告偏倚(如由于错报、漏报及选择性报告的存在, 严重或新型事件更易被过度报告, 可能增加扎维吉泮严重 AE 的比例); 由于缺乏用药人群总体暴露信息, 无法获得明确分母计算不良反应发生率, 以及适应证、合并症及联合用药等造成的混杂效应难以完全排除, 均可能影响结果的解释。其次, 扎维吉泮自 2023 年上市以来, 其报告数量($n=489$)远少于其他药物, 且随访时间短, 一方面可能限制了对其罕见 AE 和迟发性反应(如心血管事件)的探测能力, 导致风险低估; 另一方面, 受韦伯效应影响, 新药上市初期因临床关注度较高, 其不良反应(尤其是轻微的局部反应如味觉障碍、鼻腔不适)的报告率易出现峰值现象, 可能导致此类信号在本研究中被放大, 无法反映长期临床应用中的真实报告水平。结局数据和年龄信息的高缺失率也削弱了关于严重结局和年龄相关风险分析的效力。最后, 尽管布拉德福德·希尔框架为因果关系提供了支持性证据, 但本观察性分析的结果仍需通过前瞻性研究或大型队列研究进一步验证。

本研究证实, 扎维吉泮在真实世界中的安全性特征主要表现为快速发作的感觉 AE(以味觉障碍和鼻腔不适为主), 此特征与其鼻内给药方式相符。新发现的眼部及听觉 AE 信号需引起临床重视, 并需深入探究其潜在机制。布拉德福

德·希尔准则的应用强化了扎维吉泮与这些感觉事件间存在因果关系的证据。此外, 多种 CGRP 靶向药物所提示的不良妊娠结局潜在风险, 突显了对育龄期女性加强用药监管的必要性。未来研究宜着眼于大样本纵向随访, 阐明眼部及听觉症状的病理生理机制, 并结合药物基因组学方法制定优化的个体化治疗策略。

参考文献

- 1 Steinmetz JD, Seecher KM, Schiess N, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344–381. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3).
- 2 Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. *Lancet*, 2021, 397(10283): 1485–1495. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
- 3 Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2129–2143. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61680-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61680-8).
- 4 Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 2. DOI: [10.1038/s41572-021-00328-4](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4).
- 5 Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and therapy of associated features of migraine[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2767. DOI: [10.3390/cells11172767](https://doi.org/10.3390/cells11172767).
- 6 Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine, summary version[J]. *Cephalalgia*, 2025, 45(4): 3331024251321500. DOI: [10.1177/03331024251321500](https://doi.org/10.1177/03331024251321500).
- 7 Puledda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(8): 3331024241252666. DOI: [10.1177/03331024241252666](https://doi.org/10.1177/03331024241252666).
- 8 Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention—2022 update[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 67. DOI: [10.1186/s10194-022-01431-x](https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x).
- 9 Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(23): 2348–2356. DOI: [10.1001/jama.2021.7665](https://doi.org/10.1001/jama.2021.7665).
- 10 Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(7): 597–607. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00185-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5).
- 11 Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, et al. Ubrogapant for the

- treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA[J]. *Lancet*, 2023, 402(10419): 2307–2316. DOI: [10.1016/s0140-6736\(23\)01683-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01683-5).
- 12 Hou M, Luo X, He S, et al. Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 116. DOI: [10.1186/s10194-024-01822-2](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01822-2).
- 13 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10268): 51–60. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)32544-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32544-7).
- 14 Lipton RB, Croop R, Stock DA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(3): 209–217. DOI: [10.1016/s1474-4422\(22\)00517-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00517-8).
- 15 Ruiz M, Cocores A, Tosti A, et al. Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: cases series, evaluation of FAERS, and literature review[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(2): 3331024221143538. DOI: [10.1177/03331024221143538](https://doi.org/10.1177/03331024221143538).
- 16 Lee N, Ok JH, Rhee SJ, et al. Disproportionality analysis of Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 5675. DOI: [10.1038/s41598-025-87421-w](https://doi.org/10.1038/s41598-025-87421-w).
- 17 Woods RH. Alopecia signals associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors in the treatment or prophylaxis of migraine: a pharmacovigilance study[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(10): 758–767. DOI: [10.1002/phar.2725](https://doi.org/10.1002/phar.2725).
- 18 Singh R, Kumar A, Lather V, et al. Identification of novel signal of Raynaud's phenomenon with Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) antagonists using data mining algorithms and network pharmacological approaches[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(2): 231–238. DOI: [10.1080/14740338.2023.2248877](https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2248877).
- 19 Liang Q, Liao X, Wu H, et al. Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment based on the VigiAccess and U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System databases[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1431562. DOI: [10.3389/fphar.2024.1431562](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1431562).
- 20 Gu T, Jiang A, Zhou C, et al. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors and bevacizumab: a pharmacovigilance analysis[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(3): 480–495. DOI: [10.1002/ijc.34332](https://doi.org/10.1002/ijc.34332).
- 21 Zink RC, Huang Q, Zhang LY, et al. Statistical and graphical approaches for disproportionality analysis of spontaneously-reported adverse events in pharmacovigilance[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 314–320. DOI: [10.1016/s1875-5364\(13\)60035-7](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60035-7).
- 22 Jiang Y, Zhou L, Shen Y, et al. Safety assessment of brexpiprazole: real-world adverse event analysis from the FAERS database[J]. *J Affect Disord*, 2024, 346: 223–229. DOI: [10.1016/j.jad.2023.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.025).
- 23 Qi Y, Li J, Lin S, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System events for capmatinib[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11388. DOI: [10.1038/s41598-024-62356-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-62356-w).
- 24 Xia S, Gong H, Zhao Y, et al. Tumor lysis syndrome associated with monoclonal antibodies in patients with multiple myeloma: a pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(1): 211–219. DOI: [10.1002/cpt.2920](https://doi.org/10.1002/cpt.2920).
- 25 Schoultz M, Beattie M, Gorely T, et al. Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 169. DOI: [10.1186/s13643-020-01426-2](https://doi.org/10.1186/s13643-020-01426-2).
- 26 Ando G, Taguchi K, Enoki Y, et al. Evaluation of the expression time of ganciclovir-induced adverse events using JADER and FAERS[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(11): 1799–1804. DOI: [10.1248/bpb.b19-00156](https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00156).
- 27 Boucherie DM, Dammers R, Vincent A, et al. Comparison of gepant effects at therapeutic plasma concentrations: connecting pharmacodynamics and pharmacokinetics[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 141. DOI: [10.1186/s10194-024-01846-8](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01846-8).
- 28 Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(1): 54–61. DOI: [10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x).
- 29 Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(3): 286–292. DOI: [10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x).
- 30 Adeney KL, Williams MA. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review[J]. *Headache*, 2006, 46(5): 794–803. DOI: [10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00432.x).
- 31 Guo S, Vollesen ALH, Olesen J, et al. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine[J]. *Pain*, 2016, 157(12): 2773–2781. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000000702](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000702).
- 32 Diel RJ, Mehra D, Kardon R, et al. Photophobia: shared pathophysiology underlying dry eye disease, migraine and traumatic brain injury leading to central neuroplasticity of the trigeminothalamic pathway[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(6): 751–760. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2020-316417](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316417).
- 33 Okano M, Hirahara K, Kiuchi M, et al. Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch[J]. *Immunity*, 2022, 55(12): 2352–2368.e7. DOI: [10.1016/j.immuni.2022.09.016](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.09.016).
- 34 Blixt FW, Radziwon-Balicka A, Edvinsson L, et al. Distribution of CGRP and its receptor components CLR and RAMP1 in the rat retina[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 161: 124–131. DOI: [10.1016/j.exer.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.06.002).
- 35 Grant AD, Gerard NP, Brain SD. Evidence of a role for NK1 and CGRP receptors in mediating neurogenic vasodilatation in the mouse ear[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(2): 356–362. DOI: [10.1038/sj.bjp.0704485](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704485).
- 36 Brooks KA, Tawk K, Djalilian HR, et al. Migraine management for the otolaryngologist[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, 8(4): 1080–1093. DOI: [10.1002/lio2.1109](https://doi.org/10.1002/lio2.1109).

- 37 Wang Q, Liu J, Sun H, et al. Adverse event profile of CGRP monoclonal antibodies: findings from the FDA adverse event reporting database[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(1): 107–117. DOI: [10.1080/14740338.2023.2250720](https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2250720).
- 38 Wen H, Ding Y, Chen F. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System events for atogepant[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(6): 745–752. DOI: [10.1080/14740338.2024.2377347](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2377347).
- 39 Sun W, Li Y, Xia B, et al. Adverse event reporting of four anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1257282. DOI: [10.3389/fphar.2023.1257282](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257282).
- 40 Chauhan M, Betancourt A, Balakrishnan M, et al. Calcitonin gene related peptide, adrenomedullin, and adrenomedullin 2 function in uterine artery during human pregnancy[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(1): bqab204. DOI: [10.1210/endo/bqab204](https://doi.org/10.1210/endo/bqab204).
- 41 Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS, et al. Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(6): 263–269. DOI: [10.1016/s1043-2760\(02\)00563-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00563-5).
- 42 Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, et al. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene-related peptide (CGRP)(8–37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth[J]. *Biol Reprod*, 2002, 67(2): 624–629. DOI: [10.1095/biolreprod67.2.624](https://doi.org/10.1095/biolreprod67.2.624).
- 43 Vig SJ, Garza J, Tao Y. The use of erenumab for migraine prophylaxis during pregnancy: a case report and narrative review[J]. *Headache*, 2022, 62(10): 1256–1263. DOI: [10.1111/head.14305](https://doi.org/10.1111/head.14305).
- 44 Noseda R, Bedussi F, Gobbi C, et al. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: analysis of the WHO pharmacovigilance database[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(7): 789–798. DOI: [10.1177/0333102420983292](https://doi.org/10.1177/0333102420983292).

收稿日期: 2025 年 11 月 25 日 修回日期: 2026 年 02 月 26 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳