

基于美国 FAERS 数据库的福莫特罗相关药品不良事件信号挖掘与分析[△]

吴泽兵^{1*}, 李 晓², 朱青霞^{1#}(1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科, 上海 200011; 2. 邯郸市妇幼保健院药剂科, 河北 邯郸 056000)

中图分类号 R969.3;R974+.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)07-0882-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.024



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,挖掘福莫特罗的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供依据。方法:检索 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度的福莫特罗相关 ADE 数据,依据比例失衡法挖掘信号,并进行相关性分析。结果:共获得 ADE 报告 17 947 720 份,发生 ADE 53 352 754 例次,其中以福莫特罗为首要怀疑药物的 ADE 报告涉及患者 1 987 例,发生 ADE 6 878 例次,65~<75 岁患者占比较高;共检出阳性信号 96 个,累及 17 个系统器官分类,主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病,阳性信号频数较高的首选术语为呼吸困难、哮喘、咳嗽等。福莫特罗相关 ADE 中,胃肠道系统疾病与心脏器官疾病的相关系数 r 为 0.826 7, $P < 0.000 1$;全身性疾病及给药部位各种反应与胃肠道系统疾病的相关系数 r 为 0.907 0, $P < 0.000 1$ 。结论:福莫特罗涉及呼吸系统、胸及纵隔疾病的 ADE 最多;其 ADE 累及系统器官分类中,胃肠道系统疾病与心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应具有强相关性,提示临床用药时应关注上述 ADE 之间的关联性,及时干预或提前预防,保证患者用药安全。

关键词 福莫特罗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘; 比例失衡法

Mining and Analysis of Formoterol-Related Adverse Drug Events Signals Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database[△]

WU Zebing¹, LI Xiao², ZHU Qingxia¹(1. Dept. of Pharmacy, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Handan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Handan 056000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on the database of the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to mine the adverse drug events (ADE) signals related to formoterol, so as to provide reference for clinical safety medication. **METHODS:** Data of formoterol-related ADE in the FAERS database from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2024 were retrieved, disproportionality analysis method was used to mine the signals and perform correlation analysis. **RESULTS:** A total of 17 947 720 ADE reports were obtained, with 53 352 754 cases of ADE occurred, among which the number of patients in the target drug population with formoterol as the primary suspected drug was 1 987, with 6 878 cases of ADE occurred, the proportion of patients aged from 65 to <75 years was relatively high. A total of 96 positive signals were detected, involving 17 system and organ classifications, which mainly focused on respiratory systems, thoracic and mediastinal diseases, the preferred terms with higher frequency of positive signals were dyspnea, asthma, coughing, etc. Among the formoterol-related ADE, the correlation coefficient r between gastrointestinal system diseases and heart organ diseases was 0.826 7, $P < 0.000 1$; the correlation coefficient r between systemic diseases as well as various reactions at administration sites and gastrointestinal system diseases was 0.907 0, $P < 0.000 1$. **CONCLUSIONS:** Most ADE cases involved by formoterol are respiratory systems, thoracic and mediastinal diseases, among the system and organ classifications involved in the ADE, gastrointestinal system diseases and heart organ diseases, gastrointestinal system diseases and systemic diseases as well as various reactions at administration sites have strong correlations, which suggests that the correlations between these ADE should be paid attention during clinical medication, and timely intervention or early prevention should be carried out to ensure medication safety.

KEYWORDS Formoterol; FAERS database; Adverse drug event; Signal mining; Disproportionality analysis method

[△] 基金项目:上海市青年科技英才扬帆计划资助(No. 23YF1422600)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail:wzbcmmx@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:qxzhu2015@163.com

福莫特罗是一种长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 -agonists, LABA), 可有效舒张支气管平滑肌, 缓解支气管痉挛, 并抑制肥大细胞炎症介质释放, 在临床上被用于哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性支气管炎等疾病的治疗, 是国内外相关指南推荐的 COPD 维持治疗一线用药^[1-2]。该药最早由日本公司开发, 起初只有片剂, 随后美国 Mylan 公司研发的吸入溶液和英国 AstraZeneca 公司研制的干粉吸入剂相继获批上市, 目前国内已有相应吸入剂型仿制药上市, 且仍有不少相似仿制药正在报批中。与传统片剂相比, 吸入剂型具有药量小、起效快 (2~5 min)、药效持续时间长 (12 h) 等优点。2019 年, 国家卫生健康委员会将富马酸福莫特罗吸入溶液列入《第一批鼓励仿制药品目录》, 2023 年该药入选国家医保目录。近年来, 随着呼吸系统疾病高发, 福莫特罗吸入制剂在全国医疗机构中的临床用量稳步增长, 但其药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 挖掘研究尚未见报道。美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是药品和生物制品上市后监测数据库, 收集自发报告的 ADE 和用药错误信息, 被广泛用于 ADE 信号挖掘研究^[3-4]。本研究基于 FAERS 数据库的相关数据, 对福莫特罗的 ADE 信号进行全面分析和深入挖掘, 以期为临床安全用药提供参考, 本研究对于国内相关仿制药上市后的 ADE 监测也有一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究所用数据来源于 FAERS 数据库, 其 ADE 数据来自患者或卫生健康系统人员自发呈报。本研究收集 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度共 82 个季度的 ADE 数据。

1.2 数据清理

将数据导入 SAS 9.4 软件, 以目标药物福莫特罗的英文通用名“formoterol”为筛选条件且报告怀疑程度为“首要怀疑” (PS) 进行检索, 检索结果严格按照美国 FDA 推荐的数据清理方法去除重复报告和剔除删失报告。使用监管活动医学词典 (MedDRA 27.0) 对数据包中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 名称重新校对, 并对所选的 ADE 进行分类整理。

1.3 数据挖掘

本研究信号挖掘依据比例失衡法, 采用报告比值比法 (ROR, 阈值为报告数 ≥ 3 份且 95% CI 下限 > 1)、比例报告比值比法 (PRR, 阈值为报告数 ≥ 3 份且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$)、贝叶斯置信区间递进神经网络法 [BCPNN, 阈值为信息成分 $-2 \times$ 标准差 (IC-2SD) > 0] 和多项伽马-泊松缩量评估法 (MGPS, 阈值为 EBGM 95% CI 下限 > 2), 对 ADE 信号进行筛选^[5-7]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0、Microsoft Excel 2016 软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 法对数据进行正态性检验, $P \geq 0.05$ 则服从正态分布, $P < 0.05$ 则使用取对数法处理数据使其服从正态分布。使用皮尔逊相关性分析, 若 $0.8 \leq |r| < 1, P \neq 0$, 则具有统计学意义, 表示两变量存在强相关性^[8-9]。

2 结果

2.1 数据清理结果

本研究纳入了 82 个季度的 ADE 数据, 数据清洗分析得到

ADE 报告 17 947 720 份 (17 947 720 例患者), 发生 ADE 53 352 754 例次, 其中首要怀疑药物为福莫特罗的 ADE 报告涉及患者 1 987 例 (1 987 份报告), 发生 ADE 6 878 例次, 见图 1。

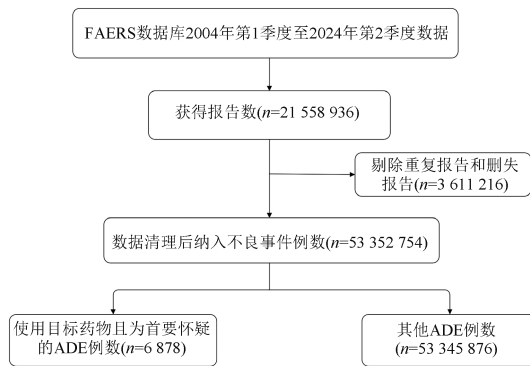


图 1 数据筛选流程

2.2 福莫特罗相关 ADE 报告的基本情况

2011 年的福莫特罗相关 ADE 报告数最多, 见图 2。1 987 份福莫特罗相关 ADE 报告中, 上报国家主要为美国、巴西和德国; 报告人主要为患者 (占 55.11%), 其次为医师 (占 15.90%)、药师 (占 8.30%) 和其他健康专业人员等; 女性患者 (1 126 例) 占比为 56.67%, 远高于男性 (750 例, 占 37.75%), 独立性 t 检验结果显示, $P = 0.178$; 患者的中位年龄为 67 岁, 其中 65~<75 岁患者占比最高 (占 15.15%); 严重的 ADE 报告占 78.71%; 转归结局中, 其他严重医疗事件占比最高 (占 53.04%), 其次为导致住院 (占 26.07%); ADE 发生时间信息大部分缺失, 已有数据的显示, ADE 在用药后 0~30 d 内发生率最高, 见表 1。

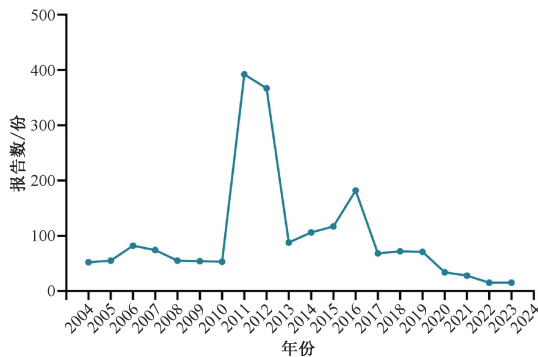


图 2 2004—2023 年福莫特罗相关 ADE 报告数

2.3 ADE 报告信号累及 SOC 分析

2.3.1 信号挖掘: 根据设置的阈值采用 ROR 法和 PRR 法联合检测信号, 共涉及 22 个 SOC, ADE 阳性信号共 161 个, 主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病 (占 26.71%), 全身性疾病及给药部位各种反应 (占 6.21%), 各类损伤、中毒及操作并发症 (占 6.21%), 见表 2。

2.3.2 累及 SOC 分析: 心脏、血管、胃肠道平滑肌和肝脏中有 β_2 受体分布, 因此分析所累及的 SOC 中心脏器官疾病, 胃肠系统疾病, 各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病, 全身性疾病及给药部位各种反应之间的相关性。以每年 SOC 发生例数为变量, 对变量的正态性检验提示不服从正态分布, 因此对变量使

表 1 福莫特罗相关 ADE 报告的基本信息

指标	报告数/份(%)	指标	报告数/份(%)
性别		报告国家(前 5 位)	
女性	1 126 (56.67)	美国	759 (38.20)
男性	750 (37.75)	巴西	538 (27.08)
未知	111 (5.59)	德国	130 (6.54)
年龄/岁		委内瑞拉	113 (5.69)
<18	38 (1.91)	法国	76 (3.82)
18~<45	97 (4.88)	报告类别	
45~<65	281 (14.14)	严重报告	1 564 (78.71)
65~<75	301 (15.15)	非严重报告	423 (21.29)
≥75	296 (14.90)	转归*	
未知	974 (49.02)	其他严重医疗事件	1 054 (53.04)
报告年份		住院	518 (26.07)
2004—2016 年	1 677 (84.40)	死亡	255 (12.83)
2017 年	68 (3.42)	危及生命	82 (4.13)
2018 年	72 (3.62)	残疾	30 (1.51)
2019 年	71 (3.57)	干预措施	5 (0.25)
2020 年	34 (1.71)	先天性畸形	5 (0.25)
2021 年	28 (1.41)	ADE 发生时间(用药后)/d	
2022 年	15 (0.75)	0~30	226 (11.37)
2023 年	15 (0.75)	>30~60	38 (1.91)
2024 年(第 1—2 季度)	7 (0.35)	>60~90	7 (0.35)
报告人		>90~120	13 (0.65)
患者	1 095 (55.11)	>120~150	8 (0.40)
医师	316 (15.90)	>150~180	12 (0.60)
药师	165 (8.30)	>180~360	24 (1.21)
其他健康专业人员	176 (8.86)	>360	63 (3.17)
律师	1 (0.05)	缺失或异常值(<0)	1 596 (80.32)
未知	234 (11.78)		

注：“*”表示转归结局针对的是患者维度，并非具体的 ADE，同一患者在数据库中可能拥有多个转归结局，因此，各转归结局占比之和可能并非 100%。

表 2 福莫特罗相关 ADE 信号累及 SOC

SOC	阳性信号数/个	占比/%	SOC	阳性信号数/个	占比/%
呼吸系统、胸及纵隔疾病	43	26.71	皮肤及皮下组织类疾病	2	1.24
全身性疾病及给药部位各种反应	10	6.21	药品质量问题	4	2.48
各类损伤、中毒及操作并发症	10	6.21	良性、恶性及性质不明的肿瘤	3	1.86
各类神经系统疾病	7	4.35	眼器官疾病	3	1.86
感染及感染类疾病	14	8.70	代谢及营养类疾病	1	0.62
各类检查	15	9.32	各种手术及医疗操作	4	2.48
胃肠系统疾病	9	5.59	肾脏及泌尿系统疾病	1	0.62
心脏器官疾病	17	10.56	免疫系统疾病	1	0.62
精神病类	3	1.86	妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0.62
各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病	4	2.48	内分泌系统疾病	2	1.24
血管与淋巴管类疾病	6	3.73	社会环境	1	0.62

表 3 福莫特罗相关 ADE 报告中阳性信号频数排序居前 20 位的 PT

PT	病例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	IC(IC-2SD)	EBGM(EBGM05)
呼吸困难	383	6.35 (5.73~7.04)	6.05 (1 628.15)	2.60 (2.43)	6.05 (5.45)
哮喘	173	15.73 (13.52~18.29)	15.36 (2 321.04)	3.94 (3.60)	15.33 (13.18)
咳嗽	134	4.45 (3.75~5.28)	4.38 (351.50)	2.13 (1.85)	4.38 (3.69)
感染性肺炎	128	3.43 (2.88~4.08)	3.38 (215.98)	1.76 (1.47)	3.38 (2.84)
COPD	82	13.93 (11.20~17.32)	13.78 (970.62)	3.78 (3.26)	13.75 (11.06)
震颤	67	3.55 (2.79~4.51)	3.52 (121.26)	1.82 (1.41)	3.52 (2.77)
器械功能故障	66	9.80 (7.69~12.49)	9.72 (515.88)	3.28 (2.75)	9.70 (7.61)
心动过速	51	5.15 (3.91~6.78)	5.12 (169.04)	2.35 (1.84)	5.11 (3.88)
给药途径不当	51	8.21 (6.23~10.82)	8.16 (320.26)	3.03 (2.44)	8.15 (6.19)
哮喘	51	8.45 (6.42~11.13)	8.40 (332.25)	3.07 (2.47)	8.39 (6.37)
流行性感胃	47	4.00 (3.01~5.33)	3.98 (105.14)	1.99 (1.49)	3.98 (2.99)
支气管炎	44	5.13 (3.81~6.90)	5.10 (145.20)	2.35 (1.79)	5.10 (3.79)
肺部疾病	39	7.39 (5.39~10.12)	7.35 (213.90)	2.88 (2.21)	7.34 (5.36)
肺气肿*	39	33.49 (24.43~45.91)	33.31 (1 217.23)	5.05 (3.74)	33.17 (24.20)
哮喘危象	39	82.64 (60.22~113.39)	82.17 (3 094.71)	6.35 (4.30)	81.32 (59.27)
心率升高	38	3.43 (2.49~4.72)	3.42 (65.03)	1.77 (1.22)	3.42 (2.48)
胸部不适	34	3.05 (2.18~4.27)	3.04 (46.56)	1.60 (1.03)	3.04 (2.17)
咽喉刺激	34	6.97 (4.98~9.77)	6.94 (172.88)	2.79 (2.08)	6.94 (4.95)
呼吸衰竭*	34	4.12 (2.94~5.77)	4.10 (79.79)	2.04 (1.42)	4.10 (2.93)
心脏疾病	33	3.07 (2.18~4.32)	3.06 (45.68)	1.61 (1.03)	3.05 (2.17)

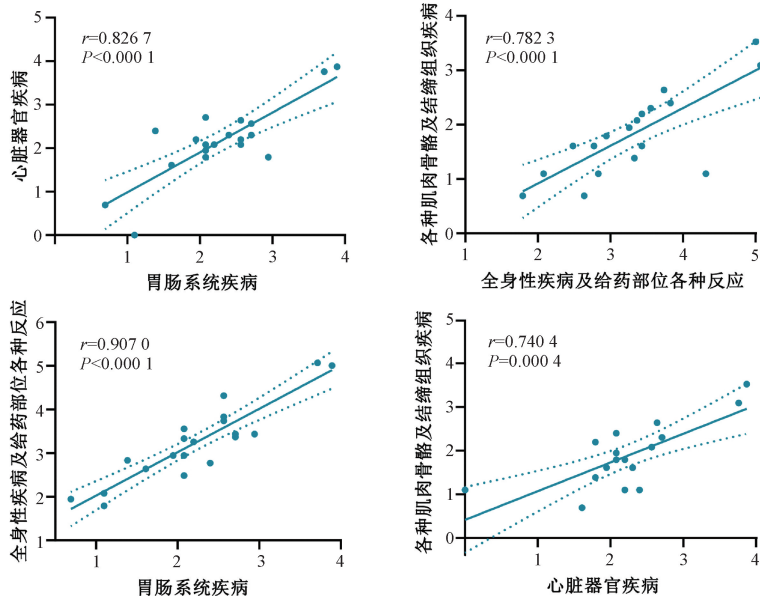
注：“*”表示为药品说明书和相关临床研究未提及的 ADE。

用对数法变换处理后,各变量均 $P \geq 0.05$,服从正态分布,进行皮尔逊相关性分析,结果见图 3。福莫特罗相关 ADE 中,胃肠系统疾病与心脏器官疾病的相关系数 r 为 0.826 7, $P < 0.000 1$;各种肌肉骨骼及结缔组织疾病与全身性疾病及给药部位各种反应的相关系数 r 为 0.782 3, $P < 0.000 1$;全身性疾病及给药部位各种反应与胃肠系统疾病的相关系数 r 为 0.907 0, $P < 0.000 1$;各种肌肉骨骼及结缔组织疾病与心脏器官疾病的相关系数 r 为 0.740 4, $P = 0.000 4$ 。其中,胃肠系统疾病与心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应与胃肠系统疾病的相关系数 r 为 0.8~<1 且 $P \neq 0$,因此其具有强相关性。

分析给药方式、患者年龄与 PT 频数的相关性,结果显示,给药方式为呼吸(吸入)和口服发生的 ADE 例数高于其他给药方式,其中呼吸(吸入)最为明显;患者年龄方面,65~<75 岁患者的福莫特罗的 ADE 例数高于其他年龄段,见图 4。

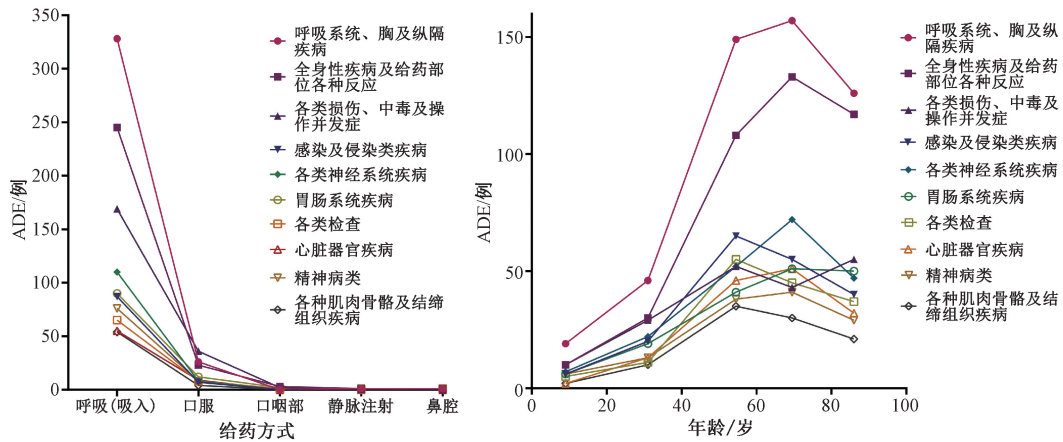
2.4 ADE 报告信号分析

对福莫特罗相关 ADE 报告使用 ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 4 种方法联合进行信号检测,根据设置的阈值共检出阳性信号 96 个,累及 17 个 SOC。福莫特罗相关 ADE 报告中,阳性频数较高的 PT 为呼吸困难、哮喘、咳嗽、感染性肺炎、COPD;信号强度较高的 PT 为异物吸入、肺活量降低、哮喘危象、主动脉瓣钙化、肺气肿;其中肺气肿、呼吸衰竭是福莫特罗药品说明书和相关临床研究未提及的 ADE^[10-12],见表 3。



A. 心脏器官疾病与胃肠系统疾病; B. 各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病与全身性疾病及给药部位各种反应; C. 全身性疾病及给药部位各种反应与胃肠系统疾病; D. 各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病与心脏器官疾病。

图3 SOC间相关性分析



A. 给药方式; B. 患者年龄。

图4 给药方式、患者年龄与PT频数的相关性分析

3 讨论

3.1 ADE发生情况

在时间分布方面,2011—2012年和2016年的福莫特罗相关ADE报告数量远高于其他年份,可能与下列因素有关。2006年一项大型临床随机对照试验结果提示,美沙特罗相较于其他抗哮喘药ADE和死亡风险增高,LABA(包括福莫特罗)被认定为导致哮喘相关死亡风险增加,但2010年10月欧洲药品管理局取消对福莫特罗进一步的管理措施,仅需对患者进行监测。2016年一项大型临床安全性试验提示,福莫特罗联合吸入糖皮质激素治疗哮喘不会导致更严重的哮喘相关不良反应^[13]。因此,可能导致福莫特罗在2011年、2012年和2016年临床使用量激增,福莫特罗的ADE上报数量也急剧增长。在患者性别方面,虽然发生ADE的女性患者占比远高于男性患者,但两者之间的差异无统计学意义($P>0.05$),即福莫特罗相关ADE的发生与性别无关。使用4种方法联合检测阳性信

号,频数排序居前20位的PT中,肺气肿、呼吸衰竭为新的ADE。肺气肿的病理表现为支气管远端气腔增大且组织弹性下降,不同亚型的COPD患者使用福莫特罗可能存在疗效差异,对小气道气流交换受阻的第1秒用力呼气容积(FEV_1)改善较弱,因此,使用福莫特罗后诊断为肺气肿的COPD患者,应更换其他类型药物^[14]。对于LABA的死亡相关的ADE(呼吸衰竭、心搏骤停等)一直存在争议,有研究表明,短期或联合吸入糖皮质激素的死亡风险不存显著性差异^[15]。

3.2 ADE累及SOC

本研究通过FAERS数据库挖掘福莫特罗相关ADE信号并进行分析,其ADE信号主要涉及呼吸系统、胸及纵隔疾病,使用4种方法联合挖掘阳性信号及强度,可为临床评估药品使用的获益和风险提供参考^[16]。在给药方式方面,呼吸(吸入)的各SOC下ADE例数均远高于其他给药方式,原因可能是呼吸(吸入)为福莫特罗主要的给药方式,在这种给药方式下福

莫特罗直接接触呼吸道黏膜,出现局部药物浓度差异过高,导致超敏反应风险增加,也可能是患者久用产生耐受性^[17]。在患者年龄方面,随着年龄的增长,各SOC下的ADE例数均同步增长,于65~<75岁年龄段达到增长高点,这可能是由于随着年龄增长COPD患者常合并心血管疾病,若患者同时服用 β 受体阻滞剂(美托洛尔等),会通过阻断 β 受体拮抗福莫特罗的支气管扩张作用,从而增加呼吸系统ADE风险^[18]。各SOC之间的相关性分析发现,胃肠系统疾病与心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应与胃肠系统疾病之间具有强相关性,提示患者使用福莫特罗若出现胃肠系统的ADE,则很可能伴随心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应的ADE,该结果具有一定的临床意义。心脏疾病患者在使用福莫特罗时,若有胃肠系统ADE发生,应密切关注患者心脏疾病相关指标,谨防药物相关心脏毒性加重原发疾病^[19-20]。

3.3 本研究的局限性

本研究也有一定的局限性:FAERS数据库为自发呈报,数据质量参差不齐,可能存在重复报告、漏报、错报、临床信息缺失和数据偏倚等问题,对结果均可能造成影响;另外,数据库中福莫特罗的ADE数据以美国为主,国内人群数据相对较少^[21]。但该数据库中包含日本人群等其他亚洲人群以及部分国外华人数据,能为我国人群安全使用福莫特罗提供一定的参考依据。

综上所述,本研究通过对FAERS数据库中已上报的福莫特罗相关ADE数据信号进行挖掘与分析,总结分析了临床使用福莫特罗中发生的各SOC的ADE信号。除医师、药师上报的ADE外,该数据库中还包含患者自发上报的ADE数据,可有效弥补临床用药观察时间短和人群有限等缺点。本研究结果提示,对于呼吸困难、哮喘、咳嗽、感染性肺炎、COPD等发生率高且信号强的ADE,临床用药时应予以重点关注。此外,对于药品说明书中未提及的肺气肿、呼吸衰竭、排痰性咳嗽、呛噎和发声困难等ADE,也应进行监护。本研究还发现,胃肠系统疾病与心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应之间具有强相关性,临床用药过程中若出现胃肠道系统的ADE,需额外关注心绞痛、心动过速、心律失常和头痛失眠等ADE的发生。

(利益冲突声明:本文所有作者均声称不存在利益冲突)

参考文献

- [1] TASHKIN D P. Formoterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 3105-3122.
- [2] RODRIGO G J, NEFFEN H, COLODENCIO F D, et al. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(3): 247-252.
- [3] 季春梅, 周建成. 基于FAERS数据库的替格瑞洛相关不良事件信号检测与分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(5): 632-635, 640.
- [4] YU R J, KRANTZ M S, PHILLIPS E J, et al. Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: a review of anaphylaxis-associated reports in the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *J*

- Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(2): 819-829. e2.
- [5] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [6] TADA K, MARUO K, ISOGAWA N, et al. Borrowing external information to improve Bayesian confidence propagation neural network[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(9): 1311-1319.
- [7] HEO S J, JUNG I. Extended multi-item gamma Poisson shrinker methods based on the zero-inflated Poisson model for postmarket drug safety surveillance[J]. *Stat Med*, 2020, 39(30): 4636-4650.
- [8] ŠVERKO Z, VRANKIĆ M, VLAHINIĆ S, et al. Complex Pearson correlation coefficient for EEG connectivity analysis[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(4): 1477.
- [9] WEI J. The adoption of repeated measurement of variance analysis and Shapiro-Wilk test[J]. *Front Med*, 2022, 16(4): 659-660.
- [10] GROSS N J, NELSON H S, LAPIDUS R J, et al. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients[J]. *Respir Med*, 2008, 102(2): 189-197.
- [11] WILTON L V, SHAKIR S A. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(3): 213-223.
- [12] RODRIGO G J, NANNINI L J, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review[J]. *Chest*, 2008, 133(5): 1079-1087.
- [13] PETERS S P, BLEECKER E R, CANONICA G W, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 850-860.
- [14] LEE J H, LEE Y K, KIM E K, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype[J]. *Respir Med*, 2010, 104(4): 542-549.
- [15] WIJESINGHE M, WEATHERALL M, PERRIN K, et al. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(4): 803-811.
- [16] 梁皓楠, 李中华, 王巧云, 等. 基于美国FAERS数据库的替罗非班相关药品不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(8): 1016-1019, 1024.
- [17] LECAILLON J B, KAISER G, PALMISANO M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55(2): 131-138.
- [18] FINKELSTEIN J, CHA E, SCHARF S M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4: 337-349.
- [19] CAZZOLA M, MATERA M G, DONNER C F. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease[J]. *Drugs*, 2005, 65(12): 1595-1610.
- [20] CAMPBELL S C, CRINER G J, LEVINE B E, et al. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2007, 20(5): 571-579.
- [21] 迟立杰, 陈晨鑫, 郑轶, 等. 国外主要自发呈报系统数据库分析及应用[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(12): 1144-1147.

(收稿日期:2024-11-02 修回日期:2025-01-22)