

# 基于美国 FAERS 数据库的托莫西汀相关药品不良事件信号挖掘<sup>△</sup>

郑子恢\*,李文英,金鹏飞\*(北京医院(国家老年医学中心)药学部,老年疾病国家临床医学研究中心,国家卫生健康委老年医学重点实验室,中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

中图分类号 R969.3;R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)04-0501-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.04.025



**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,系统评价托莫西汀上市后的药品不良事件(ADE)分布特征及潜在安全性信号,为临床用药与监管决策提供参考。方法:提取FAERS数据库中2004年第1季度至2025年第3季度以托莫西汀为主要怀疑药物的ADE报告,去重与数据清洗后,采用国际医学用语词典(27.1版)进行ADE编码并按系统器官分类和首选术语(PT)归类,描述其人群特征、年度变化及诱发时间分布;采用报告比值比法、比例报告比值法、贝叶斯置信传播神经网络及多项伽马-泊松分布缩减法4种方法进行信号检测,并与托莫西汀原研药在中国、美国的最新修订版药品说明书进行比对。结果:共纳入托莫西汀相关ADE报告18 091份(共56 893例次ADE),其中男性患者占61.10%(11 053份),<18岁患者占47.94%(8 673份)。ADE主要集中于精神障碍、全身性疾病及给药部位状况、神经系统疾病。报告数排序居前30位的PT中,恶心、疲劳、嗜睡、自杀想法、异常行为、攻击性、失眠、焦虑等的报告数及信号强度均较突出;4种方法交叉验证,获得高置信度阳性信号398个。5 622份报告记录了ADE发生时间,其中60.69%(3 412份)的ADE发生于用药后30 d内,韦布尔分布模型的形状参数为0.44,属于“早发型”风险。愤怒、哭、干呕及精神运动功能亢进4个PT未被现有中国、美国药品说明书明确收录。结论:托莫西汀在真实世界中以精神-神经及胃肠道不良反应为主,自杀想法、行为异常和情绪激越等信号突出且多发生于治疗早期,应在用药初期加强监测与随访。FAERS数据库信号挖掘提示愤怒、哭、干呕及精神运动功能亢进等可能为新增潜在风险,有助于进一步完善托莫西汀的安全性信息并优化注意缺陷多动障碍患者的个体化用药管理。

**关键词** 托莫西汀;注意缺陷多动障碍;药品不良事件;药物警戒;FAERS数据库

## Signal Mining of Atomoxetine-Associated Adverse Drug Events Based on the U. S. FAERS Database<sup>△</sup>

ZHENG Zihui, LI Wenying, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center for Gerontology; National Clinical Research Center for Gerontology; The Key Laboratory of Geriatrics of NHC; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the distribution characteristics of adverse drug events (ADE) after the approval of atomoxetine and the potential safety signals based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide references for clinical medication and regulatory decision-making. **METHODS:** ADE reports with atomoxetine as the main suspected drug from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2025 were extracted from the FAERS database, and the results were analyzed. After deduplication and data cleansing, the International Dictionary of medical terms (version 27.1) was used for ADE coding and classification by system organ classification and preferred term (PT). Descriptive analyses were conducted for demographic characteristics, annual reporting trends, and time-to-onset distribution. Four signal detection methods including reporting odds ratio, proportional reporting ratio, Bayesian confidence propagation neural network, and multi-item gamma-Poisson shrinker were applied, and compared with the latest revised drug labeling of the original atomoxetine product in China and the United States. **RESULTS:** A total of 18 091 reports related to atomoxetine ADE were included (a total of 56 893 ADE cases), among which male patients accounted for 61.10% (11 053 reports), and patients under 18 years old accounted for 47.94% (8 673 reports). ADE were mainly clustered in psychiatric disorders, general disorders and administration site conditions, and nervous system disorders. Among the top 30 PTs ranked by the number of reports, nausea, fatigue, somnolence, suicidal ideation, abnormal behavior, aggression, insomnia, and anxiety showed both high number of reports and strong disproportionality signals. Cross-validation of the four algorithms identified 398 high-confidence positive signals. Totally 5 622 reports recorded the

△ 基金项目:创新药物研发国家科技重大专项(No. 2025ZD1801603)

\* 副主任药师。研究方向:循证药学、大数据分析、不良反应信号挖掘、药品综合评价。E-mail:12686@qq.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:老年药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

occurrence time of ADE. Among them, 60.69% (3 412 reports) occurred within 30 d after administration. The shape parameter of the Weibull distribution model was 0.44, belonging to the “early-onset” risk. Anger, crying, retching and psychomotor hyperfunction were not explicitly included in the current Chinese and U. S. drug labels. CONCLUSIONS: In real-world settings, atomoxetine is primarily associated with psychiatric, neurological, and gastrointestinal adverse reactions. Thoughts of suicide, abnormal behaviors, and emotional agitation are prominent and tend to occur early in the treatment process. Monitoring and follow-up should be intensified during the initial stage of medication. Signal mining from the U. S. FAERS database suggests that anger, crying, retching, and psychomotor hyperfunction may be additional potential risks, it is helpful to further improve the safety information of atomoxetine and optimize the individualized medication management of patients with attention deficit hyperactivity disorder.

**KEYWORDS** Atomoxetine; Attention deficit and hyperactive disorder; Adverse drug events; Pharmacovigilance; FAERS database

注意缺陷多动障碍 (attention deficit and hyperactive disorder, ADHD) 是一种常见的神经发育障碍,其特征为注意力不集中、活动过度及冲动控制障碍,严重影响儿童及成人的学习、社交及情绪功能<sup>[1]</sup>。近年来,随着社会对心理健康重视程度的提升以及诊断率的提高,ADHD 的全球患病率呈逐年升高趋势<sup>[2-3]</sup>。据统计,全球 ADHD 的患病率为 5%~7%,我国儿童青少年患病率约为 6.3%,且呈持续升高态势<sup>[3]</sup>。药物治疗是 ADHD 管理的重要组成部分,其中托莫西汀作为一种非中枢神经兴奋剂类药物,因其良好的疗效和较低的滥用潜力,被广泛应用于儿童及成人 ADHD 的长期治疗<sup>[4-5]</sup>。托莫西汀为 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, SNRI),通过增强中枢神经系统中去甲肾上腺素能活性以改善注意力缺陷与行为冲动。其在临床应用中具有起效平稳、依从性较高等优势。然而,随着该药使用人群和时间的增加,部分患者出现了恶心、头痛、失眠、焦虑、心率增快以及自杀观念等不良反<sup>[6]</sup>。虽然部分不良反应已在药品说明书中载明,但真实世界中其不良事件特征、发生规律及潜在安全性信号仍缺乏系统分析。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是目前国际上应用最广泛的药物警戒数据库之一。该系统收集来自医疗专业人员、制药企业及患者的自发报告,涵盖了药品上市后各类安全性信息,能够通过数据挖掘技术识别潜在药物与不良反应之间的统计学关联<sup>[7]</sup>。基于 FAERS 数据库的信号检测分析方法可用于早期识别药物潜在安全风险,为监管机构及临床决策提供循证依据。目前,针对托莫西汀的药物警戒研究主要集中在个案报道或特定人群分析,缺乏基于大样本真实世界数据的系统性信号挖掘研究。FAERS 数据库为评价托莫西汀相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 提供了重要的数据基础。本研究基于 FAERS 数据库的公开数据对托莫西汀相关 ADE 进行系统分析,旨在识别其主要 ADE 信号、了解 ADE 分布特征,并为临床安全用药及监管决策提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究选取 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 3 季度 (2004 年至 2025 年 9 月) 的公开数据。数据以 ASCII 格式下载后导入 R 语言 (version 4.3.2) 进行整合与分析。数据表包括 DEMO (人口学信息)、DRUG (药物信息)、REAC (不良事件)、OUTC (转归信息)、RPSR (报告来源)、THER (治疗过

程) 及 INDI (适应证) 等 7 个主要部分。

### 1.2 数据清洗与去重

FAERS 数据库存在重复报告现象。依据美国 FDA 建议的去重原则,以 CASEID 为唯一标识,当同一病例出现多条记录时,优先保留报告日期 (FDA\_DT) 最新的条目,当 CASEID 与 FDA\_DT 均相同时,保留 PRIMARYID 数值最大的记录;随后,将各表通过 PRIMARYID 字段进行匹配与整合;为保证数据质量,删除药品名称拼写错误、报告缺失严重及与托莫西汀无关的记录<sup>[8]</sup>。在药品筛选过程中,采用“Atomoxetine”及其通用名、商品名进行模糊匹配,对 DRUG 表中“drugname”及“prod\_ai”字段进行检索,限定药物作用代码 (role\_cod) 为主要怀疑药物 (PS)。所有 ADE 均依据国际医学用语词典 (MedDRA, 27.1 版) 进行标准化编码,并按系统器官分类 (SOC) 进行归类。

### 1.3 信号检测方法

在信号检测方面,本研究同时采用 4 种常用的 ADE 信号挖掘算法:报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值 (PRR) 法、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法及多项伽马-泊松分布缩减 (MGPS) 法。筛选阳性信号的标准:ROR 法,信号数 (a)  $\geq 3$  和 95% CI 下限  $> 1$ ; PRR 法,  $a \geq 3$  且  $PRR \geq 2$  且  $\chi^2 \geq 4$ ; MGPS 法,信息成分 2.5 百分位数 (IC025)  $> 0$ ; BCPNN 法,经验贝叶斯 5 百分位数 (EBGM05)  $> 2$ <sup>[9]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 托莫西汀相关 ADE 报告的基本信息

最终纳入托莫西汀相关 ADE 报告例数 18 091 份 (共 56 893 例次 ADE)。FAERS 数据库提取数据步骤见图 1;托莫西汀相关 ADE 报告的基本信息见表 1。(1) 男性患者报告占 61.10%,明显高于女性患者 (32.81%),提示托莫西汀相关 ADE 人群以男性患者为主。(2)  $< 18$  岁人群报告占比最高 (占 47.94%),其次为 18~ $< 45$  岁人群 (占 17.99%), $\geq 75$  岁人群报告较少 (仅 31 份,占 0.17%),提示儿童青少年是托莫西汀使用和 ADE 报告的主要人群,与其适用于儿童青少年 ADHD 的临床特征相符。(3) 消费者为主要的报告记录者 (占 40.08%),其次为医师 (占 25.31%),其他健康专业人员、药师分别占 5.68%、2.63%,提示消费端自发报告比例较高,专业人员参与度存在差异。(4) 报告主要来自美国 (占 45.72%),远高于英国 (占 3.47%)、德国 (占 2.31%)、加拿大 (占 1.52%) 及日本 (占 1.17%) 等国家,该分布特征与 FAERS 数据库美国自发报告的高活跃度一致。(5) 治疗结局方面,住院治疗占 7.64%,危及生命占 1.77%,死亡占 1.06%,残疾占 0.96%,永

久性损伤占 0.36%，但结局未记录者高达 88.22%，提示严重结局可能存在低估风险。总体而言，托莫西汀相关 ADE 在性别、年龄及国家分布上具有明显特征，报告来源以消费者为主，且结局信息缺失较多，为后续 ADE 信号挖掘及安全性评估提供了必要的基线背景。

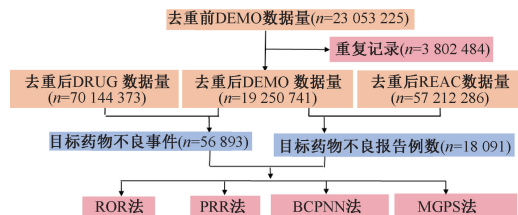


图 1 FAERS 数据库提取数据步骤

表 1 托莫西汀相关 ADE 报告的基本信息 (n=18 091)

项目	特征	ADE 报告/份	占 ADE 总报告数的比例/%
性别	男性	11 053	61.10
	女性	5 936	32.81
	未知	1 102	6.09
年龄/岁	<18	8 673	47.94
	18~<45	3 255	17.99
	45~<60	1 227	6.78
	60~<75	296	1.64
	75~<90	27	0.15
	≥90	4	0.02
	未知	4 609	25.48
	报告记录者	消费者	7 251
	医师	4 579	25.31
	其他健康专业人员	1 028	5.68
	药师	475	2.63
	其他	226	1.25
国家(前 8 位)	未知	4 532	25.05
	美国	8 272	45.72
	英国	628	3.47
	德国	418	2.31
	加拿大	275	1.52
	日本	212	1.17
	瑞典	136	0.75
治疗结局	西班牙	102	0.56
	荷兰	93	0.51
	住院治疗	1 382	7.64
	危及生命	321	1.77
	死亡	191	1.06
	残疾	173	0.96
	永久性损伤	65	0.36
	未记录	15 959	88.22

## 2.2 ADE 报告的年度分布

2004 年至 2025 年第 3 季度,FAERS 数据库中托莫西汀相关 ADE 报告数呈现“早期集中、间歇峰值、后期平稳”的总体特征;2004 年报告数首次达到高峰,反映了药物上市初期使用范围扩大及安全信息积累过程;此后至 2014 年,报告数显著下降并趋于稳定;2015 年出现第 2 个峰值,可能与美国 FDA 发布风险警示和社会关注度提升有关<sup>[10]</sup>;自 2017 年起,报告数维持低水平波动,提示托莫西汀的安全性特征逐渐明晰,药品风险总体可控,临床用药趋于规范,见图 2。

## 2.3 ADE 的 SOC 分析

FAERS 数据库中托莫西汀相关 ADE 在 SOC 层面的分布情况见图 3。总体来看,ADE 集中分布于精神障碍类(24.98%,14 214 例次)、全身性疾病及给药部位状况(14.37%,8 174 例次)和神经系统疾病(13.57%,7 719 例次)3 大类,占总体 ADE 例次数(56 893 例次)的 50%以上,表明托

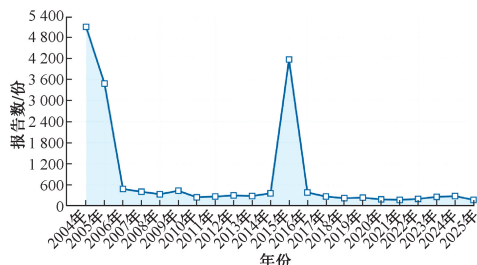


图 2 托莫西汀相关 ADE 报告数的年度分布

莫西汀相关 ADE 主要涉及中枢神经及精神行为领域。其次为胃肠道疾病(10.14%,5 770 例次)和检查异常(7.12%,4 051 例次),提示药物可能影响自主神经功能及消化系统。其他如皮肤及皮下组织疾病(3.04%,1 728 例次)、代谢与营养紊乱(2.43%,1 380 例次)、泌尿系统疾病(2.38%,1 353 例次)、呼吸系统及纵隔疾病(2.20%,1 252 例次)、心脏疾病(2.11%,1 200 例次)等占比较低。整体上,托莫西汀的 ADE 谱呈现以精神-神经系统为主、消化及全身反应为辅的特征,与其作为 SNRI 影响中枢神经递质平衡的药理作用机制相符。

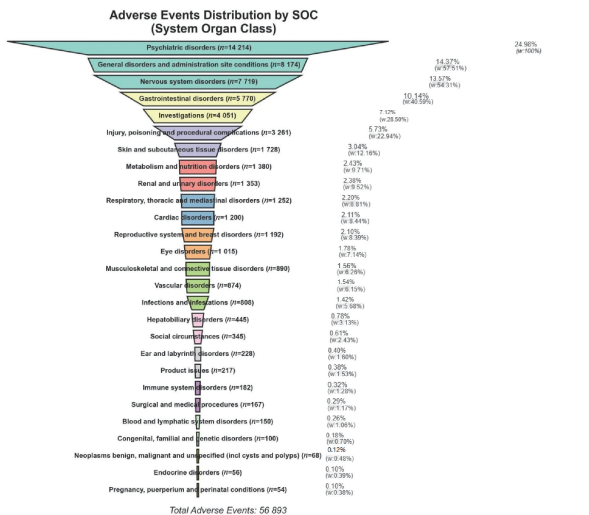


图 3 托莫西汀相关 ADE 的 SOC 层级漏斗图

## 2.4 ADE 的 PT 分布与典型信号分析

基于 FAERS 数据库的托莫西汀相关 ADE 信号检测结果,多项 ADE 在 ROR、PRR、EBGM 和 IC 等指标上呈现显著阳性信号,提示其发生频率高于背景水平,具有潜在的药物相关性。从报告数来看,恶心、疲劳和嗜睡等 ADE 报告数居前列,分别为 1 251、1 209 和 1 138 份,是托莫西汀最常见的非精神类不良反应。信号强度方面,嗜睡在 4 种算法中均表现为显著阳性,其 ROR 为 6.28(95% CI = 5.93 ~ 6.67),PRR 为 6.18,EBGM05 为 5.80,IC025 为 2.53,提示其与 SNRI 的作用机制具有高度的一致性。

精神症状相关事件尤为突出,其中自杀想法的信号强度最高,ROR 高达 11.12(95% CI = 10.41 ~ 11.87),PRR 为 10.96,EBGM05 为 10.16,IC025 亦高达 3.33,是最需关注的严重 ADE 之一。该信号与既往文献及美国 FDA 关于托莫西汀

增加青少年自杀意念风险的警示高度吻合。其次,感受异常、焦虑和激动等精神系统相关 PT 亦呈现稳定阳性信号,提示托莫西汀可能在部分患者中诱发或加重精神神经症状。

胃肠道反应如恶心、呕吐等虽信号强度较低(ROR、PRR 接近阈值),但因报告数较多,提示其在临床中较为常见。部

分检查类事件(如肝酶升高)亦呈现阳性信号,需结合托莫西汀可能导致肝损伤的潜在风险予以重视。

综合来看,托莫西汀相关 ADE 以神经系统、精神系统与胃肠道事件最为突出,其中自杀想法、嗜睡和焦虑等信号强度高、临床意义重大,应作为重点监测对象,见表 2。

表 2 托莫西汀相关 ADE 信号检测关键指标汇总(报告数排序居前 30 位的 PT)

PT	ADE 报告/份	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ )	EBGM(EBGM05)	IC(IC025)
恶心	1 251	1.75 (1.66~1.86)	1.74 (396.27)	1.74 (1.64)	0.80 (0.71)
疲劳	1 209	1.72 (1.63~1.82)	1.71 (358.18)	1.71 (1.61)	0.77 (0.69)
嗜睡	1 138	6.28 (5.93~6.67)	6.18 (4 925.98)	6.15 (5.80)	2.62 (2.53)
感受异常	1 047	4.72 (4.44~5.02)	4.65 (2 998.06)	4.63 (4.36)	2.21 (2.12)
自杀想法	922	11.12 (10.41~11.87)	10.96 (8 263.24)	10.85 (10.16)	3.44 (3.33)
异常行为	892	24.51 (22.92~26.21)	24.14 (19 334.69)	23.60 (22.07)	4.56 (4.43)
失眠	888	3.64 (3.40~3.89)	3.59 (1 664.27)	3.59 (3.35)	1.84 (1.74)
头痛	877	1.53 (1.43~1.64)	1.53 (160.04)	1.52 (1.43)	0.61 (0.51)
攻击性	873	19.17 (17.92~20.51)	18.89 (14 534.34)	18.56 (17.35)	4.21 (4.09)
呕吐	854	2.02 (1.89~2.16)	2.00 (432.56)	2.00 (1.87)	1.00 (0.90)
头晕	793	1.74 (1.63~1.87)	1.73 (247.64)	1.73 (1.61)	0.79 (0.69)
焦虑	708	2.69 (2.50~2.90)	2.67 (742.04)	2.67 (2.48)	1.42 (1.30)
注意障碍	683	13.75 (12.75~14.84)	13.60 (7 872.35)	13.43 (12.45)	3.75 (3.61)
食欲减退	681	3.28 (3.04~3.54)	3.25 (1 062.46)	3.24 (3.01)	1.70 (1.58)
易激惹	575	10.41 (9.59~11.31)	10.32 (4 792.77)	10.22 (9.41)	3.35 (3.21)
上腹痛	561	3.04 (2.79~3.30)	3.02 (756.23)	3.01 (2.77)	1.59 (1.46)
抑郁	549	2.58 (2.38~2.81)	2.57 (526.44)	2.56 (2.36)	1.36 (1.23)
体重降低	529	2.07 (1.90~2.26)	2.06 (290.28)	2.06 (1.89)	1.04 (0.91)
愤怒*	514	16.45 (15.07~17.95)	16.31 (7 273.13)	16.07 (14.72)	4.01 (3.84)
精神运动功能亢进*	500	33.16 (30.32~36.26)	32.87 (14 966.45)	31.86 (29.14)	4.99 (4.78)
心绪波动	494	16.97 (15.52~18.55)	16.83 (7 236.81)	16.57 (15.15)	4.05 (3.87)
激越	491	7.23 (6.61~7.90)	7.17 (2 592.44)	7.13 (6.52)	2.83 (2.68)
哭*	488	14.45 (13.21~15.81)	14.34 (5 973.28)	14.15 (12.94)	3.82 (3.65)
心率升高	420	4.67 (4.24~5.14)	4.64 (1 196.60)	4.63 (4.20)	2.21 (2.06)
多汗	378	3.18 (2.87~3.52)	3.16 (558.45)	3.16 (2.85)	1.66 (1.50)
抽动	352	74.31 (66.67~82.83)	73.86 (23 567.78)	68.87 (61.78)	6.11 (5.69)
口干	332	4.55 (4.08~5.07)	4.53 (909.21)	4.51 (4.05)	2.17 (2.00)
干呕*	330	17.30 (15.52~19.30)	17.21 (4 955.12)	16.94 (15.19)	4.08 (3.85)
排尿困难	312	9.24 (8.26~10.33)	9.20 (2 259.62)	9.18 (8.16)	3.19 (2.99)
体重增加	302	1.50 (1.34~1.68)	1.50 (50.12)	1.50 (1.34)	0.58 (0.41)

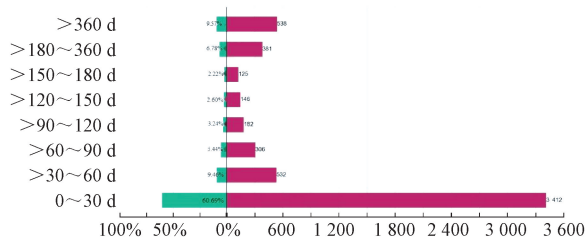
注:“\*”表示药品说明书中未收录的 PT。

将本研究挖掘出的 ADE 信号与托莫西汀原研药在我国的药品说明书(2020 年 8 月修订版)及托莫西汀原研药在美国的药品说明书(2022 年 1 月修订版)对照发现,愤怒、哭、干呕及精神运动功能亢进均未作为已明确的不良反应收录。

## 2.5 ADE 发生时间及韦布尔分布

5 622 份报告记录了 ADE 发生时间。托莫西汀相关 ADE 的发生时间主要集中在用药后 30 d 内。在全部可计算的 ADE 中,0~30 d 发生的 ADE 占比高达 60.69%(3 412 份),为报告数最高的区间;其次为>360 d(538 份,9.57%)与>30~60 d(532 份,占 9.46%);另外,>180~360 d 发生的 ADE 占 6.78%(381 份);其余各时间段的报告比例依次递减,>60~90 d 发生 ADE 的报告占 5.44%,>90~120 d 占 3.24%,>120~150 d 占 2.60%,>150~180 d 占 2.22%,见图 4。整体趋势表明,托莫西汀的 ADE 多在起始治疗早期(特别是首月内)出现,提示临床在治疗初期需加强监测,关注患者的精神行为、胃肠反应及自主神经系统症状;少部分患者在长期治疗后( $\geq 1$  年)仍报告 ADE,可能与剂量调整、个体代谢差异或慢性反应有关。

托莫西汀相关 ADE 的发生时间符合韦布尔分布模型,其形状参数( $\beta$ )为 0.44(95%CI=0.43~0.44),尺度参数( $\alpha$ )为 37.52(95%CI=35.31~39.90);ADE 发生的中位时间为 16.2 d,四分位间距为 1.0~84.0 d,范围为 1~4 760 d,见图 5。 $\beta < 1$ ,表明事件发生的风险随时间推移逐渐降低,属于典型的



横轴左侧为各时间区间报告比例(%),右侧为对应报告数(份)。

图 4 托莫西汀相关 ADE 发生时间分布

“早期失效型”分布<sup>[11]</sup>。提示托莫西汀相关 ADE 主要集中在用药初期出现,随着用药时间延长,ADE 发生概率明显降低。结合前述时间分布结果(约 60.69%的 ADE 在用药后 30 d 内出现),可进一步证实托莫西汀的 ADE 多为早发型,提示临床应在治疗早期(尤其用药后 1 个月)加强监测,及时识别并干预潜在的 ADE。

## 2.6 托莫西汀相关 ADE 4 种信号检测算法的维恩分布

基于 4 种信号检测算法(ROR 法、PRR 法、MGPS 法、BCPNN 法)的 ADE 信号交集维恩图见图 6。图中,各区域数字表示不同方法检测到的阳性信号数量及其重叠关系。可见,同时被上述 4 种算法识别为阳性信号的 ADE 有 398 个,占比最高,说明这些信号具有较高的稳健性与一致性;仅被 3 种算法共同检出的信号主要集中于 ROR 法、PRR 法与 BCPNN 法重

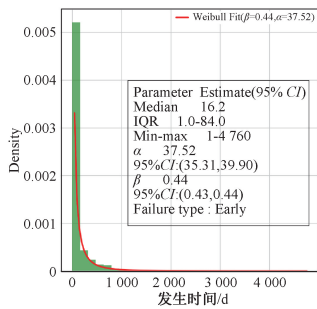


图5 托莫西汀相关 ADE 发生时间的韦布尔分布拟合图

叠区(92个),提示部分信号在贝叶斯类方法中敏感度更高。仅由单一算法识别的信号较少,其中MGPS法特有信号177个,ROR法特有信号4个,PRR法特有信号2个,BCPNN法特有信号0个,其余区域数值极低。整体来看,信号检测结果之间具有较高的一致性,4种方法交叉验证后仍保留的398个信号可视为高置信度阳性信号。表明托莫西汀相关ADE的信号挖掘结果稳健可靠,提示其药物安全性特征具备统计学一致性。

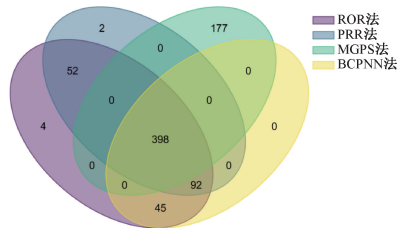


图6 4种信号检测算法识别结果的维恩图

### 3 讨论

本研究基于FAERS数据库中2004年第1季度至2025年第3季度的大样本数据,对托莫西汀上市后的ADE进行了系统性信号挖掘和谱系分析,结果较为全面地反映了其在真实世界中的安全性特征。总体来看,托莫西汀相关ADE报告以儿童青少年和男性患者为主,精神-神经系统及胃肠道相关ADE最为突出,且ADE多在用药早期出现,与其药理作用机制及临床使用人群特点高度一致。

本研究共纳入托莫西汀相关ADE报告18091例,其中男性患者报告占61.10%,<18岁人群报告占47.94%,提示托莫西汀在真实世界中主要用于儿童及青少年男性患者,与ADHD在男性中患病率较高及指南推荐以托莫西汀作为儿童青少年长期管理的重要选择之一相吻合<sup>[12]</sup>。

SOC层级分布显示,精神障碍类、全身性疾病及给药部位状况、神经系统疾病为托莫西汀相关ADE的主要累积领域,ADE例次数合计占比>50%。托莫西汀作为SNRI,通过抑制去甲肾上腺素转运体,提高突触间隙去甲肾上腺素水平,改善注意力与冲动控制,但同时也可能导致中枢去甲肾上腺素能活动过度,从而引起焦虑、激越、情绪波动、睡眠障碍等精神行为改变,并影响自主神经系统,引发心率增快、多汗、口干等全身性或自主神经症状<sup>[4]</sup>。本研究中,自杀想法、异常行为、攻击性、激越、心情波动、易激惹和哭等一系列精神行为相关PT既在报告数方面排序靠前,又在ROR、PRR、EBGM、IC等指标上表现出显著阳性信号,印证了去甲肾上腺素能调节失衡对情绪和

行为的“双刃剑”效应,也与美国FDA对托莫西汀增加青少年自杀意念及行为异常风险的黑框警示相一致<sup>[13]</sup>。

胃肠道疾病和全身反应方面,恶心、呕吐、上腹痛、食欲减退、体重降低和疲劳等均显示较高的报告数和稳定的统计学信号,提示托莫西汀在临床应用中易引起上消化道不适以及食欲、体重变化。可能与去甲肾上腺素能兴奋抑制食欲、影响胃肠动力有关<sup>[14]</sup>。值得注意的是,心率升高、多汗等自主神经相关PT亦呈现显著阳性信号,提示托莫西汀在一定程度上可增强交感神经张力,因此,在合并心血管疾病或具有心律失常风险的患者中,应根据药品说明书的建议进行基线和随访监测<sup>[4]</sup>。

本研究的一个重要发现是,通过将报告数排序居前30位的PT与托莫西汀原研药在我国的药品说明书(2020年8月修订版)及托莫西汀原研药在美国的药品说明书(2022年1月修订版)进行逐一比对,发现愤怒、哭、干呕及精神运动功能亢进未在两国的药品说明书中作为明确不良反应收录。愤怒和哭泣可视为药品说明书中“情绪改变、行为异常”的具体化表现,在本研究中呈现独立且较强的阳性信号;干呕虽常被临床归入恶心或呕吐范畴,但在患者自发报告中表现出与传统“恶心/呕吐”相对独立的体验特征,反映出胃肠不适在主观感受上的多样性;精神运动功能亢进在药品说明书中主要以ADHD基础症状或过量表现的形式出现,而本研究在治疗剂量阶段亦发现其强阳性信号,可能提示部分患者对去甲肾上腺素能增强表现出行为过度激活或坐立不安。总体而言,这些新增潜在信号提示托莫西汀可能具有更细化的情绪与行为症状谱,虽然尚不足以直接修订药品说明书,但为今后临床观察和前瞻性研究提供了值得关注的方向。

时间分布和韦布尔分析进一步揭示了托莫西汀相关ADE的“早发型”特点,ADE风险随时间延长而降低。这意味着托莫西汀相关ADE更多集中于治疗初始阶段,而长期维持期的新增风险相对较低。结合本研究发现的主要信号类型,临床应在起始治疗前充分告知自杀观念、情绪波动、行为激越和胃肠道不适等可能风险,尤其在用药后1个月内加强随访和家属教育,一旦患者出现自杀相关言行、攻击行为或持续性情绪失控,应及时评估是否需要减量、停药或改用其他治疗。

本研究亦存在一定的局限性。(1)FAERS数据库为自发报告数据库,存在报告不足、信息缺失及“激励性报告”等偏倚,难以获得真实发生率,亦无法排除适应证本身(如ADHD的高自杀风险)、合并精神疾病、联合用药等混杂因素对信号的影响。(2)本研究仅纳入主要怀疑药物,虽提高了关联度,但可能遗漏了部分联合用药背景下的相关信息。(3)MedDRA编码和SOC/PT归类不可避免地存在一定的主观性,不同国家和报告者之间的理解差异也可能导致同一临床表现被编码为不同PT。(4)信号挖掘仅能提示统计学相关性,不能替代因果推断,仍需结合前瞻性临床研究和机制研究进一步验证。

综上所述,本研究基于大样本真实世界数据,较为系统地揭示了托莫西汀以精神-神经和胃肠道反应为主的ADE谱,不仅验证了药品说明书所列的已知风险,还识别出愤怒、哭、干呕及精神运动功能亢进等可能的新增安全信号。上述发现有助于进一步完善对托莫西汀的安全性认知,并为临床在ADHD患者尤其是儿童青少年人群中的风险监测和个体化用药提供重要参考。

## 参考文献

- [1] FARAONE S V, BELLGROVE M A, BRIKELL I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 11.
- [2] MCKECHNIE D G J, O' NIONS E, DUNSMUIR S, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder diagnoses and prescriptions in UK primary care, 2000-2018: population-based cohort study[J]. BJPsych Open, 2023, 9(4): e121.
- [3] LIU J R, JIANG Z L, LI F H, et al. Prevalence and comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in Chinese school-attending students aged 6-16: a national survey[J]. Ann Gen Psychiatry, 2025, 24(1): 23.
- [4] MICHELSON D, ALLEN A J, BUSNER J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(11): 1896-1901.
- [5] WILENS T E, NEWCORN J H, KRATOCHVIL C J, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. J Pediatr, 2006, 149(1): 112-119.
- [6] BANGS M E, WIETecha L A, WANG S F, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014, 24(8): 426-434.
- [7] 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.
- [8] KREIMEYER K, MENSCHIK D, WINIECKI S, et al. Using probabilistic record linkage of structured and unstructured data to identify duplicate cases in spontaneous adverse event reporting systems[J]. Drug Saf, 2017, 40(7): 571-582.
- [9] BATE A, EVANS S J W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(6): 427-436.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. Supplement approval[EB/OL]. [2025-12-05]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/021411Orig1s047ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/021411Orig1s047ltr.pdf).
- [11] LIU Y H, FENG R. Real-world safety characteristic of iguratimod: a pharmacovigilance study based on the Japanese adverse drug event report (JADER) database [J]. Biol Pharm Bull, 2025, 48(9): 1419-1427.
- [12] FARAONE S V, BANASCHEWSKI T, COGHILL D, et al. The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 128: 789-818.
- [13] GARNOCK-JONES K P, KEATING G M. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents[J]. Paediatr Drugs, 2009, 11(3): 203-226.
- [14] ELLIOTT J, JOHNSTON A, HUSEREAU D, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240584.

(收稿日期:2025-12-05 修回日期:2026-01-22)

(上接第 500 页)

年,其对医院的影响已由初期适应阶段逐步转向常态化管理阶段。在采购管理、成本控制、用药规范等方面呈现积极变化。集采政策通过规则优化进一步平衡药品质量与价格,促使医院提升管理能力<sup>[16]</sup>,节省的成本可用于提升医疗设备、人才引进等,增强医疗机构的可持续发展能力。

目前,中成药集采工作已逐步扩展至多省联盟,如全国中成药采购联盟<sup>[17]</sup>。随着集采范围持续扩大,配套政策不断完善,本研究也可为今后其他中药带量采购政策的执行提供参考,使集采政策高效落实,保障患者用药权益与医疗体系的可持续发展。

## 参考文献

- [1] 陆伟,陈红斗,李伟,等. 国家组织集中采购药品可及性研究——基于全国范围公立综合医院采购数据的实证分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1964-1969, 1974.
- [2] 刘雨晨,程敏毓,祖筠筠,等. 药品集采下抗菌药物使用情况分析——以浙江省某三甲医院为例[J]. 中国医疗保险, 2024(11): 96-102.
- [3] 潘文娟,沈怡雯. 国家及省级药品集中带量采购分析[J]. 现代医药卫生, 2025, 41(6): 1444-1448.
- [4] 北京市医保局. 北京市医疗保障局关于开展 2022 年北京市中成药带量采购有关工作的通知:京医保办发[2022]11号[EB/OL]. (2022-07-27)[2025-11-09]. [https://ybj.beijing.gov.cn/tzgg2022/202207/t02220729\\_2798063.html](https://ybj.beijing.gov.cn/tzgg2022/202207/t02220729_2798063.html).
- [5] 北京市医保局. 北京市医疗保障局关于执行 2023 年全国中成药联盟采购中选结果有关工作的通知:京医保办发[2023]20号[EB/OL]. (2023-10-25)[2025-11-09]. [https://ybj.beijing.gov.cn/zcxzs/2020\\_ycgga/202310/t0231025\\_3286497.html](https://ybj.beijing.gov.cn/zcxzs/2020_ycgga/202310/t0231025_3286497.html).

- [6] 宋雅迪,杨铮,王洪生,等. 集中带量采购背景下北京市某三级甲等医院治疗心血管疾病的中成药应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5): 602-605.
- [7] 胡元会. 中成药临床应用指南-心血管疾病分册[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017: 4-15.
- [8] 张宁,马红,钱巧,等. 国家集采背景下的南京某院心血管药物应用情况[J]. 中南药学, 2022, 20(12): 2920-2924.
- [9] 张磊,刘恋. 市级药品集中采购政策对某三级甲等医院医疗控费及合理用药的影响[J]. 中国药业, 2025, 34(12): 10-12.
- [10] 傅源源,周建成,刘佳美,等. 药品集中带量采购政策对江苏省降脂药物使用状况的影响[J]. 医药导报, 2025, 44(11): 1869-1876.
- [11] 罗佳,文小桐,毛宗福. 国家组织药品集中采购在湖北省公立医疗机构的实施效果评估[J]. 中国医疗保险, 2022(10): 36-39.
- [12] 王彪,罗力,廖鹏,等. 药品集中带量采购背景下医疗机构药品报量准确性研究[J]. 中国医院管理, 2024, 44(5): 27-30.
- [13] 陈举亮,张慧,林慧芸,等. 广东联盟中成药集采品种质量评价标准研究[J]. 中国药房, 2023, 34(17): 2057-2062.
- [14] 骆泰庆,郑颀,吕军,等. 供应链视角下药品带量采购的问题分析[J]. 中国卫生资源, 2021, 24(5): 605-610.
- [15] 叶其葵,吴伊如,霍萌,等. 国家集采药品医院监控系统的构建与应用研究[J]. 医院管理论坛, 2025, 42(4): 65-67.
- [16] 张翔宇,王洪艳. 医院药品集采工作管理实践与思考[J]. 中国卫生产业, 2024, 21(7): 243-246.
- [17] 全国中成药联合采购办公室. 全国中成药采购联盟集中采购文件: ZCYLM-2024-1 [EB/OL]. (2024-11-30)[2025-11-09]. <https://ybj.hubei.gov.cn/hubeiHallSI/web/hallEnter/#/NewDetail-Content?id=2024120109085000001&type=je&title=%E4%BB%B7%E9%87%87%E5%85%AC%E5%91%8A>.

(收稿日期:2025-11-09 修回日期:2025-12-15)