

# 基于 FAERS 数据库的罗氟司特片不良事件数据挖掘与分析

邹萍\*,王亚洲,吴灵君,廖静洁,田丽花,张巧云,李艳园,谢雨珂,黄瑀莘\*(广西医科大学第四附属医院 I 期临床试验研究室,广西柳州 545000)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)05-0620-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.05.023



**摘要** 目的:本研究旨在利用 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 的数据,对罗氟司特片开展上市后安全性再评价,挖掘其真实世界用药风险,为临床安全用药提供参考。方法:提取 2011—2025 年 FAERS 数据库中罗氟司特片相关的不良事件 (AEs) 报告,综合应用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络及多项目  $\gamma$  泊松收缩器四种算法进行信号挖掘,同步开展亚组分析与起病时间分析。结果:共纳入罗氟司特片被确定为“主要疑似”的 3 276 份 AEs 报告, $\geq 65$  岁男性 AEs 报告占比最高,大多数 AEs 发生在罗氟司特使用的前 30 d 内,AEs 涉及 26 种器官系统,经四种方法共同筛选得到首选术语共 63 个。本研究识别出巴雷特食管、胃溃疡、胃十二指肠溃疡以及心律失常等多个药品说明书及现有文献未记载的新 AEs 信号。结论:本研究基于 FAERS 数据库开展罗氟司特片上市后安全性分析,所发现的说明书未记载的新不良反应值得关注,相关结论为其临床安全应用补充了重要风险依据。

**关键词** 罗氟司特片; FAERS 数据库; 不良事件

## Data Mining and Analysis on Adverse Events of Roflumilast Tablets Based on the U. S. FAERS Database

ZOU Ping, WANG Yazhou, WU Lingjun, LIAO Jingjie, TIAN Lihua, ZHANG Qiaoyun, LI Yanyuan, XIE Yuke, HUANG Yushen (The Phase I Clinical Trial Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To perform the post-marketing safety re-evaluation on Roflumilast tablets based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to identify the actual risks associated with the use in the real world, and to provide reference for safe clinical medication. **METHODS:** Adverse events (AEs) reports related to Roflumilast tablets from the U. S. FAERS database (from 2011 to 2025) were extracted. Four algorithms such as report odds ratio, proportional report ratio, Bayesian belief propagation neural network and multi-item Gamma Poisson constrictor were used for signal mining. Subgroup analysis and time-to-onset analysis were performed concurrently. **RESULTS:** A total of 3,276 AEs reports for Roflumilast tablets were included, with the highest proportion of AEs reports in men  $\geq 65$  years of age. Most AEs occurred within the first 30 d of Roflumilast tablets administration. These events involved 26 system organ classes and yielded 63 potential targets identified through four screening methods. This study identified several new AEs signals, including Barrett's esophagus, gastric ulcers, gastroduodenal ulcers, and arrhythmias, which were not documented in drug instructions or existing literature. **CONCLUSIONS:** This study represents the first post-marketing safety analysis of Roflumilast tablets based on the U. S. FAERS database. The new adverse drug reactions not recorded in the drug instructions are worthy of attention, and the relevant conclusions provide important risk basis for its clinical safe application.

**KEYWORDS** Roflumilast tablets; FAERS database; Adverse events

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD) 是一种可防可治的疾病,核心特征为持续进展性的气流受限,其病理改变与气道及肺组织对烟草烟雾等

有害颗粒或气体的异常慢性炎症反应密切相关。COPD 主要累及肺脏,但也可引起全身 (肺外) 的不良效应<sup>[1]</sup>。长期慢性炎症反应可诱发气道高反应性,临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷及咳嗽,其中重度患者的支气管相关症状尤为明显。若气道炎症持续得不到有效控制,病情迁延不愈,可逐步进展为 COPD 急性加重、慢性呼吸衰竭、肺源性心脏病等严重并发症,最终危及患者生命<sup>[2-3]</sup>。

罗氟司特是苯甲酰胺类口服选择性 PDE-4 抑制剂。其通过抑制 PDE-4 酶活性调控炎症反应与维持免疫平衡,是当前

△ 基金项目:中国博士后科学基金 (2025MD774067);广西青年科技人才工程资助 (GXYES2025185)

\* 主管药师,研究方向:药物临床试验研究, E-mail: 1054503400@qq.com

# 通信作者:博士,研究方向:药物临床试验研究。E-mail: hys@sr.gxmu.edu.cn

唯一获批用于治疗呼吸道疾病的口服 PDE-4 抑制剂<sup>[4]</sup>。2011 年 3 月 1 日,美国 FDA 批准罗氟司特上市,用于治疗严重 COPD 急性发作(加重)或控制症状恶化<sup>[4]</sup>。目前,罗氟司特片的安全性评价证据多来源于个案报道及单中心回顾性研究,尚缺乏大样本真实世界循证数据支持。FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是目前全球最大的不良反应数据库之一,可收集大样本不良反应的报告信息,为上市后药物警戒研究提供支撑<sup>[5]</sup>。本研究基于 FAERS 数据库,旨在通过系统挖掘与分析罗氟司特片的不良事件(adverse events, AEs)信号评价其上市后真实世界安全性,从而为临床用药风险防控提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

FAERS 数据库由 7 个核心数据集构成,具体包括:人口统计与管理信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、不良事件(REAC)、患者结局(OUTC)、报告来源(RPSR)、治疗周期(THER)及适应症(INDI)。数据清洗规则如下:基于 DEMO 表中的 PRIMARYID、CASEID 和 FDA\_DT 字段,按照 CASEID、FDA\_DT 和 PRIMARYID 进行排序,保留相同 CASE ID 的最新 FDA\_DT;当 CASE ID 和 FDA\_DT 均相同时,则保留 PRIMARYID 数值更大的报告,排除 FDA 季度删除更新中列出的报告<sup>[1]</sup>,以保证分析数据的准确性和可靠性。FAERS 中将报告药物按怀疑程度分为第一嫌疑药(PS)、第二嫌疑药(SS)、伴随用药(C)、相互作用药(I)。为减少偏倚,本研究中 AEs 的筛选仅纳入罗氟司特片为 PS 的报告。

FAERS 数据库由 FDA 每季度更新一次,是回顾性观察性药物警戒研究的数据来源<sup>[6]</sup>。本研究纳入 FAERS 数据库中 2011—2025 年间罗氟司特片上市后 AEs 报告,根据《国际医学用语词典》(MedDRA 27.0 版)对纳入药物不良事件按照首选术语(PT)、器官系统分类(SOC)对 AEs 信号进行分类和描述分析,同时完成中英文映射。

### 1.2 数据分析

本研究采用比例失衡法进行 AEs 信号挖掘,联合应用报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)及多项目  $\gamma$  泊松收缩器(MGPS)四种算法,各算法阳性信号判定标准如下:ROR 法信号生成标准为报告数  $a \geq 3$ ,且 ROR 值的 95% 置信区间(CI)下限  $>1$ ;PRR 法信号生成标准为报告数  $a \geq 3$ ,且 PRR 值  $\geq 2$ ,  $\chi^2 \geq 4$ ;BCPNN 法信号生成标准为信息系数的 95%CI 下限  $IC_{025} > 0$ ;EBGM 法信号生成标准为经验贝叶斯几何均值的 95%CI 下限  $EBGM_{05} > 2$ 。本研究仅保留四种方法均判定为阳性的信号,认为其与罗氟司特片存在潜在关联,关联强度随 ROR、PRR、IC、EBGM 数值增大而升高<sup>[7]</sup>。4 种方法联合应用可兼顾较高的特异度和灵敏度,降低假阳性信号的数量<sup>[8]</sup>。

起病时间(TTO)指开始罗氟司特片治疗和发生 AEs 之间的时间间隔,排除信息缺失、无效的报告后,本研究采用中位数和四分位间距(IQR)描述 TTO 分布特征。各信号挖掘方法的计算公式见表 1。

## 2 结果

### 2.1 AEs 报告基本信息

本研究从 FAERS 数据库共提取 19 874 826 份罗氟司特片相关报告。经数据清洗去重后,有 16 954 613 份报告将罗

表 1 ROR、PRR、IC、EBGM 的计算公式和标准

Methods	Calculation formula	Criteria
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	lower limit of 95% CI $>1$ , $N \geq 3$
PRR	$PRR = a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2]/(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$	$PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$ , $N \geq 3$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\%CI = e^{\ln(EBGM) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$EBGM_{05} > 2$
BCPNN	$IC = \log_2[a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)]$ $95\%CI = E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	$IC_{025} > 0$

注:本研究中,N表示病例数,95%CI表示95%置信区间, $\chi^2$ 表示卡方值,EBGM<sub>05</sub>和IC<sub>025</sub>分别代表MGPS法与BCPNN法中95%置信区间的下限值。

司特片列为 PS,并最终筛选出 3 276 份确认为与罗氟司特片相关 AEs。筛选流程见图 1。

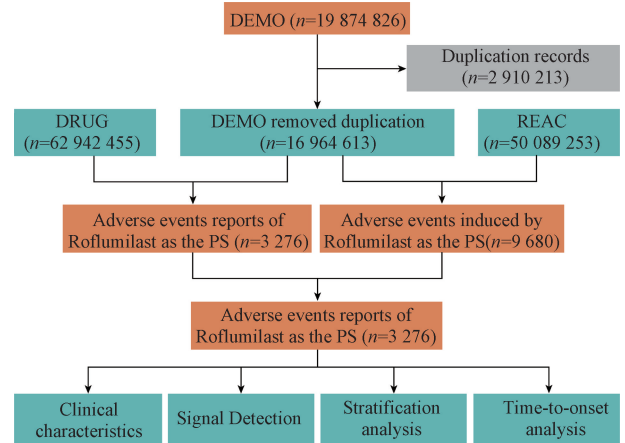


图 1 罗氟司特片相关 AEs 数据筛选流程图

本研究以患者维度进行统计描述,同一患者发生多例次 AEs 仅计数 1 次。分析指标包含性别、年龄、严重后果、报告年份、报告人群、报告国家(前五名)、严重或非严重的报告。2011—2025 年共报告了 3 276 例 AEs。从性别分布来看,男性占比 46.25%,略高于女性占比 40.72%;在年龄分布方面,65 岁以上占比 42.92% 最高,其次是 18~65 岁人群占比 14.71%,<18 岁人群占比最低,为 0.21%;在严重后果方面,死亡占比(17.83%)最高,其次是其他严重结局(16.21%)、住院(15.87%)、危及生命(2.14%)、致残(0.52%)。报告数量位列前五位的国家依次为美国、德国、加拿大、韩国和荷兰,其中以美国的报告数量(75.11%)占据绝对主导;75.49% 的报告由各类医学专业人士上报,提示数据具有较好的专业性和可靠性。2011—2025 年报道量的年度分布显示,报告量记录峰值出现于 2013 年(23.90%),2013—2018 年报告数量逐年下降,2021 年开始至 2024 年趋于稳定;罗氟司特片相关 AEs 中,严重不良事件(serious adverse event, SAE)与一般 AEs 占比分别为 52.56% 和 47.44%,二者比例相当,提示临床使用罗氟司特片中无论是 SAE 还是一般 AEs 均需引起高度重视。纳入报告的基本信息分类汇总见表 2。

### 2.2 与罗氟司特片相关 AEs SOC 频率分析

在 FAERS 数据库中,3 276 例患者共报告 9 680 例 AEs,共涉及 26 个 SOC,发生频率前五的依次为一般性病症及给药部位状况( $n=1 627$ ,16.80%)、胃肠疾病( $n=1 454$ ,15.02%)、精

表 2 罗氟司特片相关 AEs 纳入报告的基本信息分类汇总

一览表					
Characteristics	Case number	Case proportion/%	Characteristics	Case number	Case proportion/%
Number of events	3 276		Reported Person		
Gender			Medical Doctor	796	24.30
Male	1 515	46.25	Pharmacist	96	2.93
Female	1 334	40.72	Consumer	1 128	34.43
Unknown	427	13.03	Health Professional	104	3.17
Age			Other health-professional	808	24.66
<18	7	0.21	Registered Nurse	12	0.37
≥ 18 and ≤ 65	482	14.71	Unknown	332	10.13
>65	1 406	42.92	Reporting year		
Unknown	1 381	42.16	2025	54	1.65
Serious Outcome			2024	210	6.41
Hospitalization	520	15.87	2023	288	8.79
Death	584	17.83	2022	131	4.00
Life-Threatening	70	2.14	2021	136	4.15
Disability	17	0.52	2020	89	2.72
Other Serious Outcome	531	16.21	2019	158	4.82
Unknown	1 554	47.44	2018	92	2.81
Reported Countries (Top five)			2017	120	3.66
United States	2 454	75.11	2016	156	4.76
Germany	579	17.72	2015	158	4.82
Canada	34	1.04	2014	305	9.31
Korea	25	0.77	2013	783	23.90
Netherlands	16	0.49	2012	340	10.38
			2011	256	7.81
			Serious or non-serious reports		
			Serious	1 722	52.56
			Non-serious	1 554	47.44

神障碍 ( $n = 1\ 134, 11.71\%$ )、呼吸系统、胸部及纵膈疾病 ( $n = 959, 9.91\%$ )、神经系统疾病 ( $n = 848, 8.76\%$ )。见图 2。

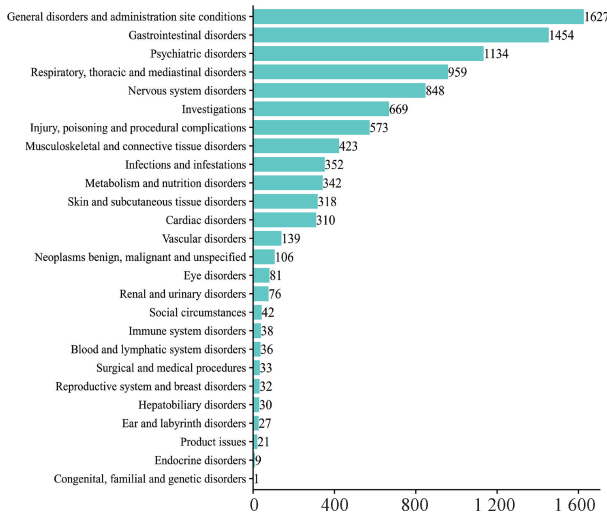


图 2 与罗氟司特片相关 AEs 的 SOC 数量分布

### 2.3 PT 与 SOC 的不均衡性分析

本研究对同时满足四种比例失衡分析算法判定标准的阳性信号进行排序,共确定了 3 959 例次符合标准的罗氟司特片相关 AEs,包括 63 个阳性 PTs,对应 14 个 SOC,如图 3 及表 3 所示。按信号强度排序,前十位依次为:胃十二指肠溃疡 ( $ROR = 47.05, PRR = 47.03, EBGM = 46.62, IC = 5.54$ )、COPD ( $ROR = 27.03, PRR = 26.45, EBGM = 26.32, IC = 4.72$ )、本态性震颤 ( $ROR = 17.31, PRR = 17.3, EBGM = 17.25, IC = 4.11$ )、上呼吸道分泌物增多 ( $ROR = 15.82, PRR = 15.8, EBGM = 15.76,$

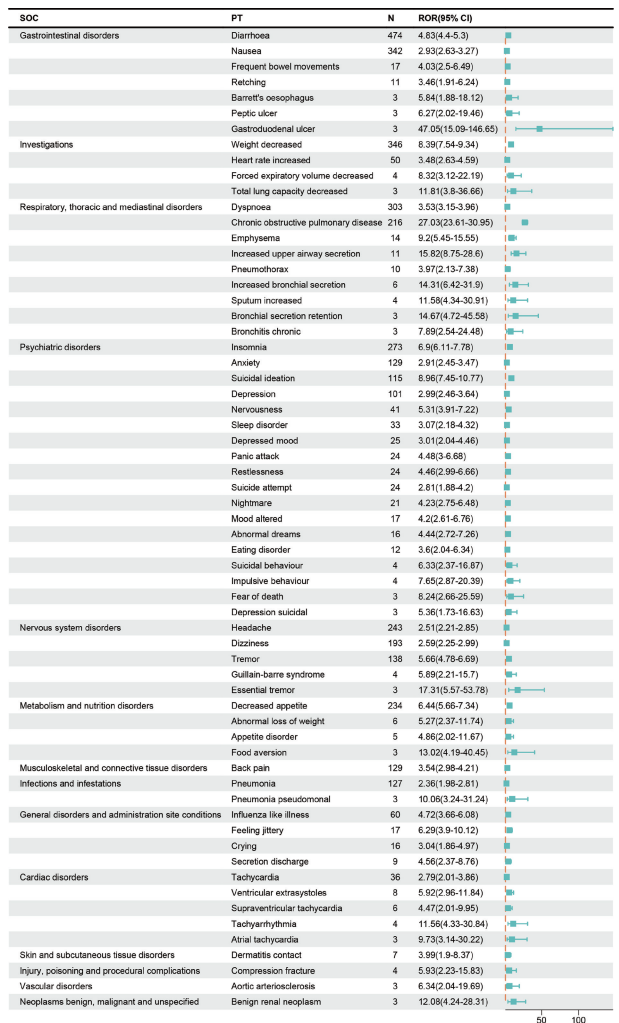


图 3 罗氟司特相关 AEs 按 SOC 分类的 PT 分布情况森林图

$IC = 3.98$ )、支气管分泌物滞留 ( $ROR = 14.67, PRR = 14.67, EBGM = 14.63, IC = 3.87$ )、支气管分泌物增多 ( $ROR = 14.31, PRR = 14.3, EBGM = 14.27, IC = 3.83$ )、厌食 ( $ROR = 13.02, PRR = 13.02, EBGM = 12.99, IC = 3.7$ )、肾脏良性肿瘤 ( $ROR = 12.08, PRR = 118.48, EBGM = 115.85, IC = 6.86$ )、肺总量减少 ( $ROR = 11.81, PRR = 11.8, EBGM = 11.78, IC = 3.56$ )、痰液增多 ( $ROR = 11.58, PRR = 11.58, EBGM = 11.56, IC = 3.53$ )。从事件发生频次看,腹泻占比 ( $n = 474, 11.97\%$ ) 最高,其次是体重下降 ( $n = 346, 8.74\%$ )、恶心 ( $n = 342, 8.64\%$ ) ,提示上述 AEs 的临床发生率较高。

### 2.4 AEs 发生时间与威布尔分布分析

FAERS 数据库提供了罗氟司特片相关 AEs 的起始时间信息。排除不准确、缺失或者未知的病例后,共纳入 603 例 AEs (占比 18.4%, 603/3 276) 有明确发病时间的 AEs,中位发病时间为 15 d (IQR: 3~56 d)。如图 4 所示,AEs 的发生时间分布特征为:用药后的前 30 d ( $n = 369, 61.19\%$ ) 为高发窗口,其次为 31~60 d ( $n = 89, 14.76\%$ )、181~360 d ( $n = 46, 7.63\%$ ) ,而 151~180 d 内的报告数最少 ( $n = 7, 1.16\%$ )。值得注意的是,罗氟司特用药 1 年后仍有发生 AEs ( $n = 24, 3.98\%$ ) 的可能,提示在罗氟司特片全治疗周期中持续监测潜在不良反应十分必要。

表3 罗氟司特相关 AEs 按 SOC 分类的 PT 分布及信号强度

SOC	PT	N	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ )	EBGM(EBGM <sub>05</sub> )	IC(IC <sub>025</sub> )	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	474	4.83 (4.40~5.30)	4.64 (1 367.31)	4.64 (4.29)	2.21 (2.08)	
	Nausea	342	2.93 (2.63~3.27)	2.86 (419.94)	2.86 (2.62)	1.52 (1.36)	
	Frequent bowel movements	17	4.03 (2.50~6.49)	4.03 (38.66)	4.02 (2.70)	2.01 (1.33)	
	Retching	11	3.46 (1.91~6.24)	3.45 (19.16)	3.45 (2.10)	1.79 (0.95)	
	Barrett's oesophagus	3	5.84 (1.88~18.12)	5.84 (12.02)	5.83 (2.26)	2.54 (1.10)	
	Peptic ulcer	3	6.27 (2.02~19.46)	6.27 (13.27)	6.26 (2.43)	2.65 (1.20)	
	Gastroduodenal ulcer	3	47.05 (15.09~146.65)	47.03 (133.94)	46.62 (18.01)	5.54 (4.09)	
Investigations	Weight decreased	346	8.39 (7.54~9.34)	8.13 (2 168.37)	8.11 (7.42)	3.02 (2.86)	
	Heart rate increased	50	3.48 (2.63~4.59)	3.46 (87.68)	3.46 (2.74)	1.79 (1.39)	
	Forced expiratory volume decreased	4	8.32 (3.12~22.19)	8.32 (25.71)	8.31 (3.66)	3.05 (1.76)	
	Total lung capacity decreased	3	11.81 (3.80~36.66)	11.80 (29.60)	11.78 (4.56)	3.56 (2.11)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	303	3.53 (3.15~3.96)	3.45 (531.20)	3.45 (3.13)	1.79 (1.62)	
	Chronic obstructive pulmonary disease	216	27.03 (23.61~30.95)	26.45 (5 267.55)	26.32 (23.51)	4.72 (4.52)	
	Emphysema	14	9.20 (5.45~15.55)	9.19 (102.06)	9.18 (5.92)	3.20 (2.45)	
	Increased upper airway secretion	11	15.82 (8.75~28.60)	15.80 (152.08)	15.76 (9.60)	3.98 (3.14)	
	Pneumothorax	10	3.97 (2.13~7.38)	3.97 (22.18)	3.96 (2.36)	1.99 (1.12)	
	Increased bronchial secretion	6	14.31 (6.42~31.90)	14.30 (74.05)	14.27 (7.30)	3.83 (2.74)	
	Sputum increased	4	11.58 (4.34~30.91)	11.58 (38.58)	11.56 (5.08)	3.53 (2.24)	
	Bronchial secretion retention	3	14.67 (4.72~45.58)	14.67 (38.11)	14.63 (5.67)	3.87 (2.43)	
Psychiatric disorders	Bronchitis chronic	3	7.89 (2.54~24.48)	7.89 (18.01)	7.88 (3.05)	2.98 (1.53)	
	Insomnia	273	6.90 (6.11~7.78)	6.73 (1 335.98)	6.72 (6.08)	2.75 (2.57)	
	Anxiety	129	2.91 (2.45~3.47)	2.89 (159.92)	2.89 (2.50)	1.53 (1.27)	
	Suicidal ideation	115	8.96 (7.45~10.77)	8.86 (801.97)	8.85 (7.59)	3.15 (2.88)	
	Depression	101	2.99 (2.46~3.64)	2.97 (132.65)	2.97 (2.52)	1.57 (1.28)	
	Nervousness	41	5.31 (3.91~7.22)	5.29 (142.7)	5.29 (4.09)	2.40 (1.96)	
	Sleep disorder	33	3.07 (2.18~4.32)	3.06 (45.87)	3.06 (2.30)	1.61 (1.12)	
	Depressed mood	25	3.01 (2.04~4.46)	3.01 (33.53)	3.01 (2.17)	1.59 (1.02)	
	Panic attack	24	4.48 (3.00~6.68)	4.47 (64.56)	4.46 (3.19)	2.16 (1.58)	
	Restlessness	24	4.46 (2.99~6.66)	4.45 (64.16)	4.45 (3.18)	2.15 (1.57)	
	Suicide attempt	24	2.81 (1.88~4.20)	2.81 (27.97)	2.81 (2.01)	1.49 (0.91)	
	Nightmare	21	4.23 (2.75~6.48)	4.22 (51.54)	4.22 (2.95)	2.08 (1.46)	
	Mood altered	17	4.20 (2.61~6.76)	4.19 (41.34)	4.19 (2.81)	2.07 (1.39)	
	Abnormal dreams	16	4.44 (2.72~7.26)	4.44 (42.57)	4.43 (2.94)	2.15 (1.45)	
	Eating disorder	12	3.60 (2.04~6.34)	3.59 (22.46)	3.59 (2.24)	1.84 (1.04)	
	Nervous system disorders	Suicidal behaviour	4	6.33 (2.37~16.87)	6.32 (17.91)	6.32 (2.78)	2.66 (1.37)
		Impulsive behaviour	4	7.65 (2.87~20.39)	7.64 (23.07)	7.63 (3.36)	2.93 (1.64)
Fear of death		3	8.24 (2.66~25.59)	8.24 (19.06)	8.23 (3.19)	3.04 (1.60)	
Depression suicidal		3	5.36 (1.73~16.63)	5.36 (10.63)	5.35 (2.08)	2.42 (0.98)	
Headache		243	2.51 (2.21~2.85)	2.47 (215.22)	2.47 (2.22)	1.31 (1.12)	
Dizziness		193	2.59 (2.25~2.99)	2.56 (185.33)	2.56 (2.27)	1.36 (1.15)	
Tremor		138	5.66 (4.78~6.69)	5.59 (520.77)	5.58 (4.85)	2.48 (2.23)	
Guillain-Barré syndrome B		4	5.89 (2.21~15.7)	5.89 (16.21)	5.88 (2.59)	2.56 (1.26)	
Essential tremor		3	17.31 (5.57~53.78)	17.30 (45.93)	17.25 (6.68)	4.11 (2.66)	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite	234	6.44 (5.66~7.34)	6.31 (1 048.63)	6.30 (5.66)	2.66 (2.47)
	Abnormal loss of weight	6	5.27 (2.37~11.74)	5.27 (20.72)	5.26 (2.69)	2.40 (1.30)	
	Appetite disorder	5	4.86 (2.02~11.67)	4.85 (15.29)	4.85 (2.33)	2.28 (1.10)	
	Food aversion	3	13.02 (4.19~40.45)	13.02 (33.21)	12.99 (5.03)	3.70 (2.25)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	129	3.54 (2.98~4.21)	3.51 (232.04)	3.51 (3.03)	1.81 (1.56)	
	Infections and infestations	Pneumonia	127	2.36 (1.98~2.81)	2.34 (97.70)	2.34 (2.02)	1.22 (0.97)
General disorders and administration site conditions	Pneumonia pneumoconal	3	10.06 (3.24~31.24)	10.06 (24.43)	10.04 (3.89)	3.33 (1.88)	
	Influenza like illness	60	4.72 (3.66~6.08)	4.70 (174.59)	4.69 (3.79)	2.23 (1.86)	
	Feeling jittery	17	6.29 (3.90~10.12)	6.28 (75.34)	6.27 (4.21)	2.65 (1.97)	
	Crying	16	3.04 (1.86~4.97)	3.04 (21.86)	3.04 (2.01)	1.60 (0.90)	
	Secretion discharge	9	4.56 (2.37~8.76)	4.55 (24.95)	4.55 (2.63)	2.19 (1.27)	
	Cardiac disorders	Tachycardia	36	2.79 (2.01~3.86)	2.78 (41.03)	2.78 (2.11)	1.47 (1.00)
Ventricular extrasystoles		8	5.92 (2.96~11.84)	5.92 (32.64)	5.91 (3.31)	2.56 (1.60)	
Supraventricular tachycardia		6	4.47 (2.01~9.95)	4.46 (16.12)	4.46 (2.28)	2.16 (1.07)	
Tachyarrhythmia		4	11.56 (4.33~30.84)	11.55 (38.48)	11.53 (5.07)	3.53 (2.23)	
Atrial tachycardia		3	9.73 (3.14~30.22)	9.73 (23.46)	9.71 (3.76)	3.28 (1.84)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Dermatitis contact	7	3.99 (1.90~8.37)	3.98 (15.64)	3.98 (2.14)	1.99 (0.97)
	Injury, poisoning and procedural complications	Compression fracture	4	5.93 (2.23~15.83)	5.93 (16.39)	5.93 (2.61)	2.57 (1.28)
Vascular disorders	Aortic arteriosclerosis	3	6.34 (2.04~19.69)	6.34 (13.49)	6.34 (2.46)	2.66 (1.22)	
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Benign renal neoplasm	3	12.08 (4.24~28.31)	118.48 (341.63)	115.85 (44.46)	6.86 (5.39)	

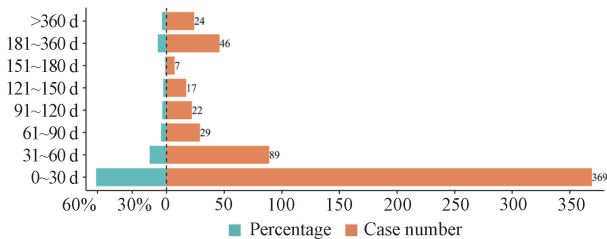


图4 以罗氟司特片为PS的AEs发病时间分布(d)

为评估罗氟司特片相关AEs的风险随时间的变化趋势,本研究对总体患者群体进行了威布尔形状参数(Weibull Shape Parameter)检验,仅对形状参数 $\beta$ 展开分析讨论。结果显示,形状参数 $\beta=0.54$ ,其95%CI上限为0.57,二者均 $<1$ ,提示随着用药时间的延长,罗氟司特片相关AEs的发生率呈逐渐下降趋势。详见表4。

表4 以罗氟司特片为PS的威布尔分布参数

Item	coef	95%CI
shape parameter; $\beta$	0.54	0.51~0.57
scale parameter; $\alpha$	40.53	34.18~46.88
Type	Early failure	

## 2.5 基于严重程度分布的患者性别与年龄分析

本研究结果显示,SAE与AEs的报告例数分别为1528例(53.63%)和1321例(46.37%)。性别亚组分析显示,男性发生SAE的占比(55.76%)高于女性(44.24%)。男性发生SAE的风险显著高于女性( $OR=1.251$ , 95%CI: 1.079~1.450,  $P=0.003$ )。年龄亚组分析结果显示,年龄 $>65$ 岁的患者与 $\leq 65$ 岁的患者相比,发生SAE的风险差异无统计学意义( $OR=0.998$ , 95%CI: 0.811~1.227,  $P=0.982$ )。详见表5。

表5 基于报告严重程度分布的患者性别与年龄比较

Item	Serious/Non-serious, n	P-value	OR(95%CI)
Gender			
Female (Reference)	676/658		
Male	852/663	0.003	1.251(1.079~1.450)
Age			
$\leq 65$ (Reference)	266/223		
$> 65$	764/642	0.982	0.998(0.811~1.227)

## 3 讨论

### 3.1 AEs报告基本情况分析

本研究纳入2011年—2025年FAERS数据库中,以罗氟司特片为PS的3276份AEs报告中,超过65岁的男性AEs发生比例最高,这可能与“老年人( $>65$ 岁)罗氟司特片的AUC和C<sub>max</sub>分别高出年轻人(18~45岁)27%和16%,罗氟司特N-氧化物的AUC和C<sub>max</sub>分别高于年轻人19%和13%”<sup>[9]</sup>有关。从报告年份来看,报告数量记录最多的是2013年,2013年到2018年报告数量逐年下降,2021年开始至2024年趋于稳定,大多数AEs发生在罗氟司特片使用后的前30d内。

### 3.2 重点AEs信号分析

本研究纳入的AEs共涉及26种SOC,符合四种方法筛选出来的PTs共63个。信号挖掘结果显示,罗氟司特片在FAERS数据库中多个显著的AE信号,这些信号涵盖胃肠道、神经系统及呼吸系统等多个器官系统,其发现既验证了说明书和文献的已知风险,也揭示了一些新的潜在不良反应关联。

#### 3.2.1 胃肠道系统AEs:本研究结果显示,腹泻、恶心等胃肠

道反应的报告例数最多,与FDA说明书<sup>[9]</sup>及Lee J等、Thurston AW Jr等和Zeng S等<sup>[10-12]</sup>文章报道的一致。在说明书及文献未记载的新的AEs中,胃十二指肠溃疡显示极高的信号值,虽然病例数较少,但EBGM值较高,需要提高警惕。其潜在机制可能为:磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂通过抑制cAMP水解,干扰胃肠道黏膜的屏障功能;也可能通过减少前列腺素E<sub>2</sub>的产生而增加胃十二指肠溃疡的潜在发生风险,该关联需要进一步的临床证实<sup>[13]</sup>。另外,巴雷特食管及胃溃疡的发生也可能与PDE-4的抑制剂的药理作用相关,同样需要后续研究证实。

3.2.2 神经系统AEs:本研究中,失眠、焦虑和抑郁等精神类例数较多,与FDA说明书<sup>[9]</sup>、Zeng S等<sup>[12]</sup>和Greive J等<sup>[14]</sup>文献报道一致。FDA黑框警告是美国食品药品监督管理局对已获批药物发布的最高等级安全警示,因在包装说明书中以加粗黑框呈现而得名,用以警示处方医生和患者该药物可能存在严重或危及生命的风险<sup>[14]</sup>。本研究识别出自杀意念、自杀未遂、自杀行为和抑郁症自杀倾向等严重AEs与罗氟司特片FDA黑框警告中关于神经系统不良反应的提示一致<sup>[9]</sup>。尽管部分上述信号未达到本研究设定的统计学显著标准,但鉴于其累计报告例数较多且属于SAE,仍需在临床实践中予以高度关注。

3.2.3 呼吸系统AEs:FAERS数据表明,罗氟司特片存在显著的COPD急性加重信号,这一现象可能与患者肺功能下降及基础疾病进展存在关联。在一项为期52周的临床试验中,969名服用罗氟司特片的患者中有269名因为不良反应和COPD加重等原因终止给药<sup>[15]</sup>。该结果进一步支持本研究发现,提示临床使用罗氟司特片过程中需加强对呼吸系统功能监测。

3.2.4 良性肿瘤、恶性肿瘤以及未明确类型的肿瘤:本研究发现,良性肾肿瘤信号显著,FDA说明书<sup>[9]</sup>中提到的SAE涉及肿瘤的为肺癌、前列腺癌、急性肾衰竭,但并未提及良性肾肿瘤,相关文献中也未发现有关该不良事件的记录,此发现为罗氟司特片的安全性评估提供了新的关注点。

### 3.3 新识别的AEs信号

本研究定义“新发现AEs”为说明书及提及的文献中均未记载的不良事件,共识别出包括巴雷特食管、胃溃疡、胃十二指肠溃疡、肺总量减少、肺气肿、气胸、格林-巴利综合征、室性期前收缩、房上性心动过速、快速性心律失常、心房性心动过速、压缩性骨折、主动脉动脉硬化、良性肾脏肿瘤共13种未被报道的不良事件。本研究识别的AEs信号提示了罗氟司特片在临床应用中需关注的新风险,但其与药物的确切因果关系有待后续研究予以证实。

### 3.4 局限性

FAERS数据库可为药物上市后安全性评价提供临床参考,但也存在其固有的局限性。首先,本研究纳入数据主要来源于欧美人群,因此其代表性可能受限;其次,作为一种自发报告系统,漏报、报告延迟及信息不完整等是此类数据库的固有偏倚,可能对分析结果产生影响。因此,对于上述分析结果需予以谨慎解读,其确切的临床关联性有待通过更深入的研究加以验证。

综上所述,本研究基于FAERS数据库对罗氟司特片进行了上市后安全性评价,结果显示部分说明书未记载的不良事件

与其存在潜在关联,提示需在临床应用中予以关注,本研究结果将为罗氟司特片的临床合理应用提供参考。

## 参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):871-877.

[2] HARA J, YAMAMURA K, SAKAI T, et al. Bronchial thermoplasty attenuates cough reflex sensitivity in severe asthma: a single-center retrospective study with 2-year follow-up[J]. J Med Invest, 2023, 70(1.2): 271-275.

[3] ABE Y, SUGA Y, FUKUSHIMA K, et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 83.

[4] 王茜茜,尹琪,江程.用于局部治疗斑块型银屑病的磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特[J].中国新药杂志,2023,32(20):2034-2038.

[5] 王慧冰,任文静,张婉璐,等.基于FAERS对奈拉替尼安全警戒信号挖掘与分析[J].中国新药杂志,2023,32(1):103-109.

[6] SHANG Q, ZHOU J, YE J C, et al. Adverse events reporting of edaravone: a real-world analysis from FAERS database[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 8148.

[7] XUAN G C, ZHANG Y, CUI J H, et al. Propofol-associated serious adverse events: an analysis of the FAERS database[J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2024, 40(3): 2874-2887.

[8] 徐圣,王错,廖珊妹.利用真实世界数据的上市后药品安全监测的统计学方法综述[J].中国食品药品监管,2021(11):71-82.

(上接第619页)

[3] 徐坤勇,付玉杰,杜茂波.某院门诊中成药临床应用分析[J].中国药业,2024,33(22):52-55.

[4] 李宏,祁美霞,关晓蕊.1990-2019年中国妇科疾病的疾病负担变化趋势[J].现代预防医学,2021,48(18):3322-3326,3336.

[5] 马堃,黄天娇,曹仁爽,等.中成药联合抗生素治疗盆腔炎症性疾病的网状Meta分析[J].中国中药杂志,2024,49(8):2023-2036.

[6] 姚俊,赵霞.复方黄柏液最新临床应用进展[J].中国新药杂志,2014,23(3):308-312,337.

[7] 田静,周登艳,刘志霞,等.保妇康栓治疗宫颈HPV感染的疗效[J].中华医院感染学杂志,2024,34(4):557-560.

[8] 胡媛媛,周佼佼,张蓓.雌激素联合保妇康栓治疗绝经后宫颈人乳头瘤病毒感染临床疗效分析[J].中国现代医学杂志,2023,33(20):26-30.

[9] 王茜,方晓华,陈婷婷.保妇康栓联合干扰素栓治疗HPV感染的效果分析[J].沈阳药科大学学报,2021,38(增刊1):48.

[10] 胡月,李昉,王顺,等.保妇康栓联合常规化学药物治疗细菌性阴道炎临床疗效及其对细菌耐药性的影响[J].中草药,2023,54(17):5665-5670.

[11] 宋云静,韩贤华,顾丽琴.多剂量甲硝唑联合保妇康栓治疗复发性滴虫性阴道炎感染的疗效[J].中华医院感染学杂志,

[9] U. S. Food and Drug Administration. DALIRESP (roflumilast) prescribing information [EB/OL]. (2018-01). [2025-12-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022522s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022522s009lbl.pdf).

[10] LEE J, SONG J U. The dosing strategy to improve adherence to roflumilast in treatment for chronic obstructive lung disease: a systemic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 655-663.

[11] THURSTON A W, OSBORNE D W, SNYDER S, et al. Pharmacokinetics of roflumilast cream in chronic plaque psoriasis: data from phase I to phase III studies[J]. Am J Clin Dermatol, 2023, 24(2): 315-324.

[12] ZENG S S, BAI H B, ZOU M. Effects of roflumilast on patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$  agonist: a meta-analysis[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 8101099.

[13] 王惠芳,王有志,支运宝,等.磷酸二酯酶4抑制剂临床及安全性研究进展[J].药学报,2023,58(9):2601-2609.

[14] GREIWE J, HONSINGER R, HVIDAS C, et al. Boxed warnings and off-label use of allergy medications: risks, benefits, and shared decision making[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(12): 3057-3063.

[15] MARTINEZ F J, CALVERLEY P M A, GOEHRING U M, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 857-866.

(收稿日期:2025-11-21 修回日期:2025-12-25)

2025, 35(4): 566-570.

[12] 唐培培,谈勇.基于真实世界定坤丹治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(18):95-101.

[13] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知:国卫药政发[2018]31号[EB/OL].(2018-12-31)[2025-08-06].[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435470.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435470.htm).

[14] 卫生健康委,中医药局.卫生健康委中医药局关于进一步加强公立医疗机构基本药物配备使用管理的通知:国卫药政发[2019]1号[EB/OL].(2019-01-10)[2025-08-06].[https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content\\_5395490.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5395490.htm).

[15] 魏文浩,莫愁,何颖.中成药适应证点评难点与对策[J].医药导报,2024,43(3):390-393.

[16] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗阴道炎临床应用指南(2022年)[J].中国中西医结合杂志,2023,43(8):901-910.

[17] 廖秦平.西医师使用中成药应重视的问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(8):734-735.

[18] 廖丽娜,刘玲,陈璐梅,等.处方前置审核系统在提高中成药临床合理用药中的作用[J].中国医院药学杂志,2020,40(19):2069-2072.

(收稿日期:2025-06-03 修回日期:2025-08-11)