

以FAERS数据库为证据的奥氮平药物安全警戒的失衡分析与信号进化图谱



颜福阳, 李 阳, 杜承容, 夏乐宏

丽水市第二人民医院精神科 (浙江丽水 323000)

【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) 数据库挖掘奥氮平的药品不良事件 (ADE) 信号, 为临床用药安全提供参考。**方法** 检索数据库 2004 年 1 月 1 日至 2025 年 3 月 1 日期间, 以奥氮平为首要怀疑药物的不良事件报告。采用报告比值比法与贝叶斯置信传播神经网络法进行信号挖掘, 并分析报告的基本特征、系统-器官分类 (SOC) 分布、首选术语 PT 频次与 ADE 发生的时间特征。**结果** 共纳入以奥氮平为首要怀疑药物的 ADE 报告 49 970 例, 以 18~64 岁人群为主, 男性患者略多于女性。最终识别出 1 144 个有效 PT 信号, 覆盖 26 个 SOC, 以精神类、神经系统类及各类检查为主。报告频数最高的前五位 PT 为体重增加、糖尿病、嗜睡、用药过量和意识模糊状态。信号强度最高的 PT 包括注射后谵妄镇静综合征、乳糜微粒增加、胰岛功能亢进、心因性视觉障碍和高乳糜微粒血症等。中位发生时间为 118 d, 超过三分之一事件发生于用药后 30 d 内, 另有三分之一的事件发生于 1 年后, 呈“双峰”分布。**结论** 奥氮平相关 ADE 分布广泛, 除需关注说明书已知不良反应外, 还应警惕意识障碍、代谢性损伤、心电异常等说明书未详列的 ADE 发生。临床应加强早期与长期监测, 特别是在长期维持治疗和合并用药背景下, 提升用药安全管理水平。

【关键词】 奥氮平; 药品不良事件; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 精神分裂症; 药物警戒

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Imbalance analysis and signal evolution map of olanzapine pharmacovigilance based on evidence from the FAERS database

YAN Fuyang, LI Yang, DU Chengrong, XIA Lehong

Department of Psychiatry, Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: YAN Fuyang, Email: 18057853344@163.com

【Abstract】Objective To mine ADE signals of olanzapine based on the FAERS database and provide references for clinical medication safety. **Methods** ADE reports with olanzapine as the primary suspected drug were retrieved from the database between January 1, 2004, and March 1, 2025. The reporting odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were used for signal mining. The basic characteristics of the reports, SOC distribution, PT frequency, and temporal characteristics of ADE occurrence were analyzed. **Results** A total of 49,970 ADE reports with olanzapine as the primary suspected drug were included, mainly

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505094

基金项目: 丽水市科技计划项目 (2022GYX47)

通信作者: 颜福阳, 主治医师, Email: 18057853344@163.com

involving individuals aged 18–64 years, and there were slightly more male patients than female patients. A total of 1,144 valid PT signals were identified, covering 26 SOCs, predominantly in the psychiatric, nervous system, and various examination categories. The top five PTs with the highest reporting frequencies were weight increase, diabetes, somnolence, drug overdose, and confusional state. PTs with the highest signal intensity included post-injection delirium sedation syndrome, increased chylomicrons, hyperinsulinism, psychogenic visual disturbance, and hyperchylomicronemia. The median occurrence time was 118 days, with more than one-third of events occurring within 30 days of medication, and another one-third occurring after one year, showing a "bimodal" distribution. **Conclusion** ADEs associated with olanzapine are widely distributed. In addition to paying attention to the known adverse reactions listed in the package insert, vigilance should also be maintained for ADEs not detailed in the insert, such as disturbances of consciousness, metabolic damage, and electrocardiographic abnormalities. Clinical practice should strengthen early and long-term monitoring, especially during long-term maintenance therapy and combined medication, to improve the level of medication safety management.

【Keywords】 Olanzapine; Adverse drug events; FAERS; Schizophrenia; Pharmacovigilance

精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是一种以持续性精神活动障碍为特征的严重慢性疾病, 全球患病率约为 1%^[1]。其临床表现复杂多样, 涵盖幻觉、妄想、认知障碍、情感平淡等多维症状^[2]。由于疾病具有高致残率和频繁复发的特点, 不仅对患者个体造成严重功能损害, 也给家庭和社会带来沉重负担。目前, 抗精神病药物治疗仍是 SCZ 治疗的核心手段, 其中第二代抗精神病药物 (second-generation antipsychotics, SGAs) 因其更优的疗效与耐受性而被广泛使用^[3-4]。

奥氮平 (olanzapine) 作为典型的 SGAs, 属于多受体拮抗剂, 可同时作用于 5-羟色胺 2A 受体、多巴胺 D1、D2、D4 受体、组胺 H1 受体及毒蕈碱受体等多个靶点^[5]。临床上, 奥氮平广泛用于 SCZ 及双相情感障碍等疾病的治疗, 具有起效迅速、对阳性与阴性症状均有改善作用的显著优势, 尤其因其良好的镇静、抗焦虑效果, 常被用于精神症状急性发作期的干预^[6]。大量研究表明, 奥氮平在发挥疗效的同时, 也伴随较高风险的药物不良事件 (adverse drug event, ADE), 尤其是体重增加、糖脂代谢紊乱、血糖异常、胰腺炎、肝功能损伤及心血管事件等^[7]。部分 ADE 可能在短期用药后即出现, 而另一些则表现为长期累积性毒性, 影响患者预后与用药依从性^[8]。尽管临床试验和病例报告为奥氮平的安全性提供了初步认识, 但由于样本量和观察时间限制, 尚难全面揭示其 ADE 谱及发生时序规律。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event

Reporting System, FAERS) 作为全球最大的药物警戒数据库, 收集了大量 ADE 信息, 已被广泛用于新信号挖掘与药品上市后安全性评估^[9]。本研究基于 FAERS 数据库, 通过失衡分析与信号动态可视化方法, 系统挖掘奥氮平相关的 ADE 信号并构建风险图谱, 旨在揭示其潜在安全性风险, 为临床风险评估与个体化用药决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源和筛选

提取 FAERS (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>) 数据库中以“Olanzapine”和商品名“ZYPREXA”为关键词的 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度的数据。包括患者人口统计和管理信息 (demographic and administrative information, DEMO)、药物信息 (drug information, DRUG)、药物不良反应信息 (adverse drug reaction information, REAC)、患者结局信息 (patient outcome information, OUTC)、报告来源信息 (information on report sources, RPSR)、药物治疗开始和结束日期 (drug therapy starts dates and end dates, THER) 和使用/诊断适应症 (indications for use/diagnosis, INDI) 等信息。对收集的 ADE 报告进行筛选和整合, 保留每一事件为最新版本报告。

1.2 数据处理

将原始数据录入 SAS 9.4 分析软件, 对 ADE 报告进行筛选, 仅保留以“olanzapine”作为首要

怀疑药物的相关记录。并依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.1 版本,将所有 ADE 采用首选术语(perferred term, PT)进行标准化编码,按照系统器官分类(system organ class, SOC)原则,对奥氮平相关 ADE 进行系统归类与详细描述。在数据清理环节,严格遵循美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐的重复报告处理标准^[10]。具体操作如下:从 DEMO 表中提取 PRIMARYID、CASEID 和 FDA_DT 字段,以 CASEID、FDA_DT 及唯一编号 PRIMARYID 为序进行数据排序。针对同一 CASEID 的多条报告,仅保留 FDA_DT 日期最新的记录;若 CASEID 和 FDA_DT 均完全相同,则保留 PRIMARYID 编号最大的报告,以此剔除重复数据^[11]。

1.3 信号挖掘方法

运用比例失衡分析法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和贝叶斯置信区间递进神经网络(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法,对 ADE 报告进行深入分析。在 ROR 法中,若奥氮平相关的 ADE 报告数量 ≥ 3 例,并且其 95% 置信区间(confidence interval, CI)的下限 >1 ,即检测到 1 个阳性信号;而对于 BCPNN 法,当可信区间下限 $E(IC)-2SD > 0$ 时,同样表明检出 1 个阳性信号^[12-14]。为确保结果的可靠性,只有同时满足上述两种检测方法的标准,才算作 1 个奥氮平相关的潜在 ADE 信号。一般而言,ROR 值越大,意味着信号强度越高。不良反应的诱发时间,即 ADE 发生的事件日期与奥氮平首次使用日期之间的时间间隔^[15-16]。在评估不良反应诱发时间时,采用中位数及四分位数检验的方式,并借助 R 4.3.1 软件

进行数据处理与统计分析。结果以 $n(\%)$ 的形式呈现。

2 结果

2.1 奥氮平 ADE 报告的基本情况

共获取以奥氮平为首要怀疑药物的 ADE 报告 49 970 名患者。除性别缺失的报告外,男性为 23 696 例,女性为 21 366 例;患者年龄多集中于 18~64 岁(52.2%);体重在 50~100 kg 的有 8 431 例,超过 100 kg 的有 2 297 例;具体的季度上报频数统计图见图 1,从时间维度上看,奥氮平 ADE 的上报频数在 2015 年出现异常增长,可能存在集中上报、风险关注提升或特定不良事件集中爆发的情况。此后,上报数量逐渐趋于平稳,侧面反映出该药物的临床应用进入成熟阶段,ADE 报告机制也逐步走向规范化。但近 3 年奥氮平 ADE 报告仍保持一定规模,这可能与奥氮平在 SCZ、双相障碍及癌症辅助治疗等多适应证下广泛使用有关;结局以导致住院的患者 20 398 例(31.3%)和其他 25 090 例(38.5%)为主,且导致死亡的患者达到了 5 423 例(8.3%);上报国家以美国(50.20%)为主,见表 1。

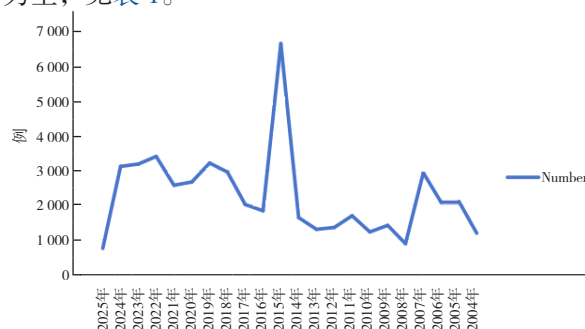


图1 奥氮平相关ADE不同季度上报频数统计图
Figure 1. Frequency statistics of ADE related to olanzapine reported in different quarters

表1 奥氮平不良事件报告的基本情况

Table 1. Basic information of relevant ADE reports with olanzapine

项目	例数	构成比(%)	项目	例数	构成比(%)
性别			报告年份(年)		
女	21 366	42.8	2004—2008	9 149	18.3
男	23 696	47.4	2009—2013	6 948	13.9
不详	4 908	9.8	2014—2018	15 044	30.1
年龄(岁)			2019—2023	14 980	30.0
<2	334	0.7	2024	3 104	6.2
2~17	1 896	3.8	2025	745	1.5
18~64	26 108	52.2	发生国家		
65~85	5 289	10.6	中国	602	1.2
>85	721	1.4	美国	17 821	35.7
不详	15 622	31.3	日本	1 483	3.0

续表1

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
体重 (kg)			加拿大	2 246	4.5
<50	1 238	2.5	法国	3 665	7.3
50~100	8 431	16.9	其他国家	21 131	42.3
>100	2 297	4.6	不详	3 022	6.0
不详	38 004	76.1	结局		
报告者			住院	20 398	31.3
消费者	17 731	35.5	死亡	5 423	8.3
其他健康专家	5 109	10.2	危及生命	3 843	5.9
医师	15 361	30.7	残疾	1 595	2.4
药师	2 993	6.0	永久缺陷	213	0.3
医疗专业人员	5 378	10.8	先天性异常	489	0.7
律师	2 231	4.5	其他	25 090	38.5
不详	1 167	2.3	不详	8 164	12.5

2.2 奥氮平ADE信号的SOC分布

从纳入的奥氮平相关 ADE 报告中基于 ROR 法和 BCPNN 法进行 PT 频次分析,排除与适应证及疾病相关等 PT 后,共挖掘到 1 144 个有效信号。将 1 144 个有效信号映射到 26 个 SOC 中,其分布情况见表 2。按信号个数排序,映射到 SOC 排序前 3 位的为精神病类(218 个信

号,占比 19.1%)、各类检查(184 个信号,占比 16.1%)和各类神经系统疾病(169 个信号,占比 14.8%)。按 ADE 报告例数排序,映射到 SOC 排序前 3 位的为精神病类(30 432 例,占比 15.8%)、各类精神系统疾病(30 022 例,占比 15.6%)和各类检查(21 829 例,占比 11.3%)。

表2 奥氮平不良信号的系统分布

Table 2. Distribution for adverse signals of olanzapine

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
精神病类	218	19.1	30 432	15.8
各类检查	184	16.1	21 829	11.3
各类神经系统疾病	169	14.8	30 022	15.6
代谢及营养类疾病	61	5.3	13 795	7.2
心脏器官疾病	58	5.1	7 204	3.7
全身性疾病及给药部位各种反应	50	4.4	21 022	10.9
各种先天性家族性遗传性疾病	46	4.0	782	0.4
各类损伤、中毒及操作并发症	43	3.8	15 978	8.3
呼吸系统、胸及纵隔疾病	43	3.8	6 025	3.2
胃肠系统疾病	40	3.5	9 576	5.0
感染及感染类疾病	23	2.0	4 398	2.3
生殖系统及乳腺疾病	23	2.0	1 783	0.9
血液及淋巴系统疾病	21	1.8	3 097	2.0
血管与淋巴管类疾病	20	1.7	4 662	2.4
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	19	1.7	4 393	2.3
社会环境	19	1.7	772	0.4
眼器官疾病	19	1.7	2 964	1.5
肾脏及泌尿系统疾病	17	1.5	3 051	1.6
肝胆系统疾病	16	1.4	2 134	1.1
皮肤及皮下组织类疾病	15	1.3	3 008	1.6
各种手术及医疗操作	10	0.9	1 275	0.7
妊娠期、产褥期及围产期状况	10	0.9	780	0.4
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	8	0.7	836	0.4
内分泌系统疾病	8	0.7	878	0.5
产品问题	3	0.3	489	0.3
免疫系统疾病	1	0.1	416	0.2

2.3 ADE报告例次及信号强度排名前20位的PT

以 ADE 例次数对奥氮平相关 ADE 进行排序，报告数排名前 5 位的 PT 分别为体重增加、糖尿病、嗜睡、用药过量和意识模糊状态，见表 3。根据 ROR 值，对奥氮平的 ADE 信号强度进行排序，信号强度前 5 位的 PT 分别为注射后谵妄镇静综合征、乳糜微滴增加、胰岛功能亢进、心因

性视觉障碍和高乳糜微粒血症，见表 4。奥氮平的药品说明书虽提及常见精神症状，但意识模糊状态（1 787 例）、构音不良（969 例）、定向力障碍（528 例）和言语障碍（528 例）等未详列，同时 QT 间期延长（939 例）、横纹肌溶解（589 例）、胰腺炎（1 231 例）、糖尿病酮症酸中毒（825 例）等不良信号未被记载。

表3 奥氮平ADE报告信号强度前20位的PT

Table 3. Top 20 PTs with reported signal intensity of olanzapine-related adverse events

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (EIC-2SD)
体重增加	4 393	6.49 (6.29, 6.68)	2.64 (2.60)
糖尿病	3 477	14.82 (14.32, 15.34)	3.80 (3.74)
嗜睡	2 306	3.64 (3.49, 3.79)	1.84 (1.78)
用药过量	1 935	2.75 (2.63, 2.88)	1.44 (1.38)
意识模糊状态	1 787	3.48 (3.32, 3.64)	1.78 (1.71)
各种制剂毒性	1611	3.10 (2.95, 3.26)	1.62 (1.54)
激越	1 605	6.85 (6.52, 7.20)	2.74 (2.66)
高血压	1 600	2.38 (2.27, 2.51)	1.24 (1.17)
镇静	1 523	21.35 (20.27, 22.50)	4.31 (4.21)
焦虑	1 466	1.59 (1.51, 1.67)	0.66 (0.58)
神经阻滞剂恶性综合征	1 390	42.08 (39.77, 44.52)	5.19 (5.07)
药物相互作用	1 356	2.69 (2.55, 2.84)	1.42 (1.33)
胰腺炎	1 231	7.46 (7.05, 7.90)	2.86 (2.77)
有意用药过量	1 154	5.97 (5.63, 6.33)	2.55 (2.45)
失眠	1 128	1.31 (1.23, 1.39)	0.38 (0.3)
处方用药过量	1 116	19.79 (18.63, 21.04)	4.21 (4.1)
心动过速	1 111	3.96 (3.73, 4.20)	1.96 (1.87)
精神病性障碍	1 100	12.08 (11.37, 12.83)	3.53 (3.43)
实施自杀行为	1 086	5.69 (5.35, 6.04)	2.48 (2.38)
病情恶化	1 081	1.17 (1.11, 1.25)	0.23 (0.14)

表4 奥氮平ADE报告例次前20位的风险信号

Table 4. Top 20 PTs with reported cases of olanzapine ADE

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (EIC-2SD)
注射后谵妄镇静综合征	759	4 693.33 (3 485.09, 6 320.4)	8.07 (7.48)
乳糜微滴增加	4	1 133.44 (126.68, 10 141.2)	7.83 (0.54)
胰岛功能亢进	41	181.56 (122.67, 268.73)	6.79 (4.41)
心因性视觉障碍	6	170.02 (61.79, 467.8)	6.74 (1.43)
高乳糜微粒血症	10	166.69 (76.32, 364.03)	6.72 (2.30)
抗焦虑疗法	7	165.30 (65.08, 419.86)	6.71 (1.69)
血管内乳头状内皮增生	9	141.68 (63.65, 315.38)	6.57 (2.12)
咽部肌张力障碍	7	141.68 (57.18, 351.04)	6.57 (1.7)
药物治疗增强	7	141.68 (57.18, 351.04)	6.57 (1.7)
凝血酶升高	9	106.26 (49.39, 228.61)	6.28 (2.12)
心电图J波异常	4	103.04 (32.81, 323.6)	6.24 (0.76)
糖皮质激素升高	5	101.20 (36.45, 280.97)	6.23 (1.14)
性生活受损	7	99.18 (41.94, 234.55)	6.20 (1.71)
血甘油三酯	19	94.46 (56.20, 158.76)	6.15 (3.25)
心肌再灌注损伤	8	87.19 (39.47, 192.58)	6.06 (1.92)
酮症倾向性糖尿病	9	85.01 (40.36, 179.06)	6.04 (2.11)
前药物者滥用者	6	80.96 (32.68, 200.59)	5.98 (1.45)
躯干前曲症	48	80.50 (58.42, 110.92)	5.97 (4.34)
呼吸率	9	79.70 (38.04, 166.96)	5.96 (2.11)
患者约束	14	70.84 (39.44, 127.25)	5.83 (2.77)

2.4 ADE发生时间分布情况

剔除不准确、缺失、重复或未知发生时间的报告后,对获得的 10 311 例报告进行 ADE 发生时间分析,总体中位数为 118 d, ADE 发生时间分布情况见图 2。病例发生 ADE 时间主要集中在 0~30 d ($n=3\ 338$, 33.66%) 和用药 1 年后 ($n=3\ 464$, 34.93%)。说明了奥氮平在用药早期具有显著的不良反应风险,尤其应该警惕。同时超过三分之一的不良反应出现在 1 年后,即奥氮平也具有长期潜在毒性或积累效应,强调在服用时长期监测的重要性。

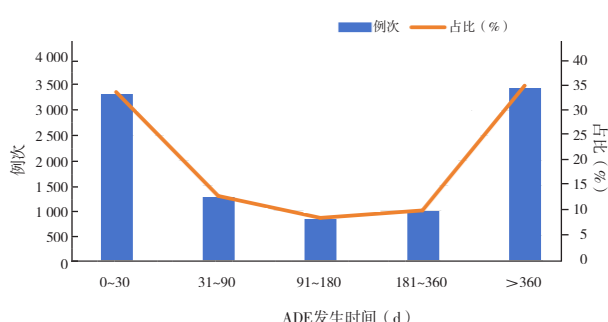


图2 ADE发生时间分布情况

Figure 2. Temporal distribution of ADE occurrence

3 讨论

3.1 奥氮平ADE报告基本特征分析

目前已有多项药物警戒研究关注奥氮平的安全性特征。Jain 等^[17]人发现在接受奥氮平治疗的患者中,66.6% 的患者在 4 周内体重增加 1~5 kg, 体重增加与药物剂量或体重指数无关, 且体重增加与年龄 ≥ 40 岁和女性性别显著相关, 这表明与年龄 < 40 岁的女性和任何年龄组的男性相比, 年龄 ≥ 40 岁的女性更容易通过奥氮平治疗增加体重。Dong 等^[18]于 2023 年基于数据库指出奥氮平主要受影响的群体是女性, 但根据目前(至 2025 年 3 月)上报的 ADE 中, 男性的比例略多于女性, 且新增风险信号发生改变。尽管奥氮平临床疗效显著, 但其安全性仍需持续关注。有研究纳入了超过 10 000 名患者, 比较奥氮平与安慰剂、典型及其他非典型抗精神病药物之间的差异, 发现奥氮平在短期内优于安慰剂, 具有更高的缓解率, 但同时伴有显著的体重增加(平均增加达 4.6 kg, 95%CI: 0.6~8.6 kg)和代谢副作用^[19]。这与本研究发现肥胖/超重人群占比高且代谢风险不容忽视的趋势高度吻合。但这一不良反应使奥

氮平在神经性厌食症(anorexia nervosa, AN)上可以促进体重增加、缓解焦虑与强迫症状的潜力^[20]。一方面, 奥氮平可能通过调节神经递质通路, 缓解患者的焦虑、强迫性进食控制及体像障碍, 从而促进体重恢复。另一方面, 其体重增加的“副作用”在 AN 治疗中反而可能成为一种“治疗效应”, 具备临床利用价值。然而, 显著的体重增长也可能引发患者治疗依从性下降, 尤其是在初期抗拒增重的 AN 患者中更为突出。因此, 对于长期处于高报告水平的药物, 也应持续推动高质量、机制明确、因果清晰的不良反应研究, 进一步提升药物警戒效能。

3.2 奥氮平 ADE 累及 SOC 及信号分析

本研究发现奥氮平相关 ADE 信号分布广泛, 以“精神障碍类”“各类检查”和“神经系统疾病”信号最为集中, 这与其多受体拮抗机制相符。报告频次前 5 位 PT 为体重增加、糖尿病、嗜睡、用药过量和意识模糊状态, 均为临床常见不良反应, 提示其在临床中发生率高, 对患者日常生活影响显著。而信号强度排名前 5 位 PT 分别为注射后谵妄镇静综合征、乳糜微滴增加、胰岛功能亢进、心因性视觉障碍和高乳糜微粒血症, 显示了相较于其他药物, 这些 ADE 在奥氮平中的报告比例更为突出。这种频次与信号强度的差异说明, 部分临床高发 ADE (如体重增加、嗜睡) 虽报告数多, 但由于其他抗精神病药也存在类似风险, 其信号强度相对不高^[21]。而排名前列的高 ROR 值信号, 如注射后谵妄镇静综合征, 虽绝对例数不多, 但与奥氮平关联性极强, 具有特异性风险, 对药物安全警戒更具临床警示价值。对于“心因性视觉障碍”, 尽管具体机制尚未明确, 但考虑奥氮平可通过作用于 5-羟色胺受体 2A 和 D2, 影响视觉中枢的感知处理, 同时患者基础精神疾病亦可能增加感知障碍风险, 药物-疾病相互作用可能诱发此 ADE^[22]。临床上, 心因性视觉障碍可表现为视力模糊、视觉失真等, 影响患者功能状态, 需重视用药期间的神经视觉评估。此外, 将奥氮平与其他常用 SGAs (如利培酮、喹硫平) 比较, 有研究指出奥氮平引发体重增加与代谢紊乱的风险显著高于利培酮和喹硫平; 而锥体外系反应发生率低于利培酮, 高于喹硫平, 提示其在代谢系统安全性方面风险更高, 而神经系统不良反应则居中^[23]。结合本研究信号挖掘结

果, 奥氮平在乳糜微滴增加、胰岛功能亢进、高乳糜微粒血症等代谢相关 ADE 的信号强度上亦显著高于上述药物, 提示其特异性代谢风险, 需在择药及监测指标时予以重点关注。

3.3 奥氮平ADE发生时间分布情况

对具有完整发生时间信息的 ADE 报告进行分析发现, 发生时间呈现明显的“双峰”分布, 这一分布特征显示奥氮平具有急性与慢性双重毒性特征: 早期 ADE 多与镇静、代谢扰动、精神行为改变等机制相关, 可能在用药初始数周内快速表现; 而长期使用所累积的风险则可能在服药数月甚至 1 年以上逐渐显现, 涉及代谢综合征、心血管事件、肝功能异常等慢性毒性反应^[24-25]。曾有 1 例 28 岁患者在服用奥氮平近 10 年后出现扩张型心肌病^[26]。该发现强调了临床中不仅要在给药初期加强不良反应监测, 也应在长期治疗过程中保持 ADE 动态评估, 尤其对 SCZ 等需持续服药的慢性精神病患者, 应制订个体化监测计划, 以降低累积性不良反应风险。此外, 这一时序特征亦与已有研究关于奥氮平诱导线粒体损伤、加速衰老等机制相关结果相吻合, 提示其可能通过影响细胞代谢与损伤修复过程而产生延迟性毒性反应^[27-28]。

3.4 局限性

本研究基于 FAERS 数据库开展奥氮平 ADE 信号挖掘, 虽具样本量大、覆盖时间长的优势, 但亦存在局限性。首先, FAERS 为自发报告系统, 数据质量受报告者主动性影响, 存在信息缺失、滞后、重复及主观判定偏差^[29]。其次, ROR 与 BCPNN 仅反映统计关联, 无法推断因果关系, 且 SCZ 本身症状易与药物不良反应混淆^[30]。此外, FAERS 数据主要来源于美国, 地域差异限制结果的全球外推性^[31-32]。本研究亦缺乏严重 ADE 的病例剖析及机制探讨, 后续需结合前瞻性研究进一步验证。

3.5 结论

综上, FAERS 数据库分析显示, 奥氮平在治疗 SCZ 等疾病过程中, 存在以神经精神系统和代谢系统为主的复杂不良反应谱, 体重增加、糖尿病、嗜睡最为常见。同时, 构音障碍、QT 间期延长、胰腺炎等新增信号亦提示潜在风险。ADE 发生时间呈双峰分布, 早期与长期均为高风险阶段, 临床应加强全程监测, 特别是对长期用药患者, 制定个体化评估与管理策略, 以保障用药安全。

参考文献

- 1 Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia—data, with critical appraisal, from the global burden of disease (GBD) 2019[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5319–5327. DOI: [10.1038/s41380-023-02138-4](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4).
- 2 Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 473–486. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X).
- 3 Szoke A, Pignon B, Godin O, et al. Multimorbidity and the etiology of schizophrenia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2024, 26(5): 253–263. DOI: [10.1007/s11920-024-01500-9](https://doi.org/10.1007/s11920-024-01500-9).
- 4 Leucht S, Priller J, Davis JM. Antipsychotic drugs: a concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application[J]. *Am J Psychiatry*, 2024, 181(10): 865–878. DOI: [10.1176/appi.ajp.20240738](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738).
- 5 Gaitonde SA, Avet C, de la Fuente Revenga M, et al. Pharmacological fingerprint of antipsychotic drugs at the serotonin 5-HT_{2A} receptor[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(9): 2753–2764. DOI: [10.1038/s41380-024-02531-7](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02531-7).
- 6 Ibragimov K, Keane GP, Carreño Glaría C, et al. Haloperidol (oral) versus olanzapine (oral) for people with schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 7(7): CD013425. DOI: [10.1002/14651858.CD013425.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013425.pub2).
- 7 Ferreira V, Folgueira C, Guillén M, et al. Modulation of hypothalamic AMPK phosphorylation by olanzapine controls energy balance and body weight[J]. *Metabolism*, 2022, 137: 155335. DOI: [10.1016/j.metabol.2022.155335](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155335).
- 8 Goetz RL, Miller BJ. Meta-analysis of ghrelin alterations in schizophrenia: Effects of olanzapine[J]. *Schizophr Res*, 2019, 206: 21–26. DOI: [10.1016/j.schres.2018.11.036](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.036).
- 9 Zhou C, Peng S, Lin A, et al. Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101967. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.101967](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101967).
- 10 Guo M, Shu Y, Chen G, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for niraparib[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20601. DOI: [10.1038/s41598-022-23726-4](https://doi.org/10.1038/s41598-022-23726-4).
- 11 廖雯, 侯文婧, 温爱萍. 基于 FAERS 数据库的孟鲁司特钠致儿童不良事件信号挖掘与分析[J]. *药学研究*, 2025, 44(3): 307–312. [Liao W, Hou WJ, Wen AP. Data mining and analysis of adverse events signals for montelukast sodium in children based on FAERS database[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2025, 44(3): 307–312.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2025.03.016](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2025.03.016).
- 12 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. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
- 13 陈呐敏, 陈家鑫, 林小惠, 等. 基于 FAERS 数据库对替奈普酶不良事件信号挖掘与分析[J]. *临床合理用药*, 2025, 18(6): 158–161. [Chen NM, Chen JX, Lin XH, et al. Mining and analysis

- of adverse event signals of teniprase based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2025, 18(6): 158–161.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.06.043](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.06.043).
- 14 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- 15 Xue Z, Chen M, Wang M, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for avatrombopag[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28488. DOI: [10.1038/s41598-024-80067-0](https://doi.org/10.1038/s41598-024-80067-0).
- 16 Huang Q, Wu Y, Li H. Signal detection of adverse reactions for bendamustine based on FDA adverse event reporting system[J]. Expert Opin Drug Saf, 2025, 24(2): 221–231. DOI: [10.1080/14740338.2024.2348573](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2348573).
- 17 Jain S, Bhargava M, Gautam S. Weight gain with olanzapine: Drug, gender or age?[J]. Indian J Psychiatry, 2006, 48(1): 39–42. DOI: [10.4103/0019-5545.31617](https://doi.org/10.4103/0019-5545.31617).
- 18 Dong A, Shi L, Du Z, et al. Signal mining and risk analysis of olanzapine adverse events in the FAERS database[J]. Braz J Psychiatry, 2024. DOI: [10.47626/1516-4446-2024-3880](https://doi.org/10.47626/1516-4446-2024-3880).
- 19 Duggan L, Fenton M, Rathbone J, et al. Olanzapine for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 2005(2): CD001359. DOI: [10.1002/14651858.CD001359.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001359.pub2).
- 20 Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis[J]. Brain Behav, 2022, 12(2): e2498. DOI: [10.1002/brb3.2498](https://doi.org/10.1002/brb3.2498).
- 21 王凤玲, 王新茗, 黄玲, 等. 非典型抗精神病药物血液系统不良事件信号挖掘和数据分析 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 131–138. [Wang FL, Wang XM, Huang L, et al. Mining and data analysis of hematological adverse drug event signals of atypical antipsychotics[J]. Drug Evaluation Research, 2023, 46(1): 131–138.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.018](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.018). Duggan L, Fenton M, Rathbone J, et al. Olanzapine for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 2005(2): CD001359. DOI: [10.1002/14651858.CD001359.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001359.pub2).
- 22 张树卓, 王福旗, 高明伟, 等. 奥氮平对海马及皮质场电位功率谱的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 545. [Zhang SZ, Wang FQ, Gao MW, et al. Effects of olanzapine on the power spectrum of hippocampal and cortical field potentials[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2023, 37(7): 545.] DOI: [10.3867/j.issn.1000-3002.2023.07.161](https://doi.org/10.3867/j.issn.1000-3002.2023.07.161).
- 23 刘雅冰, 刘薇, 喆疏平, 利培酮分别联合奥氮平治疗以阴性症状为主的精神分裂症的效果比较 [J]. 临床医学工程, 2024, 31(10): 1213–1214. [Liu YB, Liu W. Comparison on the effects of quetiapine vs. risperidone combined with olanzapine in the treatment of schizophrenia mainly characterized by negative symptoms[J]. Clinical Medical & Engineering, 2024, 31(10): 1213–1214.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4659.2024.10.1213](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4659.2024.10.1213).
- 24 Sepúlveda-Lizcano L, Arenas-Villamizar VV, Jaimes-Duarte EB, et al. Metabolic adverse effects of psychotropic drug therapy: a systematic review[J]. Eur J Investig Health Psychol Educ, 2023, 13(8): 1505–1520. DOI: [10.3390/ejihpe13080110](https://doi.org/10.3390/ejihpe13080110).
- 25 Tolu-Akinnawo OZ, Awoyemi T, Guzman RB, et al. Olanzapine-induced cardiomyopathy: a mimicker of obesity cardiomyopathy?[J]. Clin Cardiol, 2024, 47(5): e24278. DOI: [10.1002/clc.24278](https://doi.org/10.1002/clc.24278).
- 26 Puttegowda B, Theodore J, Basappa R, et al. Olanzapine induced dilated cardiomyopathy[J]. Malays J Med Sci, 2016, 23(2): 82–84. <http://www.mjms.usm.my/MJMSvol23no2.html>.
- 27 Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-induced metabolic syndrome: a review[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2023, 21(6): 294–305. DOI: [10.1089/met.2023.0003](https://doi.org/10.1089/met.2023.0003).
- 28 Chen X, Wang Z, Zheng P, et al. Impaired mitophagosome-lysosome fusion mediates olanzapine-induced aging[J]. Aging Cell, 2023, 22(11): e14003. DOI: [10.1111/acer.14003](https://doi.org/10.1111/acer.14003).
- 29 Liu H, Yang Q, Li Z, et al. Systematic analysis of sugammadex-related adverse drug reaction signals using FAERS database[J]. Int J Surg, 2025, 111(2): 1988–1994. DOI: [10.1097/JS9.0000000000002194](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002194).
- 30 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1338902. DOI: [10.3389/fphar.2024.1338902](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338902).
- 31 Chen Y, Fan Q, Liu Y, et al. Cardiovascular toxicity induced by SSRIs: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. Psychiatry Res, 2023, 326: 115300. DOI: [10.1016/j.psychres.2023.115300](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115300).
- 32 曾露, 王璐, 魏安华, 等. 基于 FAERS 数据库的米诺环素不良事件信号挖掘研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(6): 632–641. [Zeng L, Wang L, Wei AH, et al. Research on signal mining of adverse event of minocycline based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(6): 632–641.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202401002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202401002).

收稿日期: 2025 年 05 月 28 日 修回日期: 2025 年 07 月 14 日

本文编辑: 马琳璐 李 阳