

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库对药物相关锥体外系症状的药物警戒分析



吴丽华^{1, 2}, 王慧颖^{1, 2}, 陈洋溢^{1, 2}, 潘璐^{1, 2}, 饶媚^{1, 2}

1. 福建医科大学药学院 (福州 350122)

2. 福建医科大学附属龙岩第一医院药剂科 (福建龙岩 364000)

【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, 挖掘药物相关锥体外系症状 (EPS) 的风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 采用 4 种不成比例分析法评估 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度 FAERS 数据库中药物与 EPS 的关联。分析 EPS 的临床结局、发病时间及相关风险因素。**结果** 共收集到 24 026 例 EPS 病例及识别出 508 种疑似药物, 分析得到 36 种药物相关 EPS 阳性风险信号, 涉及抗精神病药、抗抑郁药等。具备完整临床结局信息的 18 799 份报告中, 发现 EPS 临床结局呈现高致残率、高住院率的特点。具备完整发病时间信息的 1 676 份报告中, 发现药物相关 EPS 的中位发病时间为 9 d (0~93 d), 约 64.38% 的 EPS 发生于药物使用后 28 d 内。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 男性、≥ 64 岁年龄组及包括甲氧氯普胺在内的 23 种药物是药物相关 EPS 的风险因素。**结论** 识别具有高 EPS 风险、高致残及高住院率的药物, 可作为重要的临床警示。这可助医生在管理相关风险时, 优先为高风险人群选择更为安全的替代药物, 降低 EPS 发生风险, 保障患者的用药整体安全性。

【关键词】 药物相关锥体外系症状; 药物不良反应; 药物警戒; 信号挖掘; FAERS 数据库; Logistic 回归

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Pharmacovigilance analysis of drug-related extrapyramidal symptoms based on the FAERS database

WU Lihua^{1,2}, WANG Huiying^{1,2}, CHEN Yangyi^{1,2}, PAN Lu^{1,2}, RAO Mei^{1,2}

1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China

2. Department of Pharmacy, Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian Province, China

Corresponding author: RAO Mei, Email: meirao19821210@fjmu.edu.cn

【Abstract】Objective Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to identify the risk signals of drug-related extrapyramidal symptoms (EPS), and provide a reference for safe medication use in clinical practice. **Methods** The association between drugs and EPS was evaluated using four disproportionate analysis methods in the FAERS database from Q1 2004 to Q1 2025. The clinical outcomes, time to onset, and related risk factors of EPS were further analyzed. **Results** A total of 24,026 EPS cases were collected, and

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202507063](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202507063)

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2025J011681); 龙岩市科技计划项目 (2025LYF1006)

通信作者: 饶媚, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: meirao19821210@fjmu.edu.cn

508 suspected drugs were identified. Data mining analysis showed 36 drugs with positive risk signals for EPS, including antipsychotics, antidepressants, and other drugs. Among the 18,799 reports with complete clinical outcome information, EPS clinical outcomes were characterized by high disability rates and high hospitalization rates. Among the 1,676 reports with complete time to onset information, the median time from starting the drug to EPS onset was 9 days (0–93 days), and about 64.38% of EPS events occurred within 28 days after drug use. Multivariable Logistic regression analysis showed that male, ≥ 64 years of age, and 23 drugs including metoclopramide were risk factors for drug-related EPS. Conclusion The identification of drugs with high EPS risk and with high rates of disability and hospitalization provides important clinical warning signals. These findings can assist clinicians in prioritizing the selection of safer alternative drugs for high-risk populations when managing such risks, thereby reducing the incidence of EPS and ensuring the overall medication safety of patients.

【Keywords】 Drug related extrapyramidal symptoms; Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Signal Mining; FAERS database; Logistic regression

药物相关锥体外系症状 (extrapyramidal symptoms, EPS) 是一类由药物引起中枢神经系统锥体外系功能紊乱的运动障碍综合征, 其表现为静坐不能、肌张力异常、迟发性运动障碍等^[1]。研究表明, 这类症状不仅严重影响患者生活质量及治疗依从性, 甚至可造成不可逆神经功能损害^[2-3]。此外, 药物相关 EPS 的临床结局较差, 可导致残疾、窒息或死亡。因此, 早期识别 EPS 并规避相关风险药物显得尤为重要。尽管抗精神药物与 EPS 的关联性已被广泛报道, 但在真实世界中仍缺乏与 EPS 相关药物的完整信息^[4]。近年来, 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不良反应数据库之一, 其包含的真实世界数据可为系统评估药物与 EPS 的关联提供宝贵资源。本研究旨在基于 FAERS 数据挖掘与 EPS 显著相关的药物警戒信号, 分析 EPS 的临床结局严重性及时间分布特征, 并明确相关风险因素, 以期为临床监测高风险药物、优化用药方案提供参考, 从而降低药物相关 EPS 的发生风险。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究从 FAERS 数据库下载 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度的不良事件 (adverse event, AE) 报告文件, 并根据 FDA 的去重建议对数据进行清洗。即当病例标识符 (caseid) 相同时, 会选择 FDA 接收日期 (fda_dt) 最新的数据。当 caseid 和 fda_dt 相同时, 选择更高的主标识符 (primaryid) 的数据。最终获得 18 937 868 例 AE

报告进行后续分析。

使用《国际医学用语词典》27.0 版首选术语 (preferred term, PT) 对 AE 进行编码, EPS 的 PT 字段为 “extrapyramidal disorder”。与 EPS 相关的药物被分类为不同药物角色 (主要怀疑药物、次要怀疑药物、合并药物、相互作用), 本研究仅纳入药物角色为 “主要怀疑药物” 的报告。

1.2 信号挖掘

采用基于四格表的不成比例分析法^[5] 中报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值比法 (proportional reporting ratios, PRR)、多重伽马-泊松收缩估计法 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 和贝叶斯置信传播神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 来量化药物与 EPS 的相关性。详细计算方法见表 1 和表 2。为保证风险信号的稳健性, 本研究定义当风险信号同时满足 4 种方法时才生成 1 个阳性风险信号。本研究对药物相关 EPS 报告的临床特征进行描述性分析。为深入分析临床结局与发病时间, 仅纳入信息无误且完整的报告。严重不良结局包括死亡, 危及生命, 住院和残疾其中, “残疾” 结局参照 FDA 对严重不良结局的定义, 指导致持续性或显著性的残疾/功能丧失, 具体操作为将报告者在严重性结局字段中选择的 “disability” 视为发生残疾结局^[6]。

1.3 统计学分析

基于四联表进行卡方检验计算 P 值, 再采用 Bonferroni 校正法来控制假阳性的发生, 调整后 P 值为 Bonferroni 校正后 P 值。在风险因素分析方面, 首先提取包含完整人口学信息 (如性别、年龄)

的 FAERS 报告，并排除年龄≤0岁或>120岁的异常记录。随后，对报告例数≥20例的阳性怀疑药物进行单因素回归分析，将 $P<0.05$ 的变量全部纳入多因素 Logistic 回归模型（强制进入法），以识别与 EPS 相关的独立风险因素。所有数据分析均使用 R (4.3.2) 和 Microsoft Excel 完成。

表2 4种不成比例分析法的计算公式及阈值
Table 2. Formulas and thresholds for four disproportionate analysis methods

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR=(a/b)/(c/d)$ $95\%CI=e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	报告例数≥3, ROR的95%CI下限>1, 生成1个风险信号
PRR	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2=(a+b+c+d)(ad+bc)^2/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	报告例数≥3, PRR≥2, $\chi^2\geq 4$, 生成1个风险信号
MGPS	$EBGM=a(a+b+c+d)/[(a+b)(b+c)]$ $EBGM05=e^{\ln(EBGM)-1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	EBGM05>0, 生成1个风险信号
BCPN	$IC=\log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$ $IC_{0.25}=e^{\ln(IC)-1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$IC_{0.25}>0$, 生成1个风险信号

2 结果

2.1 一般情况

共收集到药物相关 EPS 报告 24 026 例，年龄中位数为 45 (26~64) 岁。女性 (53.80%) 占比高于男性 (37.17%)，年龄组 18~65 岁 (20.32%) 占比最高，其次是>65 岁 (8.48%) 组。在过去二十多年中，EPS 报告例数显著增加，2011 年到达顶峰，此后维持每年 500 例以上的报告数。患者发生 EPS 相关 AE 预后结局以残疾为主 (31.49%)，其中 63.70% 被归类为严重不良结局。具体见表 3。

表3 药物相关EPS AE报告的基本情况 [n (%)]
Table 3. Basic information on AE reports drug-related EPS [n (%)]

项目	报告数	项目	报告数
性别			
女	12 925 (53.80)	上报者	
男	8 930 (37.17)	医疗保健专业人员	8 317 (34.62)
未知或缺失	2 171 (9.04)	非医疗保健专业人员	15 180 (63.18)
年龄 (岁)		未知或缺失	529 (2.20)
<18	1 288 (5.36)	上报国家	
18~65	4 882 (20.32)	美国	16 462 (68.52)
>65	2 038 (8.48)	法国	1 628 (6.78)
未知或缺失	15 818 (65.84)	英国	823 (3.43)
上报年份		意大利	487 (2.03)
2004—2006	816 (3.40)	其他	3 872 (16.12)
2007—2009	1 441 (6.00)	未知或缺失	754 (3.14)
2010—2012	13 445 (55.96)	结局	
2013—2015	1 879 (7.82)	死亡 [#]	694 (2.89)
2016—2018	2 422 (10.08)	住院 [#]	6 597 (27.46)
2019—2021	1 973 (8.21)	残疾 [#]	7 566 (31.49)
2022—2025	2 050 (8.53)	危及生命 [#]	447 (1.86)
		其他	6 312 (26.27)
		未知或缺失	2 410 (10.03)

注：[#]表示严重不良结局的类别。

表1 不成比例分析法四联表

Table 1. Quadruple table for disproportionate analysis method

项目	目标AE	其他AE	总计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
总计	a+c	b+d	a+b+c+d

2.2 AE相关药物的信号检测

本研究共确定与 EPS AE 相关的 508 种主要怀疑药物，其中有 36 种药物呈现阳性信号，主要为抗精神药、抗抑郁药、抗焦虑药和抗组胺药等，有 7 种阳性怀疑药物在其说明书中未提及 EPS 风险。表 4 为上报数排名前 20 的可疑药物，上报数排名前 3 的药物为甲氧氯普胺、利培酮和阿立哌唑。根据 ROR 信号值排名，表 5 为信号强度排名前 20 的可疑药物信号值，排名前 3 的药物为甲氧氯普胺、硫乙拉嗪、氟哌啶醇。

表4 上报数排名前20的可疑药物的信号值
Table 4. The signal values of the top 20 frequently reported suspected drugs

药物名称	药物分类	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC ₀₂₅)	调整后P	单因素分析P
甲氧氯普胺 [#]	止吐药	12 906	2 413.76 (2 336.23, 2 493.87)	998.09 (5 957 515.01)	462.48 (447.63)	8.85 (8.77)	<0.001	<0.001
利培酮 [#]	抗精神病药	2 150	25.30 (24.19, 26.46)	24.60 (44 386.05)	22.49 (21.50)	4.49 (4.41)	<0.001	<0.001
阿立哌唑 [#]	抗精神病药	1 082	12.93 (12.16, 13.75)	12.74 (11 196.75)	12.22 (11.49)	3.61 (3.51)	<0.001	<0.001
氟哌啶醇 [#]	抗精神病药	980	72.80 (68.11, 77.82)	66.95 (61 145.57)	64.26 (60.12)	6.01 (5.82)	<0.001	<0.001
奥氮平 [#]	抗精神病药	793	13.53 (12.60, 14.53)	13.32 (8 751.72)	12.92 (12.03)	3.69 (3.56)	<0.001	<0.001
喹硫平 [#]	抗精神病药	606	6.26 (5.78, 6.79)	6.22 (2 592.25)	6.09 (5.62)	2.61 (2.48)	<0.001	<0.001
帕利哌酮 [#]	抗精神病药	603	13.57 (12.51, 14.72)	13.36 (6 730.05)	13.05 (12.03)	3.71 (3.56)	<0.001	<0.001
齐拉西酮 [#]	抗精神病药	252	21.25 (18.73, 24.09)	20.72 (4 685.5)	20.51 (18.09)	4.36 (4.07)	<0.001	<0.001
丙戊酸 [#]	抗癫痫药	249	5.76 (5.09, 6.53)	5.73 (963.46)	5.68 (5.01)	2.51 (2.30)	<0.001	<0.001
帕罗西汀 [#]	抗抑郁药	195	3.95 (3.43, 4.55)	3.94 (424.75)	3.92 (3.40)	1.97 (1.74)	<0.001	<0.001
氟西汀	抗抑郁药	144	4.46 (3.79, 5.26)	4.45 (382.69)	4.42 (3.75)	2.15 (1.87)	<0.001	<0.001
布雷帕唑 [#]	抗精神病药	129	9.48 (7.97, 11.28)	9.38 (961.96)	9.34 (7.84)	3.22 (2.88)	<0.001	<0.001
鲁拉西酮 [#]	抗精神病药	126	6.80 (5.71, 8.11)	6.75 (615.19)	6.72 (5.64)	2.75 (2.43)	<0.001	<0.001
阿塞那平 [#]	抗精神病药	110	12.99 (10.76, 15.69)	12.80 (1 192.32)	12.74 (10.55)	3.67 (3.25)	<0.001	<0.001
卡立哌唑 [#]	抗精神病药	108	16.27 (13.44, 19.69)	15.96 (1 509.37)	15.89 (13.13)	3.99 (3.53)	<0.001	<0.001
西酞普兰	抗抑郁药	94	2.94 (2.40, 3.61)	2.94 (119.78)	2.93 (2.39)	1.55 (1.22)	<0.001	<0.001
昂丹司琼 [#]	止吐药	75	4.59 (3.66, 5.76)	4.57 (208.63)	4.56 (3.63)	2.19 (1.79)	<0.001	<0.001
多奈哌齐	胆碱酯酶抑制剂	73	6.54 (5.19, 8.23)	6.49 (338.51)	6.47 (5.14)	2.69 (2.25)	<0.001	<0.001
米氮平 [#]	抗抑郁药	64	2.69 (2.10, 3.44)	2.68 (67.52)	2.68 (2.10)	1.42 (1.03)	<0.001	<0.001
锂 [#]	抗狂躁药	63	7.06 (5.51, 9.05)	7.01 (324.05)	6.99 (5.45)	2.81 (2.31)	<0.001	<0.001

注：[#]代表于药物说明书中有关记录EPS相关AE。

表5 信号强度排名前20的可疑药物的信号值
Table 5. The signal values of the top 20 suspected drugs ranked by signal strength

药物名称	药物分类	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC ₀₂₅)	调整后P	单因素分析P
甲氧氯普胺 [#]	止吐药	12 906	2 413.76 (2 336.23, 2 493.87)	998.09 (5 957 515.01)	462.48 (447.63)	8.85 (8.77)	<0.001	<0.001
硫乙拉嗪 [#]	抗组胺药	6	138.96 (58.33, 331.01)	118.26 (698.34)	118.23 (49.63)	6.89 (1.55)	<0.001	<0.001
氟哌啶醇 [#]	抗精神病药	980	72.80 (68.11, 77.82)	66.95 (61 145.57)	64.26 (60.12)	6.01 (5.82)	<0.001	<0.001
奋乃静 [#]	抗精神病药	10	34.09 (18.10, 64.22)	32.72 (307.76)	32.71 (17.36)	5.03 (2.18)	<0.001	<0.001
氟奋乃静 [#]	抗精神病药	20	33.96 (21.70, 53.14)	32.60 (612.83)	32.57 (20.81)	5.03 (3.06)	<0.001	<0.001
匹莫齐特 [#]	抗精神病药	6	28.29 (12.53, 63.88)	27.34 (152.44)	27.34 (12.11)	4.77 (1.41)	<0.001	<0.001
氟哌利多 [#]	抗精神病药	6	25.54 (11.33, 57.59)	24.77 (136.98)	24.76 (10.98)	4.63 (1.38)	<0.001	<0.001
利培酮 [#]	抗精神病药	2 150	25.30 (24.19, 26.46)	24.60 (44 386.05)	22.49 (21.50)	4.49 (4.41)	<0.001	<0.001
甲丙氨酯	抗焦虑药	3	23.86 (7.56, 75.25)	23.19 (63.76)	23.18 (7.35)	4.53 (0.35)	<0.001	<0.001
齐拉西酮 [#]	抗精神病药	252	21.25 (18.73, 24.09)	20.72 (4 685.5)	20.51 (18.09)	4.36 (4.07)	<0.001	<0.001
卡立哌唑 [#]	抗精神病药	108	16.27 (13.44, 19.69)	15.96 (1 509.37)	15.89 (13.13)	3.99 (3.53)	<0.001	<0.001
帕利哌酮 [#]	抗精神病药	603	13.57 (12.51, 14.72)	13.36 (6 730.05)	13.05 (12.03)	3.71 (3.56)	<0.001	<0.001
奥氮平 [#]	抗精神病药	793	13.53 (12.60, 14.53)	13.32 (8 751.72)	12.92 (12.03)	3.69 (3.56)	<0.001	<0.001
阿塞那平 [#]	抗精神病药	110	12.99 (10.76, 15.69)	12.80 (1 192.32)	12.74 (10.55)	3.67 (3.25)	<0.001	<0.001
阿立哌唑 [#]	抗精神病药	1 082	12.93 (12.16, 13.75)	12.74 (11 196.75)	12.22 (11.49)	3.61 (3.51)	<0.001	<0.001
丙氯拉嗪 [#]	抗精神病药	8	11.50 (5.72, 23.11)	11.34 (75.53)	11.34 (5.64)	3.50 (1.43)	<0.001	<0.001
替沃噻吨 [#]	抗精神病药	3	10.27 (3.29, 32.08)	10.15 (24.77)	10.15 (3.25)	3.34 (0.17)	<0.001	<0.001
氯丙嗪 [#]	抗精神病药	9	10.17 (5.27, 19.63)	10.05 (73.43)	10.05 (5.21)	3.33 (1.48)	<0.001	<0.001
布雷帕唑 [#]	抗精神病药	129	9.48 (7.97, 11.28)	9.38 (961.96)	9.34 (7.84)	3.22 (2.88)	<0.001	<0.001
卢美哌隆 [#]	抗精神病药	36	7.30 (5.26, 10.14)	7.24 (193.73)	7.24 (5.21)	2.86 (2.15)	<0.001	<0.001

注：[#]代表于药物说明书中有关记录EPS相关AE，信号强度以ROR值为参考。

2.3 药物相关EPS的患者结局

本研究将36种阳性怀疑药物相关的EPS进行临床结局分析，获得18 799份完整信息报告。约72.48%的病例被归类为严重不良结局，其中

残疾占比最多($n=7 472$, 39.75%)，其次是住院($n=5 202$, 27.67%)。此外，进一步分析完整报告数超过20例的阳性怀疑药物相关EPS临床结局，具体见表6。

表6 报告数>20例的药物相关EPS临床结局及占比
Table 6. Clinical outcomes and proportion of drug-related EPS with reported cases exceeding 20

药物	报告数	临床结局 [n (%)]				
		死亡	危及生命	住院	残疾	其他
甲氧氯普胺	12 474	358 (2.87)	13 (0.10)	2 516 (20.17)	7 291 (58.45)	2 296 (18.41)
利培酮	1 442	41 (2.84)	64 (4.44)	561 (38.90)	28 (1.94)	748 (51.87)
氟哌啶醇	912	27 (2.96)	28 (3.07)	241 (26.73)	9 (0.99)	592 (66.56)
奥氮平	751	40 (5.33)	48 (6.39)	399 (53.13)	17 (2.26)	247 (32.89)
阿立哌唑	742	25 (3.37)	44 (5.93)	348 (46.90)	26 (3.50)	296 (40.30)
喹硫平	572	15 (2.62)	40 (6.99)	271 (47.38)	12 (2.10)	234 (40.91)
帕利哌酮	346	17 (4.91)	11 (3.18)	171 (49.42)	15 (4.34)	132 (38.15)
丙戊酸	246	6 (2.44)	13 (5.28)	131 (53.25)	10 (4.07)	86 (34.96)
齐拉西酮	215	3 (1.40)	7 (3.26)	50 (23.26)	7 (3.26)	148 (68.84)
帕罗西汀	194	5 (2.58)	6 (3.09)	121 (62.37)	4 (2.06)	58 (29.90)
氟西汀	143	2 (1.40)	13 (9.09)	53 (37.06)	8 (5.59)	67 (46.85)
西酞普兰	93	5 (5.38)	1 (1.08)	49 (52.69)	14 (15.05)	24 (25.81)
阿塞那平	79	—	5 (6.34)	16 (20.25)	—	58 (73.42)
昂丹司琼	73	—	2 (2.74)	26 (35.62)	1 (1.37)	44 (60.27)
多奈哌齐	72	2 (2.28)	2 (2.28)	35 (48.61)	15 (20.83)	18 (25.00)
鲁拉西酮	67	5 (7.46)	—	24 (35.82)	3 (4.48)	35 (52.24)
米氮平	62	—	4 (6.45)	42 (67.74)	—	16 (25.81)
锂	60	—	2 (3.33)	39 (65.00)	—	19 (31.67)
劳拉西泮	51	7 (13.73)	4 (7.84)	23 (45.10)	—	17 (33.33)
布雷帕唑	31	1 (3.23)	—	11 (35.48)	1 (3.23)	18 (58.06)
卢美哌隆	27	—	—	4 (14.81)	—	23 (85.16)
卡立哌嗪	25	—	—	9 (36.00)	1 (4.00)	15 (60.00)
36种阳性疑似药物总和	18 799	565 (3.40)	312 (1.66)	5 202 (27.67)	7 472 (39.75)	5 248 (27.92)

注: “—”为无相关数据; 严重性字段勾选“Disability”的病例视为发生残疾结局; “残疾率”指在具有明确结局信息的AE报告中, 被标记为“Disability”的报告所占比例。

2.4 发病时间分析

研究共获得36种具有EPS信号的阳性怀疑药物的完整发病时间报告1 676份, 发病时间中位数(四分位数范围)为9 d(0~93 d)。64.38%的EPS病例发生于药物使用后28 d内。中位发病时间最长的是甲氧氯普胺, 最短的是米氮平, 具体见表7。

2.5 EPS相关药物的风险因素分析

对阳性怀疑药物进行单因素分析后, 满足具有≥20例报告数、ROR的95%CI下限>1且P<0.05条件的药物共23种。结合患者性别、年龄等人口学信息对其进行多因素逻辑回归分析(表8)。结果显示, 男性、≥64岁年龄段以及包括甲氧氯普胺、氟哌啶醇等在内的23种药物是药物相关EPS的独立危险因素。

3 讨论

目前, 在真实世界中报道药物相关EPS的研究甚少。本研究拟通过FAERS数据库分析EPS

表7 药物相关EPS报告例数≥20的病例的中位发病时间

Table 7. Median time to onset for cases with ≥20 drug-related EPS reports

药物及分类	报告例数	发生时间 (d)	
		中位数	四分位数范围
止吐药			
甲氧氯普胺	197	609.00	3~1 961
抗癫痫药			
丙戊酸	58	41.00	10~429.25
胆碱酯酶抑制剂			
多奈哌齐	32	51.50	11.25~82
抗抑郁药			
帕罗西汀	54	10.50	0~77.25
氟西汀	40	3	1~74
米氮平	28	0	0~30
西酞普兰	25	2	1~10
抗精神病药			
利培酮	257	6	0~25
奥氮平	208	20.00	2~136.25
阿立哌唑	202	12.50	0~46.25
喹硫平	144	10.00	0~60.5
氟哌啶醇	138	2	0~12.25
帕利哌酮	93	7	1~33.5
齐拉西酮	68	8	0.25~73.75

表8 多因素逻辑回归分析结果
Table 8. Results of multivariate Logistic regression analysis

变量	例数	OR (95%CI)	Wald χ^2	P
年龄 (岁)		参照		
Q1 (<25)	320 699	0.99 (0.84, 1.19)	-2.80	<0.001
Q2 (25~<45)	535 469	0.89 (0.75, 1.09)	-4.78	<0.001
Q3 (45~<64)	1 013 298	1.09 (1.01, 1.24)	2.18	0.020
Q4 (≥64)	1 213 768			
性别		参照		
女	1 847 304	1.14 (1.05, 1.24)	3.22	<0.001
男	1 235 930	608.86 (502.01, 734.03)	66.20	<0.001
甲氧氯普胺	1 229	135.80 (116.67, 157.61)	64.03	<0.001
利培酮	8 170	73.76 (61.99, 87.31)	49.26	<0.001
阿立哌唑	10 570	981.20 (866.21, 1 111.05)	108.50	<0.001
氟哌啶醇	2 873	93.22 (79.18, 109.28)	55.22	<0.001
奥氮平	9 892	33.04 (27.58, 39.33)	38.65	<0.001
喹硫平	21 742	94.28 (75.75, 116.19)	41.71	<0.001
帕利哌酮	4 843	92.78 (67.80, 123.88)	29.53	<0.001
齐拉西酮	2 325	33.67 (23.47, 46.67)	20.11	<0.001
丙戊酸	4 481	32.11 (22.03, 45.06)	19.07	<0.001
帕罗西汀	4 523	23.76 (15.98, 33.88)	16.59	<0.001
氟西汀	5 417	54.98 (23.44, 107.39)	10.48	<0.001
布雷帕唑	590	47.23 (27.95, 74.20)	15.58	<0.001
鲁拉西酮	1 646	50.70 (21.64, 99.14)	10.26	<0.001
阿塞那平	636	11.23 (0.64, 49.75)	2.41	0.010
卡立哌嗪	404	13.02 (7.59, 20.66)	10.12	<0.001
西酞普兰	5 517	37.09 (24.19, 54.15)	17.65	<0.001
昂丹司琼	3 019	44.97 (28.08, 67.94)	16.97	<0.001
多奈哌齐	2 064	19.34 (12.12, 29.09)	13.33	<0.001
米氮平	4 903	16.78 (5.19, 39.23)	5.61	<0.001
锂	1 083	18.65 (8.92, 33.87)	8.70	<0.001
劳拉西泮	2 189	56.83 (20.24, 123.68)	8.94	<0.001
卢美哌隆	407	229.72 (96.95, 457.48)	13.94	<0.001
氟奋乃静	144			

相关的阳性药物、临床结局、发病时间及相关风险因素，分析药物相关 EPS，旨在促进临床安全合理用药。

本研究监测到药物相关 EPS 的药物涉及止吐药、抗精神药、抗抑郁药和抗组胺药等，包含甲氧氯普胺、利培酮、阿立哌唑等药物。近 3 年内报告数维持在 580 例以上且呈上升趋势，这可能与医务人员或患者对 EPS 识别及上报意识增强有关。需指出的是，FAERS 属于自发报告系统，其报告数量会因药品上市时间、报告活跃度变化等因素波动。因此，报告数增加并不代表实际发生率升高，而更适合作为安全信号强度与关注度变化的参考。在性别分布上，女性 EPS 报告占比为男性的 1.45 倍，推测这可能与女性体内雌激素能增强多巴胺受体敏感性，使其更易因多巴胺受体阻断而出现 EPS^[7]。然而，本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示，男性是药物相

关 EPS 的独立风险因素。这一矛盾现象值得探讨，既往回顾性研究在儿童群体中观察到男女性发病率相似，可能与儿童 EPS 多由止吐药引起有关^[8]。但成年人群中性别差异往往未明确，提示成年人 EPS 病因可能更为复杂，涉及抗精神病药和抗抑郁药等多种因素，而性别在其中的具体作用机制仍需更多研究来阐明^[9-10]。此外，本研究还发现 ≥64 岁人群是药物相关 EPS 的独立风险因素，这与一项基于瑞典医疗局的不良反应数据分析研究结果一致^[9]。

本研究通过 FAERS 数据识别出甲氧氯普胺、利培酮和阿立哌唑为药物相关 EPS 上报数排前 3 的药物和甲氧氯普胺、硫乙拉嗪和氟哌啶醇为药物相关 EPS 信号强度排前 3 的药物。这些药物诱发 EPS 的共同机制主要与其多巴胺 D2 受体的拮抗作用有关^[11]。1 例胰腺癌患者联合使用奥氮平和甲氧氯普胺后出现持续性 EPS^[12]。有文献报

道, 长期或间歇性使用低剂量甲氧氯普胺后可诱发 EPS^[13]。此外, 一项临床综述提到, 硫乙拉嗪因具高脂溶性易穿透血脑屏障, 其在中枢内 D2 受体占有率达 75% 以上, 因而存在显著 EPS 发生风险^[14]。利培酮和氟哌啶醇均为抗精神 D2 受体拮抗剂, 其通过持久阻断中枢纹状体 D2 受体来发挥药理作用, 但也正是这一机制使其易引发 EPS^[15-16]。而阿立哌唑作为 D2 受体部分激动剂, 其部分激动活性可致黑质纹状体通路中多巴胺信号传递的不完全抑制进而仍可引发 EPS^[17]。基于上述发现, 本研究进一步利用 FAERS 对 EPS 与多种药物之间的关联进行了多因素 Logistic 回归分析, 确定 23 种药物是药物相关 EPS 的风险因素, 与 Abu-Naser 等^[18]的研究一致。本研究通过计算各怀疑药物与 EPS 的 ROR 值, 强调药物与 EPS 间的相关性, 也进一步验证某些药物已知 EPS 诱发特性。因此, 临床工作者需要对这些与 EPS 有高关联性、高风险性的药物给予关注, 并加强用药监测。

本研究对药物相关 EPS 的临床结局进行分析发现, 其具有高致残率和高住院率的特点。这一结果与现有文献报道一致, 药物相关 EPS 对患者健康造成严重损害。多项研究指出, 药物相关 EPS 引发的多种功能损害如迟发性运动障碍、静坐障碍和肌张力障碍等是导致高致残率的重要因素^[19-20]。文献研究显示, 迟发性运动障碍与不可逆的运动功能丧失相关, 可导致永久性残疾风险增加^[21]。此外, EPS 患者因常伴由意识障碍、呼吸肌痉挛或多系统受累等情况而需要急诊就医或住院治疗, 并会延长患者平均住院时间^[22-23]。同时, 美国 Medicaid 数据显示, 使用抗精神后 EPS 的发生率和住院率均比非 EPS 患者高, 提示药物相关 EPS 不仅会危害个体健康, 还可加重医疗经济负担^[24-25]。值得注意的是, 药源性吞咽困难作为药物相关 EPS 的罕见表现, 虽其发生率低但可导致窒息死亡, 这进一步凸显药物相关 EPS 临床表现多样性和潜在致命性^[20]。因此, 本研究建议在临床实践中应加强药物相关 EPS 的早期识别及干预, 优化药物选择方案及患者个体化治疗策略, 以降低 EPS 引发的严重不良结局。

本研究发现, 药物相关 EPS 的发病中位时间为 9 d (0~93 d), 超过 64.38% 的 EPS 报告病例发生在用药后的前 28 d。从发病时间看, 不同类

别药物呈现出不同差异: 抗精神病药和抗抑郁药的中位发病时间相对最快, 这与既往研究结果一致。传统抗精神病药物常在初始治疗后 3~7 d 内会出现静坐不能或肌张力障碍等不良症状^[26], 提示这类药物时需在早期阶段特别警惕 EPS 的风险。相反, 止吐药和胆碱酯酶抑制剂呈现出迟发倾向。根据病例报道, 低剂量奥氮平联合甲氧氯普胺治疗呕吐时, 间歇给药 7 个月仍会出现迁移性 EPS, 因此, 对于长期用药或迟发型药物, 应进行长期监测^[13]。本研究发现表明, 在 EPS 相关药物使用过程中应实施分层监测的重要性, 对于速发型药物应重点监测药物使用早期阶段, 对于迟发型药物则需采取长期随访并监测机制。因此, 在临床实践中, 应根据药物类别及个体基本情况定制优化监测方案, 以便及时识别并早期干预 EPS 从而改善患者预后。

FAERS 数据库作为自发报告系统, 其固有局限性是存在报告偏倚。由于错报、漏报及选择性报告的存在, 报告结果会向严重或异常病例倾斜。FAERS 缺乏用药人群总体暴露信息, 无法获得可靠分母数据来估计 EPS 真实发生率。因此, 本研究核心价值在于生成和提示安全信号, 而非确定因果关系。其次, FAERS 的不良反应报告信息往往不完整, 本研究虽进行多因素回归分析, 但仍存在混杂因素控制不足的问题。由于 FAERS 数据库常缺失药物剂量及疗程、给药途径等关键信息, 对合并用药、用药顺序、基础疾病等信息记录有限。其次, 本研究亦未在此基础上进一步开展排除抗精神药物合并药物的敏感性分析。这些信息缺失导致本研究无法在模型中全面纳入这些重要潜在混杂因素进行调整, 进而可能造成某些药物风险被高估或低估, 也可能影响年龄、性别等风险因素与 EPS 之间风险因素的真实估计。此外, FAERS 中“Disability”结局由上报者根据监管定义自行判断, 并未依托统一的功能量表进行评估, 可能因理解差异导致轻中度功能受损病例低估, 本研究所报道的“残疾率”应在此背景下解读。尽管存在上述局限性, 这项研究仍在跨度长达 25 年的药物警戒数据背景下进行药物与 EPS 之间潜在关系的重要探索, 其结果仍为临床关注高风险药物、加强早期识别与干预提供了有价值的参考。

综上, 本研究基于 FAERS 数据, 创建了一

份与药物相关 EPS 相关的药物清单，并揭示了关键风险因素。年龄 ≥ 64 岁年龄组、男性或曾服用过包括甲氧氯普胺、氟哌啶醇在内的 23 种药物的患者发生药物相关 EPS 的风险会更高。这些发现有助于临床早期识别高风险患者，为医务人员前瞻性监测提供依据。未来需更多研究验证这些关联，并据此制定降低 EPS 风险的药物警戒措施。

参考文献

- 1 Guy C, Fiammetta C, VirginieAnne C, et al. The extrapyramidal symptom rating scale and its abbreviated version: a critical review of clinimetric properties[J]. *Psychother Psychosom*, 2023, 92(6): 359–366. DOI: [10.1159/0000535113](https://doi.org/10.1159/0000535113).
- 2 Tamene BF, Mihiretie AE, Mulugeta A, et al. Medication non-adherence and associated factors among peoples with schizophrenia: multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 567. DOI: [10.1186/S12888-024-06004-7](https://doi.org/10.1186/S12888-024-06004-7).
- 3 Joubert F, Chiliza B, Emsley R, et al. Extrapyramidal side effects in first-episode schizophrenia treated with flupenthixol decanoate[J]. *S Afr J Psychiatr*, 2021, 27: 1568. DOI: [10.4102/sajpsychiatry.v27i0.1568](https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v27i0.1568).
- 4 Elnoor M, Bokhari AS, Singh M, et al. Effectiveness of vitamin E in treatment of antipsychotic-induced tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e68231. DOI: [10.7759/cureus.68231](https://doi.org/10.7759/cureus.68231).
- 5 Zhang X, Jiang Y, Guo Y, et al. Safety evaluation of ceftazidime/avibactam based on FAERS database[J]. *Infection*, 2024, 52(6): 1–11. DOI: [10.1007/S15010-024-02248-3](https://doi.org/10.1007/S15010-024-02248-3).
- 6 Potter E, Reyes M, Naples J, et al. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) essentials: a guide to understanding, applying, and interpreting adverse event data reported to FAERS[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 118(3): 567–582. DOI: [10.1002/cpt.3701](https://doi.org/10.1002/cpt.3701).
- 7 Woźniak K, Kłoszewska I. Clinical assessment of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in nursing home residents with schizophrenia[J]. *J Psychiatry Clin Psychol*, 2016, 16(1): 7–14. DOI: [10.15557/pipk.2016.0002](https://doi.org/10.15557/pipk.2016.0002).
- 8 Chang MY, Lin KL, Wang HS, et al. Drug-induced extrapyramidal symptoms at the pediatric emergency department[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36(10): 468–472. DOI: [10.1097/PEC.0000000000001954](https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001954).
- 9 Yosuke S, ChihLin C, Akihide W. A descriptive analysis of spontaneous reports of antipsychotic-induced tardive dyskinesia and other extrapyramidal symptoms in the Japanese Adverse Drug Event Report database[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2023, 44(1): 221–226. DOI: [10.1002/npr2.12385](https://doi.org/10.1002/npr2.12385).
- 10 Shaina M, Laura R, Jaclyn M, et al. Characteristics of patients experiencing extrapyramidal symptoms or other movement disorders related to dopamine receptor blocking agent therapy[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(4): 336–343. DOI: [10.1097/JCP.0000000000001061](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001061).
- 11 Karin H, Cüneyt G, Marja-Liisa D, et al. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26(2): 192–197. DOI: [10.1097/01.jcp.0000203200.96205.34](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000203200.96205.34).
- 12 Kumar G. A Review and case study of the action of chlorpromazine on dopaminergic pathways and its associated extrapyramidal disturbances[J]. *Int J Res Appl Sci Eng Technol*, 2022, 10(4): 3163–3167. DOI: [10.22214/ijraset.2022.42012](https://doi.org/10.22214/ijraset.2022.42012).
- 13 Shoko S, Yasuhiro D, Sawako U, et al. Prolonged extrapyramidal symptoms induced by long-term, intermittent administration of low-dose olanzapine along with metoclopramide for emesis: a case report[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2022, 42(3): 380–383. DOI: [10.1002/npr2.12277](https://doi.org/10.1002/npr2.12277).
- 14 Mohamed HS, Mosab NA. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 74: 103248. DOI: [10.1016/j.amsu.2022.103248](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103248).
- 15 Naista Z, Alain L, Dana G, et al. Comparison of extrapyramidal symptoms among outpatients with schizophrenia on long-acting injectable antipsychotics[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(5): 475–479. DOI: [10.1097/jcp.0000000000001580](https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001580).
- 16 Netta K, Miia T, Angeles MC, et al. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review[J]. *Eur Geriatr Med*, 2023, 14(4): 709–720. DOI: [10.1007/s41999-023-00837-3](https://doi.org/10.1007/s41999-023-00837-3).
- 17 Etmian M, Procyshyn RM, Samii A, et al. Risk of extrapyramidal adverse events with aripiprazole[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(5): 472–474. DOI: [10.1097/JCP.0000000000000543](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000543).
- 18 Abu-Naser D, Gharaibeh S, Al Meslamani AZ, et al. Assessment of extrapyramidal symptoms associated with psychotropics pharmacological treatments, and associated risk factors[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2021, 17: 1–7. DOI: [10.2174/1745017902117010001](https://doi.org/10.2174/1745017902117010001).
- 19 Caffrey D, Sowden G, Arsan C. A possible case of escitalopram-induced tardive dystonia[J]. *Psychosomatics*, 2020, 61(2): 188–192. DOI: [10.1016/j.psym.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.06.004).
- 20 Hooshmand SJ, Olson E. 40-year-old man with dysphagia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2023, 98(3): 468–473. DOI: [10.1016/j.mayocp.2022.06.034](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.034).
- 21 van der Burg NC, Al Hadithy AFY, van Harten PN, et al. The genetics of drug-related movement disorders, an umbrella review of meta-analyses[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(10): 2237–2250. DOI: [10.1038/s41380-020-0660-5](https://doi.org/10.1038/s41380-020-0660-5).
- 22 Akeely YY, Saulat SR, Karar MS, et al. Extrapyramidal side effects following intravenous morphine administration in a young patient with sickle cell disease[J]. *Int J Med Dev Ctries*, 2024, 8(8): 2179–2181. DOI: [10.24911/IJMDC.51-1720602110](https://doi.org/10.24911/IJMDC.51-1720602110).
- 23 Joseph M, Tyson P, Traci S, et al. The burden of tardive dyskinesia

- secondary to antipsychotic medication use among patients with mental disorders[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(7): 1205–1214. DOI: [10.1080/03007995.2019.1569871](https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1569871).
- 24 Kadakia A, Brady BL, Dembek C, et al. The incidence and economic burden of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics in a Medicaid population[J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 87–98. DOI: [10.1080/13696998.2021.2019501](https://doi.org/10.1080/13696998.2021.2019501).
- 25 Kadakia A, Brady BL, Dembek C, et al. Burden of EPS in commercial patients with schizophrenia initiating atypical antipsychotics[J]. *Am J Manag Care*, 2022, 28(9): 315. DOI: [10.37765/ajmc.2022.89163](https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89163).
- 26 Holloman LC, Marder SR. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(21): 2461–2477. DOI: [10.1093/ajhp/54.21.2461](https://doi.org/10.1093/ajhp/54.21.2461).

收稿日期: 2025年10月20日 修回日期: 2025年11月19日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮