

基于AEMS数据库对未成年人群运动障碍不良事件风险信号的挖掘与分析



狄潘潘¹, 邢晓勤¹, 梁海¹, 贾淑云¹, 胡云飞²

1. 安徽医科大学附属亳州医院药学部 (安徽亳州 236800)

2. 亳州学院中药学院 (安徽亳州 236800)

【摘要】目的 基于美国FDA不良事件监测系统(AEMS),采用比例失衡法挖掘未成年人群(0~17岁)运动障碍的药品不良事件(ADE)信号,分析其年龄性别分布特征,识别高风险药物,为儿科临床安全用药提供参考。**方法** 以运动障碍为首选术语(PT),检索AEMS数据库2004年1月1日至2026年3月31日未成年人群的运动障碍ADE报告。采用4种比例失衡方法对ADE风险信号进行数据挖掘。**结果** 共纳入未成年人群运动障碍ADE报告1113份,涉及524种药物,经筛选后获得67种阳性信号药物。患儿以男性居多(54.81%),年龄集中于3~11岁(45.01%),86.16%为严重ADE,临床结局以住院为主(32.85%),报告主要来源于美国(24.17%),上报人员以医疗专业人士为主(55.08%)。ADE风险信号分析显示,与运动障碍相关的药物以神经系统药物为主(35种,52.24%),其次为内分泌系统药物(7种,10.45%)和抗感染药物(7种,10.45%),还包括少量的消化系统药物、循环系统药物、抗肿瘤药物等。多个药物的说明书中未记载运动障碍风险,包括阿巴卡韦、拉米夫定、奈韦拉平、孟鲁司特等。**结论** 儿科临床使用神经系统、内分泌系统等类别药物时需高度警惕运动障碍ADE的发生,尤其是男性、3~11岁年龄段患儿应重点监测,以保障儿童用药安全。

【关键词】 运动障碍;药品不良事件;AEMS数据库;比例失衡法;未成年人群

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Mining and analysis of adverse drug event signals related to movement disorders in the pediatric population based on the AEMS database

DI Panpan¹, XING Xiaoqin¹, LIANG Hai¹, JIA Shuyun¹, HU Yunfei²

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, Anhui Province, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Bozhou University, Bozhou 236800, Anhui Province, China

Corresponding author: DI Panpan, Email: 13285687999@sina.cn

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) signals of movement disorders in the pediatric population (0-17 years) using disproportionality analysis based on the US FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), analyze the age and sex distribution characteristics, and to identify high-risk drugs for safer pediatric prescribing. **Methods** Movement disorder was

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202606007

基金项目:亳州市重点研发计划项目(bzzc2025043);亳州市卫健委科研项目(bzwj2024b001);安徽省重点研究与开发计划项目(2022e07020066);国家药监局开放课题(202501)

通信作者:狄潘潘,硕士,副主任药师,Email:13285687999@sina.cn

adopted as the preferred term (PT). ADE reports involving movement disorders in the pediatric population from January 1, 2004, to March 31, 2026, were retrieved from the AEMS database. Four disproportionality analysis methods were used for data mining of ADE risk signals. **Results** A total of 1,113 ADE reports associated with movement disorders were enrolled, covering 524 drugs. After screening, 67 drugs with positive risk signals were identified. Male children accounted for the majority (54.81%), and patients aged 3-11 years constituted the largest age group (45.01%). Severe ADEs made up 86.16%, with hospitalization being the predominant clinical outcome (32.85%). Most reports originated from the United States (24.17%), and health professionals were the primary reporters (55.08%). Risk signal analysis indicated that drugs associated with movement disorders were mainly nervous system agents (35 drugs, 52.24%), followed by endocrine drugs (7 drugs, 10.45%) and anti-infective agents (7 drugs, 10.45%), alongside a small number of digestive system drugs, cardiovascular drugs, antineoplastic agents, etc. Several drugs without documented risk of movement disorders in their prescribing information, including abacavir, lamivudine, nevirapine, montelukast and so on. **Conclusion** Clinicians should exercise heightened vigilance for movement disorder ADEs when prescribing nervous system and endocrine system drugs to pediatric patients, with particular attention to males and children aged 3-11 years, thereby ensuring safe medication use in children..

【Keywords】 Movement disorder; Adverse drug events; AEMS database; Disproportionality analysis; Pediatric population

药物性运动障碍是指由药物暴露引发、涉及多巴胺能系统失调的一系列不自主运动症状,包括急性锥体外系症状(如急性肌张力障碍、静坐不能、药物性帕金森综合征)和迟发性运动障碍(如迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、迟发性静坐不能)^[1-3]。药物性运动障碍在未成年人中的发生率因药物类型、剂量、治疗时长及评估方法的不同而存在显著差异。相关研究显示,儿童和青少年接受抗精神病药物治疗后迟发性运动障碍的患病率约为5%~20%^[4],其中第二代抗精神病药物相关的药物性帕金森综合征总体发生率为15.2%^[5],而止吐药如甲氧氯普胺在儿童中引起的急性肌张力障碍发生率可高达25%^[6]。药物性运动障碍对未成年人的危害较重,急性期可致剧烈痛苦及呼吸梗阻等严重并发症^[7],慢性障碍可导致社交、沟通及生活能力不可逆地损害,降低患儿长期生活质量^[4, 8]。然而,针对未成年人这一特殊群体,鲜有系统的药物性运动障碍警戒信号挖掘研究。

药物警戒在识别和评估未成年人群药物安全风险方面发挥着不可替代的作用。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件监测系统(Adverse Event Monitoring System, AEMS)是FDA于2026年3月正式推出的统一不良事件监测平台,其前身为FDA不良事件

报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)。AEMS整合了此前分散的多个FDA监管的不良事件报告系统,包括医疗器械、疫苗、设备、烟草、食品、化妆品和兽药。AEMS数据库收集了来自医疗专业人员、药品制造商及消费者的真实世界药品不良事件(adverse drug event, ADE)报告,为识别药品潜在安全风险、发现药品说明书未收录的新风险信号提供了宝贵的真实世界证据。基于此,本研究利用AEMS数据库中的上市后监测数据,采用比例失衡法挖掘未成年人的药物性运动障碍警戒信号,以期提高对未成年人药物性运动障碍风险的认知,促进临床安全用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 28.0版ADE术语集中的首选术语(preferred term, PT)运动障碍(movement disorder)为检索词,检索AEMS数据库,检索时间限定为2004年1月1日至2026年3月31日。

1.2 数据处理和清洗

获取数据后,首先删除患者年龄0~17岁以外的报告。其次,鉴于该数据库不断更新,部分报

告存在重复情况,因此根据FDA指导意见,对于相同CASEID(案例编号)的报告,保留FDA_DT(FDA接收日期)值最大的记录。若CASEID与FDA_DT均相同,则保留PRIMARYID(报告唯一编号)值最大的记录。最后,再剔除年龄信息矛盾、非药物因素导致的运动障碍以及药物名称无法标准化的报告。数据由2名研究人员独立进行数据提取和清洗。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)法、多项伽马泊松分布缩减(multiitem gamma Poisson shrinker, MGPS)法及贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法对相关ADE风险信号进行挖掘^[9-10](表1)。上述4种方法筛选后均为阳性的信号则认定为运动障碍相关ADE风险信号。

2 结果

2.1 报告基本情况

共收集34 854份运动障碍ADE报告,经清洗后最终纳入未成年人运动障碍ADE报告1 113份,

表1 4种比例失衡法的计算公式及相应阈值

Table 1. Calculation formulas and corresponding thresholds for 4 disproportionality analysis methods

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/b}{c/d}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, ROR的95%CI下限 > 1
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+b)(a+c)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$EBGM_{05} > 2$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$IC_{025} > 0$

注: a.目标药物的目标事件报告数; b.目标药物的其他事件报告数; c.其他药物的目标事件报告数; d.其他药物的其他事件报告数; CI.置信区间; EBGm.经验贝叶斯几何均数; EBGm₀₅.EBGM的95%CI下限; IC.信息成分; IC₀₂₅.IC的95%CI下限。

其中女性467例(41.96%),男性610例(54.81%);年龄集中于3~11岁(501例,45.01%);ADE以严重为主(959例,86.16%),结局以住院为主(482例次,32.85%);报告上报国家以美国为主(269例,24.17%);上报人员以医疗专业人士为主(613例,55.08%)。具体见表2。

2.2 运动障碍ADE涉及的药物

共挖掘出524种与运动障碍ADE风险信号有关的药物,经4种比例失衡法筛选后剩余67种药物。药物以神经系统药物为主,共35种(52.24%),其次为内分泌系统药物和抗感染药物,均为7种(10.45%)。其中39种(58.21%)

表2 运动障碍相关ADE报告基本信息

Table 2. Basic information of ADE reports related to movement disorders

项目	报告例次	构成比 (%)
性别		
女	467	41.96
男	610	54.81
未知	36	3.23
年龄		
0~1个月	78	7.01
2个月~2岁	130	11.68
3~11岁	501	45.01
12~17岁	404	36.30
严重ADE		
是	959	86.16
否	154	13.84
结局		
住院	482	32.85
残疾	83	5.66
危及生命	68	4.63
死亡	40	2.73
未知	640	43.63
非严重ADE	154	10.50
上报国家(前5位)		
美国	269	24.17
英国	71	6.38
加拿大	32	2.88
法国	29	2.61
德国	28	2.52
上报人员		
医疗专业人士	613	55.08
消费者	388	34.86
未知	112	10.06

注:同一患儿可能涉及多个临床结局,故该项以例次计。

药物说明书中未明确记载运动障碍 ADE。具体见表 3。

67 种与运动障碍 ADE 风险信号相关的药物按报告例次排序, 排名前 20 位的药物 (表 4), 以神经系统药物为主, 包括奥卡西平 (86 例次)、丙戊酸 (52 例次)、利培酮 (43 例次)、哌甲酯 (31 例次)、

阿立哌唑 (28 例次)、拉莫三嗪 (25 例次) 等。

67 种与运动障碍 ADE 风险信号相关的药物按信号强度 (ROR 值) 排序, 排名前 20 位的药物 (表 5), 主要为神经系统药物 (奥卡西平、罗匹尼罗、丙戊酸、劳拉西泮等), 其次为抗感染药物 (拉米夫定、奈韦拉平、阿巴卡韦等)。

表 3 运动障碍 ADE 阳性信号药物的分类

Table 3. Classification of drugs with positive risk signals for movement disorder-related ADEs

药物分类	药物数量 [n (%)]	具体药物
神经系统药物	35 (52.24)	西酞普兰、帕罗西汀、度洛西汀、阿米替林、利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、鲁拉西酮、氯氮平 ^a 、氟哌啶醇、拉莫三嗪、拉考沙胺 ^a 、奥卡西平、丙戊酸、氨己烯酸、氯巴占 ^a 、加巴喷丁、普瑞巴林、吗啡 ^a 、羟考酮 ^a 、哌甲酯、右哌甲酯、利右苯丙胺、安非他明、右旋安非他明、可乐定 ^a 、劳拉西泮 ^a 、咪达唑仑 ^a 、氯硝西泮 ^a 、罗匹尼罗、巴氯芬、丁苯那嗪、苯扎托品 ^a
抗感染药物	7 (10.45)	头孢噻肟、头孢呋辛 ^a 、红霉素 ^a 、阿巴卡韦 ^a 、拉米夫定 ^a 、奈韦拉平 ^a 、索伐瑞韦 ^a
内分泌系统药物	7 (10.45)	曲普瑞林 ^a 、促皮质素 ^a 、伊米苷酶 ^a 、艾杜硫酸酶 ^a 、阿糖苷酶 ^a 、芬氟拉明 ^a 、曲非奈肽 ^a
呼吸系统药物	5 (7.46)	沙丁胺醇 ^a 、沙美特罗 ^a 、沙美特罗替卡松 ^a 、孟鲁司特 ^a 、茶苯海明 ^a
其他	13 (19.40)	苯海拉明 ^a 、丙泊酚 ^a 、环磷酰胺 ^a 、异环磷酰胺 ^a 、奈拉滨、奥美拉唑 ^a 、昂丹司琼、格拉司琼 ^a 、比沙可啶 ^a 、重组凝血因子Ⅷ ^a 、抗血友病因子 ^a 、罗哌卡因 ^a 、硫喷妥钠 ^a

注: 其他包括消化系统药物、循环系统药物、抗肿瘤药物等; ^a该药说明书中未明确记载运动障碍 ADE。

表 4 运动障碍 ADE 风险信号报告例次排名前 20 药物

Table 4. Top 20 drugs ranked by the number of movement disorder ADE risk signal reports

药物	报告例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
奥卡西平	86	556.05 (370.48, 834.58)	349.89 (12 222.03)	467.46 (334.98)	8.82 (6.32)
丙戊酸	52	22.41 (7.10, 70.73)	21.87 (40.51)	163.68 (111.09)	7.56 (5.13)
利培酮	43	5.05 (2.96, 5.54)	5.03 (87.12)	4.19 (3.14)	1.92 (1.47)
哌甲酯	31	4.11 (1.47, 6.04)	4.11 (15.96)	3.08 (2.75)	1.03 (0.51)
阿立哌唑	28	3.20 (1.59, 6.43)	3.19 (9.77)	2.66 (2.43)	3.40 (2.84)
拉莫三嗪	25	3.00 (2.00, 4.48)	2.99 (29.60)	2.78 (2.46)	1.53 (0.95)
苯海拉明 ^a	21	5.65 (2.80, 11.38)	5.62 (25.54)	4.20 (3.19)	3.81 (3.18)
丙泊酚 ^a	21	6.33 (1.49, 7.46)	6.32 (8.47)	5.79 (3.80)	3.47 (2.84)
劳拉西泮 ^a	20	18.50 (8.20, 41.73)	18.14 (79.92)	36.85 (23.22)	5.80 (3.65)
孟鲁司特 ^a	20	4.07 (1.32, 6.24)	4.07 (9.58)	3.99 (3.07)	1.02 (0.37)
苯扎托品 ^a	19	8.74 (2.79, 27.33)	8.66 (13.32)	32.73 (20.42)	5.65 (3.53)
拉考沙胺 ^a	18	7.01 (2.61, 18.83)	6.97 (14.80)	15.36 (9.52)	4.88 (4.19)
利右苯丙胺	18	2.58 (1.28, 5.19)	2.57 (6.09)	2.90 (2.56)	2.49 (1.80)
咪达唑仑 ^a	17	6.21 (3.82, 10.09)	6.17 (66.37)	5.04 (3.52)	2.59 (1.89)
昂丹司琼	17	4.07 (2.51, 6.60)	4.05 (34.90)	3.88 (2.69)	1.98 (1.28)
齐拉西酮	16	11.51 (5.12, 25.87)	11.37 (46.36)	15.56 (9.38)	4.85 (2.92)
巴氯芬	16	5.87 (2.43, 14.21)	5.84 (15.37)	7.44 (4.50)	4.16 (3.43)
拉米夫定 ^a	14	26.34 (9.70, 71.48)	25.60 (71.06)	66.11 (37.85)	6.34 (3.63)
西酞普兰	14	6.19 (3.63, 10.55)	6.16 (53.94)	2.22 (2.15)	2.59 (1.82)
氯巴占 ^a	14	2.94 (1.73, 5.00)	2.93 (15.48)	2.71 (2.28)	1.52 (0.76)

注: ^a该药说明书中未明确记载运动障碍 ADE。

表 5 运动障碍 ADE 风险信号强度排名前 20 的药物

Table 5. Top 20 drugs ranked by signal strength of movement disorder ADE risk signals

药物	报告例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
奥卡西平	86	556.05 (370.48, 834.58)	349.89 (12 222.03)	467.46 (334.98)	8.82 (6.32)
罗匹尼罗	7	162.30 (72.14, 365.17)	137.21 (804.92)	127.57 (56.70)	7.08 (3.15)

续表5

药物	报告例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
拉米夫定 ^a	14	26.34 (9.70, 71.48)	25.60 (71.06)	66.11 (37.85)	6.34 (3.63)
丙戊酸	52	22.41 (7.10, 70.73)	21.87 (40.51)	163.68 (111.09)	7.56 (5.13)
奈韦拉平 ^a	12	21.89 (8.09, 59.27)	21.38 (58.26)	46.46 (25.67)	5.90 (3.26)
罗哌卡因 ^a	4	21.10 (7.80, 57.10)	20.63 (55.98)	15.53 (5.74)	4.36 (1.61)
劳拉西泮 ^a	20	18.50 (8.20, 41.73)	18.14 (79.92)	36.85 (23.22)	5.80 (3.65)
奈拉滨	3	16.08 (5.12, 50.56)	15.81 (27.99)	11.96 (3.81)	3.97 (1.26)
比沙可啶 ^a	3	15.42 (4.91, 48.45)	15.17 (26.67)	11.36 (3.62)	3.92 (1.25)
丁苯那嗪	3	13.37 (4.26, 41.97)	13.19 (22.59)	9.51 (3.03)	3.71 (1.18)
硫喷妥钠 ^a	3	12.19 (3.89, 38.23)	12.04 (20.23)	8.45 (2.70)	3.58 (1.14)
齐拉西酮	16	11.51 (5.12, 25.87)	11.37 (46.36)	15.56 (9.38)	4.85 (2.92)
环喷托酯 ^a	3	11.15 (3.56, 34.95)	11.03 (18.15)	7.53 (2.40)	3.46 (1.10)
格拉司琼 ^a	3	11.06 (3.53, 34.65)	10.93 (17.96)	7.45 (2.38)	3.44 (1.10)
促皮质素 ^a	4	9.41 (3.50, 25.30)	9.32 (21.82)	5.37 (2.91)	3.21 (1.19)
阿巴卡韦 ^a	7	9.40 (4.44, 19.90)	9.31 (43.40)	4.05 (2.22)	3.20 (1.51)
奥氮平	6	8.98 (4.00, 20.16)	8.90 (34.15)	4.11 (2.43)	3.14 (1.40)
苯扎托品 ^a	19	8.74 (2.79, 27.33)	8.66 (13.32)	32.73 (20.42)	5.65 (3.53)
度洛西汀	10	8.51 (4.54, 15.97)	8.44 (57.26)	2.74 (2.46)	3.05 (1.63)
阿糖苷酶 α^a	10	7.80 (3.22, 18.89)	7.74 (22.78)	108.71 (55.56)	6.92 (3.54)

注：^a该药说明书中未明确记载运动障碍ADE。

3 讨论

3.1 报告基本特征分析

本研究发现未成年人群运动障碍 ADE 报告中, 男性明显多于女性, 男女比例约为 1.3 : 1。Tang 等^[11] 研究发现, 在抗精神病药物处方中, 男性患者的总体暴露量高于女性, 特别是 < 14 岁的儿童, 男孩因注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍等外化性行为障碍的诊断率更高^[12], 因此接受抗精神病药物治疗的概率相应增加, 而抗精神病药物正是导致运动障碍的主要药物之一^[4-5]。此外, 男性患儿因行为症状更易引起关注, 其运动障碍症状可能更易被识别和报告。相比之下, 女性患者的运动障碍症状可能被低估或归因于其他原因。本研究中运动障碍 ADE 报告集中于 3~11 岁, 其次为 12~17 岁。0~2 岁年龄组报告占比较低可能与该年龄段药物使用相对谨慎、剂量较低有关。3~11 岁是神经发育障碍诊断和药物干预的关键时期, 哌甲酯、利培酮、阿立哌唑等药物在该年龄段使用较为广泛, 因而导致相应的 ADE 报告增多^[11]。

本研究中, 严重 ADE 报告高达 86.16%, 临床结局以住院为主, 且部分病例出现残疾、危及生命甚至死亡结局, 提示未成年人群运动障碍 ADE 的临床危害程度较高, 需引起临床高度重

视。从上报国家分布看, 美国报告占比最高, 可能由于 AEMS 数据库由美国 FDA 设立, 同时也与美国 ADE 监测体系的覆盖范围广、上报机制便捷有关。上报人员中, 医疗专业人士占比过半, 但消费者报告也占据较高比例, 可能与美国药物警戒体系较为完善及公众的上报意识较强有关。

3.2 药物特征

本研究结果显示, 在 67 种与运动障碍 ADE 风险信号相关的药物中, 神经系统药物占比最高, 与既往文献^[4] 报道一致, 说明本研究结果可信度较高。近年来, 非典型抗精神病药物在未成年人中的使用呈增长趋势, 且大量为超说明书用药。一项针对美国北加州青少年 (10~17 岁) 的研究显示, 74.50% 的新型抗精神病药物处方为超说明书使用, 主要用于抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍等行为症状控制^[13]。爱尔兰儿童青少年精神卫生服务数据同样表明, 仅 10.1% 的抗精神病药物处方是针对精神病性障碍^[14]。来自韩国的一项研究发现, 阿立哌唑 (87.80%)、利培酮 (14.90%)、喹硫平 (10.50%) 是儿童青少年抑郁障碍中最常用的非典型抗精神病药物^[15]。上述研究提示, 非典型抗精神病药物的大量超说明书用药可能是导致神经系统药物相关运动障碍 ADE 报告较多的重要因素。

神经系统药物 (尤其是抗精神病药物) 导致

运动障碍的机制极为复杂,涉及多巴胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、胆碱及腺苷等多个神经递质的紊乱,以及氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍和表观遗传重塑等分子病理过程^[16-19]。其中,多巴胺 D₂受体慢性阻断引发的突触后超敏和基底节环路失衡是导致运动障碍的核心机制。传统及非典型抗精神病药物通过拮抗中脑-边缘及中脑-纹状体通路的多巴胺 D₂受体发挥治疗作用,但纹状体 D₂受体的慢性阻断是运动副作用的始动因素。更为关键的是,慢性 D₂受体拮抗会触发代偿性受体上调与超敏化。Ali 等^[20]研究认为,运动障碍不仅涉及受体上调与超敏化,还涉及突触后 D₂受体密度增加、突触形态重塑(如穿孔突触形成)以及突触前多巴胺释放持续增高等过程。鉴于运动障碍的发生机制复杂且对未成年人神经发育具有不可逆的潜在风险,临床医生在使用可能导致运动障碍的神经系统药物时应谨慎,密切留意患者的用药反应,并及时发现和处理不良反应。

除精神系统药物外,内分泌系统药物、抗感染药物、呼吸系统药物、消化系统药物、循环系统药物、抗肿瘤药物等都检测出了运动障碍 ADE 阳性信号,说明运动障碍 ADE 的发生并非局限于神经系统药物,其他系统药物也可能通过不同机制诱发运动障碍。提示临床医生在使用非神经系统药物时,也需警惕药物性运动障碍的潜在风险,尤其是对于神经发育尚未成熟的未成年人,应加强用药期间的监测。

3.3 说明书未记载运动障碍风险的药物

本研究通过 4 种比例失衡法挖掘出了多个说明书未明确记载运动障碍 ADE 的药物信号,其中苯海拉明、苯扎托品等常用于运动障碍的治疗,并非引起运动障碍的药物^[21]。鉴于 AEMS 数据库的上报人员中包括大量的消费者,此类人员可能存在药物适应证与 ADE 的认知偏差,将治疗运动障碍的药物所针对的原有症状或治疗过程中的一过性反应误判为药物诱发的运动障碍 ADE,从而导致部分假阳性信号的产生。因此,对于此类信号需结合药物的临床用途、作用机制及专业医疗记录进行进一步验证,排除误报因素。

阿巴卡韦和拉米夫定均属于核苷类逆转录酶抑制剂,奈韦拉平为非核苷类逆转录酶抑制剂,三者均为高效抗逆转录病毒治疗药物,广泛用于

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者的长期治疗。既往报道指出,拉米夫定与特发性肌张力障碍存在关联,具体机制尚不明确,但被列为证据等级 C 级的药物性运动障碍诱因^[22]。阿巴卡韦具有较好的中枢神经系统穿透性,理论上可增加基底神经节区域的药物暴露,从而诱发或加重锥体外系症状^[23]。相关临床观察也发现使用阿巴卡韦/拉米夫定的患者在用药期间可出现运动障碍症状^[24]。奈韦拉平与躁狂、抑郁等神经精神 ADE 相关,且其是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶 3A4 的中等诱导剂,可影响经该酶代谢的多种药物血药浓度,当与抗精神病药物联用时可能间接影响锥体外系症状的发生风险^[25]。对于 HIV 感染患者,使用抗逆转录病毒药物治疗期间最重要不良反应之一即为运动障碍,包括帕金森综合征和药物性震颤。研究显示,在抗逆转录病毒药物治疗初期,部分患者即可出现帕金森综合征,并与患者较短生存期相关,且对多巴胺能治疗有反应^[26]。这提示阿巴卡韦、拉米夫定、奈韦拉平等抗逆转录病毒药物可能通过影响多巴胺能神经传递或线粒体功能诱发运动障碍。抗逆转录病毒药物导致运动障碍的其他可能机制还包括线粒体 DNA 耗竭、氧化应激和神经炎症等^[27]。因此,临床医生在使用抗逆转录病毒药物时应密切监测患者的运动功能,及时识别和处理药物性运动障碍,必要时调整抗病毒治疗方案。

本研究新发现与运动障碍风险有关联的药物还包括孟鲁司特,需重点关注。孟鲁司特是一种白三烯受体拮抗剂,自 1998 年获批以来,被广泛用于儿童哮喘和过敏性鼻炎的治疗,被视为吸入性糖皮质激素的替代或辅助治疗选择。然而,近年来关于其神经精神不良反应的报告引发了广泛关注,其中包括运动障碍相关症状,如震颤、肌张力障碍、静坐不能、多动、激越、攻击行为、口周不自主运动、舞蹈样动作等^[28]。但现有说明书中并未明确载明运动障碍 ADE。孟鲁司特导致运动障碍的确切机制尚未完全阐明。有研究发现孟鲁司特能够穿透血脑屏障,并在脑组织中蓄积,其浓度显著高于外周组织。孟鲁司特可能通过抑制脑内白三烯受体以及可能的 G 蛋白偶联受体 172、P2Y1 嘌呤能受体等受体,直接影响神经递质通路,特别是多巴胺能和谷氨酸能系统而导

致运动障碍^[29]。多组学研究表明,孟鲁司特可调节下丘脑-垂体-肾上腺系统轴功能,影响皮质醇节律,进而导致运动调节障碍^[30]。这种神经内分泌改变可能解释部分患者在用药后出现的迟发性运动障碍。体外研究显示,孟鲁司特可直接诱导人星形胶质细胞产生毒性,通过前列腺素E₂和活性氧介导神经炎症反应,这可能损害基底神经节功能,导致运动协调障碍^[31]。结合本次研究结果及文献报道,提示临床在为未成年人开具孟鲁司特时,需充分权衡治疗获益与潜在风险,尤其是对于有精神疾病史、神经系统发育异常或联合使用多巴胺能药物的高风险人群,应更加谨慎。在用药前,需详细询问患者既往神经系统病史,并进行基线运动功能评估。用药期间,定期监测患者是否出现震颤、肌张力异常、不自主运动等症状,特别是用药初期及剂量调整阶段。一旦发现疑似运动障碍的ADE,应立即停药并开展进一步的神经科评估,必要时给予对症治疗。

同时,本研究结果也提示药品监管机构应重视未被说明书记载的ADE风险信号,推动相关药物说明书的及时更新,补充运动障碍ADE的警示信息,为临床用药提供更全面的指导。

3.4 研究局限性

首先,本研究基于AEMS数据库的被动监测数据开展分析,被动监测存在固有的局限性,如报告偏倚(包括漏报、选择性报告等)。由于运动障碍症状的主观性及识别难度,部分轻微或未引起临床重视的病例可能未被上报,导致实际发生率被低估;其次,本研究采用比例失衡法挖掘信号,但该方法仅能生成风险信号而无法证明因果,无法排除联合用药、用药时长、基础疾病、给药剂量等混杂变量的影响;再次,自发报告无用药暴露分母,仅能对比信号强弱,因而无法计算ADE的绝对发生风险;最后,研究结果主要基于美国等发达国家的报告数据,亚裔患儿极少,可能导致结果的外推性受限,需结合我国地区的监测数据进一步验证。

综上,本研究基于AEMS数据库系统挖掘了未成年人群药物性运动障碍ADE风险信号,识别出多个说明书未记载运动障碍ADE风险的药物。尽管受限于自发报告数据库的固有偏倚及研究人群代表性等问题,本研究仍为未成年人群药物性运动障碍的风险识别与防控提供了关键依据。临

床实践中,应强化对神经系统药物(尤其是抗精神病药物)超说明书使用的管理,严格评估用药必要性并密切监测运动功能。对于抗逆转录病毒药物、孟鲁司特等非神经系统药物,也需提高对其潜在运动障碍风险的警惕性,建立用药前基线评估与用药期间定期随访机制。

参考文献

- 1 Han JH, Kim JM, Yoo HJ. Examining the use of oral aripiprazole in patients with autism spectrum disorder: a study of retrospective chart review at a university medical center[J]. *J Kor Acad Child Ado*, 2024, 35(2): 136–142. DOI: [10.5765/jkacap.230057](https://doi.org/10.5765/jkacap.230057).
- 2 Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia[J]. *Ther Adv Psychopharm*, 2022, 12: 20451253221117313. DOI: [10.1177/20451253221117313](https://doi.org/10.1177/20451253221117313).
- 3 Ali T, Sisay M, Tariku M, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *PloS One*, 2021, 16(9): e0257129. DOI: [10.1371/journal.pone.0257129](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257129).
- 4 Besag FMC, Vasey MJ, Salim I, et al. Tardive dyskinesia with antipsychotic medication in children and adolescents: a systematic literature review[J]. *Drug Safety*, 2024, 47(11): 1095–1126. DOI: [10.1007/s40264-024-01446-0](https://doi.org/10.1007/s40264-024-01446-0).
- 5 Carbon M, Kapoor S, Sheridan E, et al. Neuromotor adverse effects in 342 youth during 12 weeks of naturalistic treatment with 5 second-generation antipsychotics[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(9): 718–727. e3. DOI: [10.1016/j.jaac.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.06.015).
- 6 Zikidou P, Meziridou R, Alexiadou S, et al. Acute dystonic reaction in a 14-year-old boy after accidental overuse of nasal metoclopramide[J]. *Case Rep Acute Med*, 2021, 4(1): 1–6. DOI: [10.1159/000512655](https://doi.org/10.1159/000512655).
- 7 Iancu ID, Mîndru DE, Jităreanu CM, et al. P06–21 Extrapyramidal Syndrome in pediatric haloperidol poisoning: a case series[J]. *Toxicol Lett*, 2025, 411: S98. DOI: [10.1016/j.toxlet.2025.07.258](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2025.07.258).
- 8 Tanner CM, Caroff SN, Cutler AJ, et al. Impact of possible tardive dyskinesia on physical wellness and social functioning: results from the real-world RE-KINECT study[J]. *J Patient-Rep Outcom*, 2023, 7(1): 21. DOI: [10.1186/s41687-023-00551-5](https://doi.org/10.1186/s41687-023-00551-5).
- 9 狄潘潘, 邢晓勤, 梁海, 等. 抗肿瘤单克隆抗体类药物致细胞因子释放综合征的风险分析与研究[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(1): 186–193. [Di PP, Xing XQ, Liang H, et al. Risk analysis and study on cytokine release syndrome induced by anti-tumor monoclonal antibodies[J]. *Drug Evaluation Research*, 2025, 48(1): 186–193.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.018](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.018).
- 10 吴丽华, 王慧颖, 陈洋溢, 等. 基于FAERS数据库对药物相关锥体外系症状的药物警戒分析[J]. *药学前沿*, 2025, 29(12): 2056–2064. [Wu LH, Wang HY, Chen YY, et al. Pharmacovigilance analysis of drug-related extrapyramidal symptoms based on the FAERS database[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2025, 29(12): 2056–2064.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202507063](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202507063).

- 11 Tang L, Li Q, Zhao X, et al. An investigation of drug-induced mental disorders in the children and adolescents population utilizing the FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 21295. DOI: [10.1038/s41598-025-06403-0](https://doi.org/10.1038/s41598-025-06403-0).
- 12 Maenner MJ, Warren Z, Williams ZR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72(1): 1–14. DOI: [10.15585/mmwr.ss7202a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1).
- 13 Costales B, Slama NE, Penfold RB, et al. On-and off-label atypical antipsychotic prescription trends across a nine-year period among adolescents pre-to post-COVID-19[J]. *Acad Pediatr*, 2024, 24(6): 995–1000. DOI: [10.1016/j.acap.2024.03.003](https://doi.org/10.1016/j.acap.2024.03.003).
- 14 Driscoll DJO, McCarthy S. Antipsychotic prescribing: national findings of children and adolescents attending mental health services in Ireland[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 33(11): 3861–3870. DOI: [10.1007/s00787-024-02428-4](https://doi.org/10.1007/s00787-024-02428-4).
- 15 Park KJ, Kim YJ, Jung E, et al. Trends in atypical antipsychotic use among children and adolescents with depressive disorders in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2026, 41(6): e53. DOI: [10.3346/jkms.2026.41.e53](https://doi.org/10.3346/jkms.2026.41.e53).
- 16 Chen H, Cheng X, Pan X, et al. Metabolomic profiling uncovers diagnostic biomarkers and dysregulated pathways in Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1608031. DOI: [10.3389/fneur.2025.1608031](https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1608031).
- 17 Chen Z, Rasheed M, Deng Y. The epigenetic mechanisms involved in mitochondrial dysfunction: implication for Parkinson's disease[J]. *Brain Pathol*, 2022, 32(3): e13012. DOI: [10.1111/bpa.13012](https://doi.org/10.1111/bpa.13012).
- 18 Fedorenko OY, Paderina DZ, Kornetova EG, et al. Genes of the glutamatergic system and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(7): 1521. DOI: [10.3390/diagnostics12071521](https://doi.org/10.3390/diagnostics12071521).
- 19 Zhang F, Liu M, Tuo J, et al. Levodopa-induced dyskinesia: interplay between the *N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor and neuroinflammation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1253273. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1253273](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1253273).
- 20 Ali Z, Roque A, El-Mallakh RS. A unifying theory for the pathoetiologic mechanism of tardive dyskinesia[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 140: 109682. DOI: [10.1016/j.mehy.2020.109682](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109682).
- 21 LeWitt P A, Hong L, Moehle M S. Anticholinergic drugs for parkinsonism and other movement disorders[J]. *J Neural Transm*, 2024, 131(12): 1481–1494. DOI: [10.1007/s00702-024-02799-7](https://doi.org/10.1007/s00702-024-02799-7).
- 22 Rissardo JP, Vora N, Mathew B, et al. Overview of movement disorders secondary to drugs[J]. *Clin Pract*, 2023, 13(4): 959–976. DOI: [10.3390/clinpract13040087](https://doi.org/10.3390/clinpract13040087).
- 23 Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS—prevalence and severity[J]. *HIV/AIDS Res Palliat*, 2015, 7: 35–47. DOI: [10.2147/hiv.s39665](https://doi.org/10.2147/hiv.s39665).
- 24 Achenbach J, Faissner S, Saft C. Differential diagnosis of chorea—HIV infection delays diagnosis of Huntington's disease by years[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 710. DOI: [10.3390/brainsci11060710](https://doi.org/10.3390/brainsci11060710).
- 25 Spina E, Barbieri MA, Cicala G, et al. Clinically relevant interactions between atypical antipsychotics and anti-infective agents[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(12): 439. DOI: [10.3390/ph13120439](https://doi.org/10.3390/ph13120439).
- 26 Amod F, Holla VV, Ojha R, et al. A review of movement disorders in persons living with HIV[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 114: 105774. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2023.105774](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105774).
- 27 Zareifopoulos N, Lagadinou M, Karela A, et al. Neuropsychiatric effects of antiviral drugs[J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9536. DOI: [10.7759/cureus.9536](https://doi.org/10.7759/cureus.9536).
- 28 Ekhardt C, van Hunsel F, Sellick V, et al. Neuropsychiatric reactions with the use of montelukast[J]. *BMJ*, 2022, 376:e067554. DOI: [10.1136/bmj-2021-067554](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067554).
- 29 Lei WT, Lin CY, Chu SH, et al. The impact of montelukast duration on the risk of neuropsychiatric disorders in children with asthma: a population-based cohort study[J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(3): 379. DOI: [10.3390/ph18030379](https://doi.org/10.3390/ph18030379).
- 30 Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects—new insights from a combined metabolic and multiomics approach[J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121056. DOI: [10.1016/j.lfs.2022.121056](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056).
- 31 Strempfl K, Zattoni M, Mrowetz H, et al. Montelukast alleviates neuroinflammation and improves motor functions in the line 61 model of Parkinson's disease: an exploratory study[J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(5): e00690. DOI: [10.1016/j.neurot.2025.e00690](https://doi.org/10.1016/j.neurot.2025.e00690).

收稿日期: 2026 年 06 月 02 日 修回日期: 2026 年 07 月 18 日
本文编辑: 李 阳 洗静怡