·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的多奈哌齐不良事件信号挖掘及性别亚组分析

宁思明[1]，孙　宝[1]，邹　浩[2]，祁丰钰[1]，杨瑞霞[1]，乔　逸[3]

1. 西安医学院第二附属医院临床药学科（西安 710038）
2. 西安医学院第二附属医院护理部（西安 710038）
3. 空军军医大学西京医院药剂科（西安 710032）

【摘要】目的　挖掘并分析多奈哌齐相关不良事件（ADE）信号，揭示其潜在用药风险特征，促进临床安全用药。**方法**　收集美国食品药品管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度多奈哌齐相关 ADE 报告数据，采用报告比值比法、比例报告比值法、贝叶斯置信区间递进神经网络法和多项伽马–泊松分布缩减法进行信号检测，进一步开展性别亚组分析与 ADE 诱发时间（TTO）评估，并通过敏感性分析验证结果稳定性。**结果**　共纳入 9 489 份以多奈哌齐为主要可疑药物的 ADE 报告，患者以女性（51.27%）及 65 岁以上老年人（66.88%）为主。共检出 310 个 ADE 信号，累及 27 个系统 / 器官分类，包括心动过缓、呕吐、晕厥、意识模糊等常见 ADE，以及侧弓反张、嗜血杆菌菌血症、视空间功能障碍等 21 个说明书未收载的潜在 ADE 信号。性别分层发现，男性和女性报告中分别检出 ADE 信号 201 个和 264 个，胃肠溃疡、黏膜出血、神经毒性等在男性中更为多见，胃排空障碍、失代偿性甲状腺功能减退症、QT 间期延长等在女性中风险更高。所有病例的 ADE 中位 TTO 为 48 d，男女 2 组多数 ADE 均发生于用药 1 个月内，但部分 ADE 可持续至治疗 1 年以上。敏感性分析显示，多奈哌齐相关 ADE 信号具有较高的稳定性与可靠性。**结论**　基于大样本真实世界数据，系统识别出多奈哌齐治疗中已知的和说明书未收载的 ADE，明确其性别差异与时效特征，为高风险人群识别与个体化用药管理提供依据。

【关键词】多奈哌齐；FAERS 数据库；药品不良事件；信号挖掘

【中图分类号】R 971　　**【文献标识码】**A

Signal mining and sex-specific subgroup analysis of donepezil-associated adverse events based on the FAERS database

NING Siming[1], SUN Bao[1], ZOU Hao[2], QI Fengyu[1], YANG Ruixia[1], QIAO Yi[3]

1. Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

2. Department of Nursing, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

3. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: QIAO Yi, Email: 694305040@qq.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507107

基金项目：陕西省自然科学基础研究青年项目（2025JC-YBQN-989）

通信作者：乔逸，博士，主任药师，Email：694305040@qq.com

【Abstract】Objective To mine and analyze adverse drug event (ADE) signals related to donepezil, and to elucidate its potential medication risk characteristics and promote safe clinical medication. Methods ADE reports associated with donepezil were retrieved from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from first quarter of 2004 to first quarter of 2025. The reporting odds ratio (ROR) method, proportional reporting ratio (PRR) method, Bayesian confidence propagation neural network method (BCPNN), and multi-item gamma-Poisson shrinker (MGPS) method were used for signal dectection. Sex-specific subgroup analysis and time-to-onset (TTO) evaluation of ADEs were conducted, and sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings. Results A total of 9,489 ADE reports with donepezil as the primary suspected drug were included, with the majority of patients being female (51.27%) and aged ≥65 years (66.88%). A total of 310 ADE signals were dectected involving 27 system organ classes (SOCs), including common ADEs such as bradycardia, vomiting, syncope, and altered consciousness, as well as 21 potential new signals not previously listed in the drug label, such as opisthotonus, haemophilus bacteraemia, and visuospatial impairment. Sex-stratified analysis showed 201 ADE signals reported in males and 264 in females; gastrointestinal ulcer, mucosal hemorrhage and neurotoxicity were more common in males, while gastric emptying disorder, decompensated hypothyroidism, and QT interval prolongation posed greater risks in females. The median TTO for all ADEs was 48 days, with most events in both sexes occurring within one month of initiation, though some persisted for over a year. Sensitivity analysis demonstrated high stability and reliability of the ADE signals associated with donepezil. Conclusion Based on large-scale real-world data, this study systematically identified both established and novel ADE profiles associated with donepezil therapy. The findings elucidated sex-specific and temporal characteristics, providing a basis for the identification of high-risk populations and the development of individualized pharmacovigilance strategies.

【Keywords】Donepezil; FAERS database; Adverse drug event; Signal mining

痴呆是一类以获得性认知和行为功能障碍为主要特征的神经退行性疾病，常表现为记忆力减退、语言障碍、注意力缺陷和判断力下降等[1]。其中，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是最常见的类型，已成为全球重要公共健康问题[2]。目前虽无根治 AD 的有效方法，但药物干预可在一定程度上延缓认知功能退化，改善患者生活质量，具有重要临床价值。乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）是中枢神经系统维持记忆、学习及认知功能的关键神经递质。AD 的核心病理机制之一为胆碱能神经元退化所致 ACh 缺乏，因此增强胆碱能传递被视为主要治疗策略[3]。多奈哌齐作为临床广泛应用的乙酰胆碱酯酶抑制剂，已被用于治疗轻中度 AD，并被临床研究证实具有良好的疗效和耐受性[4]。然而，随着用药人群和使用时间的增加，其相关药品不良事件（adverse drug event，ADE）报告数逐年上升，引发对其长期安全性的关注。既往研究虽有多奈哌齐相关 ADE 的报道，但多基于个案或小样本观察性研究，缺乏系统性与代表性，难以全面揭示其潜在及长期用药风险[5-6]。因此，开展基于大规模数据库的系统研究，对全面评估其安全性特征并指导临床风险防控具有重要意义。

美国食品药品监督管理局（food and administration，FDA）不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）是目前国际上应用最广泛的药物警戒数据库之一，具有样本量大、来源广泛、代表性强等优势，已成为药物安全信号挖掘的重要工具[7]。既往研究[8]提示，多奈哌齐可能引发多种 ADE，包括胃肠道不适、中枢神经系统反应等，但基于 FAERS 数据库的系统性研究仍然不足，尤其在性别差异和 ADE 诱发时间（time-to-onset，TTO）等方面证据有限。本研究基于 FAERS 数据库，系统挖掘多奈哌齐相关 ADE，并结合药品说明书识别潜在信号。同时开展性别亚组分析与 TTO 评估，并利用韦布尔分布模型量化 ADE 的时间特征。通过敏感性分析进一步验证结果稳健性。本研究在数据广度和分析深度上更具优势，可为多奈哌齐的真实世界安全性评价提供科学依据，并为临床风险识别及个体化用药管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所使用的数据来源于 FAERS 数据库，涵盖时间范围为 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度。该数据库按季度更新，原始数据由药品信息（DRUG）、治疗结局（OUTC）、报告来源（RPSR）、药物使用起止时间（THER）、适应证信息（INDI）、ADE 信息（REAC）及人口统计学信息（DEMO）7 个子文件构成。

1.2 数据处理

基于多奈哌齐的商品名及通用名筛选相关用药 ADE 报告。所有 ADE 均依照《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）第 27.1 版进行标准化编码，并根据系统 / 器官分类（system organ class，SOC）映射至相应的首选术语（preferred term，PT）。为确保数据质量并避免重复计数，正式分析前对原始数据进行数据清洗。首先，依据 FDA 数据管理指南的规定，对于同一份报告，仅保留其最新版本，剔除历史记录，以确保每条记录的唯一性。其次，纳入将多奈哌齐标记为主要可疑（primary suspect，PS）药物的 ADE 报告，剔除其作为合并用药或相互作用药物的记录 [9]。

1.3 TTO和WSP分析

采用韦布尔分布形状参数（Weibull shape parameter，WSP）、中位数（M）及四分位数（P_{25}，P_{75}），比较不同性别患者在多奈哌齐治疗过程中 ADE 的发生时间。WSP 用于评估 ADE 的 TTO，以判断 ADE 风险在时间维度上的变化趋势。韦布尔分布由尺度参数（α）和形状参数（β）2 个核心参数构成，其中 β 值可反映事件构成比随时间的变化模式，当 $\beta < 1$ 且其 95% 置信区间（confidence interval，CI）上限 < 1 时，提示 ADE 的构成比会随着用药时间的延长而逐渐降低，此类模式被定义为“早期失败型”曲线。通过计算多奈哌齐相关 ADE 的中位 TTO 和 WSP，可进一步预测 ADE 在随访期内的风险增减情况。ADE 发生时间的定义为：ADE 发生时间=ADE 报告日期 – 药物起始日期（即 EVENT_DT–START_DT）。为保证数据的准确性与可信度，排除所有存在逻辑错误（如 ADE 报告日期早于药物起始日期）或记录不完整的样本。

1.4 统计学分析

采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法、贝叶斯置信区间递进神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法和多项伽马–泊松分布缩减法（multi–item gamma–poisson shrinker，MGPS）法进行信号挖掘 [10]。ADE 信号的判定标准为：目标 ADE 的报告数（a）≥ 3，ROR 的 95%CI 下限 > 1，PRR ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$，信息成分（information component，IC）的 95% CI 下限（IC_{025}）> 0，经验贝叶斯几何均值（empirical Bayes geometric mean，EBGM）的95%CI下限（$EBGM_{05}$）> 2[10–11]。信号强度以 ROR 值为依据排序，该值越大，表明药物与 ADE 之间的关联性越强 [11]。

为探讨性别对多奈哌齐相关 ADE 的影响，比较男性与女性患者在 4 种检测方法下检出的阳性 ADE 信号分布特征。并将多奈哌齐相关 ADE 报告按照比例失衡法四格表进行整理，从性别层面进行信号检测分析 [12–13]。性别层面分析的信号检测标准：当男性使用多奈哌齐导致目标 ADE 的报告数（a）≥ 3，ROR 的 95%CI 下限 > 1，及不同性别患者报告中目标 ADE 构成比的比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 时，表明该 ADE 在男性中更多见；反之，则表明该 ADE 在女性中更多见。多奈哌齐常与美金刚、丁苯酞、雷沙吉兰及尼莫地平等药物联合使用，以改善 AD 及其他类型痴呆的认知功能。为控制联合用药对 ADE 信号分析可能造成的干扰，敏感性分析时剔除联合使用以上 4 种药物的 ADE 报告，对剩余样本中经 4 种信号检测方法检出的 ADE 信号进行重新排序，验证结果稳健性。

本研究将可疑信号定义为药品说明书未收载的重要 ADE。所有数据处理，统计分析与图形绘制均通过 R 软件（版本 4.4.1）完成。计数资料采用频数和百分比（%）表示。研究全过程严格遵循 READUS–PV 指南 [14]，该指南专为规范 FAERS 数据库中药物信号检测流程而制定。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

共检索到以多奈哌齐为 PS 药物的 ADE 报告共 9 489 份，涉及 ADE 总数 28 731 例次。接受多奈哌齐治疗的患者中，以女性为主（51.27%）。

ADE 报告主要集中于 65 岁以上老年人（66.88%）。报告者以健康专业人员为主（77.77%）。报告来源国家以美国为主（26.12%）。临床结局中死亡 497 例。多奈哌齐相关 ADE 报告数量在 2004—2024 年 3 个时间段呈现逐步增长的趋势，见表 1。

2.2 ADE累及的SOC分布

基于 4 种信号检测方法共检出 310 个 ADE 信号，累及 22 个 SOC。按信号数量统计，阳性信号主要集中于各类神经系统疾病、精神病类及心脏器官疾病 3 个 SOC。ADE 报告数排名前 3 位的 SOC 分别为各类神经系统疾病、精神病类和胃肠系统疾病。见表 2。

2.3 ADE报告数及信号强度排名前20位的PT

ADE 报告数排名前 20 位的 PT 见表 3，其中心动过缓、呕吐和晕厥位列前 3 位。跌倒、嗜睡、谵妄和意识丧失等 7 个说明书未收载的 ADE。ADE 信号强度排名前 20 位的 PT 中，侧弓反张、胆碱能综合征和嗜血杆菌菌血症 ADE 信号强度居于前列，其中侧弓反张、嗜血杆菌菌血症、头颅下垂综合征等 14 个 ADE 信号药品说明书未收载，见表 4。

2.4 性别亚组分析

2.4.1 信号差异分析

4 种信号检测方法在男性和女性报告中分别检出 ADE 信号 201 个和 264 个，其中，检出男性特异性的 ADE 信号 26 个，女性为 37 个 ADE 信号，累及 16 个 SOC，见表 5。结果显示，仅在男性中检出 ADE 信号的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应；而仅在女性中检出 ADE 信号的 SOC 则包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、内分泌系统疾病、血液及淋巴系统疾病、肝胆系统疾病及呼吸系统 / 胸及纵隔疾病。进一步性别特异性 PT

表1 多奈哌齐相关ADE报告的基本情况

Table 1. Basic information of ADE reports with donepezil

项目	报告数	构成比（%）
性别		
女性	4 865	51.27
男性	3 388	35.70
未知	1 236	13.03
年龄（岁）		
＜18	102	1.07
18~64	735	7.75
65~85	4 758	50.14
＞85	1 588	16.74
未知	2 306	24.30
报告者		
健康专业人员	7 380	77.77
非健康专业人员	1 710	18.02
未知	399	4.21
报告国家		
美国	2 479	26.12
英国	2 369	24.97
日本	1 241	13.08
其他	3 400	35.83
结局		
住院	2 963	31.23
死亡	497	5.24
危及生命	479	5.05
致残	299	3.15
其他	5 251	55.33
上报年份		
2004—2010年	1 326	13.97
2011—2017年	3 527	37.17
2018—2024年	4 522	47.66
2025年第一季度	114	1.20

表2 多奈哌齐相关ADE的SOC分布（按ADE信号数排序）

Table 2. Distribution of SOC for donepezil ADE（ranked by number of ADE signals)

SOC	信号数（n=310）	构成比（%）	报告例次（n=28 731）	构成比（%）
各类神经系统疾病	78	25.16	5 512	19.18
精神病类	66	21.29	4 304	14.98
心脏器官疾病	35	11.29	2 525	8.79
胃肠系统疾病	23	7.42	3 170	11.03
各类检查	16	5.16	1 390	4.84
各类损伤、中毒及操作并发症	15	4.84	2 158	7.51
全身性疾病及给药部位各种反应	13	4.19	3 081	10.72
代谢及营养类疾病	12	3.87	1 050	3.65

续表1

SOC	信号数（n=310）	构成比（%）	报告例次（n=28 731）	构成比（%）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	2.58	895	3.12
皮肤及皮下组织类疾病	6	1.94	815	2.84
肾脏及泌尿系统疾病	6	1.94	530	1.84
血管与淋巴管类疾病	6	1.94	731	2.54
感染及侵染类疾病	5	1.61	488	1.70
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	1.29	658	2.29
社会环境	4	1.29	157	0.55
血液及淋巴系统疾病	3	0.97	254	0.88
眼器官疾病	3	0.97	237	0.82
内分泌系统疾病	3	0.97	65	0.23
产品问题	1	0.32	98	0.34
肝胆系统疾病	1	0.32	236	0.82
各种手术及医疗操作	1	0.32	82	0.29
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.32	8	0.03
生殖系统及乳腺疾病	0	0.00	39	0.14
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	0	0.00	100	0.35
免疫系统疾病	0	0.00	56	0.20
耳及迷路类疾病	0	0.00	87	0.30
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0.00	5	0.02

表3 多奈哌齐相关ADE报告数前20位的PT分布

Table 3. Top 20 PTs with reported cases of donepezil–related ADE

PT	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	IC（IC_{025}）	EBGM（$EBGM_{05}$）
心动过缓	763	31.65（29.43，34.02）	30.83（21 705.41）	4.92（4.82）	30.38（28.59）
呕吐	549	2.58（2.37，2.81）	2.55（521.16）	1.35（1.23）	2.55（2.38）
晕厥	532	11.49（10.54，12.52）	11.30（4 972.42）	3.49（3.36）	11.24（10.46）
跌倒[a]	515	3.37（3.09，3.68）	3.33（842.78）	1.73（1.61）	3.33（3.09）
意识模糊	442	5.92（5.39，6.50）	5.84（1 773.41）	2.54（2.40）	5.83（5.39）
食欲减退	368	3.30（2.98，3.66）	3.27（582.43）	1.71（1.56）	3.27（3.00）
激越	281	8.15（7.25，9.17）	8.08（1 739.41）	3.01（2.84）	8.06（7.30）
心电图QT间期延长	276	16.58（14.72，18.67）	16.43（3 968.60）	4.03（3.85）	16.30（14.76）
癫痫发作	250	3.11（2.75，3.53）	3.10（355.07）	1.63（1.45）	3.09（2.79）
嗜睡[a]	249	2.68（2.37，3.04）	2.67（260.59）	1.42（1.23）	2.67（2.40）
幻觉	238	6.96（6.13，7.91）	6.91（1 201.34）	2.79（2.60）	6.89（6.19）
谵妄[a]	231	14.82（13.02，16.88）	14.71（2 932.37）	3.87（3.68）	14.61（13.11）
攻击性	224	9.52（8.34，10.86）	9.45（1 685.93）	3.23（3.04）	9.41（8.43）
窦性心动过缓	219	49.61（43.36，56.76）	49.24（10 100.85）	5.59（5.39）	48.07（42.95）
低血压	216	2.33（2.04，2.66）	2.32（162.56）	1.21（1.02）	2.32（2.07）
意识丧失[a]	201	3.38（2.94，3.88）	3.36（334.01）	1.75（1.54）	3.36（2.99）
震颤[a]	194	2.50（2.17，2.88）	2.49（172.64）	1.31（1.11）	2.48（2.21）
梦魇[a]	162	9.98（8.55，11.65）	9.93（1 295.38）	3.31（3.08）	9.89（8.69）
躁狂[a]	144	18.91（16.04，22.29）	18.82（2 406.98）	4.22（3.98）	18.65（16.25）
横纹肌溶解	132	6.94（5.85，8.24）	6.91（665.94）	2.79（2.53）	6.89（5.97）

注：[a]药品说明书中未收载的ADE。

表4 多奈哌齐相关ADE信号强度排名前20位的PT分布（按ROR值排序）

Table 4. Top 20 PTs with signals strength ranking of donepezil–related ADE (sorted by ROR)

PT	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	IC（IC_{025}）	EBGM（$EBGM_{05}$）
侧弓反张[a]	119	315.50（259.93，382.94）	314.20（32 070.60）	8.08（7.80）	271.36（230.75）
胆碱能综合征	72	284.54（222.21，364.35）	283.83（17 751.31）	7.96（7.60）	248.42（201.99）
嗜血杆菌菌血症[a]	4	198.31（70.95，554.33）	198.29（713.79）	7.49（6.13）	180.35（76.31）
头颅下垂综合征[a]	21	134.42（86.39，209.16）	134.32（2 602.66）	6.98（6.34）	125.86（86.95）
阿–斯综合征[a]	9	126.61（64.53，248.40）	126.57（1 053.9）	6.90（5.95）	119.03（67.73）
三束支传导阻滞	6	123.96（54.33，282.82）	123.93（688.59）	6.87（5.74）	116.70（58.52）
视空间功能障碍[a]	3	114.41（35.73，366.36）	114.40（318.82）	6.76（5.26）	108.21（40.86）
血胆碱酯酶降低	14	112.44（65.62，192.68）	112.39（1 462.68）	6.73（5.97）	106.41（67.81）
自动症[a]	11	106.96（58.30，196.22）	106.92（1 095.17）	6.67（5.81）	101.50（61.09）
漫游癖[a]	9	104.39（53.40，204.09）	104.36（875.28）	6.63（5.69）	99.19（56.61）
手足徐动症[a]	8	98.55（48.45，200.47）	98.53（735.75）	6.55（5.57）	93.91（51.84）
原发性腹膜炎[a]	8	86.71（42.71，176.02）	86.68（649.18）	6.38（5.39）	83.09（45.95）
低碳酸血症[a]	15	80.21（47.86，134.42）	80.17（1 127.17）	6.27（5.53）	77.09（50.05）
双分支传导阻滞	7	78.88（37.06，167.91）	78.86（517.56）	6.25（5.20）	75.89（40.33）
言语压力症[a]	23	75.94（50.07，115.19）	75.88（1 637）	6.19（5.59）	73.12（51.60）
心电图PR间期延长[a]	27	72.61（49.45，106.63）	72.54（1 837.85）	6.13（5.57）	70.02（50.77）
窦房结功能障碍	96	69.47（56.66，85.18）	69.25（6 239.38）	6.06（5.77）	66.94（56.45）
跌倒发作[a]	17	61.89（38.19，100.30）	61.85（986.97）	5.91（5.22）	60.01（40.06）
缓慢型心律失常	45	61.46（45.67，82.71）	61.37（2 592.14）	5.90（5.46）	59.56（46.46）
脑压迫[a]	11	59.94（32.90，109.22）	59.92（618.63）	5.86（5.02）	58.19（35.23）

注：[a]药品说明书中未收载的ADE。

表5 多奈哌齐性别特异性相关ADE信号分布

Table 5. Gender–specific ADE signals associated with donepezil

SOC	男性特异性PT（报告数）	女性特异性PT（报告数）
胃肠系统疾病	胃肠溃疡（14）、胃肠溃疡出血（6）、出血性胃炎（5）、十二指肠炎（5）、	灼口综合征（12）、胃排空障碍（12）、显微镜下结肠炎（10）、急腹症（9）、十二指肠溃疡穿孔（8）、腹腔积气（5）、舌炎（5）、不完全性肠梗阻（4）
肾脏及泌尿系统疾病	肾萎缩（6）、酮尿（3）、神经性膀胱（3）	膀胱刺激（4）
精神病类	自动症（9）	神经心理症状（18）、多疑（8）、躯体症状障碍（4）、情感贫乏（3）
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤肿胀（9）、神经性皮炎（5）	线状IgA病（9）
感染及侵染类疾病	全身感染（8）、原发性腹膜炎（7）、细菌易位（3）、嗜血杆菌菌血症（3）	涎腺炎（3）
心脏器官疾病	室内传导障碍（7）、双分支传导阻滞（7）、三支传导阻滞（6）、	房性心动过速（20）、起搏点游走（8）
各类神经系统疾病	神经毒性（23）、意向性震颤（6）、强直性阵挛性运动（6）、糖尿病高渗昏迷（5）	头颅下垂综合征（18）、张力减退（11）、脑压迫（8）、中毒性脑病（5）、开关现象（4）、脑软化（4）、脑室扩张（3）
各类检查	血胆碱酯酶降低（14）	血胆固醇降低（4）
各类损伤、中毒及操作并发症	腓骨骨折（3）	颅骨骨折（8）、颌骨骨折（3）
代谢及营养类疾病	高血糖高渗非酮症综合征（4）、低蛋白血症（3）	低血钠综合征（8）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	–	肌肉肿胀（4）
内分泌系统疾病	–	失代偿性甲状腺功能减退症（6）、继发性肾上腺皮质功能不全（3）
血液及淋巴系统疾病	–	大红细胞症（4）、低凝状态（3）
肝胆系统疾病	–	暴发性肝炎（3）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	–	低碳酸血症（14）、支气管扩张（7）、夜间呼吸困难（3）
全身性疾病及给药部位各种反应	黏膜出血（9）	–

注：–. 未检出ADE信号。

分析显示，在胃肠系统疾病中，男性更易出现胃肠溃疡、出血等相关风险信号，而女性则更易发生胃排空障碍和肠梗阻等 ADE。此外，肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵染类疾病相关 ADE 报告在男性中更为集中，精神病类相关症状则在女性中报告较多。

对 4 种信号检测方法均检出的 107 个男女共有 ADE 信号采用 ROR 方法进行了二次分析。结果显示，共 25 个 ADE 的构成比在不同性别 ADE 报告中差异有统计学意义（$P < 0.05$），其中 18 个 ADE 在男性报告中的构成比高于女性，包括舞蹈病、妒忌幻想、谵妄和躁动等；女性报告中 8 个 ADE 的构成比显著高于男性，主要包括晕厥、食欲减退、呕吐及心电图 QT 间期延长等，见图 1。

2.4.2 TTO分析

共纳入 2 755 份可提取明确 TTO 的多奈哌齐相关 ADE 报告，其中男性组 1 040 例，中位 TTO 为 54 d，韦布尔分布拟合结果显示 α 为 136.96，β 为 0.54，呈早期失败型分布，提示用药初期 ADE 风险较高。女性组 1 517 例，中位 TTO 为 45 d，拟合参数 α 为 135.97，β 为 0.53，亦表现为早期失败型，见表 6。大多数 ADE 发生于用药后 1 个月内，分别为男性 425 例（40.87%）和女性 636 例（41.93%）。2 组 ADE 报告的趋势在 1 个月后基本一致，进一步证实 ADE 风险主要集中在治疗初期。治疗超过 1 年后仍有部分患者报告 ADE，男性为 224 例（21.53%），女性为 296 例（19.51%），见图 2。

2.5 敏感性分析

敏感性分析结果显示，剔除联用美金刚、丁苯酞、雷沙吉兰及尼莫地平 4 种药物的 ADE 报告后，报告数排名前 20 位的 ADE 信号类型与既往分析结果基本一致，见图 3，提示在排除联合用药影响后，多奈哌齐相关 ADE 信号具有较高的稳定性与可信度。

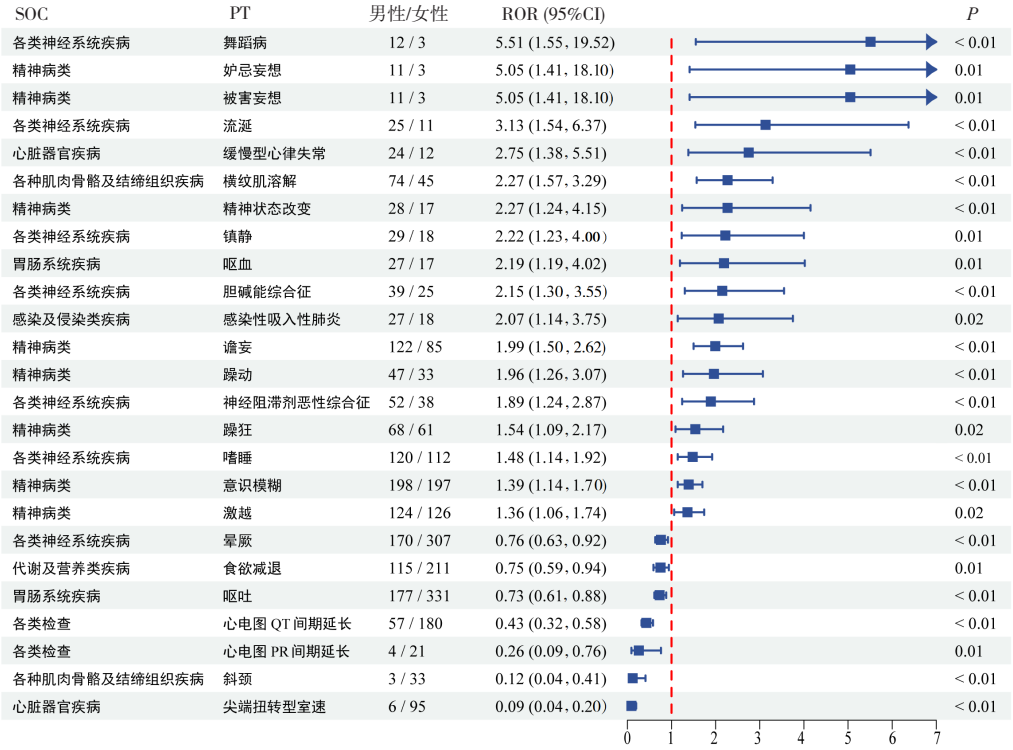

图1 多奈哌齐相关ADE的性别差异风险信号分析

Figure 1. Gender-based risk signal analysis of ADEs related to donepezil

表6 多奈哌齐ADE的TTO在不同性别中的韦伯分布检验

Table 6. Weibull distribution test of TTO associated with donepezil ADE stratified by patient gender

类别	例数	TTO [d，M（P_{25}，P_{75}）]	韦伯分布		类型
			α（95%CI）	β（95%CI）	
总体	2 755	48.00（11.00，267.50）	133.19（123.31，143.08）	0.53（0.52，0.55）	早期失败型
男性	1 040	54.00（9.00，292.25）	136.96（120.66，153.26）	0.54（0.52，0.57）	早期失败型
女性	1 517	45.00（13.00，266.00）	135.97（122.24，149.70）	0.53（0.51，0.55）	早期失败型

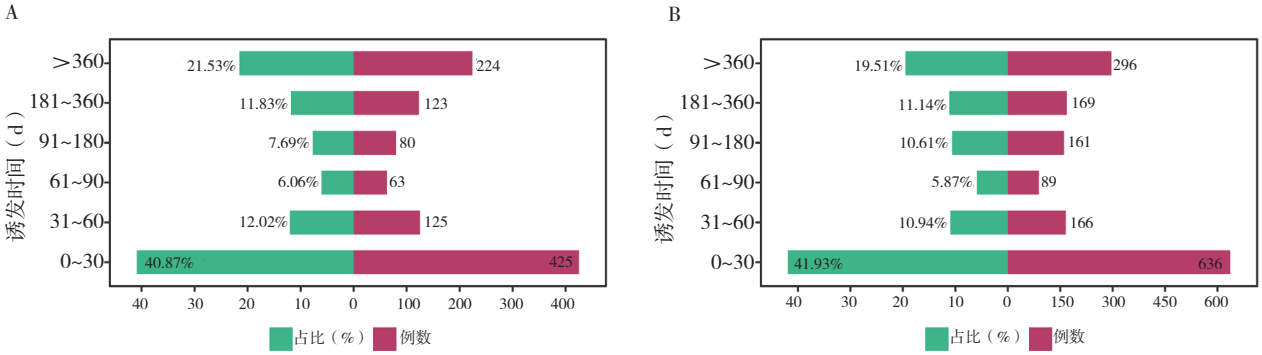

图2 多奈哌齐在不同性别中相关ADE的TTO分析

Figure 2. TTO analysis of ADEs associated with donepezil stratified by gender

注：A. 男性患者TTO分布；B. 女性患者TTO分布。

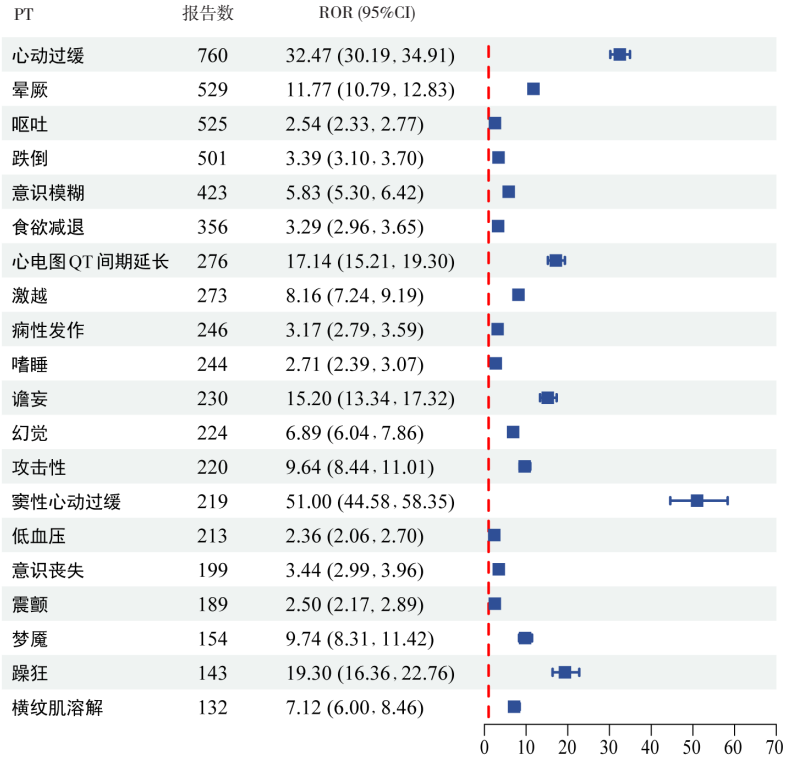

图3 基于FAERS数据剔除常见联合用药后识别多奈哌齐在PT层级最常报告的前20位ADE

Figure 3. Top 20 most frequent ADEs for donepezil excluding common medication co-usage at the PT level from FAERS database

3 讨论

3.1 ADE报告分析

本研究共纳入 9 489 份以多奈哌齐为 PS 药物的 ADE 报告。人口学分析显示，女性报告比例高于男性，提示女性在 ADE 感知或报告方面可能更为敏感或主动，与 Yang 等[6]的研究结果一致。患者年龄主要集中在 65 岁及以上，该群体也是 AD 高发人群，表明多奈哌齐使用重点与 ADE 高发对象高度重合，需加强老年患者的用药安全监测。77.77% 的报告来自健康专业人员，且主要集中于美国等监管体系较完善的国家，为信号分析的科学性提供了支撑。结局方面，住院的构成比为 31.23%，死亡的构成比为 5.24%，提示多奈哌齐相关 ADE 在部分病例中可能导致严重后果。Masurkar 等[15]亦指出，高龄患者伴基础疾病或合并用药时，多奈哌齐相关 ADE 引发住院及死亡事件的风险不容忽视。时间趋势显示，多奈哌齐相关 ADE 报告数量持续上升，可能与适应证逐渐拓展、使用频次上升及药物警戒体系健全密切相关。

上述趋势提示，应在保障疗效的同时加强长期安全性监测与风险防控。

SOC 分布结果显示，ADE 信号主要集中于神经系统疾病、精神病类及心脏器官疾病，提示该药在中枢神经调控、精神行为及心电传导方面存在潜在风险，与多奈哌齐的药理作用机制相符。作为乙酰胆碱酯酶抑制剂，多奈哌齐通过增强胆碱能神经传递可能引发头晕、幻觉、激越等神经精神反应；其增强迷走神经活动亦可能诱发心动过缓、QT 间期延长等 ADE[16]。此外，在胃肠系统、代谢营养类及血管与淋巴管类疾病中亦识别出阳性信号，提示其在外周系统亦存在风险。Zeng 等[8]发现多奈哌齐可能干扰胃肠蠕动、电解质平衡与葡萄糖代谢；Nham 等[17]则通过系统评价指出其可诱发 QT 间期延长、心动过缓等严重心血管事件。上述发现强调，临床应用中不仅应聚焦多奈哌齐的中枢神经安全性，更应系统评估其对心血管、胃肠及代谢等多系统的潜在影响，结合患者共病特征及药物相互作用风险，优化治疗方案，提升整体用药安全性与依从性。

按频数排序结果显示，多奈哌齐相关 ADE 主要集中于心动过缓、呕吐、晕厥、跌倒、意识模糊、嗜睡和谵妄等。Morris 等[18]发现，多奈哌齐通过作用于心肌 M_2 受体，可引起窦房结抑制、心率减慢及房室传导延迟，诱发心动过缓与晕厥，并增加老年患者跌倒风险。呕吐多发生于多奈哌齐治疗初期，已有研究[19]表明，该药通过增强迷走神经背核与孤束核的 ACh 神经传导，激活中枢呕吐反射环路，引发恶心、呕吐等不适。意识模糊、嗜睡与谵妄等中枢相关症状，可能与多奈哌齐对胆碱能神经通路的调节失衡有关。Kwon 等[20]指出，该药通过增强 M1/M4 胆碱能受体活性，可干扰皮层与海马的神经网络整合，诱发认知混乱与精神行为异常。信号强度排序前 20 位的多奈哌齐相关 ADE 包括侧弓反张、手足徐动症、自动症及视空间障碍等，提示该药可能干扰中枢神经系统的运动调控与认知整合环路。Rissardo 等[21]指出，多奈哌齐通过增强中枢胆碱能神经传递，可能打破基底节区域内 ACh 与多巴胺系统的功能动态平衡，诱发锥体外系相关的运动异常；其对皮质–基底节–丘脑环路的过度调节亦可能引发自动症、姿势异常及高级认知障碍。此外，尽管嗜血杆菌菌血症、原发性腹膜炎、脑压迫等少见的 ADE 构成比不高，但其严重性不容忽视。结合真实世界数据，建议临床在用药过程中加强多系统监测，实施个体化风险管理。

3.2 亚组分析

本研究的性别亚组分析显示，多奈哌齐相关 ADE 在不同性别人群中呈现差异。男性患者更倾向发生器官局灶性损害，如胃肠道溃疡、出血、肾萎缩及感染，并伴有一定程度的神经毒性及心脏电传导异常。女性则呈现出更广泛的系统受累，涉及胃肠系统、精神与神经系统、内分泌代谢、血液及呼吸系统，并更常见房性心动过速。提示男性以结构性损伤和电生理异常为主，女性则更易出现功能性紊乱与多系统累及。既往研究[22]亦指出，性别差异可能与激素水平、酶活性及器官功能储备等因素相关。其中，*CYP3A4* 表达水平差异可解释女性更易发生电解质紊乱及胃排空障碍[23]。进一步的二次信号分析显示，约四分之一共同阳性 PT 存在显著性别差异：男性更易发生舞蹈病、谵妄、妒忌幻想和躁动，而女性则易发生晕厥、呕吐、食欲减退及 QT 间期延长等。这与既往药理学和流行病学研究结果一致。男性在精神病类 SOC 层级的 ADE 风险更高，可能与多巴胺系统活性及胆碱–多巴胺通路差异有关[24]。女性在心脏器官疾病与胃肠系统疾病 SOC 层级的 ADE 风险更高，可能与 CYP3A4 酶活性增强、药物半衰期延长以及雌激素对心肌复极的影响相关[25]。本研究通过真实世界数据定量分析，补充了文献中性别维度的不足，为高风险人群识别提供了循证依据。

TTO 分析进一步揭示了多奈哌齐用药阶段的风险规律，多数 ADE 发生于用药后 1 个月内，男女患者均呈为早期失败型风险分布，提示治疗初期为高风险时段。该时段因 ACh 水平快速升高，患者更易出现胃肠道和神经系统 ADE，因此个体化递增剂量及动态随访尤为重要。值得注意的是，约 20% 的患者在用药 1 年后仍报告 ADE，提示长期累积风险不容忽视。临床管理应贯穿全疗程，尤其在老年或多病并存人群中，应建立动态监测和风险预警机制。

3.3 新发现可疑ADE信号分析

本研究发现 21 个说明书未收载的潜在 ADE 信号，其中，跌倒、嗜睡、谵妄、意识丧失、震颤、梦魇及躁狂等 7 个信号的报告数较多，大多

涉及神经系统与精神行为异常。Portlock 等[26]研究表明，胆碱酯酶抑制剂通过增强中枢胆碱能活性，干扰脑内平衡、注意力和自主神经调节等关键区域，显著增加老年人跌倒与晕厥风险，在存在脱水、电解质紊乱或合并抗胆碱用药时尤为明显。2 项研究[6, 27]则指出，多奈哌齐相关的跌倒、意识障碍与谵妄等中枢 ADE，可能与其增强皮质和海马等区域 ACh 能神经传递有关。此外，其对 QT 间期延长及自主神经功能的干扰，也可能通过心脑轴机制协同加剧意识模糊与晕厥等表现。提示在临床使用多奈哌齐过程中，需警惕其中枢与外周交互作用所引发的复合性风险。

信号强度前 20 位的 ADE 中有 14 个说明书未收载的潜在 ADE 信号，累及神经系统疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病、精神病类及呼吸系统疾病等多个 SOC。相关研究[28]报告了 1 例老年患者在使用多奈哌齐后出现典型锥体外系反应（如手足徐动症、肌张力障碍等），提示该药可能通过增强中枢胆碱能活性，干扰基底节回路，诱发不自主运动障碍。此外，提示多奈哌齐在某些特殊人群中可能增加感染和心律失常等严重 ADE 的风险。建议临床实践中结合患者基础疾病、共用药物情况及新出现的 ADE 信号，加强对高危症状的监测和干预，及时评估和调整治疗策略，以提升多奈哌齐在复杂人群中的安全应用水平。

本研究仍存在一定局限性：① FAERS 数据库作为自发报告系统，存在报告偏倚、数据缺失及合并用药等混杂因素的影响，尽管本研究已通过严格数据清洗和流程管控予以控制，但相关偏倚难以完全消除[29]；②信号分析本质上反映药物与 ADE 之间的统计学关联，无法直接推断因果关系，且部分高频 ADE 的发生可能受基础疾病、年龄、性别等多重因素影响；③ FAERS 数据库缺乏完整的随访信息及详细个体临床资料，限制了对 ADE 发生机制及长期结局的深入探讨。

综上，本研究结果显示，多奈哌齐相关 ADE 多累及神经系统、精神行为及心血管系统 SOC，部分罕见且严重的 ADE 通过大样本信号挖掘得到识别与补充。性别亚组与 TTO 分析进一步明确了高危人群及用药早期风险特征，为临床个体化管理与动态监测提供了循证支持。本研究在多奈哌齐真实世界用药安全性领域实现了数据广度与分析深度的拓展，为高风险人群识别、药物警戒及临床决策优化提供了重要参考。未来应结合电子健康记录与前瞻性队列等多源数据，进一步开展机制性与干预性研究，优化多奈哌齐个体化安全用药策略，以实现认知障碍人群的利益最大化和风险最小化。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Maloney B, Lahiri DK. Epigenetics of dementia: understanding the disease as a transformation rather than a state[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(7): 760–774. DOI: 10.1016/s1474–4422(16)00065–x.

2 Liu N, Liang X, Chen Y, et al. Recent trends in treatment strategies for Alzheimer's disease and the challenges: a topical advancement[J]. Ageing Res Rev, 2024, 94: 102199. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102199.

3 Gallrein C, Williams AB, Meyer DH, et al. baz–2 enhances systemic proteostasis *in vivo* by regulating acetylcholine metabolism[J]. Cell Rep, 2023, 42(12): 113577. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113577.

4 Diaz–Galvan P, Lorenzon G, Mohanty R, et al. Correction: differential response to donepezil in MRI subtypes of mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 177. DOI: 10.1186/s13195–023–01320–8.

5 邹会林，陈欣悦，刘立，等. 3 种胆碱酯酶抑制药上市后不良反应信号的数据挖掘与分析 [J]. 药物流行病学杂志，2021, 30(3): 192–196, 216. [Zou HL, Chen XY, Liu L, et al. Data mining and analysis of adverse reaction signals of three cholinesterase inhibitors[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(3): 192–196, 216.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005–0698.2021.03.009.

6 Yang Y, Wei S, Tian H, et al. Adverse event profile of memantine and donepezil combination therapy: a real–world pharmacovigilance analysis based on FDA adverse event reporting system (FAERS) data from 2004 to 2023[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1439115. DOI: 10.3389/fphar.2024.1439115.

7 Lin H, Zhu C, Liu S, et al. Post–market safety profile of cefiderocol: a real–world pharmacovigilance exploratory analysis based on U.S. FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1): 58. DOI: 10.1186/s40360–025–00894–3.

8 Zeng Y, Liu B, Zhou L, et al. Safety issues of donepezil combined with memantine in Alzheimer's disease population: real–world pharmacovigilance[J/OL]. Expert Opin Drug Saf, 1–11[2025–02–23]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39950934/.

9 Yan L, Zhang L, Xu Z, et al. A real–world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for lecanemab[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1559447. DOI: 10.3389/fphar.2025.1559447.

10 Dong S, Sun C. Can glucagon-like peptide-1 receptor agonists cause acute kidney injury? An analytical study based on post-marketing approval pharmacovigilance data[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1032199. DOI: 10.3389/fendo.2022.1032199.

11 Yin G, Song G, Xue S, et al. Adverse event signal mining and serious adverse event influencing factor analysis of fulvestrant based on FAERS database[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11367. DOI: 10.1038/s41598-024-62238-1.

12 季欢欢，张妮，霍本念，等. 基于 FAERS 的阿片类药物不良事件性别差异的信号挖掘与分析 [J]. 医药导报，2023, 42(5): 755-759. [Ji HH, Zhang N, Huo BN, et al. Data mining and analysis of safety signals of gender differences in opioids adverse events based on FAERS[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(5): 755-759.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.05.026.

13 胡晔，龚奇能，张琳琳，等. 基于 FAERS 数据库的氘可来昔替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. 药物流行病学杂志，2025, 34(4): 419-427. [Hu Y, Gong QN, Zhang LL, et al. Signals mining and analysis of deucravacitinib adverse drug events based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(4): 419-427.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412084.

14 Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, et al. the reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV): explanation and elaboration[J]. Drug Saf, 2024, 47(6): 585-599. DOI: 10.1007/s40264-024-01423-7.

15 Masurkar PP, Chatterjee S, Sherer JT, et al. Risk of serious adverse events associated with individual cholinesterase inhibitors use in older adults with dementia: a population-based cohort study[J]. Drugs Aging, 2022, 39(6): 453-465. DOI: 10.1007/s40266-022-00944-z.

16 Young S, Chung E, Chen MA. Cardiovascular complications of acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease: a narrative review[J]. Ann Geriatr Med Res, 2021, 25(3): 170-177. DOI: 10.4235/agmr.21.0079.

17 Nham T, Garcia MC, Tsang KJ, et al. Proarrhythmic major adverse cardiac events with donepezil: a systematic review with Meta-analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2024, 72(8): 2552-2565. DOI: 10.1111/jgs.18909.

18 Morris R, Luboff H, Jose RP, et al. Bradycardia due to donepezil in adults: systematic analysis of FDA adverse event reporting system[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 81(1): 297-307. DOI: 10.3233/jad-201551.

19 Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5797. DOI: 10.3390/ijms22115797.

20 Kwon KJ, Kim HY, Han SH, et al. Future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: focus on behavioral and psychological symptoms[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11338. DOI: 10.3390/ijms252111338.

21 Rissardo JP, Caprara ALF. Movement disorders associated with acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's dementia: a systematic review[J]. Brain Circ, 2025, 11(1): 9-23. DOI: 10.4103/bc.bc_134_24.

22 Bosch EL, Sommer IEC, Touw DJ. The influence of female sex and estrogens on drug pharmacokinetics: what is the evidence?[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2025, 21(6): 637-647. DOI: 10.1080/17425255.2025.2481891.

23 Evelo A, Leegwater E, Visser LE. Sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse drug reactions of cardiovascular drugs. manual of cardiovascular disease in women[M]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2024: 445-459.

24 Romanescu M, Buda V, Lombrea A, et al. Sex-related differences in pharmacological response to cns drugs: a narrative review[J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 907. DOI: 10.3390/jpm12060907.

25 Shan Y, Cheung L, Zhou Y, et al. A systematic review on sex differences in adverse drug reactions related to psychotropic, cardiovascular, and analgesic medications[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1096366. DOI: 10.3389/fphar.2023.1096366.

26 Portlock GE, Smith MD, Van Poelgeest EP, et al. Therapeutic dilemmas: cognitive enhancers and risk of falling in older adults-a clinical review[J]. Eur Geriatr Med, 2023, 14(4): 721-732. DOI: 10.1007/s41999-023-00821-x.

27 Zhang N, Gan L, Xiang G, et al. Cholinesterase inhibitors-associated torsade de pointes/QT prolongation: a real-world pharmacovigilance study[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1343650. DOI: 10.3389/fphar.2023.1343650.

28 Li HC, Luo KX, Wang JS, et al. Extrapyramidal side effect of donepezil hydrochloride in an elderly patient: a case report[J]. Medicine（Baltimore), 2020, 99(11): e19443. DOI: 10.1097/md.0000000000019443.

29 陈阿银，蒋卉，高亮. 基于 FAERS 数据库的布林佐胺不良事件的信号分析与挖掘 [J]. 药学前沿，2025, 29(8): 1368-1375. [Chen AY, Jiang H, Gao L. Signal analysis and mining of adverse events of brinzolamide based on the FAERS database[J]. Frontiers of Pharmacy, 2025, 29(8): 1368-1375.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505048.

收稿日期：2025 年 07 月 24 日　修回日期：2025 年 09 月 29 日
本文编辑：杨　燕　　冼静怡