·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的艾司西酞普兰相关QT间期延长不良事件信号挖掘与分析

蔡丽丽，陆梅娟，金海英，苏　伟

湖州市第三人民医院精神科（浙江湖州 313000）

【摘要】目的 挖掘美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）中艾司西酞普兰相关QT间期延长及相关心律失常药品不良事件（ADE）信号。**方法** 提取FAERS数据库2004年第1季度至2026年第1季度以艾司西酞普兰为首要怀疑药物（PS）的相关ADE报告，采用MedDRA对ADE进行标准化编码，并预设14个QT间期延长及相关心律失常首选术语（PT），分为QT核心事件和临床相关扩展事件。采用报告比值比法、比例报告比值比法、贝叶斯可信区间递进神经网络法和多项伽马泊松收缩法进行信号检测，并分析发生时间（TTO）。**结果** 共获得23 874份艾司西酞普兰相关独立ADE报告。除性别缺失报告外，女性报告数多于男性，年龄主要集中于18~64岁成人。SOC分布中，PT事件记录数排名前3位的SOC为精神病类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。预设QT相关PT中，心电图QT间期延长报告数最多（ROR=10.05，IC025=3.15）；尖端扭转型室性心动过速亦为稳定阳性信号（ROR=9.26，IC025=2.81）。TTO分析显示，全部ADE独立报告的中位发生时间为45.00 d；QT核心事件药物–PT记录的中位发生时间为52.00 d；纳入核心与扩展事件后的QT相关复合事件中位发生时间为43.00 d。**结论** FAERS数据挖掘提示艾司西酞普兰与QT间期延长及相关心律失常存在不成比例报告信号，但该结果不能代表真实发生率或证明因果关系。临床应用中应重点关注高龄、女性尤其合并其他危险因素、有既往心律失常史或其他基础心血管疾病、基线QTc异常、电解质紊乱、肝肾功能异常及合并使用其他QT延长药物等情况，必要时结合个体风险开展心电图和血电解质监测。

【关键词】艾司西酞普兰；QT间期延长；尖端扭转型室性心动过速；FAERS数据库；数据挖掘；药物警戒；药品不良事件

【中图分类号】R541.7　　**【文献标志码】**A

Signal mining and analysis of escitalopram-associated QT interval prolongation adverse events based on the FAERS database

CAI Lili, LU Meijuan, JIN Haiying, SU Wei

Department of Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China
Corresponding author: SU Wei, Email: anan3099@163.com

【Abstract】Objective To detect escitalopram-related adverse drug event (ADE) signals of QT interval prolongation and associated arrhythmias in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). **Methods** ADE reports in which escitalopram was

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202606118
基金项目：湖州市科学技术局项目（2021GYB09）
通信作者：苏伟，主任医师，Email：anan3099@163.com

designated as the primary suspect (PS) drug were extracted from the FAERS database from the first quarter of 2004 through the first quarter of 2026. Standardized coding of ADEs was performed using the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Fourteen prespecified preferred terms (PTs) related to QT interval prolongation and associated arrhythmias were categorized into core QT events and clinically relevant extended events. Signal detection was performed using the reporting odds ratio, proportional reporting ratio, Bayesian confidence propagation neural network, and multi-item gamma Poisson shrinker methods. Time-to-onset (TTO) was also analyzed. Results A total of 23,874 independent ADE reports associated with escitalopram were identified. Excluding reports with missing sex information, more reports involved females than males, and most patients were adults aged 18-64 years. At the system organ class (SOC) level, the three SOCs with the highest numbers of PT event records were psychiatric disorders, nervous system disorders, and general disorders and administration site conditions. Among the prespecified QT-related PTs, electrocardiogram QT prolonged had the highest number of reports (ROR = 10.05, IC025 = 3.15). Torsade de pointes was also identified as a robust positive signal (ROR = 9.26, IC025 = 2.81). TTO analysis showed that the median onset time for all independent ADE reports was 45.00 days, 52.00 days for drug-PT records of core QT events and 43.00 days for the composite QT-related events comprising both core and extended events. Conclusion FAERS data mining identified disproportionate reporting signals for escitalopram-associated QT interval prolongation and related arrhythmias; however, these findings do not represent true incidence or establish causality. In clinical practice, attention should be paid to older patients and female patients, especially those with additional risk factors, and to patients with a history of arrhythmia or other underlying cardiovascular disease, abnormal baseline QTc, electrolyte disturbances, hepatic or renal dysfunction, and concomitant use of other QT-prolonging drugs. electrocardiographic and serum electrolyte monitoring should be implemented based on individual risk assessment when necessary.

【Keywords】Escitalopram; QT interval prolongation; Torsade de pointes; FAERS database; Data mining; Pharmacovigilance; Adverse drug event

艾司西酞普兰是西酞普兰的S–对映体，属于选择性5–羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI），临床广泛用于抑郁障碍、焦虑障碍等精神心理疾病的治疗[1-2]。与三环类抗抑郁药相比，SSRI整体耐受性较好，抗胆碱能反应、镇静及心血管不良反应相对较少，因此在成人、老年患者及合并躯体疾病患者中应用较为普遍[3]。然而，随着处方量增加和上市后监测数据积累，SSRI相关心电异常，尤其是QT间期延长及尖端扭转型室性心动过速（torsade de pointes type ventricular tachycardia，TDPVT）风险逐渐受到关注[4]。QT间期反映心室除极与复极过程，心率校正QT间期（corrected QT interval，QTc）延长是药物诱发TDPVT及潜在恶性室性心律失常的重要心电学标志。但QTc延长并不等同于必然发生TDPVT[5]。药物阻滞快速延迟整流钾电流（rapid delayed rectifier potassium current，IKr）相关通道，尤其是*hERG/KCNH2*编码的钾通道，是药物诱导QT间期延长的重要机制之一[6]。

目前，艾司西酞普兰与QT间期延长之间的关系仍存在一定争议。相关研究提示艾司西酞普兰暴露与QTc变化可能存在剂量或浓度相关性[7-8]，但儿童青少年治疗药物监测、老年人群研究及电子健康记录或队列研究中，剂量、血药浓度与QTc变化或严重心律失常之间的相关性并不完全一致[9-12]。由于QT间期延长及TDPVT属于低频但潜在严重事件，传统临床试验往往缺乏足够样本量和随访时间识别此类风险，因此上市后药物警戒数据库具有重要的信号发现价值。既往研究已基于VigiBase或FAERS对SSRI相关QT风险进行报道[13-14]。本研究将数据更新至2026年

第 1 季度，限定艾司西酞普兰为首要怀疑药物（primary suspect，PS），采用 4 种算法进行交叉验证，并预设 14 个 QT 间期延长及相关心律失常 PT，进一步区分 QT 核心事件与临床相关扩展事件开展发生时间（time to onset，TTO）分析，从更聚焦的事件定义、更新的数据时限和多算法一致性角度，对艾司西酞普兰相关 QT 风险进行补充性药物警戒评价。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）公开发布的季度 ASCII 数据包。提取 2004 年第 1 季度至 2026 年第 1 季度的 FAERS 数据，纳入患者基本信息表（DEMO）、药物信息表（DRUG）、不良事件反应表（REAC）、报告结局表（OUTC）、报告来源表（RPSR）、适应证表（INDI）及治疗时间表（THER）。各数据表通过 primaryid、caseid 等字段进行关联，建立艾司西酞普兰相关药品不良事件（adverse drug event，ADE）分析数据集。

1.2 数据清洗与去重

将 FAERS 季度数据导入 R 4.5.2 软件进行整理、清洗和标准化。参照 FDA 推荐原则对 DEMO 表进行去重，随后通过 primaryid 字段映射至 DRUG、REAC、OUTC、RPSR、INDI 及 THER 表，实现全数据表同步去重。进一步剔除无药物信息、无 ADE 信息、明显重复、无效及无法进行药物-事件匹配的报告。报告结局根据 OUTC 表中 outc_cod 字段识别死亡（DE）、危及生命（LT）、住院或住院时间延长（HO）、残疾（DS）、先天性异常（CA）、需干预以预防永久损害（RI）及其他重要医学事件（OT）。严重 ADE 定义为同一独立报告中至少存在上述任一严重结局代码；具体 OUTC 类别可在同一报告中并存，因此不作为互斥类别进行构成比加总。

1.3 目标药物筛选

以艾司西酞普兰为目标药物，在 DRUG 表 drugname 及 prod_ai 字段中进行检索。检索词覆盖通用名、盐型及数据库中可能出现的商品名，包括 ESCITALOPRAM、ESCITALOPRAM OXALATE 和 LEXAPRO（商品名，仅用于数据库检索），并限定 DRUG 表中 role_cod 为 PS 的报告纳入分析。

1.4 目标 ADE

采用《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）29.0 版对 ADE 进行标准化编码，提取首选术语（preferred term，PT）及系统器官分类（system organ class，SOC）。本研究首先对艾司西酞普兰相关全部 PT 进行总体信号挖掘；随后围绕 QT 间期延长及相关心律失常开展重点分析，预设 14 个 PT 并分为两层。QT 核心事件共 7 项：心电图 QT 间期延长、TDPVT、长 QT 综合征、心电图 QTc 间期延长、心电图 QT 间期异常、心电图 QT 间期、先天性长 QT 综合征；临床相关扩展事件共 7 项：晕厥、心脏停搏、晕厥前期、室性心动过速、猝死、室上性心动过速和室性心律失常。扩展事件仅用于探索性补充分析，并不等同于 QT 间期延长或 TDPVT 本身。

1.5 信号检测方法

采用比例失衡分析方法进行 ADE 信号挖掘。构建四格表：a 为目标药物发生目标 ADE 的报告数，b 为目标药物发生其他 ADE 的报告数，c 为其他药物发生目标 ADE 的报告数，d 为其他药物发生其他 ADE 的报告数。本研究采用报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）、比例报告比值比法（proportional reporting ratio，PRR）、贝叶斯可信区间递进神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）及多项伽马泊松收缩法（multi-item gamma Poisson shrinker，MGPS）进行信号检测[15-20]。当 a≥3 且 ROR 95%CI 下限>1 时，判定 ROR 阳性；PRR 采用 MHRA 判定标准，即 a≥3、PRR≥2 且 χ^2≥4 时判定阳性；IC025>0 时判定 BCPNN 阳性；EBGM05>2 时判定 MGPS 阳性。同时满足 ROR、PRR/MHRA、BCPNN 及 MGPS 4 种算法阳性标准的 PT 定义为稳定阳性信号。

1.6 TTO 分析

根据 THER 表中用药开始日期及 DEMO/REAC 表中 ADE 发生日期计算 ADE 的 TTO。TTO = ADE 发生日期 - 用药开始日期。剔除日期缺失、日期顺序明显错误或 TTO<0 的记录。TTO 采用中位数和四分位数［M（IQR）］描述，并按≤7 d、8~30 d、31~90 d、91~180 d、>180 d 进行分组，分析艾司西酞普兰相关 QT 间期延长 ADE 发生时间分布特征。

1.7 统计学方法

采用R 4.5.2、MySQL及Excel软件进行数据整理和统计分析。计数资料以例数和构成比［n（%）］表示；非正态分布计量资料以［M（IQR）］表示。信号检测结果以ROR及95%CI、PRR及χ^2值、EBGM及EBGM05、IC及IC025表示。

2 结果

2.1 基本情况

经药物名称标准化并限定艾司西酞普兰为PS后，共获得艾司西酞普兰相关ADE独立报告23 874份。从报告人群看，除性别缺失报告外，女性报告数多于男性，年龄主要集中于18~64岁成人，其次为65~85岁老年人，报告来源以消费者和医师为主。上报国家/地区以美国最多（8 438例，35.34%），中国报告150例（0.63%）。严重ADE共20 326例（85.14%），非严重ADE 3 548例（14.86%）。由于同一严重报告可包含多个具体OUTC结局，本研究不将各严重结局类型作为互斥构成比列示，以避免重复计数或错误加总（表1）。

2.2 艾司西酞普兰相关ADE的SOC分布

23 874份艾司西酞普兰相关独立报告共形成95 038条PT事件记录，分布于多个SOC。整体来看，PT事件记录主要集中在精神病类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等系统，与艾司西酞普兰作为抗抑郁药物的临床应用背景及精神神经系统用药特征基本一致。PT事件记录数排名前3位的SOC分别为精神病类（18 481条）、各类神经系统疾病（14 041条）、全身性疾病及给药部位各种反应（11 541条），三者合计占全部PT事件记录的46.36%。与QT间期延长相关的SOC中，各类检查记录5 049条，占5.31%；心脏器官疾病记录3 095条，占3.26%。QT间期延长相关PT主要归属于各类检查和心脏器官疾病，提示心脏相关事件虽并非总体报告数最高的系统，但其临床风险和报告失衡强度仍需重点关注（图1）。

2.3 艾司西酞普兰相关PT层级信号情况

PT层级共获得4 472个ADE术语。采用ROR、PRR/MHRA、MGPS和BCPNN方法进行信号检测后，任一算法提示阳性的PT共1 400个，其中ROR法阳性1 152个，PRR/MHRA法阳性

表1 艾司西酞普兰相关ADE独立报告的基本情况［n（%）］

Table 1. Basic characteristics of independent escitalopram-related ADE reports［n（%）］

项目	报告数	项目	报告数
性别		报告者类型	
男	7 520（31.50）	消费者	7 036（29.47）
女	13 230（55.41）	医师	6 331（26.52）
缺失	3 124（13.09）	药师	2 019（8.46）
年龄（岁）		其他卫生专业人员	1 472（6.17）
<2	733（3.07）	其他/未知	7 016（29.39）
2~11	104（0.44）	严重程度	
12~17	648（2.71）	严重ADE	20 326（85.14）
18~64	10 808（45.27）	非严重ADE	3 548（14.86）
65~85	3 053（12.79）	国家/地区	
>85	764（3.20）	美国	8 438（35.34）
缺失	7 764（32.52）	丹麦	3 328（13.94）
体重（kg）		法国	2 097（8.78）
<50	1 110（4.65）	英国	1 545（6.47）
50~100	5 774（24.19）	德国	1 456（6.10）
>100	575（2.41）	中国	150（0.63）
缺失	16 415（68.75）	其他国家/地区	6 860（28.73）

注：各构成比均以23 874份独立报告为分母。严重ADE指OUTC中含DE、LT、HO、DS、CA、RI或OT任一代码的报告；同一报告可包含多个具体严重结局，因此具体OUTC类型不作为互斥类别加总。

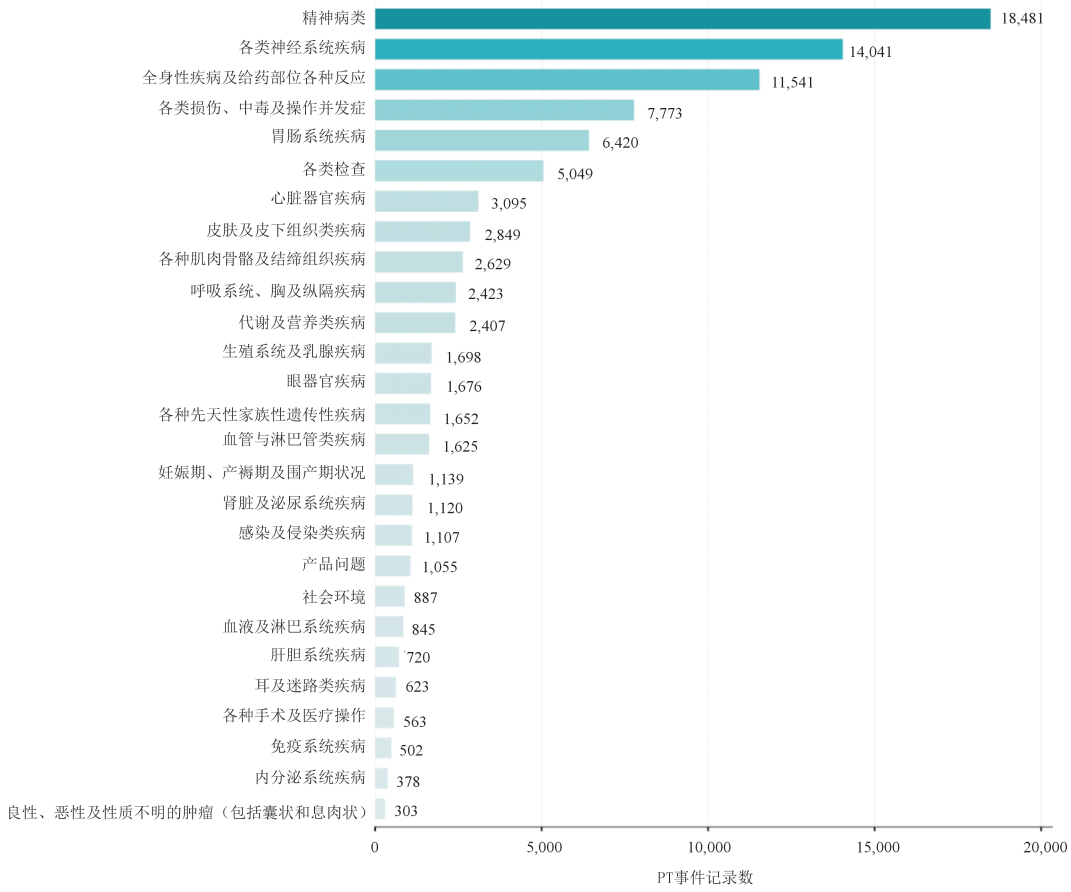


图1 艾司西酞普兰相关PT事件记录的SOC分布

Figure 1. SOC distribution of escitalopram-related PT-level event records

1 054个，MGPS法阳性980个，BCPNN法阳性1 039个；同时满足4种算法阳性标准的稳定阳性信号共740个。报告例次数排名前50的ROR阳性PT信号见图2。

2.4 QT间期延长及相关心律失常重点信号

围绕QT间期延长及相关心律失常进行PT层级重点分析，共纳入预设的14个相关PT，其中7项为QT核心事件、7项为临床相关扩展事件。结果显示，心电图QT间期延长是报告数最多的核心QT相关事件，共539例，且4种算法均提示阳性信号［ROR=10.05，95%CI（9.23，10.95），IC025=3.15］。TDPVT报告数虽低于心电图QT间期延长，但同样表现出较强稳定阳性信号［ROR=9.26，95%CI（7.67，11.19），IC025=2.81］。长QT综合征报告45例，也表现出稳定阳性信号［ROR=12.38，95%CI（9.22，16.63），IC025=2.86］。其余核心PT中，心电图QTc间期延长、心电图QT间期异常、心电图QT间期及先天性长QT综合征均达到稳定阳性标准。晕厥、心脏停搏、晕厥前期、室性心动过速、猝死、室上性心动过速和室性心律失常作为临床相关扩展事件，仅用于探索性补充分析，不能等同于QT间期延长或TDPVT本身（表2）。

2.5 艾司西酞普兰相关ADE发生时间分布

剔除发生日期或用药开始日期缺失、日期顺序异常及TTO无法计算的报告后，共有21 763份独立报告可用于全部ADE的TTO分析，中位发生时间为45.00 d（IQR：8.50，249.00 d）。其中≤30 d发生者占43.81%，>180 d发生者占30.60%。QT核心事件共有111条药物-PT事件记录可计算TTO，中位发生时间为52.00 d（IQR：17.50，180.00 d）。在核心事件基础上纳入7项临床相关扩展PT后，QT相关复合事件共有259条药物-PT事件记录可计算TTO，中位发生时间为43.00 d（IQR：8.00，180.00 d），见表3。

系统器官分类(SOC)	首选术语(PT)	报告数	ROR(95%CI)
精神病类	焦虑	1485	3.45 (3.27 - 3.63)
全身性疾病及给药部位各种反应	药物相互作用	1350	5.7 (5.4 - 6.02)
胃肠系统疾病	恶心	1339	1.12 (1.06 - 1.18)
精神病类	自杀想法	1142	8.31 (7.84 - 8.82)
各类神经系统疾病	头晕	1104	1.46 (1.37 - 1.55)
精神病类	抑郁	1034	2.98 (2.8 - 3.17)
精神病类	失眠	952	2.35 (2.2 - 2.5)
各类神经系统疾病	震颤	893	3.54 (3.31 - 3.78)
精神病类	实施自杀行为	840	9.21 (8.6 - 9.86)
各类神经系统疾病	嗜睡	780	2.56 (2.38 - 2.74)
各类损伤、中毒及操作并发症	妊娠过程中胎儿暴露	763	6.27 (5.84 - 6.73)
各类损伤、中毒及操作并发症	有意用药过量	760	7.98 (7.43 - 8.58)
产品问题	产品替换问题	758	8.78 (8.17 - 9.43)
精神病类	自杀既遂	730	5.7 (5.3 - 6.13)
全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化	718	1.58 (1.47 - 1.7)
各类神经系统疾病	血清素综合征	699	25.17 (23.33 - 27.15)
各类损伤、中毒及操作并发症	用药过量	686	2.07 (1.92 - 2.23)
全身性疾病及给药部位各种反应	感受异常	656	1.78 (1.65 - 1.92)
精神病类	意识模糊状态	649	2.65 (2.45 - 2.86)
各类损伤、中毒及操作并发症	各种制剂毒性	630	2.49 (2.3 - 2.69)
代谢及营养类疾病	低钠血症	615	7.26 (6.7 - 7.86)
各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒	565	1.11 (1.02 - 1.21)
皮肤及皮下组织类疾病	多汗	564	2.87 (2.64 - 3.12)
精神病类	激越	547	4.88 (4.48 - 5.31)
各类检查	心电图QT间期延长	539	10.05 (9.23 - 10.95)
各类神经系统疾病	意识丧失	532	2.72 (2.5 - 2.97)
全身性疾病及给药部位各种反应	戒断综合征	428	6.67 (6.06 - 7.34)
各类检查	体重增加	428	1.27 (1.16 - 1.4)
代谢及营养类疾病	食欲减退	398	1.13 (1.02 - 1.25)
心脏器官疾病	心悸	396	2.22 (2.02 - 2.46)
各类神经系统疾病	皮肤异常感觉	392	1.63 (1.47 - 1.8)
精神病类	药物滥用	390	3.06 (2.77 - 3.38)
生殖系统及乳腺疾病	性功能障碍	378	21.96 (19.82 - 24.34)
各类神经系统疾病	注意障碍	358	4.34 (3.91 - 4.81)
精神病类	惊恐发作	358	6.47 (5.83 - 7.18)
心脏器官疾病	心动过速	336	2.48 (2.23 - 2.76)
精神病类	易激惹	329	3.57 (3.21 - 3.98)
精神病类	躁动	329	5.9 (5.3 - 6.58)
各类神经系统疾病	昏迷	329	4.56 (4.09 - 5.09)
生殖系统及乳腺疾病	勃起功能障碍	314	8.09 (7.23 - 9.04)
精神病类	心境抑郁	306	3.84 (3.43 - 4.3)
精神病类	攻击性	305	3.98 (3.55 - 4.45)
精神病类	故意的自我伤害	286	9.41 (8.37 - 10.57)
精神病类	昏睡	284	14.14 (12.57 - 15.9)
全身性疾病及给药部位各种反应	药物戒断综合征	270	1.96 (1.74 - 2.21)
精神病类	性欲丧失	270	20.26 (17.95 - 22.88)
各类神经系统疾病	晕厥	266	1.74 (1.54 - 1.96)
各类神经系统疾病	记忆受损	262	1.25 (1.1 - 1.41)
各类神经系统疾病	痫性发作	261	1.51 (1.33 - 1.7)
精神病类	睡眠障碍	258	2.46 (2.18 - 2.78)

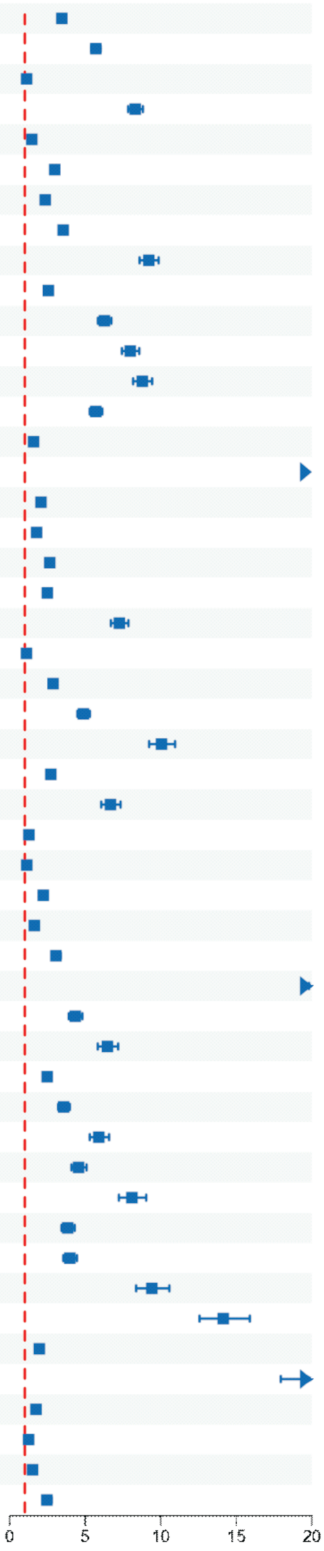


图2 艾司西酞普兰相关报告例次数排名前50位的ROR阳性PT信号森林图

Figure 2. Forest plot of the top 50 ROR-positive PT signals ranked by reporting frequency for escitalopram

注：图中展示按报告例次数排序的ROR法阳性PT前50位及其ROR（95%CI）；是否为稳定阳性信号仍以ROR、PRR/MHRA、MGPS和BCPNN 4种算法均达到阳性标准为判定依据。

表2 艾司西酞普兰相关QT间期延长及相关心律失常PT信号

Table 2. Escitalopram-related QT interval prolongation and associated arrhythmias with PT signal findings

PT	SOC	报告数	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	EBGM（EBGM05）	IC（IC025）	稳定阳性
心电图QT间期延长	各类检查	539	10.05（9.23，10.95）	10.00（4 301.40）	9.86（9.06）	3.30（3.15）	是
晕厥	各类神经系统疾病	266	1.74（1.54，1.96）	1.73（82.64）	1.73（1.54）	0.79（0.61）	否
心脏停搏	心脏器官疾病	195	1.53（1.33，1.76）	1.53（35.40）	1.53（1.33）	0.61（0.40）	否
TDPVT	心脏器官疾病	109	9.26（7.67，11.19）	9.25（791.07）	9.14（7.56）	3.19（2.81）	是
晕厥前期	各类神经系统疾病	65	1.77（1.39，2.26）	1.77（21.75）	1.77（1.39）	0.82（0.45）	否
室性心动过速	心脏器官疾病	60	2.36（1.83，3.04）	2.36（46.87）	2.36（1.83）	1.24（0.83）	否
长QT综合征	心脏器官疾病	45	12.38（9.22，16.63）	12.37（461.48）	12.16（9.05）	3.60（2.86）	是
猝死	全身性疾病及给药部位各种反应	32	1.94（1.37，2.75）	1.94（14.53）	1.94（1.37）	0.95（0.41）	否
室上性心动过速	心脏器官疾病	23	1.56（1.03，2.34）	1.56（4.56）	1.55（1.03）	0.64（0.01）	否
室性心律失常	心脏器官疾病	11	1.97（1.09，3.56）	1.97（5.22）	1.97（1.09）	0.97（0.03）	否
心电图QTc间期延长	未分类	10	8.14（4.36，15.20）	8.14（61.87）	8.05（4.32）	3.01（1.42）	是
先天性长QT综合征	各种先天性家族性遗传性疾病	6	47.94（20.90，109.94）	47.93（256.26）	44.62（19.46）	5.48（1.49）	是
心电图QT间期异常	各类检查	6	8.25（3.69，18.46）	8.25（37.73）	8.16（3.65）	3.03（0.91）	是
心电图QT间期	各类检查	5	23.38（9.57，57.07）	23.37（103.26）	22.58（9.25）	4.50（1.09）	是

注：QT核心事件包括心电图QT间期延长、TDPVT、长QT综合征、心电图QTc间期延长、心电图QT间期异常、心电图QT间期和先天性长QT综合征；扩展事件包括晕厥、心脏停搏、晕厥前期、室性心动过速、猝死、室上性心动过速和室性心律失常，仅作探索性补充分析。

表3 艾司西酞普兰相关ADE发生时间分布［n（%）］

Table 3. Distribution of onset time for escitalopram-related ADEs［n（%）］

分析对象	TTO样本数	TTO中位数（IQR）/d	≤7 d	8~30 d	31~90 d	91~180 d	>180 d
全部ADE	21 763	45.00（8.50，249.00）	5 156（23.69）	4 378（20.12）	3 669（16.86）	1 901（8.74）	6 659（30.60）
QT核心事件	111	52.00（17.50，180.00）	18（16.22）	26（23.42）	24（21.62）	16（14.41）	27（24.32）
QT相关复合事件（核心+扩展）	259	43.00（8.00，180.00）	61（23.55）	43（16.60）	58（22.39）	33（12.74）	64（24.71）

注：全部ADE以独立报告为统计单位；QT核心事件和QT相关复合事件以药物-PT事件记录为统计单位。QT相关复合事件包含全部7项核心PT及7项临床相关扩展PT，259条记录不等同于259例独立患者。

3 讨论

本研究发现多个QT核心PT呈稳定阳性信号，其中以心电图QT间期延长和TDPVT较为突出。该结果与艾司西酞普兰可能影响心肌复极的既往证据方向一致，但比例失衡信号仅说明相对于数据库背景存在不成比例报告，不能等同于绝对风险升高。本研究中女性报告数多于男性，但FAERS报告构成不能直接用于推断女性真实发生率更高；既往QT风险管理研究提示，女性基线QTc通常较长、复极储备相对较低，是药物诱导QT延长的重要易感因素之一[21]。

本研究中艾司西酞普兰相关QT风险的量化结果与既往VigiBase或FAERS研究并不完全一致[13-14]。差异可能与数据来源、研究时间窗、终点定义、比较背景、是否限定PS、去重及数据处理规则，以及监管警示后可能存在的报告刺激效应等因素有关。Aakjaer等[12]基于老年人群队列研究，并未观察到艾司西酞普兰起始使用者严重心律失常风险显著升高，进一步说明药物警戒信号、QTc变化与严重心律失常等临床终点并不等价。综合而言，本研究结果主要用于提示潜在安全性信号并支持高风险人群的临床警戒，其真实风险仍需结合处方暴露数据、电子病历及前瞻性队列研究进一步验证。

艾司西酞普兰相关独立报告中严重ADE占85.14%，但这一比例受到自发报告系统中严重事件更易上报的选择性报告影响，不能视为真实临床发生率。严重ADE的判定仅表示报告中存在至少1项严重OUTC代码，而具体OUTC类型可在同一报告中并存，因此不宜将各严重结局简单相加或据此归因于艾司西酞普兰。尽管如此，QT间期延长、TDPVT及其他严重室性心律失常一旦发生可能造成严重临床后果，因此对有既往心律失常史、基础QTc延长、冠心病、心力衰竭、电解质紊乱或多重用药的患者仍应加强风险评估。发生

时间分析显示，QT核心事件中位TTO为52.00 d，纳入核心与扩展事件后的QT相关复合事件中位TTO为43.00 d。相关事件既可发生于用药早期，也可见于长期治疗过程中；剂量调整、新增相互作用药物或其他QT延长药物、基础疾病进展及电解质异常均可能改变个体风险。因此，临床监测不应机械限定在固定时间点，而应根据患者基线风险和治疗过程中的变化进行动态调整。

基于本研究结果及现有QT风险管理原则，建议对高龄、女性合并其他危险因素、有既往心律失常史或其他基础心血管疾病、基线QTc异常、肝肾功能异常、电解质紊乱、多重用药或联用其他QT延长药物者进行重点评估。高风险患者可在用药前进行基线心电图及K^+、Mg^{2+}等电解质检查，并在显著加量、出现肝肾功能变化或新增相互作用/QT延长药物后根据风险复查；出现心悸、晕厥、黑矇或抽搐等症状时应及时评估。若QTc>500 ms或较基线增加>50 ms，应首先纠正可逆因素，并重新评估减量、停药或更换方案的必要性[5]。需要强调的是，FAERS本身不能直接支持具体监测间隔或剂量调整阈值，临床处置仍应结合患者实际情况、药品说明书及相关指南。

本研究存在一定局限性。第一，FAERS属于自发呈报系统，存在漏报、重复报告、选择性报告及报告质量不均等问题，且缺乏处方人数和暴露人年，不能计算真实发生率。第二，比例失衡分析仅能提示药物与ADE之间存在统计学关联，不能证明因果关系。第三，数据库中基线QTc、具体剂量与疗程、血药浓度、心电图具体数值、电解质水平、既往心脏病史、遗传背景及合并用药等信息缺失较多，无法进行可靠的多因素校正和充分的高危人群分层。第四，部分报告中艾司西酞普兰虽被列为PS，仍不能排除疾病本身、合并药物或其他临床因素共同导致QT间期延长；本研究亦未结合电子病历、处方数据库、病例对照或队列研究以及hERG等体内外机制实验进行独立验证，因此结果应被视为信号发现而非因果证据。第五，TTO字段缺失较多，TTO分析可能存在选择偏倚，且报告级与药物-PT事件级统计单位不同，比较时需谨慎[22-23]。未来应通过多数据库验证、按年度ROR/IC分析、处方暴露校正的真实世界队列及机制研究，进一步确认相关信号的临床意义。

综上，FAERS比例失衡分析提示，艾司西酞普兰相关心电图QT间期延长、TDPVT和长QT综合征等核心PT呈稳定阳性信号。上述结果仅反映数据库中的不成比例报告，不能用于推断真实发生率或因果关系。临床应重点关注高龄、女性合并其他危险因素、有既往心律失常史或其他基础心血管疾病、基线QTc异常、电解质紊乱、肝肾功能异常及合并使用其他QT延长药物的患者，并结合个体风险开展心电图和电解质监测。

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 Yin J, Song X, Wang C, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 876. DOI: 10.1186/s12888-023-05382-8.

2 Strawn JR, Mills JA, Schroeder H, et al. Escitalopram in adolescents with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(5): 20m13396. DOI: 10.4088/JCP.20m13396.

3 Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: a 5-year update[J]. Psychosomatics, 2018, 59(2): 105-122. DOI: 10.1016/j.psym.2017.10.009.

4 Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation[J]. J Clin Psychiatry, 2014, 75(5): e441-e449. DOI: 10.4088/JCP.13r08672.

5 Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice[J]. Postgrad Med J, 2021, 97(1149): 452-458. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138661.

6 Chen Z, Xu Z, Gao C, et al. Escitalopram-induced QTc prolongation and its relationship with KCNQ1, KCNE1, and KCNH2 gene polymorphisms[J]. J Affect Disord, 2024, 347: 399-405. DOI: 10.1016/j.jad.2023.11.084.

7 Chung H, Kim A, Lim KS, et al. Pharmacokinetics and effect on the corrected QT interval of single-dose escitalopram in healthy elderly compared with younger adults[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2017, 32(1): 20-26. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000149.

8 Kim Y, Kim A, Chung JY, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of delayed effect of escitalopram-induced QT prolongation[J]. J Affect Disord, 2021, 285: 120-126. DOI: 10.1016/j.jad.2021.02.048.

9 Warrings W, Taurines R, Egberts K, et al. Correlation between escitalopram, sertraline, and fluoxetine serum levels and QTc interval prolongation in children and adolescents[J]. Ther Drug Monit, 2026, 48(3): 366-372. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001379.

10 Crépeau-Gendron G, Brown HK, Shorey C, et al. Association

between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting[J]. J Affect Disord, 2019, 250: 341-345. DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.060.

11 Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross-sectional study of electronic health records[J]. BMJ, 2013, 346: f288. DOI: 10.1136/bmj.f288.

12 Aakjaer M, Werther SK, De Bruin ML, et al. Serious arrhythmia in initiators of citalopram, escitalopram, and other selective serotonin reuptake inhibitors: a population-based cohort study in older adults[J]. Clin Transl Sci, 2022, 15(9): 2105-2115. DOI: 10.1111/cts.13319.

13 Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors[J]. Psychopharmacology (Berl), 2017, 234(20): 3075-3081. DOI: 10.1007/s00213-017-4685-7.

14 Cao S, Huang Z, Yang W, et al. Arrhythmic events pertinent with antidepressants: a Bayesian disproportional analysis mining the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. Front Psychiatry, 2025, 16: 1637471. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1637471.

15 Ji H, Gong M, Gong L, et al. Detection of clinically significant drug-drug interactions in fatal torsades de pointes: disproportionality analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. J Med Internet Res, 2025, 27: e65872. DOI: 10.2196/65872.

16 Jiang Y, Cheng Y, Du Z, et al. Unveiling potential adverse events associated with escitalopram oxalate: a real-world analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. J Psychopharmacol, 2024, 38(6): 567-578. DOI: 10.1177/02698811241249651.

17 Trillenberg P, Sprenger A, Machner B, et al. Sensitivity and specificity in signal detection with the reporting odds ratio and the information component[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, 32(8): 910-917. DOI: 10.1002/pds.5624.

18 Zink RC, Huang Q, Zhang LY, et al. Statistical and graphical approaches for disproportionality analysis of spontaneously reported adverse events in pharmacovigilance[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(3): 314-320. DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60035-7.

19 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.

20 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. Stat Med, 2006, 25(21): 3740-3757. DOI: 10.1002/sim.2473.

21 Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, et al. Sex differences in heart: from basics to clinics[J]. Eur J Med Res, 2022, 27: 241. DOI: 10.1186/s40001-022-00880-z.

22 陈曦, 刘畅, 凌一, 等. 基于比例失衡法联合机器学习算法对艾司氯胺酮不良事件的信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(9): 961-970. [Chen X, Liu C, Ling Y, et al. Signal mining and analysis of adverse events of esketamine based on proportional imbalance method and machine learning algorithms[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(9): 961-970.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408074.

23 颜福阳, 李阳, 杜承容, 等. 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[J]. 药学前沿, 2025, 29(8): 1352-1359. [Yan FY, Li Y, Du CR, et al. Imbalance analysis and signal evolution map of olanzapine pharmacovigilance based on evidence from the FAERS database[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2025, 29(8): 1352-1359.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505094.

收稿日期：2026 年 06 月 24 日 修回日期：2026 年 07 月 31 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉