·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 和 JADER 数据库的甲磺酸雷沙吉兰不良事件信号挖掘与分析

赵国珍,徐　进,王　绚*

(南京医科大学附属儿童医院药学部,南京 210008)

[摘要]　**目的:**对甲磺酸雷沙吉兰的药品不良事件(adverse drug event,ADE)进行挖掘与分析,以提升临床用药的合理性及安全性。**方法:**从美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)和日本药品不良事件报告系统(Japanese adverse drug event report database,JADER)搜索并提取 2006 年 5 月—2024 年 9 月甲磺酸雷沙吉兰上市以来的不良事件报告,联合使用报告比值比(reporting odds ratio,ROR)法、比例报告比(proportional reporting ratio,PRR)法进行数据处理及分析,筛选出阳性信号后,与说明书进行对比,挖掘出潜在新的药物不良反应。**结果:**2 个数据库分别筛选出以甲磺酸雷沙吉兰为首要怀疑药物的 ADE 报告 7 303 和 1 263 份,获得阳性信号 122 和 45 个,累及系统 16 和 10 个。发生不良事件女性略多于男性,以老年患者(年龄≥65 岁)占比最高,大多数病例发生不良反应在用药后 1 个月内。FAERS 数据库中报告数位于前 3 位的 ADE 信号为跌倒、震颤、头晕,相关性位于前 3 位的 ADE 信号为性变态(ROR = 266.23,PRR = 266.08)、突发睡眠(ROR = 167.63,PRR = 166.97)、脑灌注不足(ROR = 129.75,PRR = 129.62)。JADER 数据库中报告数位于前 3 位的 ADE 信号为幻觉、幻视、跌倒,相关性位于前 3 位的 ADE 信号为直立性低血压(ROR = 226.93,PRR = 216.91)、血压波动(ROR = 212.31,PRR = 208.63)、突发睡眠(ROR = 181.89,PRR = 179.60),主要涉及各类神经系统疾病、精神类疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、血管与淋巴管类疾病等。发现了 47 个未被说明书收录的 ADE,包括感染性吸入性肺炎、大脑梗死、快速眼动睡眠行为障碍、主动脉夹层等安全警戒信号。**结论:**临床在使用甲磺酸雷沙吉兰时,除关注说明书中已提及的 ADE 外,还需重视新的可疑 ADE,必要时采取干预措施,以保证患者用药安全有效。

[关键词]　甲磺酸雷沙吉兰;FAERS 数据库;JADER 数据库;不良事件;报告比值比法;比例报告比法;数据挖掘

[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2026)10 - 1088 - 11

Mining and analysis of adverse event signals of rasagiline mesylate based on the FAERS and JADER databases

ZHAO Guo-zhen, XU Jin, WANG Xuan*

(*Department of Pharmacy*, *Children's Hospital of Nanjing Medical University*, *Nanjing* 210008, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To explore and analyze the adverse drug events (ADEs) of rasagiline mesylate after its launch, in order to improve the safety and rationality of clinical medication. **Methods**: Adverse event reports of rasagiline mesylate from May 2006 to September 2024 were searched and extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) in the United States and the Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER). The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used to process and analyze the data. Positive signals were screened and compared with the instructions to identify potential new drug adverse reactions. **Results**: A total of 7 303 and 1 263 ADE reports with rasagiline mesylate as the primary suspected drug were screened from the two databases, respectively, and 122 and 45 positive signals were obtained, involving 16

[基金项目]　"十三五"南京市卫生青年人才培养第三层次资助项目(QRX17173)

[作者简介]　赵国珍,女,硕士,主管药师,主要从事临床药学研究。E-mail:956977263@qq.com。

[通讯作者]　*王绚,女,副主任药师,主要从事临床医院药学研究。联系电话:(025)52862981,E-mail:xuan_jeanne@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.10.011

and 10 SOCs. There were slightly more female patients than male patients who experience adverse events, with the highest proportion being elderly patients (aged ≥65 years). Most cases experienced adverse reactions within one month after medication. The top three reported ADE signals in the FAERS database were falls, tremors, and dizziness, while the top three correlated ADE signals were sexual abnormalities (ROR = 266.23, PRR = 266.08), sudden sleep (ROR = 167.63, PRR = 166.97), and cerebral hypoperfusion (ROR = 129.75, PRR = 129.62). The top three ADE signals reported in the JADER database were hallucinations, visual hallucinations, and falls. The top three ADE signals with high correlation were orthostatic hypotension (ROR = 226.93, PRR = 216.91), blood pressure fluctuations (ROR = 212.31, PRR = 208.63), and sudden sleep (ROR = 181.89, PRR = 179.6). It mainly involved various neurological diseases, mental illnesses, various injuries, poisoning and operational complications, vascular and lymphatic diseases, etc. Forty-seven ADEs not included in the instruction manual were identified, including safety warning signals such as infectious aspiration pneumonia, cerebral infarction, rapid eye movement sleep behavior disorder, aortic dissection, *etc*. **Conclusion**: When using rasagiline mesylate in clinical practice, in addition to paying attention to the ADEs already mentioned in the instructions, it is also necessary to pay attention to new suspected ADEs, and take intervention measures when necessary to ensure the safe and effective use of the drug for patients.

[**Key words**] rasagiline mesylate; FAERS database; JADER database; adverse drug events; reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method; data mining

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种进行性、多病灶的神经系统退行性疾病,其核心病理特征是黑质多巴胺能神经元退化,导致脑内多巴胺水平下降,主要影响运动功能,严重影响患者的生活质量与心理健康[1]。目前全球约有 600 万~1 000 万 PD 患者,预计到 2030 年,我国帕金森病患者数将达到 500 万例[2],这意味着我国未来帕金森病的医疗负担将越来越沉重。到目前为止,帕金森病的主要治疗方法是直接补充多巴胺。

甲磺酸雷沙吉兰(rasagiline mesylate,RM,以下简称"雷沙吉兰")是第二代强效、高选择性和不可逆的单胺氧化酶 B(monoamine oxidase B,MAO-B)抑制剂,能减少多巴胺的分解,提高脑内多巴胺水平,尤其适用于早期和中晚期 PD 的长期治疗,其代谢产物无潜在的神经毒性。另外,雷沙吉兰还具有神经保护作用和抗凋亡性[3],可延缓疾病进展。2006 年 5 月,雷沙吉兰获得美国 FDA 批准,并于 2018 年 1 月在我国正式上市。说明书常见的不良反应是流感综合征、关节痛、抑郁、消化不良等。雷沙吉兰在国内临床的广泛应用,但基于真实世界数据的安全性研究较少,提示需要进一步监测和管理说明书之外可能出现的药品不良事件(adverse drug event,ADE)。

FAERS 数据库是美国 FDA 用于收集和监测已上市 ADE 报告的最大自发 ADE 数据库,涵盖多方专业人员提交的 ADE 报告,这些报告可以使用数据挖掘方法进行定量分析,以检测 ADE 信号[4]。JADER 数据库为日本药品和医疗器械管理局用于收集和管理 ADE 的数据库,已运行超过 20 年,数据具备一定的权威性。这 2 个数据库具有不同的特征[5]。本研究结合 FAERS 和 JADER 这 2 个国外权威数据库中的数据,评估雷沙吉兰的不良事件报告特征和风险信号,降低临床用药风险。

资料与方法

1 数据来源

收集 FAERS 和 JADER 数据库从 2006 年 5 月—2024 年 9 月有关雷沙吉兰上报的所有 ADE 报告原始数据,包括患者信息、报告来源、药物信息、药物治疗时间、不良事件信息、治疗结果及药物适应证。以患者信息中的主要编号(PRIMARY ID)、报告编号(CASE_ID)和报告日期(FDA_DT)建立筛选条件,当 CASE_ID 相同时,保留 FDA_DT 值最大的报告,若 CASE_ID 和 FDA_DT 均相同时,保留 PRIMARY ID 值最大的报告[6]。

2 数据处理

以药品通用名和商品名进行复合检索,FAERS 数据库中检索词为"rasagiline mesylate""rasagiline""azilect",JADER 数据库中检索词为"ラサギリンメシル酸塩""アジレクト",限定药品在不良事件中的角色为首要怀疑(primary suspect, PS)药物进行检索,获得以目标药物为 PS 药物的 ADE 报告数。根据《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)[7] 27.0 版本中的首选术语(preferred term,PT)和系统-器官分类(system

organ class,SOC)对 ADE 进行标准化和分类归纳。所有数据提取、清洗和分析均使用 R 软件(4.3.3 版)进行,数据通过 Microsoft Excel 统计分析。剔除用药错误、各种手术及医疗操作等无关信号。

3 数据分析

比例失衡法(disproportionality analyses,DPA)是目前国内外广泛应用的药物不良反应(adverse drug reactions,ADR)信号检测方法。本研究综合采用比例失衡分析法中的报告比值比(reporting odds ratio,ROR)法和比例报告比(proportional reporting ratio,PRR)法同时检测信号[8]。同时满足以下条件视为产生 1 个 ADR 信号:① 报告例数≥3;② ROR≥2.0 且 95% CI 下限 >1;③ PRR≥2.0 且 $\chi^2 \geq 4$。研究证实,这 2 种方法的信号检测能力一致性较高,但 ROR 法的灵敏度更高。故二次筛选后,分别按照 ADE 发生频次和信号强度(ROR 值 95% CI 下限)进行排序,仅展示发生频次排名前 20 位的 ADE 和信号强度排名前 20 位的阳性信号。当计算出的信号值越强,则被认为目标药物与目标 ADE 间的统计学关联性越大[9]。具体算法见表 1。

表 1 ROR 法与 PRR 法的计算公式和阈值

检测方法	公式计算	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	α≥3 且 95% CI(下限) >1 则生成 1 个信号
	$95\%\ \mathrm{CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	α≥3;$PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成 1 个信号
	$\chi^2 = (ad-bc)^2(a+b+c+d)/(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)$	

结　果

1 ADE 报告基本信息

FAERS 数据库中以雷沙吉兰为“可疑”药物的病例共 2 713 例,其中男性占 46.00%(1 248 例),女性占 46.66%(1 266 例);JADER 数据库以雷沙吉兰为“可疑”药物的病例共 840 例,其中男性占 42.02%(353 例),女性占 47.02%(395 例);2 个数据库报告的病例中,发生不良事件女性略多于男性;≥65 岁老年患者占比最高;上报人员以医师为主;不良反应发生时间均以 1 个月内最多;上报年份主要集中在 2019 年(美国 FAERS 276 例、日本 JADER 184 例);从报告国家来看,FAERS 数据库中以美国(875 例,占 32.25%)为主,其次为日本(713 例,占 26.28%),JADER 数据库所有的数据均来源于日本。除此之外,FAERS 数据库中转归为住院的报告数占 32.12%,死亡报告数占 9.87%,见表 2 和图 1。

表 2 雷沙吉兰 ADE 报告的基本信息

项目	美国 FAERS		日本 JADER	
	报告数(n=2 713)	构成比例/%	报告数(n=840)	构成比例/%
性别				
男性	1 248	46	353	42.02
女性	1 266	46.66	395	47.02
未知	199	7.34	92	10.95
年龄/岁				
<45	52	1.92	7	0.83
45~65	340	12.53	143	17.02
≥65	1 373	50.61	635	75.60
未知	948	34.94	55	6.55
报告者				
医师	1 067	39.33	628	74.76
药剂师	400	14.74	132	15.71
消费者	1 012	37.30	9	1.07
其他健康人员	201	7.41	4	0.48
未知	33	1.22	67	7.98

续表 2

项目	美国 FAERS		日本 JADER	
	报告数(n=2 713)	构成比例/%	报告数(n=840)	构成比例/%
上报来源				
美国	875	32.25		
日本	713	26.28		
法国	147	5.42		
墨西哥	66	2.43		
德国	53	1.95		
英国	52	1.92		
意大利	50	1.84		
其他	757	27.90		
诱发时间/d				
≤30	327	51.25	82	30.26
31～60	88	13.80	65	23.98
61～90	52	8.15	38	14.02
91～120	17	2.66	9	3.32
121～150	24	3.76	13	4.80
151～180	12	1.88	19	7.01
181～360	47	7.37	31	11.44
≥361	71	11.13	14	5.17
转归				
死亡	217	9.87		
残疾	51	2.32		
住院	706	32.12		
危及生命	66	3.00		
先天性畸形	3	0.14		
其他严重医疗事件	1 155	52.55		

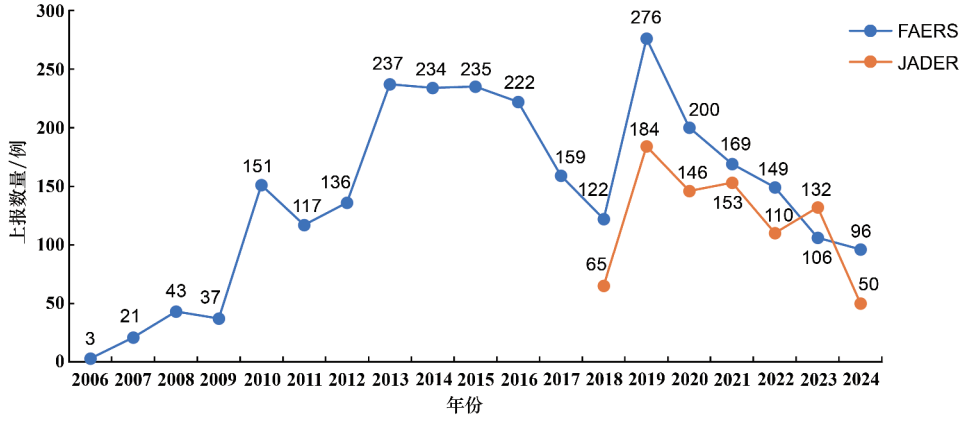


图 1 ADE 信号上报数的年度分布图

2 ADE 信号挖掘结果

FAERS 数据库共获得 122 个 ADE 阳性信号，PT 报告总数为 2 467 个。JADER 数据库共获得 45 个 ADE 阳性信号，PT 报告总数为 844 个。将信号按报告数和信号强度进行排序，选取排名前 20 位的 PT 进行展示。见表 3 和表 4。FAERS 数据库中雷沙吉兰报告数排名前 20 位的信号中，以跌倒、震颤、头晕、幻觉、运动障碍、嗜睡等 PT 为主；信号强度排名前 20 位的信号中，以性变态、突发睡眠、脑灌注不足、多巴胺失调综合征、妒忌妄想、仰卧位高血压等 PT 为主；JADER 数据库中雷沙吉兰相关报告次数排名前 20 位的信号中，以幻觉、幻觉-视觉、跌倒、直立性低血压、晕厥、骨折等 PT 信号为主；信号强度排名前 20 位的信号中，以直立性低血压、血压波动、突发睡眠、幻觉、幻觉-视觉、自主神经病变等 PT 为主。此外，也挖掘出了 47 个未被说明书收录的 PT 信号。

表 3 雷沙吉兰报告数排名前 20 位的 PT

序号	美国 FAERS			
	PT	例数	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)
1	跌倒	175	4.29(3.70 ~ 4.99)	4.21(431.29)
2	震颤	162	8.04(6.88 ~ 9.4)	7.88(975.45)
3	头晕	146	2.41(2.05 ~ 2.84)	2.38(118.17)
4	幻觉	123	13.85(11.59 ~ 16.55)	13.63(1 438.63)
5	运动障碍	118	23.85(19.87 ~ 28.61)	23.48(2 532.43)
6	嗜睡	79	3.23(2.59 ~ 4.03)	3.20(120.19)
7	步态障碍	79	3.19(2.55 ~ 3.98)	3.16(117.30)
8	直立性低血压	79	37.99(30.42 ~ 47.45)	37.59(2 799.06)
9	意识模糊状态	65	3.30(2.59 ~ 4.22)	3.28(103.49)
10	幻觉-视觉	60	24.78(19.21 ~ 31.97)	24.59(1 353.35)
11	血清素综合征	59	26.06(20.16 ~ 33.68)	25.86(1 404.87)
12	晕厥	54	4.39(3.36 ~ 5.74)	4.37(140.47)
13	意识丧失	50	3.27(2.48 ~ 4.32)	3.26(78.28)
14	血压升高	50	2.65(2.01 ~ 3.50)	2.64(51.14)
15	平衡疾病	43	3.93(2.91 ~ 5.30)	3.91(93.34)
16	骨折[a]	42	17.5(12.91 ~ 23.70)	17.4(647.80)
17	肌肉骨骼强直	38	3.42(2.49 ~ 4.71)	3.41(64.77)
18	口干	34	3.48(2.48 ~ 4.87)	3.47(59.70)
19	吞咽困难[a]	33	2.85(2.03 ~ 4.02)	2.84(39.51)
20	突发睡眠	29	167.63(115.90 ~ 242.47)	166.97(4 670.65)
序号	日本 JADER			
	PT	例数	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)
1	幻觉	184	139.69(117.82 ~ 165.61)	119.48(17 786.80)
2	幻觉-视觉	75	114.74(89.00 ~ 147.92)	107.99(6 649.48)
3	跌倒	68	15.36(11.99 ~ 19.67)	14.59(841.53)
4	直立性低血压	56	226.93(165.71 ~ 310.76)	216.91(8 633.72)
5	晕厥	37	15.60(11.20 ~ 21.73)	15.18(477.73)
6	骨折[a]	33	17.54(12.35 ~ 24.91)	17.11(486.13)
7	谵妄	23	9.08(5.99 ~ 13.76)	8.93(159.79)
8	意识丧失	23	4.20(2.77 ~ 6.35)	4.14(54.57)
9	血压波动	22	212.31(129.56 ~ 347.91)	208.63(3 296.17)
10	运动障碍	21	29.20(18.76 ~ 45.44)	28.73(534.53)
11	感染性吸入性肺炎[a]	18	5.50(3.44 ~ 8.78)	5.43(64.65)
12	意识状态改变	17	3.07(1.90 ~ 4.97)	3.05(23.35)
13	食欲减退	17	2.22(1.37 ~ 3.59)	2.20(11.21)
14	突发睡眠	16	181.89(103.16 ~ 320.69)	179.6(2 142.37)
15	血压升高	15	3.12(1.87 ~ 5.20)	3.10(21.26)
16	高血压	14	3.99(2.35 ~ 6.78)	3.96(30.85)
17	消瘦	12	35.62(19.82 ~ 64.03)	35.30(375.88)
18	痫性发作[a]	12	2.28(1.29 ~ 4.02)	2.26(8.47)
19	血清素综合征	11	13.93(7.64 ~ 25.40)	13.81(127.62)
20	意识水平下降	11	2.96(1.63 ~ 5.37)	2.95(14.10)

a:表示说明书中未提及

表 4 雷沙吉兰信号强度排名前 20 位的 PT

序号	美国 FAERS			
	PT	例数	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)
1	性变态	4	266.23(98.03 ~ 723.04)	266.08(1 016.85)
2	突发睡眠	29	167.63(115.9 ~ 242.47)	166.97(4 670.65)
3	脑灌注不足[a]	7	129.75(61.40 ~ 274.17)	129.62(876.85)
4	多巴胺失调综合征	7	129.05(61.08 ~ 272.68)	128.93(872.14)
5	妒忌妄想	4	116.69(43.42 ~ 313.58)	116.62(450.85)
6	仰卧位高血压	3	114.88(36.69 ~ 359.66)	114.83(332.94)
7	冲动控制障碍	26	106.16(72.02 ~ 156.49)	105.78(2 657.71)
8	自主神经病变	12	101.30(57.26 ~ 179.19)	101.13(1 172.40)
9	躯干前曲症[a]	3	95.64(30.60 ~ 298.96)	95.60(276.98)
10	消瘦	16	92.01(56.16 ~ 150.77)	91.81(1 418.22)
11	快速动眼睡眠行为障碍[a]	4	91.4(34.07 ~ 245.20)	91.35(352.76)
12	运动不能	18	74.7(46.92 ~ 118.93)	74.52(1 291.58)
13	睡眠发作	4	72.54(27.08 ~ 194.34)	72.50(279.12)
14	侧弓反张[a]	8	68.42(34.09 ~ 137.34)	68.35(525.64)
15	直立性不耐受	6	66.36(29.69 ~ 148.33)	66.31(382.23)
16	静止性震颤	4	49.86(18.64 ~ 133.35)	
17	路易体痴呆[a]	5	44.23(18.35 ~ 106.61)	49.83(190.02)
18	强迫行为	3	42.14(13.54 ~ 131.14)	44.20(209.78)
19	显微镜下结肠炎[a]	23	40.85(27.09 ~ 61.58)	129.62(876.85)
20	性欲亢进	9	38.66(20.07 ~ 74.47)	38.61(327.91)
序号	日本 JADER			
	PT	例数	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)
1	直立性低血压	56	226.93(165.71 ~ 310.76)	216.91(8 633.72)
2	血压波动	22	212.31(129.56 ~ 347.91)	208.63(3 296.17)
3	突发睡眠	16	181.89(103.16 ~ 320.69)	179.60(2 142.37)
4	幻觉	184	139.69(117.82 ~ 165.61)	119.48(17 786.80)
5	幻觉 - 视觉	75	114.74(89 ~ 147.92)	107.99(6 649.48)
6	自主神经病变	8	90.36(42.71 ~ 191.2)	89.80(603.94)
7	高血压危象	4	78.82(27.61 ~ 225.04)	78.57(268.07)
8	运动不能	5	70.79(27.86 ~ 179.9)	70.52(303.73)
9	皮肤撕裂伤[a]	3	66.16(19.95 ~ 219.4)	66.00(171.48)
10	消瘦	12	35.62(19.82 ~ 64.03)	35.30(375.88)
11	阿尔茨海默型痴呆[a]	4	31.98(11.65 ~ 87.77)	31.89(113.12)
12	运动障碍	21	29.20(18.76 ~ 45.44)	28.73(534.53)
13	妄想	9	26.10(13.34 ~ 51.04)	25.92(205.96)
14	头部损伤[a]	3	20.67(6.52 ~ 65.55)	20.63(54.00)
15	骨折[a]	33	17.54(12.35 ~ 24.91)	17.11(486.13)
16	晕厥	37	15.60(11.2 ~ 21.73)	15.18(477.73)
17	跌倒	68	15.36(11.99 ~ 19.67)	14.59(841.53)
18	血清素综合征	11	13.93(7.64 ~ 25.4)	13.81(127.62)
19	股骨颈骨折[a]	6	11.31(5.03 ~ 25.43)	11.26(55.01)
20	误吸[a]	5	10.18(4.2 ~ 24.71)	10.15(40.50)

a:表示说明书中未提及

3 ADE 累及的系统-器官

FAERS 数据库中共涉及 16 个 SOC,其中各类神经系统疾病的 ADE 报告数最多(如震颤、头晕、运动障碍等),共计 1 086 例,占 44.20%,此外还有精神病类(如幻觉、意识模糊状态、幻觉-视觉等)、各类损伤、中毒及操作并发症(如跌倒、骨折、股骨骨折等)、血管与淋巴管类疾病(如直立性低血压、血压波动、高血压危象等)分别为 485、277、130 例。JADER 数据库共涉

及 10 个 SOC,其中精神病类(如幻觉、幻视、谵妄等)报告数最多,共计 304 例,占 36.15%,其次是各类神经系统疾病(如晕厥、意识丧失、运动障碍等)、各类损伤、中毒及操作并发症(如跌倒、骨折、股骨骨折等)、血管与淋巴管类疾病(如直立性低血压、血压波动、高血压等)分别为 181、138、96 例。见表 5。

表 5 FAERS 和 JADER 数据库中雷沙吉兰累及的系统-器官及 SOC 项下报告数排名前 5 位的信号

美国 FAERS					日本 JADER				
累及器官系统	排名前 5 位的信号	信号数量	累计 ADE 例数	例数构成比/%	累及器官系统	排名前 5 位的信号	信号数量	累计 ADE 例数	例数构成比/%
各类神经系统疾病	震颤(162)、头晕(146)、运动障碍(118)、嗜睡(79)、血清素综合征(59)	41	1 086	44.20	精神病类	幻觉(184)、幻视(75)、谵妄(23)、妄想(9)、实施自杀行为(7)	6	304	36.15
精神类疾病	幻觉(123)、意识模糊状态(65)、幻觉、幻视(60)、激越(27)、冲动控制障碍(26)	30	485	19.74	各类神经系统疾病	晕厥(37)、意识丧失(23)、运动障碍(21)、意识状态改变(17)、突发睡眠(16)	14	181	21.52
各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒(175)、骨折(42)、股骨骨折(13)、椎体压缩骨折(12)、肌腱断裂(8)	11	277	11.27	各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒(68)、骨折(33)、股骨骨折(9)、椎体压缩骨折(8)、挫伤(5)	9	138	16.41
血管与淋巴管类疾病	直立性低血压(79)、血压波动(25)、高血压危象(16)、主动脉夹层(4)、仰卧位高血压(3)	6	130	5.29	血管与淋巴管类疾病	直立性低血压(56)、血压波动(22)、高血压(14)、高血压危象(4)	4	96	11.41
全身性疾病及给药部位各种反应	步态障碍(79)、体力减退(8)、体温过高(6)、活动减少(6)	8	113	4.60	代谢及营养类疾病	食欲减退(17)、消瘦(12)、脱水(10)	3	39	4.64
胃肠系统疾病	口干(34)、吞咽困难(33)、显微镜下结肠炎(23)、龋齿(6)、唾液分泌过多(6)	6	105	4.27	全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化(24)、步态障碍(5)、猝死(4)、全身状况恶化(4)	4	37	4.40
各类检查	血压升高(50)、血压降低(29)、身高降低(7)	3	86	3.50	感染及侵染类疾病	感染性吸入性肺炎(18)、阑尾炎(3)	2	21	2.50
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉骨骼强直(38)、肌肉强直(23)、足底筋膜炎(3)、躯干前曲症(3)	4	67	2.73	各类检查	血压升高(15)	1	15	1.78
感染及侵染类疾病	感染性吸入性肺炎(28)、痢疾(3)	2	31	1.26	胃肠系统疾病	吞咽困难(5)	1	5	0.59
代谢及营养类疾病	消瘦(16)	1	16	0.65	呼吸系统、胸及纵隔疾病	误吸(5)	1	5	0.59
心脏器官疾病	心绞痛(11)、冠状动脉夹层(3)	2	14	0.57					
呼吸系统、胸及纵隔疾病	误吸(7)、换气过度(6)	2	13	0.53					
良性、恶性及性质不明的肿瘤	恶性黑素瘤(10)、脂肪瘤(3)	2	13	0.53					
皮肤及皮下组织类疾病	中毒性皮疹(6)、大疱性皮炎(4)	2	10	0.41					
肾脏及泌尿系统疾病	尿急(8)	1	8	0.33					
生殖系统及乳腺疾病	前列腺肥大(3)	1	3	0.12					
合计		122	2 457	100.00			45	841	100

讨　论

1　雷沙吉兰相关 ADE 信号的基本特征

本研究基于 2 个数据库分别筛选出以甲磺酸雷沙吉兰为 PS 药物的 ADE 报告 7 303 和 1 263 份，涉及患者 2 713 和 840 例，其中医生上报的 ADE 占比最多。上报国家主要来源于美国和日本，以美国最多，原因可能为该药最早在美国上市，相比于其他国家临床使用时间更长，ADE 报告数较多符合药品使用年限规律。在全部病例的性别分布方面，发生不良事件女性略多于男性。各年龄段中以≥65 岁老年患者发生率最高，推测可能原因为雷沙吉兰的主要适应证是治疗 PD，而这种疾病的发病率与年龄增长有关。PD 患者≥60 岁人群的发病率普遍高于年轻群体，且年龄越大，风险越高[10]。Goetz 等[11]通过一项针对 404 例 PD 受试者双盲、随机、主动对照试验，考察年龄对雷沙吉兰不良反应发生率方面的影响，比较了年轻（小于 70 岁）和老年（70 岁及以上）受试者，研究表明老年患者比年轻患者更容易发生严重不良反应。上报年份主要集中在 2019 年，可能原因为 2019 年全球 PD 患者较多，患病率为 800 万人，其中 65 岁以上患者的患病率最高[12]。另外，共有 909 条 ADE 报告记录了雷沙吉兰作为 PS 药物使用后发生 ADE 的时间，发现用药后 1 个月内发生 ADE 的占比最高，这提示雷沙吉兰可能在治疗初期更容易诱发 ADE，需在用药前期提高警惕。当然，也有一些病例在使用雷沙吉兰较长时间后才出现 ADE，提示在长期使用雷沙吉兰后仍存在一定的 ADE 风险。

2　雷沙吉兰已被记载的风险信号分析

FAERS 数据库经筛选得到符合条件的 ADE 阳性信号 122 个，报告数排名前 10 位的信号依次为跌倒、震颤、头晕、幻觉、运动障碍、嗜睡、步态障碍、直立性低血压、意识模糊状态、幻觉-视觉；ROR 值排名前 10 位的信号依次为性变态、突发睡眠、脑灌注不足、多巴胺失调综合征、妒忌妄想、仰卧位高血压、冲动控制障碍、自主神经病变、躯干前曲症、消瘦；JADER 数据库经筛选得到 ADE 阳性信号 45 个，报告数排名前 10 位的信号依次为幻觉、幻觉-视觉、跌倒、直立性低血压、晕厥、骨折、谵妄、意识丧失、血压波动、运动障碍；ROR 值排名前 10 位的信号依次为直立性低血压、血压波动、突发睡眠、幻觉、幻视、自主神经病变、高血压危象、运动不能、皮肤撕裂伤、消瘦。FAERS 数据库全部 ADE 共涉及 16 个 SOC，以各类神经系统疾病（1 086 例），精神类疾病（485 例），各类损伤、中毒及操作并发症（277 例），血管与淋巴管类疾病（130 例）病例数较多。JADER 数据库全部 ADE 共涉及 10 个 SOC，其中精神病类（304 例），各类神经系统疾病（181 例），各类损伤、中毒及操作并发症（138 例），血管与淋巴管类疾病（96 例）病例数较多，提示这些是与雷沙吉兰相关的更常见的 ADE，使用时需重点关注。

血清素综合征（serotonin syndrome，SS）和高血压危象是雷沙吉兰美国 FDA 药品说明书中黑框警告的 ADE，是不可忽视的严重不良事件。SS 是一种罕见且可能致命的疾病。典型的三联症状是突然发作的精神状态改变、神经肌肉活动增加和自主神经功能障碍，实验室指标可能显示肌酸磷酸肌酶水平和白细胞计数升高[13]。通常在开始服用血清素能药物或剂量变化后出现，发展迅速，几小时内致死[14]。本研究挖掘到 70 个与 SS 相关 ADE 信号，文献有雷沙吉兰和选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI）合用导致 SS 的病例报道[13,15-16]。雷沙吉兰导致 SS 的机制尚不清楚。有研究提出，雷沙吉兰可显著提高大脑中血清素、去甲肾上腺素和多巴胺水平，可能是导致 SS 的原因[16]。还有研究指出在足够大的剂量下，MAO-B 类药物会失去选择性，可能导致 5-羟色胺能效应[17]，提示雷沙吉兰在较高的剂量下，可能会丧失对 MAO-B 的选择性，导致严重不良反应的发生。一旦发生 SS，应立即停用可疑药物，在发作的 24 h 内可服用赛庚啶 12 ~ 32 mg 或丹曲林，或支持性治疗如肌内注射氯丙嗪 50 ~ 100 mg。

高血压危象最常见的临床特征是胸痛、头痛、呼吸困难、心悸和神经功能障碍，伴有靶器官（心脏、脑、肾脏等）进行性恶化，严重者会危及生命[18]。本研究挖掘到 20 份与高血压危象相关的 ADE 信号。在具有相同 MAO-B 抑制剂的司来吉兰发现了 1 例用药后引起高血压危象的病例[19]。推测可能的机制是外周高浓度多巴胺可能诱导神经末梢释放去甲肾上腺素，司来吉兰抑制去甲肾上腺素降解，并激活血管 α1-肾上腺素能受体，导致血管收缩[20]。有文献指出 1 例患者在服用推荐剂量的雷沙吉兰后，摄入未知量酪胺，导致严重的高血压，称为酪胺反应。研究表明，在肠道 MAO 抑制情况下，食用酪胺的食物和拟交感胺药会导致严重的高血压。最近发表的

一项健康志愿者口服酪胺激发研究比较了不同日剂量的雷沙吉兰(1 ~ 6 mg·d^{-1})对酪胺敏感性,发现剂量为 4 和 6 mg·d^{-1}时酪胺敏感因子(tyramine-sensitive factor,TSF)增加,剂量每增加 1 mg,几何平均 TSF 增加了 25%[21]。该研究还通过测定单胺氧化酶抑制剂 A 型活性标记物评估雷沙吉兰对 MAO-A 活性的抑制作用,发现 4 和 6 mg·d^{-1}会导致平均血浆 3,4-二羟基苯乙二醇(3,4-Dihydroxyphenylglycol,DHPG)与基线相比降低,对 MAO-A 出现抑制作用。另一项对大鼠和人类的研究也表明,增加雷沙吉兰的剂量可能导致其对 MAO-B 选择性的丧失,从而抑制 MAO-A[22]。雷沙吉兰在推荐剂量 1 mg·d^{-1}时对 MAO-B 抑制具有选择性,剂量增加可能导致对 MAO-B 选择性丧失和酪胺敏感性增加,因此建议患者按照推荐剂量服用,同时避免与含有酪胺的食物(如奶酪、葡萄酒、巧克力、酵母等)合用。文献提示雷沙吉兰与非选择性 MAO 抑制剂、抗抑郁药、拟交感胺药(如安非他明、麻黄碱、去氧肾上腺素、苯丙醇胺等)、阿片类药物具有药物相互作用,联合使用存在高血压危象的风险,若必须联用则用药时间应至少间隔 14 d[23]。此外,在高血压危象发作时需在 24 ~ 48 h 内逐渐降低血压,可以用硝普钠、酚妥拉明或拉贝洛尔治疗,也可以在治疗方案中加入可乐定或缓释钙通道阻滞剂。

3 说明书未记载的新的可疑风险信号

本研究挖掘到 47 个未被说明书明确收录的 ADE 信号,包括骨折、吞咽困难、感染性吸入性肺炎、痫性发作、言语障碍、认知障碍、大脑梗死、构音不良、痴呆、尿急、阑尾炎、蛛网膜下腔出血、快速眼动睡眠行为障碍、显微镜下结肠炎、龋齿、主动脉夹层等安全警戒信号。虽然部分 ADE 信号如冰冻现象、书写困难、吞咽困难、骨折、足底筋膜炎、身高降低、全身情况恶化、尿急、脱水等说明书中未明确记载,可能由于这些 ADE 与部分 PD 患者的症状出现了重叠,故当患者出现以上症状时需仔细甄别是药物因素还是原有病情进展。

3.1 各类神经系统、精神病类新的 ADE 信号分析

在神经系统方面,本研究筛选出蛛网膜下腔出血、大脑梗死、脑灌注不足、痫性发作等 10 个未被说明书收录的阳性信号。脑灌注不足是信号强度较高的 ADR,ROR 为 129.75。脑血管收缩会导致脑灌注不足,从而影响脑组织的氧气和营养供应,严重时可引发脑缺血甚至梗死。Nakaya 等[24]报告了 1 例患者使用雷沙吉兰后出现了可逆性脑血管收缩综合征(reversible cerebral vasoconstriction syndrome,RCVS),提出雷沙吉兰引起 RCVS 的机制可能与血清素升高有关。雷沙吉兰相关性 RCVS 多发生于用药后 3 个月左右,患者初期表现为反复发作的雷击性头痛、恶心。提示临床在使用雷沙吉兰时,一旦出现雷击性头痛特别是伴有恶心时,应及时完善磁共振成像、磁共振血管造影等检查,必要时可口服盐酸维拉帕米治疗。

精神疾病方面的 ADE 发生率及强度极高,挖掘到的大部分 ADE 与说明书一致,仅快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠行为障碍未被说明书收录。REM 睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder,RBD)是指在 REM 睡眠期间患者因肌肉失张力和脑电活动被抑制而出现的一种异态睡眠,常表现为异常的梦境演绎行为等。一项基于 651 例以 70 ~ 89 岁认知正常人群为基础的老龄化研究结果显示,44 例患者出现药物性 RBD,其中 10 例正在服用抗抑郁药,提示服用抗抑郁药患者出现 RBD 的可能性显著增加,且 RBD 是 PD 患者发生认知功能障碍的独立危险因素,多导睡眠图筛选阳性的患者将有助于确定 RBD[25]。在治疗方面,氯硝西泮和褪黑激素(15 mg,睡前服用)是 RBD 的主要治疗药物,其中氯硝西泮可改善行为症状,而褪黑激素不仅能缓解临床症状,还可部分恢复 REM 睡眠期的肌肉弛缓状态[26],此外,多巴胺能激动剂普拉克索能改善 RBD 患者的临床症状[27]。建议患有抑郁症的 PD 患者谨慎使用雷沙吉兰,当出现 RBD 不良反应时,尽早治疗,以阻止患者向认知功能障碍或者痴呆等神经病变性疾病进展。

3.2 感染及侵染新的 ADE 信号分析 本研究挖掘到 52 份感染及侵染相关的 ADE 报告,对应 ADE 阳性信号 3 个,即感染性吸入性肺炎、阑尾炎、痫疾,均未被雷沙吉兰说明书收录。在一项评估雷沙吉兰疗效的大型临床试验研究中,短期(26 周内)或长期(长达 6.5 年)治疗期间,雷沙吉兰最常见的不良事件中均有感染[28]。感染性吸入性肺炎是报告数最多的 ADE,共 46 份。研究表明,既往(肺炎前 90 d 或更长时间的处方)使用单胺氧化酶抑制剂(Monoamine Oxidase Inhibitor,MAOIS)的患者患肺炎的风险较高(OR = 1.09,95% CI = 1.06 ~ 1.11),当前(最近的处方在肺炎前 30 d 内)和近期(肺炎前 31 ~ 90 d 内的处方)使用 MAOIS 的患者患肺炎的风险较低[29]。

有文献指出,患有抑郁症的 PD 患者接受抗抑郁药治疗后,抗抑郁药不仅能抑制促炎细胞因子的释放,还能促进抗炎细胞因子的分泌[30]。在中国台湾地区进行的一项研究报告指出,接受抗胆碱能药物治疗的老年患者患肺炎的风险增加[31]。抗抑郁药的抗胆碱能作用可能与肺炎风险增加有关。与肺炎相关的合并症包括糖尿病、高血压、脑血管病、心律失常、抑郁症、焦虑症、哮喘等,提示患有基础疾病的老年 PD 患者在使用雷沙吉兰时需重点关注肺炎相关不良事件的发生,同时建议将雷沙吉兰的用药时间调整为近期使用可降低 PD 患者患肺炎的风险。

3.3 血液与淋巴系统疾病及心血管系统疾病新的 ADE 信号分析 本研究通过信号挖掘到 240 份心血管系统疾病、血液与淋巴系统相关的 ADE 报告,对应 8 个 PT 信号。其中未被雷沙吉兰说明书收录的 ADE 阳性信号有 3 个,包括血管与淋巴管类疾病 1 个(主动脉夹层)和心脏系统疾病 2 个(心绞痛、冠状动脉夹层)。目前虽尚无关于雷沙吉兰引起主动脉夹层、心绞痛、冠状动脉夹层的相关 ADE 报道,但值得注意的是,Ozcan 等[32]报道了 1 例罕见的老年女性自发性多支冠状动脉夹层(spontaneous coronary artery dissection,SCAD)病例,提出帕金森病与交感神经循环衰竭和自主神经失调有关,这可能会改变冠状动脉血流和周围的血流动力学环境。抗帕金森药物也会减少冠状动脉血流,这是细胞膜通透性降低的次要原因。该患者服用多种抗帕金森病药物,其中包括雷沙吉兰,提出患者的 SCAD 可能继发于抗帕金森病药物和/或帕金森病[33]。有研究指出冠状动脉中膜出血或中膜与外弹性膜之间出血是导致真实血管腔受压的夹层的主要发病机制[34]。发展中的动脉粥样硬化斑块或血管破裂可能导致血管内出血和随后的夹层。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制剂、氯吡格雷、阿司匹林和 β 受体阻滞剂可能有效。冠状动脉夹层是一种致命性疾病,建议尽早诊断和治疗以降低发病率和死亡率,同时建议 65 岁以上老年 PD 患者多关注心血管相关的 ADE。

3.4 呼吸系统、胸及纵隔疾病、胃肠道系统新的 ADE 信号分析 本研究挖掘出误吸、换气过度 2 个未被雷沙吉兰说明书收录的 ADE 阳性信号。Hébant 等[35]报道了 1 例 72 岁男性患者在服用雷沙吉兰(1 mg·d^{-1})3 周后,加用帕罗西汀(20 mg·d^{-1})出现换气过度等不良反应,停药数日内缓解。提示应注意雷沙吉兰与选择性 5-羟色胺再摄取抑制(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)联合应用可诱导帕金森患者出现呼吸系统相关的不良反应。在胃肠道系统方面,有相当数量的患者出现口干,吞咽困难,显微镜下结肠炎、龋齿、唾液分泌过多,舌运动障碍等 ADE,除口干与舌运动障碍外,其余 ADE 均未在雷沙吉兰的说明书中列出。建议患者可以通过调理饮食、加强生活护理来改善这些症状,必要时应遵医嘱调整用药剂量或更换其他的药物治疗。

3.5 其他系统 ADE 信号分析 本研究还揭示雷沙吉兰可能引发皮肤及皮下组织疾病、生殖系统损伤。在皮肤和皮下组织疾病中,说明书明确提及雷沙吉兰可能引起轻度皮肤反应,但本研究挖掘出中毒性皮疹、大疱性皮炎 2 个严重不良反应信号未被说明书收录,提示在临床使用该药物时需重视皮肤类严重 ADE 的风险,一旦怀疑药物引起需立即停药。在生殖系统方面,本研究检测出了前列腺肥大这一阳性信号未被雷沙吉兰说明书收录。目前,笔者尚未检索到雷沙吉兰对生殖系统影响的确切研究证据,因此还不能确定雷沙吉兰的使用是否会引起上述 ADE,需要继续关注。

4 局限性

本研究存在的局限性:① 2 个数据库均来自自发呈报,不可避免会存在漏报、错报或缺失信息等情况,例如:无法获取患者的既往病史、疾病严重程度等相关信息,且给药剂量、给药途径及用药疗程等信息缺失严重[36],因而导致数据质量和完整性相对欠缺;② 上报国家主要来自欧美,亚洲人群数据相对较少,与我国患者实际应用的情况可能存在一定的差异;③ 分析时未考虑可能影响不良事件发生率的混杂因素,如患者的合并症及同时使用其他药物等。因此,在使用 2 个数据库时应谨慎,并利用临床专业知识评估潜在的 ADE 信号。此外,本研究采用的 ROR 法和 PRR 法产生的风险信号不代表药物与 ADR 存在必然的因果关系,只能表明药物与 ADR 信号有统计学关联[37],其深层次的因果关联性需要进行更广泛的随机对照研究加以验证。

5 结语

本研究基于美国 FAERS 数据库和日本 JADER 数据库对雷沙吉兰的 ADE 信号进行挖掘,检测到的 ADE 信号包含了药品说明书已收录的主要不良反应,证实了本研究方法的可信度。临床使用雷沙吉兰时,应特别注意跌倒、震颤、头晕、幻觉、幻视等报

告数较多的 ADE,还应关注性变态、突发睡眠、脑灌注不足、直立性低血压、血压波动等信号较强的 ADE。本研究还筛选出 47 个未被说明书收录的 ADE,虽然部分新发现的可疑不良反应与雷沙吉兰之间的因果关系仍有待进一步研究确证,但临床医师仍应对这些不良反应给予足够重视。今后尚需更为广泛的临床观察数据来验证该类 ADE 与药物之间的因果关系。

[参 考 文 献]

[1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ SW, *et al*. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385 - 397.

[2] COLLABORATORS G2PD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 939 - 953.

[3] STOCCHI F, FOSSATI C, TORTI M. Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(14): 2231 - 2241.

[4] DUGGIRALA HJ, TONNING JM, SMITH E, *et al*. Use of data mining at the food and drug administration[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(2): 428 - 434.

[5] NOMURA K, TAKAHASHI K, HINOMURA Y, *et al*. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3031 - 3041.

[6] 何佳蔚, 包尔皓, 陈晓娅, 等. 盐酸舍曲林和草酸艾司西酞普兰用于抑郁症治疗的安全性比较: 基于 FAERS 数据库不良事件分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(3): 174 - 178.

[7] GROßE-MICHAELIS I, PROESTEL S, RAO RM, *et al*. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1 - 6.

[8] 赵艳艳, 冯建博, 彭净, 等. 尼达尼布上市后不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(16): 1655 - 1658.

[9] 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2): 90 - 94.

[10] ZHENG ZL, ZHU ZY, ZHOU C, *et al*. Burden of parkinson disease in China, 1990 - 2019: findings from the 2019 global burden of disease study[J]. *Neuroepidemiology*, 2023, 57(1): 51 - 64.

[11] GOETZ CG, SCHWID SR, EBERLY SW, *et al*. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1427 - 1429.

[12] HATTORI N, KAJITA M, FUJIMOTO S, *et al*. Safety and effectiveness of rasagiline in patients with Parkinson's disease in Japan: a post-marketing surveillance study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(1): 79 - 88.

[13] HÉBANT B, GUILLAUME M, DESBORDES M, *et al*. Combination of paroxetine and rasagiline induces serotonin syndrome in a parkinsonian patient[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(12): 788 - 789.

[14] WANG RZ, VASHISTHA V, KAUR S, *et al*. Serotonin syndrome: preventing, recognizing, and treating it[J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(11): 810 - 817.

[15] DUVAL F, FLABEAU O, RAZAFIMAHEFA J, *et al*. Encephalophaty associated with rasagiline and sertraline in Parkinson's disease: possible serotonin syndrome[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10): 1464.

[16] SUPHANKLANG J, SANTIMALEEWORAGUN W, SUPASYNDH O. Combination of escitalopram and rasagiline induced serotonin syndrome: a case report and review literature[J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(12): 1254 - 1257.

[17] ABOUKARR A, GIUDICE M. Interaction between monoamine oxidase B inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2018, 71(3): 196 - 207.

[18] VILELA-MARTIN JF, VAZ-DE-MELO RO, KUNIYOSHI CH, *et al*. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(3): 367 - 371.

[19] ITO D, AMANO T, SATO H, *et al*. Paroxysmal hypertensive crises induced by selegiline in a patient with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2001, 248(6): 533 - 534.

[20] HOFFMAN B. Catecholamines and sympathomimetic drugs[J]. *Pharmacol Basis Thera*, 1990, 3: 166 - 186.

[21] CHEN JJ, WILKINSON JR. The monoamine oxidase type B inhibitor rasagiline in the treatment of Parkinson disease: is tyramine a challenge?[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(5): 620 - 628.

[22] GOREN T, ADAR L, SASSON N, *et al*. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor rasagiline[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(12): 1420 - 1428.

[23] 刘廷辉. 新型抗帕金森病药——雷沙吉兰[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(11): 877 - 878.

[24] NAKAYA A, KANEKO K, MATSUMOTO A, *et al*. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome developed during treatment of Parkinson's disease with rasagiline mesylate: a case report[J]. *Cephalalgia Rep*, 2024, 7: 25158163241259108.

[25] BOOT BP, BOEVE BF, ROBERTS RO, *et al*. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(1): 49 - 56.

[26] POSTUMA RB. Sleep disorders and RBD: what would James parkinson think?[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(5): 705 - 707.

[27] 万好, 孙锡娟. 快速动眼睡眠行为障碍的临床特征分析[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(16): 106 - 108.

[28] OLDFIELD V, KEATING GM, PERRY CM. Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2007, 67(12): 1725 - 1747.

[29] KUO WY, HUANG KH, KUAN YH, *et al*. Antidepressants usage and risk of pneumonia among elderly patients with the Parkinson's disease: a population-based case-control study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 740182.

[30] KENIS G, MAES M. Effects of antidepressants on the production of cytokines[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(4): 401 - 412.

[31] LEE CY, CHENG YD, CHENG WY, *et al*. The prevalence of anticholinergic drugs and correlation with pneumonia in elderly patients: a population-based study in Taiwan[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): 6260.

[32] OZCAN C, CAMBI B, REMETZ M. An unusual case of spontaneous multi vessel coronary artery dissection in an elderly patient: a case report[J]. *Cases J*, 2009, 2: 6645.

[33] LANGSLET A. Cardiac effects of antiparkinson drugs, local anesthetics, and tranquilizers[J]. *Eur J Pharmacol*, 1970, 9(3): 269 - 275.

[34] KAMINENI R, SADHU A, ALPERT JS. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature[J]. *Cardiol Rev*, 2002, 10(5): 279 - 284.

[35] HÉBANT B, GUILLAUME M, DESBORDES M, *et al*. Combination of paroxetine and rasagiline induces serotonin syndrome in a parkinsonian patient[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(12): 788 - 789.

[36] 马攀, 龚莉, 张妮, 等. 基于 FDA 不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦安全信号的检测与分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 406 - 413.

[37] FADINI GP, BONORA BM, AVOGARO A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1385 - 1389.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 09 - 20