·药物安全与合理应用·

基于自发呈报系统的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂不良反应信号挖掘

吕亚兰[1,2,3],李鑫鸿[1,2,3]

(1 重庆医科大学人工智能医学学院,重庆 400016; 2 重庆医科大学国家药品不良反应监测中心药物警戒研究院,重庆 400016; 3 临床大数据与药物评价应用技术重庆市工程研究中心,重庆 400016)

[摘要] **目的**:基于FAERS数据库报告挖掘选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)药物不良反应信号,为该类药物的安全性评价提供参考。**方法**:采用比例报告比值法(proportional reporting ratio,PRR)、报告比值比(reporting odds ratio, ROR)和贝叶斯置信传递神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)挖掘不良反应信号。**结果**:SSRIs的不良反应报告主要累及的器官系统为精神异常、神经系统异常、全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤、中毒及操作并发症和胃肠系统异常。共发现70个阳性信号,氟伏沙明存在溢乳[信息成分(information component,IC) 95% CI下限0.79,PRR 95% CI下限3.88,ROR 95% CI下限3.88]、高催乳素血症(信息成分95% CI下限0.78,PRR 95% CI下限3.57,ROR 95% CI下限3.57)潜在不良反应信号;其余4种药物均发现妊娠过程中胎儿暴露的潜在不良反应信号;西酞普兰存在小样儿(信息成分95% CI下限3.38,PRR 95% CI下限2.47,ROR 95% CI下限2.48)潜在不良反应信号。**结论**:本研究发现SSRIs类药物的潜在药物不良反应,提示妊娠期SSRIs用药需谨慎,氟伏沙明用药期间需监测患者溢乳或高催乳素血症,为临床安全用药提供参考。

[关键词] 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;不良反应;FAERS

[中图分类号] R969.3 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)13-1440-07

Pharmacovigilance study on signal detection of adverse drug reactions associated with selective serotonin reuptake inhibitors using spontaneous reporting system data

LÜ Ya-lan[1,2,3], LI Xin-hong[1,2,3]

(1 *School of Medical Informatics, Chongqing Medical University, Chongqing* 400016, *China*; 2 *Pharmacovigilance Science Academy, CQMU, National Center for ADR Monitoring, Chongqing* 400016, *China*; 3 *Chongqing Technical Application Engineering Research Center of Clinical Big Data & Drug Evaluation, Chongqing* 400016, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To detect adverse drug reaction (ADR) signals of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide a reference for the safety evaluation of these drugs. **Methods**: The proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR), and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods were used to detect ADR signals. **Results**: The adverse reaction reports of SSRIs mainly involved the following system organ classes: psychiatric disorders, nervous system disorders, general disorders and administration siteconditions, injury, poisoning and procedural complications, and gastrointestinal disorders. A total of 70 positive signals were detected. Fluvoxamine showed potential ADR signals for galactorrhea (IC 95% CI lower limit 0.79, PRR 95% CI lower limit 3.88, ROR 95% CI lower limit 3.88) and hyperprolactinemia (IC 95% CI lower limit 0.78, PRR 95% CI lower limit 3.57, ROR 95% CI lower limit 3.57). The other four SSRIs all showed potential ADR signals of fetal exposure during

[基金项目] 中国毒理学会临床毒理专项研究课题资助项目(CST2020CT103);重庆市药品不良反应监测中心药物警戒开放课题资助项目(Y0120240004)

[作者简介] 吕亚兰,女,副教授,主要从事药物安全性评价相关研究。E-mail:lvyalan@cqmu.edu.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.014

pregnancy. Citalopram showed a potential ADR signal for small for gestational age (IC 95% CI lower limit 3.38, PRR 95% CI lower limit 2.47, ROR 95% CI lower limit 2.48). **Conclusion**: This study identified potential ADR signals of SSRIs, suggesting that caution should be exercised when using SSRIs during pregnancy and that patients receiving fluvoxamine should be monitored for galactorrhea or hyperprolactinemia, so as to provide a reference for clinical safe medication.

[**Key words**] selective serotonin reuptake inhibitors; adverse drug reaction; FAERS

抑郁症是全球重大公共卫生问题之一,以情绪低落、兴趣减退、快感缺失等抑郁症候群为主要临床特征,其全年龄段平均患病率呈逐年升高趋势。据报道,全球抑郁症发病例数已从 1990 年的 1.72 亿增加到 2017 年的 2.58 亿,增长 49.86%[1]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是一类选择性抑制突触前神经元中血清素再摄取的药物,引起突触后效应,是目前临床治疗抑郁症的一线药物,相较其他药物具有高度耐受性。该类药物的常用药包括氟西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明和帕罗西汀,常见不良反应为恶心、口干、头痛、头晕、出汗、性功能障碍和自杀行为等[2]。

虽然在药物上市前药物临床试验已对药物的安全性进行评价,但由于临床试验研究对象和时间的限制,试验场景不同于药物的真实世界应用,药物不良反应难以在此阶段完全被发现。因此,上市后药物不良反应监测成为药物安全性评价的重要环节。本研究拟以美国 FDA 药物不良反应自发呈报系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据为基础,挖掘 SSRIs 类药物不良反应信号,分析该类药物的潜在不良反应信号,为临床安全用药提供参考。

资料与方法

1 数据来源与预处理

本研究数据来源于美国 FDA 的 FAERS 数据库 2015 年第一季度至 2024 年第三季度的不良反应报告,包含 DEMO 表、DRUG 表和 REAC 表。根据报告中的 CASEID、FDA_DT 和 DRUGNAME 字段进行数据剔重,对于重复报告数据保留最新日期的报告。同时删除 CASEID 为空、性别与年龄异常的数据。

本研究使用《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)对 REAC 总表进行药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)名称标准化,其中系统器官分类(system organ class, SOC)为 ADR 的系统分类,首选术语(prefered term, PT)为 ADR 的标准名称,其中 PT 匹配的方式为首先采用 PT 进行匹配,将 PT 未匹配的 PT 选择使用低位语进行匹配。

2 研究方法

本研究采用频数和构成比对人口学特征和报告国别进行描述性统计分析。

采用比例失衡法中的比例报告比值法(proportional reporting ratio,PRR)、报告比值比(reporting odds ratio,ROR)和贝叶斯置信传递神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network,BCPNN)进行不良反应信号挖掘。PRR 法的原理是通过比较特定不良反应报告中某药物的比例高于背景数据频率,且强度在一定的阈值之上,则可能为阳性信号。该方法的判断界值为 PRR 的 95% CI 下限 >1 则为阳性信号。ROR 法是通过计算药品与不良反应之间的报告比值评估药物与不良反应之间的关联性,ROR 的 95% CI 下限 >1,则提示为阳性信号。BCPNN 结合贝叶斯方法和神经网络的特点,统计量为信息成分(information component,IC)的 95% CI 下限 >0,则为阳性信号。本研究仅分析报告频数≥3 的不良反应,采用 R 4.2.1 的 PhViD 包进行信号挖掘。

结 果

1 SSRIs 药物不良反应报告分布情况

经数据处理,SSRIs 类药物相关报告共 170 962 份,其中 18 ~ 44 岁 74 110 份(43.35%),女性 113 664 份(66.48%),来自英国 56 871 份(33.27%)和美国 39 789 份(23.27%),具体见表 1。

表 1 SSRIs 类药物 ADR 报告分布情况

项目	频数	构成比/%
性别		
男	57 277	33.5
女	113 664	66.48
缺失	21	0.02
年龄		
0 ~ 17 岁	21 915	12.82
18 ~ 44 岁	74 110	43.35
45 ~ 59 岁	33 916	19.84
60 ~ 74 岁	24 142	14.12
75 岁以上	15 449	9.04
缺失	1 430	0.83

续表 1

项目	频数	构成比/%
国家		
英国	56 871	33.27
美国	39 789	23.27
德国	11 012	6.44
法国	10 531	6.16
加拿大	10 294	6.02
意大利	8 760	5.12
其他	33 705	19.72

2 SSRIs 类药物 ADR 累及器官系统情况

SSRIs 类药物不良反应报告累及前 5 位的器官系统为精神异常(36 846,21.55%)、神经系统异常(26 401,15.44%)、全身性疾病及给药部位各种反应(21 270,12.44%)、各类损伤、中毒及操作并发症(14 240,8.33%)和胃肠系统异常(13 398,7.84%)(见表 2)。从热力图可见氟伏沙明在各器官系统报告的 ADR 频数均最低,其余 4 种药物报告累及的器官系统分布构成较一致,舍曲林的报告频次最高(见图 1)。

表 2 ADR 的 SOC 分布

器官系统分类	报告数	构成比/%
精神疾病(psychiatric disorders)	36 846	21.55
神经系统异常(nervous system disorders)	26 401	15.44
全身性疾病及给药部位各种反应(general disorders and administration siteconditions)	21 270	12.44
各类损伤、中毒及操作并发症(injury, poisoning and procedural complications)	14 240	8.33
胃肠系统异常(gastrointestinal disorders)	13 398	7.84
各类检查(investigations)	6 871	4.02
心脏异常(cardiac disorders)	5 740	3.36
呼吸、胸及纵隔异常(respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	5 661	3.31
各种肌肉骨骼及结缔组织异常(musculoskeletal and connective tissue disorders)	5 282	3.09
皮肤及皮下组织类异常(skin and subcutaneous tissue disorders)	5 218	3.05
代谢及营养异常(metabolism and nutrition disorders)	4 785	2.80
眼器官异常(eye disorders)	3 591	2.10
血管与淋巴管类异常(vascular disorders)	2 726	1.60
生殖系统及乳腺异常(reproductive system and breast disorders)	2 710	1.59
各种先天性家族性遗传性异常(congenital, familial and genetic disorders)	2 211	1.29
感染及侵染类(infections and infestations)	1 984	1.16
肾脏及泌尿系统异常(renal and urinary disorders)	1 980	1.16
耳及迷路类异常(ear and labyrinth disorders)	1 473	0.86
血液及淋巴系统异常(blood and lymphatic system disorders)	1 392	0.81
妊娠期、产褥期及围产期状况(pregnancy, puerperium and perinatal conditions)	1 345	0.79
肝胆系统异常(hepatobiliary disorders)	1 335	0.78
免疫系统异常(immune system disorders)	1 304	0.76
产品问题(product issues)	962	0.56
社会环境(social circumstances)	795	0.47
内分泌系统异常(endocrine disorders)	633	0.37
各种手术及医疗操作(surgical and medical procedures)	416	0.24
良性、恶性及性质不明的肿瘤(neoplasms benign, malignant and unspecified)	393	0.23



图 1 SSRIs 药物不良反应报告累及器官系统热图

3 SSRIs 类药物不良反应信号

通过 BCPNN、PRR、ROR 这 3 种方法进行分析,结果均为阳性(见表 3)。共发现 70 个阳性不良反应信号,其中西酞普兰 4 个,氟伏沙明 10 个,帕罗西汀 23 个,氟西汀 17 个,舍曲林 16 个。氟伏沙明发现 2 个药品说明书未记载的不良反应信号,即溢乳、高催乳素血症;其余 4 种药物均发现妊娠过程中胎儿暴露未记载于药品说明书;西酞普兰存在小样儿不良反应信号未在药品说明书中提及。

表 3 SSRIs 类药物不良反应阳性信号

药物	PT	报告数	IC 95% CI 下限	PRR 95% CI 下限	ROR 95% CI 下限
西酞普兰	小样儿[a]	119	3.38	2.47	2.48
	妊娠过程中胎儿暴露[a]	370	2.46	1.73	1.74
	血清素综合征	246	1.69	1.19	1.20
	勃起功能障碍	144	1.67	1.19	1.19
氟伏沙明	溢乳[a]	4	0.79	3.88	3.88
	高催乳素血症[a]	4	0.78	3.57	3.57
	实施自杀行为	21	3.20	3.28	3.29
	神经抑制剂恶性综合征	5	1.05	2.63	2.63
	嗜睡	19	2.01	1.77	1.78
	自杀想法	8	1.34	1.74	1.74
	血清素综合征	4	0.50	1.73	1.73
	易激惹	5	0.72	1.54	1.54
	构音不良	5	0.70	1.51	1.51
	激越	5	0.48	1.08	1.08
帕罗西汀	妊娠过程中胎儿暴露[a]	358	4.77	3.40	3.41
	血清素综合征	214	3.85	2.75	2.76
	药物戒断综合征	235	3.73	2.66	2.67
	戒断综合征	243	3.69	2.63	2.63
	酣睡	148	3.48	2.51	2.51
	惊恐发作	194	3.48	2.48	2.49

续表 3

药物	PT	报告数	IC 95% CI 下限	PRR 95% CI 下限	ROR 95% CI 下限
	自杀想法	380	3.40	2.39	2.40
	故意的自我伤害	137	3.28	2.36	2.37
	攻击	181	3.07	2.18	2.19
	梦魇	132	3.01	2.16	2.16
	激越	282	2.94	2.07	2.08
	注意障碍	188	2.76	1.95	1.96
	心境抑郁	151	2.40	1.70	1.71
	易激惹	126	2.33	1.66	1.67
	震颤	376	2.21	1.55	1.56
	低钠血症	225	2.07	1.46	1.46
	多汗	263	1.99	1.39	1.40
	异常感觉	303	1.96	1.38	1.38
	昏迷	123	1.92	1.36	1.37
	睡眠障碍	150	1.82	1.29	1.29
	焦虑	456	1.74	1.21	1.22
	意识模糊状态	335	1.61	1.13	1.14
	抑郁	308	1.47	1.03	1.04
氟西汀	血清素综合征	368	4.47	3.18	3.19
	故意的自我伤害	266	4.10	2.92	2.93
	妊娠过程中胎儿暴露[a]	160	3.33	2.39	2.39
	自杀想法	441	3.41	2.39	2.41
	实施自杀行为	260	3.03	2.14	2.14
	心电图 QT 间期延长	233	2.84	2.00	2.01
	易激惹	158	2.47	1.76	1.76
	躁动	141	2.43	1.73	1.73
	激越	223	2.36	1.66	1.67
	注意障碍	156	2.25	1.60	1.60
	心境抑郁	147	2.14	1.52	1.52
	心脏呼吸骤停	130	2.03	1.44	1.44
	昏迷	149	2.00	1.42	1.42
	焦虑	526	1.73	1.21	1.22
	震颤	312	1.71	1.20	1.20
	低钠血症	192	1.61	1.14	1.14
	抑郁	361	1.49	1.04	1.05
舍曲林	磨牙症	281	5.18	3.79	3.79
	故意的自我伤害	673	4.41	3.11	3.12
	血清素综合征	526	3.91	2.76	2.76
	自杀想法	931	3.40	2.38	2.39
	妊娠过程中胎儿暴露[a]	326	3.33	2.35	2.35
	实施自杀行为	645	3.28	2.30	2.31
	戒断综合征	440	3.28	2.30	2.31
	激越	491	2.43	1.70	1.71
	运动障碍	260	2.16	1.52	1.52
	震颤	913	2.18	1.52	1.53
	注意障碍	267	1.96	1.38	1.38
	低钠血症	496	1.92	1.34	1.35
	多汗	537	1.71	1.19	1.20
	焦虑	1 094	1.68	1.17	1.18
	心悸	434	1.57	1.10	1.10
	药物性超敏反应	742	1.46	1.02	1.02

a:表示药品说明书中未提及的阳性信号

讨　论

本研究通过对 FAERS 数据库 2015 年第一季度至 2023 年第三季度的 ADE 报告分析，SSRIs 类药物的不良反应女性报告比例高于男性，18～44 岁组报告数最多，报告主要来自英国和美国。其不良反应累及 27 个器官系统类别，频数前 5 位分别为精神异常，神经系统异常，全身性疾病及给药部位各种反应，各类损伤、中毒及操作并发症和胃肠系统异常；舍曲林在各器官系统的 ADR 报告数最多，氟伏沙明报告数最少。

本研究共挖掘不良反应阳性信号 70 个，其中 7 个信号未在药品说明书提及，属于潜在药品-不良反应信号。除此之外，其余信号与药品说明书一致，其中包含血清素综合征、神经抑制剂恶性综合征、实施自杀行为、心脏呼吸骤停、昏迷、心电图 QT 间期延长、药物性超敏反应等严重不良反应报告。说明本研究与药品说明书具有一致性，证明研究结果较可靠。

西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀和舍曲林存在妊娠过程中胎儿暴露信号。据报道，约 1.8%～2.8% 的妊娠期妇女暴露于 SSRIs[3]，但对于妊娠期暴露于精神类药物是否对胎儿存在远期不良效应存在争议。有研究发现，抗抑郁药物暴露组与非暴露组之间的出生缺陷发生风险不具有显著差异[4]。但亦有研究发现在调整儿童、母亲和父亲等协变量后，SSRIs 药物暴露与自闭症谱系障碍和注意力缺陷与多动症的风险增加有关[5]。妊娠期使用该类药物可能引起胎儿暴露，在大脑发育早期阶段暴露于 SSRI 可能导致 5-羟色胺受体下调，从而导致神经发育障碍[6]。除了神经发育障碍，研究显示妊娠期使用 SSRIs 可增加胎儿心脏畸形的风险[7]。现有研究对妊娠期 SSRIs 暴露所引起的胎儿暴露是否存在远期影响尚无定论，其对胎儿的影响有待进一步研究。

氟伏沙明存在溢乳和高催乳素血症的潜在不良反应信号。目前对于氟伏沙明引起溢乳或高催乳素血症的报道较为鲜见，1 例 34 岁女性患者在使用氟伏沙明 12～14 d 后出现溢乳[8]。另 1 例报告在服用氟伏沙明 1 个月后出现溢乳，且血清催乳素水平增高，停药后症状消失，Naranjo's 不良反应量表评价为可能存在因果关系[9]。虽氟伏沙明的溢乳报告较少，但其他 SSRIs 药物报告溢乳或高催乳素反应相对较多，如艾司西酞普兰[10]、帕罗西汀[11]和氟西汀[12]。其机制可能由下丘脑突触后 5-羟色胺受体通过血清素能激活催乳素（prolaction，PRL）释放因子所介导，如促甲状腺激素释放激素和 γ-氨基丁酸，或由血清素能抑制 PRL 抑制剂因子介导，如多巴胺，或间接通过血管活性肠肽和催产素释放导致。目前关于氟伏沙明与溢乳或高催乳素血症的因果关系尚不明确，但在用药期间医生应监测患者血清催乳素水平。

西酞普兰引起小样儿的潜在不良反应信号。小样儿是指出生体重和/或身长低于同胎龄正常范围的新生儿[13]。一项 Meta 分析显示，在回顾性队列研究中提示妊娠期 SSRIs 暴露会增加小样儿的风险，但在前瞻性队列研究中发现两者之间不存在显著相关性[14]。研究发现，妊娠期使用 SSRIs 增加了母体和胎儿血清素水平，母体循环血清素和血清素信号增强可促进子宫和胎盘血管床的血管收缩，减少子宫的血液灌注，进而影响胎盘和胎儿的血液共性，可能与胎儿发育受限相关[15]。因此，该潜在不良反应信号的因果关系从机制上可解释，但其实际影响情况有待进一步大样本前瞻性研究验证。

综上所述，本研究基于美国自发呈报系统数据分析了 5 种 SSRIs 药物可能导致的不良反应，发现 5 种药物的潜在不良反应信号：西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀和舍曲林，与妊娠期胎儿暴露信号提示妊娠期 SSRIs 用药需谨慎。氟伏沙明与溢乳或高催乳素血症信号的发现，在鲜见的病例报告基础上进一步提高了对该药物潜在溢乳或高催乳素血症风险的认识，为临床安全用药提供参考。

[参 考 文 献]

[1] LIU QQ, HE HR, YANG J, *et al*. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140.

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 抑郁症基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1249-1260.

[3] SIE SD, WENNINK JB, VAN DRIEL JJ, *et al*. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(6): F472-F476.

[4] LEUTRITZ AL, VAN BRAAM L, PREIS K, *et al*. Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(2): 737-750.

[5] LEE MJ, CHEN YL, WU S, *et al*. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder in offspring[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 33(12): 4273-4283.

[6] CARVAJAL-OLIVEROS A, CAMPUSANO JM. Studying the contribution of serotonin to neurodevelopmental disorders. can this fly? [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 14: 601449.
[7] 张媛媛, 李素仙, 李志宏. 孕期选择性5-羟色胺再摄取抑制剂暴露安全性的研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2021,23(3):140 - 144.
[8] CHAKLADAR A, SINGH J, TAK NK, *et al*. Fluvoxamine-associated galactorrhea: a case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(1): 101 - 102.
[9] BHATTACHARJEE S, BISWAS R, MANDAL N. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced galactorrhea with hyperprolactinemia[J]. *Indian J Psychiatry*, 2021, 63(6): 613 - 616.
[10] 董玲玲, 张莉, 褚庆文, 等. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂对抑郁症患者血清催乳素水平的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(2): 248 - 252.
[11] BHATTACHARJEE S, BISWAS R, MANDAL N. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced galactorrhea with hyperprolactinemia[J]. *Indian J Psychiatry*, 2021, 63(6): 613 - 616.
[12] CHATTERJEE SS, MITRA S, MALLIK N. Emerging hyperprolactinemic galactorrhea in obsessive compulsive disorder with a stable dose of fluoxetine[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2015, 13(3): 316 - 318.
[13] HOKKEN-KOELEGA ACS, VAN DER STEEN M, BOGUSZEWSKI MCS, *et al*. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(3): 539 - 565.
[14] ZHAO XF, LIU Q, CAO SX, *et al*. A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age[J]. *J Affect Disord*, 2018, 241: 563 - 570.
[15] DOMINGUES RR, WILTBANK MC, HERNANDEZ LL. Maternal serotonin: implications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors during gestation[J]. *Biol Reprod*, 2023, 109(1): 17 - 28.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 08 - 17