

• 医院药学 •

基于 EudraVigilance 数据库的阿替卡因肾上腺素注射液不良反应信号挖掘

李娜¹, 何晓光¹, 王安琪², 侯梦军¹, 汪涌^{2*}

1. 合肥市口腔医院/安徽医科大学合肥临床口腔学院 药学部, 安徽 合肥 230001

2. 合肥市口腔医院/安徽医科大学合肥临床口腔学院 牙周黏膜科, 安徽 合肥 230001

摘要:目的 利用 EudraVigilance 数据库挖掘并分析阿替卡因肾上腺素注射液的药物不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。方法 通过 EudraVigilance 数据库下载 2002 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日以阿替卡因肾上腺素注射液为怀疑药物上报的不良事件数据, 依据《国际医学用语词典》(MedDRA) 的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对数据进行描述与分类, 采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健产品管理局综合标准 (MHRA) 法、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法及多项式伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法开展数据挖掘。结果 共获得阿替卡因肾上腺素注射液相关不良事件 11 043 例次, 阳性信号 190 个, 映射至 27 个 SOC; 在分析查询 (SMQ) 层级下筛选出超敏性不良事件 1 049 例次, 包含 22 个 PT 信号, 其中面部肿胀、循环性虚脱为强信号。此外, 挖掘出苍白、寒战、高血压、多汗、吞咽困难、嗜睡等新的可疑不良反应。结论 临床使用阿替卡因肾上腺素注射液中需重点关注新的可疑不良反应, 高度警惕超敏反应, 尤其对于 4 岁以下患儿, 需重点关注用药安全性, 以保障患者用药安全。

关键词: 阿替卡因肾上腺素注射液; EudraVigilance 数据库; 药物不良事件; 面部肿胀; 循环性虚脱

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2108-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.037

Signal mining of adverse drug events for Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection based on EudraVigilance

LI Na¹, HE Xiaoguang¹, WANG Anqi², HOU Mengjun¹, WANG Yong²

1. Department of Pharmacy, Hefei Stomatological Hospital/Hefei Stomatology Clinical College of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

2. Department of Periodontal Mucosa, Hefei Stomatological Hospital/Hefei Stomatology Clinical College of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Abstract: Objective To mine and analyze the adverse drug events signals of Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection by using the EudraVigilance database, providing reference for clinical medication safety. **Methods** Adverse drug events data reported with Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection as the suspected drug from January 1, 2002, to December 31, 2025, were downloaded from the EudraVigilance database. The data were described and classified according to the SOC and PT of the MedDRA. Data mining was conducted using disproportionality analysis techniques including the ROR method, MHRA method, BCPNN method, and MGPS method. **Results** A total of 11 043 Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection-related adverse drug events cases were obtained, with 190 positive signals mapped to 27 SOCs, 1 049 hypersensitivity adverse drug events were screened at the analysis query (SMQ) level, including 22 PT signals, among which facial swelling and circulatory collapse were strong signals. In addition, new suspected adverse reactions such as pallor, chills, hypertension, sweating, dysphagia, and sleepiness were identified. **Conclusion** Attention should be paid to new suspected adverse reactions in the clinical use of Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection, with heightened vigilance for symptoms related to hypersensitivity reactions, especially for patients

收稿日期: 2026-02-09

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023A20391)

作者简介: 李娜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: linashunli@163.com

*通信作者: 汪涌, 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为牙周病学。E-mail: yllwywzy@126.com

under 4 years old, to ensure medication safety for patients.

Key words: Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection; EudraVigilance database; adverse drug events; facial swelling; circulatory collapse

阿替卡因肾上腺素注射液是口腔用酰胺类局部麻醉剂，通过阻断神经传导实现麻醉作用^[1]。阿替卡因独特的化学结构使其具备传统同类药物无法比拟的优势：分子中的噻吩环增强了阿替卡因的脂溶性，使其更易在组织中扩散；酯侧链则促使药物在注射后迅速分解，约 90% 的阿替卡因在血液中转化为阿替卡因酸，并经肾脏排出体外^[2]。阿替卡因肾上腺素注射液为复方制剂，每支 1.7 mL，含盐酸阿替卡因 68 mg 与酒石酸肾上腺素 17 μg（以肾上腺素计），后者可延缓药物吸收，延长麻醉时间。阿替卡因肾上腺素注射液麻醉效果优异、作用持久、不良反应低，已在临床广泛应用。目前国内对阿替卡因肾上腺素注射液的安全性研究多为小样本案例报道，缺乏对药品不良事件的全面分析^[3-5]。EudraVigilance 数据库是由欧洲药品管理局（EMA）于 2012 年向公众开放的药品可疑不良反应报告收集、管理与分析系统^[6]。该数据库报告数量充足，每周更新且经过 EMA 质量审核，数据质量较高^[7]。本研究拟利用 EudraVigilance 数据库，对阿替卡因肾上腺素注射液相关不良事件进行系统分析与深入挖掘，为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与标准化

从 EudraVigilance 数据库官网下载 2002 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日的不良事件原始数据，采用世界卫生组织药物词典对 EudraVigilance 数据库中的药物名称及活性成分进行标准化处理；筛选与阿替卡因肾上腺素注射液相关的不良事件数据，涵盖年龄、性别、报告者、报告地区、不良事件、用药记录等维度，并导入 SAS 9.4 软件开展数据处理。同时，应用《国际医学用语词典》（MedDRA）28.1 版对 EudraVigilance 数据库中的不良事件名称进行编码，获取首选术语（PT）及系统器官分类（SOC），对不良事件进行后续分析。

1.2 数据处理与挖掘

本研究采用在药品不良反应监测工作中广泛应用的比例失衡法，对不良事件进行信号检测。运用报告比值比（ROR）法、英国药品和保健产品管理局综合标准（MHRA）法、贝叶斯可信区间递进

神经网络（BCPNN）法及多项式伽马泊松分布缩减（MGPS）法开展信号检测，同时满足以下条件视为产生 1 个不良事件信号，阈值设定为报告数（ a ） ≥ 3 ，ROR 的 95% 置信区间（CI）下限（ $ROR_{0.025}$ ） > 1 ， $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ ，信息成分（IC）的 95% CI 下限（ $IC_{0.025}$ ） > 0 ，经验贝叶斯几何平均数（EBGM）的 95% CI 下限（ $EBGM_{0.05}$ ） > 2 ^[8-9]。同时以 BCPNN 法的信息成分为信号强度判断指标：信号值越高，提示药物与目标不良事件的统计学关联性越强^[10]；其中 $0 < IC_{0.025} \leq 1.5$ 为弱信号， $1.5 < IC_{0.025} \leq 3$ 为中信号， $IC_{0.025} > 3$ 为强信号。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本信息

2002 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日，纳入分析的目标药物人群患者为 3 894 例（发生不良事件 11 043 例次），相关不良事件报告信息见表 1。

表 1 阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告的基本情况
Table 1 Basic patient profiles of Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection adverse drug events reports

项目		报告数/例	占比/%
性别	女	2 352	60.40
	男	1 361	34.95
	缺失	181	4.65
年龄	0~1 月龄	3	0.08
	2 月龄~2 岁	3	0.08
	3~11 岁	211	5.42
	12~17 岁	135	3.47
	18~64 岁	2 443	62.74
	65~85 岁	436	11.20
	>85 岁	20	0.51
	缺失	643	16.51
报告者	医疗专业人员	3 445	88.47
	非医疗专业人员	403	10.35
	未指定	46	1.18

2.2 不良事件累及 SOC 分布

共挖掘出阿替卡因肾上腺素注射液 PT 层级的不良事件阳性信号 190 个，不良事件累计 11 043 例次，覆盖 27 个 SOC。其中信号数量较多的 SOC 包括胃肠系统疾病（43 个）、各类神经系统疾病（36 个）、全身性疾病及给药部位反应（29 个），见表 2。

2.3 基于 SMQ 的阿替卡因肾上腺素注射液超敏性 PT 信号分布
素注射液超敏性不良事件 1 049 例次，涉及 22 个 PT 信号。其中面部肿胀、循环性虚脱为强信号，见表 3。

通过 SMQ 检索工具，共获取阿替卡因肾上腺素注射液超敏性不良事件信号的 SOC 分布

表 2 阿替卡因肾上腺素注射液不良事件信号的 SOC 分布
Table 2 Distribution of Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection adverse drug events signals

SOC	PT 信号数	PT 报告数	占比/%
各类神经系统疾病	36	2 582	23.38
全身性疾病及给药部位各种反应	29	1 965	17.79
胃肠系统疾病	43	1 412	12.79
皮肤及皮下组织类疾病	7	887	8.03
呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	618	5.60
血管与淋巴管类疾病	9	595	5.39
心脏器官疾病	6	476	4.31
免疫系统疾病	4	447	4.05
眼器官疾病	14	370	3.35
各类检查	6	353	3.20
各类损伤、中毒及操作并发症	9	334	3.02
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	306	2.77
精神病类	2	284	2.57
耳及迷路类疾病	1	102	0.92
感染及侵袭类疾病	4	87	0.79
产品问题	2	65	0.59
肾脏及泌尿系统疾病	0	31	0.28
血液及淋巴系统疾病	0	30	0.27
各种手术及医疗操作	2	28	0.25
代谢及营养类疾病	1	27	0.24
社会环境	0	11	0.10
肝胆系统疾病	0	9	0.08
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	8	0.07
生殖系统及乳腺疾病	0	6	0.05
各种先天性家族性遗传性疾病	0	4	0.04
内分泌系统疾病	0	3	0.03
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	0	3	0.03

表 3 基于 SMQ 的阿替卡因肾上腺素注射液超敏性 PT 信号分布情况
Table 3 Distribution of PT signals in Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection by SMQ

PT	报告数	ROR 法		MHRA 法		BCPNN 法		MGPS 法	
		ROR (ROR ₀₂₅)	信号	PRR (χ^2)	信号	IC (IC ₀₂₅)	强度	EBGM (EBGM ₀₅)	信号
超敏反应	206	4.88 (4.25, 5.60)	Y	4.81 (623.41)	Y	2.26 (2.04)	中	4.81 (4.19)	Y
面部肿胀	149	12.85 (10.93, 15.11)	Y	12.69 (1 601.95)	Y	3.66 (3.32)	强	12.66 (10.77)	Y
血管性水肿	136	6.64 (5.61, 7.86)	Y	6.57 (642.52)	Y	2.71 (2.41)	中	6.56 (5.54)	Y
过敏性休克	115	6.72 (5.59, 8.08)	Y	6.66 (553.60)	Y	2.73 (2.40)	中	6.66 (5.54)	Y
速发严重过敏反应	66	2.80 (2.20, 3.56)	Y	2.79 (75.69)	Y	1.48 (1.09)	弱	2.79 (2.19)	Y
循环性虚脱	66	12.51 (9.82, 15.94)	Y	12.44 (693.11)	Y	3.63 (3.05)	强	12.41 (9.74)	Y
唇部肿胀	54	7.64 (5.84, 9.98)	Y	7.61 (309.48)	Y	2.92 (2.37)	中	7.59 (5.81)	Y
面部水肿	51	6.18 (4.69, 8.13)	Y	6.15 (219.97)	Y	2.62 (2.08)	中	6.15 (4.67)	Y
咽部肿胀	29	7.20 (5.00, 10.37)	Y	7.18 (154.19)	Y	2.84 (2.04)	中	7.17 (4.98)	Y
唇部水肿	28	7.72 (5.32, 11.18)	Y	7.70 (162.97)	Y	2.94 (2.11)	中	7.69 (5.30)	Y
喉水肿	20	6.81 (4.39, 10.56)	Y	6.79 (98.72)	Y	2.76 (1.78)	中	6.79 (4.38)	Y
肿舌	20	3.29 (2.12, 5.10)	Y	3.29 (31.78)	Y	1.72 (0.94)	弱	3.28 (2.12)	Y
眼肿	19	3.92 (2.50, 6.15)	Y	3.91 (41.21)	Y	1.97 (1.13)	弱	3.91 (2.49)	Y
口肿胀	16	9.18 (5.62, 14.99)	Y	9.16 (116.15)	Y	3.19 (1.93)	中	9.15 (5.60)	Y
I 型超敏反应	15	9.58 (5.77, 15.90)	Y	9.57 (114.82)	Y	3.26 (1.91)	中	9.55 (5.75)	Y
牙龈肿胀	14	18.81 (11.13, 31.81)	Y	18.79 (234.89)	Y	4.23 (2.35)	中	18.72 (11.07)	Y

表 3 (续)

PT	报告数	ROR 法		MHRA 法		BCPNN 法		MGPS 法	
		ROR (ROR ₀₂₅)	信号	PRR (χ^2)	信号	IC (IC ₀₂₅)	强度	EBGM (EBGM ₀₅)	信号
眼睑水肿	14	3.46 (2.05, 5.84)	Y	3.46 (24.43)	Y	1.79 (0.82)	弱	3.45 (2.04)	Y
口水肿	11	4.42 (2.44, 7.98)	Y	4.41 (29.01)	Y	2.14 (0.95)	弱	4.41 (2.44)	Y
舌水肿	11	4.59 (2.54, 8.29)	Y	4.59 (30.82)	Y	2.20 (0.99)	弱	4.58 (2.54)	Y
口咽肿胀	3	16.13 (5.19, 50.11)	Y	16.12 (42.40)	Y	4.01 (0.31)	弱	16.07 (5.17)	Y
口周肿胀	3	59.97 (19.20, 187.33)	Y	59.95 (171.67)	Y	5.89 (0.47)	弱	59.19 (18.95)	Y
牙龈水肿	3	24.65 (7.92, 76.67)	Y	24.64 (67.69)	Y	4.62 (0.39)	弱	24.52 (7.88)	Y

Y 代表产生阳性信号。
Y indicates the generation of a positive signal.

2.4 阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告例次排名前 50 位 PT

阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告数排名前 50 位的 PT 见表 4。除检测到头晕、恶心、呼

吸困难、头痛、晕厥等说明书已记载的常见不良反应外，还发现苍白、寒战、高血压、多汗、血压升高、吞咽困难、嗜睡等新的可疑不良反应，其中苍白为强信号。

表 4 阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告例次前 50 位 PT

Table 4 Top 50 PT of Articaine Hydrochloride and Epinephrine Tartrate Injection adverse drug events reports

PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	IC 信号强度	EBGM (EBGM ₀₅)
头晕	357	3.80 (3.42, 4.22)	3.71 (711.82)	1.89 (1.72)	中	3.71 (3.34)
恶心	256	1.76 (1.56, 2.00)	1.75 (82.54)	0.80 (0.62)	弱	1.75 (1.54)
呼吸困难	223	2.05 (1.79, 2.34)	2.02 (116.81)	1.02 (0.82)	弱	2.02 (1.77)
意识丧失	215	8.20 (7.17, 9.39)	8.06 (1 331.30)	3.01 (2.76)	中	8.05 (7.03)
过敏反应	206	4.88 (4.25, 5.60)	4.81 (623.41)	2.26 (2.04)	中	4.81 (4.19)
头痛	206	1.42 (1.23, 1.62)	1.41 (24.64)	0.49 (0.29)	弱	1.41 (1.23)
晕厥	190	7.23 (6.26, 8.34)	7.12 (1 000.52)	2.83 (2.57)	中	7.11 (6.16)
皮肤异常感觉	190	5.76 (4.99, 6.65)	5.68 (733.58)	2.50 (2.26)	中	5.67 (4.91)
感觉减退	167	5.85 (5.02, 6.82)	5.78 (661.29)	2.53 (2.26)	中	5.78 (4.96)
苍白*	157	17.34 (14.81, 20.31)	17.11 (2 374.54)	4.09 (3.72)	强	17.05 (14.56)
难受	152	1.81 (1.54, 2.13)	1.80 (54.39)	0.85 (0.60)	弱	1.80 (1.53)
面部肿胀	149	12.85 (10.93, 15.11)	12.69 (1 601.95)	3.66 (3.32)	强	12.66 (10.77)
呕吐	148	1.51 (1.28, 1.77)	1.50 (24.78)	0.58 (0.34)	弱	1.50 (1.27)
震颤	146	5.03 (4.27, 5.93)	4.98 (465.06)	2.31 (2.04)	中	4.98 (4.23)
血管性水肿	136	6.64 (5.61, 7.86)	6.57 (642.52)	2.71 (2.41)	中	6.56 (5.54)
口部异常感觉	130	30.25 (25.43, 35.98)	29.90 (3 609.65)	4.89 (4.35)	强	29.72 (24.98)
痫性发作	128	3.48 (2.92, 4.14)	3.45 (223.29)	1.79 (1.50)	中	3.45 (2.90)
口腔感觉减退	127	42.42 (35.58, 50.57)	41.94 (5 031.61)	5.38 (4.72)	强	41.58 (34.88)
心动过速	121	4.09 (3.42, 4.89)	4.06 (279.25)	2.02 (1.72)	中	4.05 (3.39)
红斑	121	2.36 (1.97, 2.83)	2.35 (93.90)	1.23 (0.95)	弱	2.35 (1.96)
疼痛	119	1.36 (1.13, 1.63)	1.36 (11.17)	0.44 (0.17)	弱	1.36 (1.13)
药物无效	119	0.89 (0.74, 1.06)	0.89 (1.68)	-0.17 (-0.43)	无	0.89 (0.74)
过敏性休克	115	6.72 (5.59, 8.08)	6.66 (553.60)	2.73 (2.40)	中	6.66 (5.54)
心悸	112	3.89 (3.23, 4.68)	3.86 (237.49)	1.95 (1.64)	中	3.86 (3.20)
注射部位坏死	105	172.24 (141.63, 209.46)	170.61 (1 7074.40)	7.36 (5.73)	强	164.56 (135.32)
疲劳	105	0.71 (0.59, 0.86)	0.71 (12.20)	-0.49 (-0.76)	无	0.71 (0.59)
瘙痒	101	1.25 (1.03, 1.52)	1.25 (5.13)	0.32 (0.03)	弱	1.25 (1.03)
虚弱	100	1.31 (1.08, 1.59)	1.31 (7.25)	0.39 (0.09)	弱	1.31 (1.07)
荨麻疹	98	1.95 (1.60, 2.38)	1.94 (45.01)	0.96 (0.65)	弱	1.94 (1.59)
多汗*	92	3.30 (2.69, 4.06)	3.29 (146.52)	1.72 (1.38)	弱	3.28 (2.67)
注射部位痛	90	2.66 (2.16, 3.27)	2.65 (92.34)	1.40 (1.07)	弱	2.64 (2.15)
寒战*	89	1.86 (1.51, 2.29)	1.85 (35.17)	0.89 (0.57)	弱	1.85 (1.50)
高血压*	88	2.04 (1.65, 2.51)	2.03 (46.01)	1.02 (0.70)	弱	2.03 (1.64)
皮疹	87	0.84 (0.68, 1.04)	0.85 (2.46)	-0.24 (-0.55)	无	0.85 (0.69)
血压降低	83	5.41 (4.36, 6.71)	5.37 (295.47)	2.42 (2.03)	中	5.37 (4.32)

表 4 (续)

PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	IC 信号强度	EBGM (EBGM ₀₅)
低血压	83	1.98 (1.59, 2.45)	1.97 (39.82)	0.98 (0.65)	弱	1.97 (1.59)
神经损伤	76	42.78 (34.11, 53.66)	42.49 (3 051.72)	5.40 (4.45)	强	42.12 (33.57)
血压升高*	75	3.16 (2.51, 3.96)	3.14 (109.63)	1.65 (1.28)	弱	3.14 (2.50)
吞咽困难*	70	4.47 (3.53, 5.65)	4.45 (187.00)	2.15 (1.74)	中	4.44 (3.51)
肿胀	67	3.31 (2.60, 4.21)	3.29 (107.20)	1.72 (1.32)	弱	3.29 (2.59)
速发严重过敏反应	66	2.80 (2.20, 3.56)	2.79 (75.69)	1.48 (1.09)	弱	2.79 (2.19)
循环性虚脱	66	12.51 (9.82, 15.94)	12.44 (693.11)	3.63 (3.05)	强	12.41 (9.74)
嗜睡*	62	1.50 (1.17, 1.93)	1.50 (10.34)	0.58 (0.21)	弱	1.50 (1.17)
心率升高	55	3.61 (2.77, 4.71)	3.60 (103.24)	1.85 (1.39)	弱	3.60 (2.76)
唇部肿胀	54	7.64 (5.84, 9.98)	7.61 (309.48)	2.92 (2.37)	中	7.59 (5.81)
面部水肿	51	6.18 (4.69, 8.13)	6.15 (219.97)	2.62 (2.08)	中	6.15 (4.67)
心血管疾病	48	10.47 (7.89, 13.91)	10.43 (408.65)	3.38 (2.71)	中	10.41 (7.84)
味觉丧失	48	12.81 (9.65, 17.02)	12.76 (519.12)	3.67 (2.95)	中	12.73 (9.58)
视觉损害	47	2.33 (1.75, 3.11)	2.33 (35.70)	1.22 (0.76)	弱	2.33 (1.75)
肌痉挛	47	1.87 (1.40, 2.49)	1.86 (18.80)	0.90 (0.45)	弱	1.86 (1.40)

*表示药品说明书未提及的不良事件。

*indicates adverse events that are not described in drug instructions.

3 讨论

3.1 不良事件报告的基本信息

经数据收集与处理,从 EudraVigilance 数据库中挖掘出阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告 11 043 例次,涉及目标人群 3 894 例。报告主要有医疗保健专业人员上报,这凸显了医疗保健专业人员在药物安全性监测中的重要地位。报告来源主要集中于欧盟经济区,可能与药物最先在法国上市有关。上报群体的年龄主要集中在 18~64 岁(62.74%)和 65~85 岁(11.20%)。从不良事件报告构成来看,女性患者占比(60.40%)明显高于男性(34.95%)。研究表明,女性在大多数药物的不良事件中风险更高^[11]。男女在激素分泌、体质量及脂肪分布等生理特征不同,使药物的药动力学和药效学产生差异,进而影响药物疗效和不良反应的发生;雌激素不仅导致女性体内脂肪含量高于男性,还影响脂肪分布及与蛋白的结合率^[12]。因此,在使用麻醉药时,女性不良事件的发生率高于男性;女性更易受影响^[13]。

3.2 4 岁以下儿童超说明书用药安全性分析

阿替卡因肾上腺素注射液说明书中记载该药适用于成人及 4 岁以上儿童,报告中记录了 3 例 0~1 月龄和 3 例 2 月龄~2 岁婴幼儿超说明书使用阿替卡因肾上腺素注射液的不良事件。Ananthu 等^[14]研究结果提示,阿替卡因肾上腺素注射液用于 4 岁

以下儿童骨膜上注射具有安全性;不过其局限性在于,研究仅评估了骨膜上注射,未涉及神经阻滞麻醉的情况。李玲等^[15]指出:相关临床研究和随机临床试验表明,阿替卡因在 4 岁以下儿童中应用具有良好有效性,可作为利多卡因的安全替代品;目前临床实践中,其剂量仍参考 4~12 岁儿童的标准,即 5 mg/kg。尽管如此,阿替卡因肾上腺素注射液用于 4 岁以内儿童的安全性仍需更多临床证据支持,药物剂量亦是重点关注的问题。若在该年龄段儿童中使用阿替卡因肾上腺素注射液,需密切监测有无药物过量;一旦出现,应严格依照说明书采取处理措施:指导患者过度呼吸,必要时采取仰卧位;若发生痉挛性癫痫发作,需及时给予氧气并注射苯二氮草类药物。

3.3 阿替卡因肾上腺素注射液重点 SOC

阿替卡因肾上腺素注射液不良事件涉及 27 个 SOC,反映阿替卡因肾上腺素注射液不良事件累及全身多个系统,医务人员在临床应用期间,应对患者体征进行全方位监测,以便及时发现问题并采取干预措施。

本研究中神经系统疾病是不良事件报告例次最多的 SOC,主要涉及头晕、头痛、震颤等症状,多为说明书中记载的不良反应,验证了 Eudra Vigilance 数据库的高度可靠性及研究方法的可行性。所有局部麻醉剂均具有潜在的神经毒性,阿替

卡因具有独特的噻吩环结构,在相同浓度下可能比其他麻醉剂具有更高的神经毒性^[16],但有研究提示其细胞毒性比其他麻醉剂小或相当^[17]。若使用阿替卡因肾上腺素注射液出现严重神经毒性反应,应立即停药,保持患者呼吸道畅通、监测生命体征并给予对症治疗。

全身性疾病及给药部位相关反应是报告例次排名第 2 位的 SOC,包含面部肿胀、疼痛、注射部位坏死等 PT。部分反应可能由给药方式而非药物本身引起。如注射速度过快可增加局部组织压力,压迫周围神经和组织导致疼痛;若针头触及神经、血管或骨膜等敏感结构也会引发疼痛。阿替卡因肾上腺素注射液含有肾上腺素,其是强效的 α 受体激动剂,使注射部位的小动脉和小静脉产生强烈收缩导致组织缺血缺氧,黏膜组织细胞因长时间缺血缺氧而受损、死亡,形成局灶性坏死^[11]。这提示临床应注意注射部位和控制注射速度,并严格掌握给药剂量,或选择不含肾上腺素的麻醉剂。

胃肠道疾病是报告例次排名第 3 位的 SOC,其阳性信号数量居首位,涉及恶心、呕吐、吞咽困难等 PT,但说明书中未对胃肠道疾病的不良反应进行详细记载。发生胃肠道不良反应的可能原因包括:肾上腺素可兴奋交感神经致胃肠蠕动加快或痉挛,从而引发恶心、呕吐等症状;药物过量或吸收过快;患者有胃肠道基础疾病或空腹状态也会增加胃肠道对药物的敏感性。临床医生需加强对胃肠道系统疾病相关不良事件的监测,并积极采取措施。

3.4 基于 SMQ 的阿替卡因肾上腺素注射液超敏性不良事件

SMQ 是一种经验性、标准化的检索工具,能够快速从经 MedDRA 编码的数据中筛选病例,已成为安全性数据分析与风险评估的重要工具^[18]。相较于按 SOC 分析药物与系统疾病的关联信号,通过 SMQ 检索不良事件报告更为准确、全面,可信度也更高^[19]。本研究借助 SMQ 对阿替卡因肾上腺素注射液相关不良事件展开深入分析,其中超敏性 SMQ 发生例数居所有 SMQ 类型之首,涵盖 22 个 PT 信号,发生例次较多的 PT 包括超敏反应、面部肿胀、血管性水肿、过敏性休克、循环性虚脱等,其中面部肿胀和循环性虚脱为强信号。阿替卡因肾上腺素注射液含有焦亚硫酸钠,可能诱发或加重过敏反应。临床已有阿替卡因肾上腺素注射液引发过敏性休克的案例报道,而过敏性休克是一种严重的全身

性过敏反应,严重时可危及生命^[20]。临床使用阿替卡因肾上腺素注射液时应提高警惕,对高风险患者可先行过敏试验。

3.5 新发现的可疑不良事件

本研究分析阿替卡因肾上腺素注射液不良事件报告发现若干新的风险信号,包括苍白、多汗、寒战、高血压、吞咽困难、血压升高、嗜睡等 PT。阿替卡因肾上腺素注射液引起血压升高的主要原因在于其所含的肾上腺素成分,肾上腺素可激活交感神经,引起心率加快和血管收缩,从而导致血压升高^[21]。有研究显示 4%阿替卡因与 1:100 000 肾上腺素在上颌浸润麻醉后,患者收缩压和舒张压均显著增加 ($P<0.001$)^[21]。需要特别注意的是,若含有肾上腺素的药液误入血管,会引发血压的急剧升高^[22]。因此,在临床操作中回抽无血以避免血管内注射至关重要。有研究记录了 4%阿替卡因与 2%利多卡因(均与 1:100 000 的肾上腺素联合使用)在牙科局部麻醉中的不良反应,结果显示,两种麻醉剂不良反应主要表现为苍白和出汗^[23]。本研究的不良事件报告中,苍白属于强信号,但具体出现位置记录不明确,若患者出现脸色苍白症状,需警惕过敏、心血管疾病或药物过量风险。

4 结论

本研究基于数据库对阿替卡因肾上腺素注射液的不良事件进行深入挖掘与分析,阿替卡因肾上腺素注射液真实世界研究尚未见其他文献报道。EudraVigilance 数据库涵盖大样本真实世界不良事件报告信息,在阿替卡因肾上腺素注射液的安全性评估中具有更高参考价值。本研究联合采用 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法与 MGPS 法 4 种算法,减少单一方法产生的偏差,有助于提升结果的准确性。信号挖掘与分析结果显示,需密切关注 4 岁以下儿童使用阿替卡因肾上腺素注射液的安全性问题,加强对患者超敏反应的监护。此外,本研究还发现说明书未记载的不良事件,可弥补说明书在不良反应信息方面的不足。通过对 EudraVigilance 数据库中阿替卡因肾上腺素注射液不良事件信号的挖掘与分析,有助于医务人员全面了解其潜在风险,为进一步开展阿替卡因肾上腺素注射液真实世界的药物警戒研究提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马林茂. 阿替卡因肾上腺素在小儿牙髓病治疗中的应

- 用效果及满意度分析 [J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(9): 120-122.
- [2] Alsager A S, Algubeal H M, Alanazi A F, *et al.* Can single buccal infiltration with 4% articaine induce sufficient analgesia for the extraction of maxillary teeth? A systematic literature review [J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e42975.
- [3] 林玉红, 李晓宁, 孙毅, 等. 局部浸润注射阿替卡因导致硬腭黏膜局部组织坏死 1 例 [J]. 口腔医学研究, 2021, 37(5): 479-480.
- [4] 李本举, 刘雪琴, 余浩洋, 等. 阿替卡因肾上腺素注射液延迟性过敏 1 例 [J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(9): 514, 566.
- [5] 夏霖, 杨弘雯, 王芳. 阿替卡因口腔科用药致药品不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(2): 160-163.
- [6] Postigo R, Brosch S, Slattery J, *et al.* EudraVigilance medicines safety database: Publicly accessible data for research and public health protection [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(7): 665-675.
- [7] 狄潘潘, 胡云飞, 孟祥松, 等. 基于 EudraVigilance 数据库对阿替利珠单抗不良事件的挖掘和分析 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(2): 217-221.
- [8] 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864-870.
- [9] 翟婷, 成娟. 基于 FAERS 数据库对塔奎妥单抗不良事件信号的挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(11): 2912-2919.
- [10] 骆云霞, 李魏麟, 陈新玉, 等. 基于 FAERS 数据库的多西环素不良事件信号挖掘与分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(8): 851-859.
- [11] Lacroix C, Maurier A, Largeau B, *et al.* Sex differences in adverse drug reactions: Are women more impacted? [J]. *Therapie*, 2023, 78(2): 175-188.
- [12] 宋心怡, 郑利光, 赵树红, 等. 阿替卡因肾上腺素注射液所致 101 例新的药品不良反应分析 [J]. 中华口腔医学杂志, 2026, 61(1): 86-91.
- [13] Bayram F, Akici A, Apari A M, *et al.* Analysis of adverse events associated with dental local anaesthetics using food and drug administration adverse event reporting system data [J]. *Int Dent J*, 2025, 75(3): 1705-1712.
- [14] Ananthu H, Rao A P, Kamath A, *et al.* Adverse events of 4% articaine in children below 4 years of age: An observational study [J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2025, 18(11): 1322-1326.
- [15] 李玲, 郑林岩, 沈雪, 等. 阿替卡因用于 4 岁以内儿童的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4668-4673.
- [16] Hopman A J G, Baart J A, Brand H S. Articaine and neurotoxicity-a review [J]. *Br Dent J*, 2017, 223(7): 501-506.
- [17] Malet A, Faure M O, Deletage N, *et al.* The comparative cytotoxic effects of different local anesthetics on a human neuroblastoma cell line [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(3): 589-596.
- [18] 曾露, 王璐, 魏安华, 等. 基于 FAERS 数据库的米诺环素不良事件信号挖掘研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(6): 632-641.
- [19] 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1362-1370.
- [20] 潘丽丽. 基于文献的阿替卡因肾上腺素注射液所致过敏反应的流行病学分析 [J]. 抗感染药学, 2024, 21(2): 139-143.
- [21] Pökel C, Schulze A, Busse M. Cardiovascular and vectorcardiographic effects of articaine anesthesia with epinephrine [J]. *Int J Dent*, 2024, 2024: 8610423.
- [22] Moaddabi A, Soltani P, Zamanzadeh M. *et al.* Comparison of the effects of articaine and lidocaine anesthetics on blood pressure after maxillary infiltration technique: A triple-blind randomized clinical trial [J]. *Int J Dent*, 2021, 2021: 8894160.
- [23] Yamashita I C, Yamashita F C, Yamashita A L, *et al.* Observational study of adverse reactions related to articaine and lidocaine [J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2020, 24(3): 327-332.

[责任编辑 高源]