

基于 FAERS 数据库的他喷他多不良事件信号挖掘与分析

孟安娜, 李 杨, 张 雯*

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院) 药学部, 江苏 南京 210006

摘要: 目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘他喷他多不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。方法 从 FAERS 数据库检索 2008 年第 4 季度—2025 年第 3 季度主要与他喷他多相关的不良事件报告。保留单独使用他喷他多的报告, 使用报告比值比 (ROR) 法和综合标准法 (MHRA) 进行信号检测, 进一步采用韦伯分析检验评估他喷他多不良事件的发生时间规律。结果 共提取到他喷他多为主要怀疑药品的不良事件报告 15 444 例, 其中他喷他多单药报告 4 373 例, 涉及患者 2 377 人。男女比例为 1:1.53, 患者中位年龄为 55 岁, 严重不良事件报告占比 41.9%, 美国是报告例数最多的国家。挖掘到 83 个阳性信号, 涉及 16 个系统器官类别 (SOC), 其中 23 个信号未在说明书收录, 其中报告频次靠前的包括谵妄、血清素综合征、尿潴留、吞咽困难等。不良事件主要发生在用药后的首月, 中位发生时间为 20 d, IQR 为 1~790 d。结论 临床使用他喷他多存在潜在不良事件和风险, 应注意用药后的首月后出现的谵妄、血清素综合征、尿潴留、吞咽困难等不良事件。

关键词: 他喷他多; FAERS 数据库; 不良事件; 信号挖掘; 谵妄; 血清素综合征; 尿潴留; 吞咽困难

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)02-0482-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.035

Signal mining and analysis of tapentadol adverse events based on FAERS database

MENG Anna, LI Yang, ZHANG Wen

Department of Pharmacy, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

Abstract: Objective To mine the adverse event signals of tapentadol based on the FAERS database, aiming to provide a reference for clinical safe medication. **Methods** To search the FAERS database for adverse event reports related to tapentadol in the fourth quarter of 2008 to the third quarter of 2025. To retain the reports that used tapentadol alone, and use the ROR and MHRA method for signal detection. Further, use the Weber analysis to evaluate the temporal pattern of adverse events caused by tapentadol. **Results** A total of 15 444 adverse event reports related to tapentadol were extracted, among which 4 373 were reports of tapentadol as a single drug. These reports involved 2 377 patients. The male-to-female ratio was 1:1.53. The median age of the patients was 55 years. The proportion of serious adverse events was 41.9%. The United States had the highest number of reports. 83 Positive signals were identified, involving 16 system organ categories (SOC). Among these, 23 signals were not included in the drug instructions. The signals with higher reporting frequency included delirium, serotonin syndrome, urinary retention, and dysphagia. Adverse events mainly occurred in the first month after medication administration, with a median occurrence time of 20 days, and the interquartile range was 1 — 790 days. **Conclusion** Clinical use of tapentadol may involve potential adverse events and risks. It is important to be aware of adverse events such as delirium, serotonin syndrome, urinary retention, and dysphagia that may occur within the first month after medication administration.

Key words: tapentadol, FAERS database; adverse events; signal detection; delirium; serotonin syndrome; urinary retention; dysphagia

目前, 阿片类药物在癌痛及各类中重度急慢性疼痛的治疗中仍处于核心地位。传统阿片类药物如吗啡、芬太尼等主要通过激动 μ 阿片受体产生镇痛作用^[1]。该类药物虽疗效明确, 但其成瘾与滥用风

收稿日期: 2026-01-08

作者简介: 孟安娜, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 445603172@qq.com

*通信作者: 张 雯, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药物机制研究。E-mail: Daisywun@126.com

险, 已在全球多地引发公共卫生危机, 促使临床寻求更安全、成瘾性更低的替代方案^[2]。为了更好的平衡疗效与安全性, 新型镇痛药物相继问世。他喷他多作为一种双重作用机制镇痛药, 兼具 μ 阿片受体激动作用与去甲肾上腺素再摄取抑制作用, 两种作用机制协同增效, 在保留强效镇痛的同时, 也减少了如便秘、嗜睡等传统阿片类药物常见的不良反应^[3]。相较于传统阿片类药物, 他喷他多对 μ 受体的激活程度减弱, 主要经葡萄糖醛酸化代谢, 无需代谢激活、无活性代谢产物, 药物相互作用也较少^[4]。2008 年 11 月他喷他多在美国批准上市, 2025 年 2 月他喷他多在我国上市用于治疗成人患者需要使用阿片类药物且替代治疗不能充分缓解的急性疼痛。鉴于上市前研究的局限及国内使用时间较短, 加强上市后安全性监测尤为重要。随着该药应用日益广泛, 其安全性备受关注。本研究通过分析美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据, 挖掘他喷他多的潜在不良信号, 以期为临床合理用药和药学监护提供参考, 并为药物安全性评价提供新思路。

1 材料与方法

1.1 数据来源与处理

从 FAERS 数据库下载 2008 年第 4 季度—2025 年第 3 季度的不良事件报告。按照 FDA 推荐的方法, 依据 DEMO 表中的 CaseID、FDA_DT 及 PrimaryID 字段进行去重。对于 CaseID 相同的报告, 保留 FDA_DT 值最大的报告。对于 CaseID 和 FDA_DT 均相同的报告, 保留 PrimaryID 值最大的报告。本研究根据国际医学用语词典 (MedDRA) 的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 进行统计分析。计数资料采用例数和构成比进行描述。统计分析采用 Rstudio 4.3.3 软件和 Microsoft Excel 2021 版软件, 缺失值使用变量的均值填补。

1.2 信号挖掘

数据去重后, 以通用名“tapentadol”、商品名“Nucynta”“Palexia”“Tapenta”“Yantil”为关键词, 挖掘出以单用他喷他多为首要怀疑药物的不良事件报告。联合使用报告比值比 (ROR) 法和综合标准法 (MHRA) 进行信号检测, 信号具体计算方法和阈值见表 1, 其中 a 代表他喷他多目标不良事件报告例数; b 代表他喷他多其他不良事件报告例数; c 代表其他药品目标不良事件报告例数; d 代表其他药品其他不良事件报告例数。ROR 值的

表 1 比例失衡测量法计算公式

Table 1 Calculation formula for proportion imbalance measurement method

方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR = ad/bc$	$a \geq 3$, 95% CI
	$95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	(下限) > 1
MHRAPRR	$MHRAPRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$	$a \geq 3$, PRR \geq
	$\chi^2 = (ad-bc)^2(a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	2 , $\chi^2 \geq 4$

小代表与不良事件信号间的统计学关联强度, ROR 的值越大, 说明他喷他多与相应不良事件信号间的统计学关联越强。

1.3 不良事件发生时间分析

计算不良事件发生时间的中位数及四分位间距 (IQR), 进一步采用韦伯分析检验评估他喷他多不良事件的发生时间规律。韦伯分布包含尺度参数 α 和形状参数 β 。当 β 值小于 1 且 95% 可信区间 (CI) < 1 时, 为早期失败型曲线, 即随着用药时间的延长不良事件的发生率下降; 当 β 值在 1 附近且 95% CI 包含 1 时, 为随机失败型曲线, 即不良事件的发生率随着服药时间不断变化; 当 β 值 $>$ 1 且 95% CI 不包含 1 时, 为磨损型曲线, 即不良事件的发生率随着服药时间的延长而增加。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本情况

共获取他喷他多相关的不良事件报告 15 444 例, 其中以他喷他多单药治疗为首选疑似药物的不良事件报告 4 373 例, 涉及患者 2 377 人。上报主体为医务人员 (45.2%), 女性占比 (38.3%) 高于男性 (25.0%), 年龄分布为 18~65 岁 (17.8%) 居多, 所有报告中, 严重不良事件报告占比 41.9%, 结局转归方面, 以住院或住院时间延长、死亡和危及生命位居前 3 位, 报告涉及国家中美国上报例数最多 (72.5%), 上报例数最多的是 2015 年 (24.8%), 见表 2。

2.2 他喷他多不良事件报告累及的器官系统分类 (SOC) 分布

他喷他多相关不良反应报告经 ROR 法和 MHRA 法计算得到 118 个信号, 2 次筛选排除社会环境等与药物治疗无关的信号 35 个, 最终得到 83 个信号, 涉及 16 个器官系统分类 SOC。SOC 报告数排序前 3 位的依次是精神病类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等。其中 SOC

表 2 他喷他多不良事件报告基本信息

Table 2 Basic information of tapentadol adverse event reports

报告信息	n/例	构成比/%
性别	男	595 25.0
	女	911 38.3
	缺失	871 36.6
年龄	<18 岁	51 2.1
	18~65 岁	422 17.8
	≥65 岁	267 11.2
	缺失	1 637 68.9
报告国家(前 5 位)	美国	1 725 72.6
	日本	145 6.1
	韩国	59 2.5
	丹麦	56 2.4
	意大利	50 2.1
严重程度	不严重	1 381 58.1
	严重	996 41.9
结局	住院治疗	253 10.6
	死亡	144 6.1
	危及生命	30 1.3
	残疾	19 0.8
	其他	1 931 81.2
	报告者	医务人员
患者		906 38.1
其他		396 16.7
报告例数(前 5 位)	2009 年	52 2.2
	2010 年	48 2.0
	2011 年	115 4.8
	2012 年	82 3.4
	2013 年	80 3.4
	2014 年	78 3.3
	2015 年	590 24.8
	2016 年	201 8.5
	2017 年	233 9.8
	2018 年	175 7.4
	2019 年	172 7.2
	2020 年	139 5.8
	2021 年	114 4.8
2022 年	63 2.7	
2023 年	43 1.8	
2024 年	101 4.2	
2025 年	91 3.8	

“精神病类”项信号最多，共涉及 28 个信号，见表 3。

2.3 他喷他多不良事件报告频次前 20 位 PT 分布

筛选后有 23 个 PT (27.7%) 在现有药品说明书中未被提及。报告频数排名前 20 位的 PT 中，药品说明书中未记载的信号包括谵妄、血清素综合征、尿潴留、吞咽困难和血压升高，见表 4。

2.4 他喷他多不良事件报告信号强度前 20 位 PT 分布

对不良事件信号强度进行分析，排序前 20 位

表 3 他喷他多相关不良事件信号及累及器官系统情况

Table 3 Signals of adverse events related to tapentadol and the affected organ systems

累及系统器官分类	信号数	占比/%	报告数
精神病类	28	33.73	446
各类神经系统疾病	17	20.48	286
全身性疾病及给药部位各种反应	8	9.64	221
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	4.82	29
胃肠系统疾病	4	4.82	44
心脏器官疾病	4	4.82	72
各类检查	3	3.61	42
社会环境	3	3.61	16
各类损伤、中毒及操作并发症	2	2.41	27
肾脏及泌尿系统疾病	2	2.41	37
血管与淋巴管类疾病	2	2.41	7
眼器官疾病	2	2.41	15
代谢及营养类疾病	1	1.20	8
耳及迷路类疾病	1	1.20	9
免疫系统疾病	1	1.20	9
皮肤及皮下组织类疾病	1	1.20	27

的不良事件中有 8 个不良事件信号未在现有说明书中提及，包括瞳孔反射受损、血清素综合征、谵妄等，见表 5。

2.5 不良事件发生时间分析

160 份报告包含完整的服药时间，用于分析不良事件的时间发生规律。结果显示，服药后第 1 个月发生不良事件的占比最高，不良事件中位发生时间为 20 d，IQR 为 1~790 d。韦伯分布表明，形状参数 β 值为 0.52 (95% CI: 0.46~0.57) 为早期失败型曲线，提示他喷他多不良事件的发生随用药时间的延长而降低。

3 讨论

既往研究表明，他喷他多的不良反应主要与其毒性临床效应或阿片受体激动作用相关，其中中枢神经系统、呼吸系统等不良反应最为常见^[9]。本研究基于 FAERS 数据库对他喷他多单药治疗的安全性特征进行了全面评估，研究结果不仅印证了既往文献及药品说明书中的常见不良反应，还识别出新的潜在不良反应，为他喷他多在临床实践中的合理使用提供了重要依据。流行病学研究表明，他喷他多在成人患者（包括老年患者）中耐受性良好，使用人群为中青年占比居多，女性不良反应发生率高于男性^[6]，本研究结果与此一致。报告中美国占比最高，或与该药最早于美国上市有关。不良事件严

表 4 他喷他多不良事件报告频数排名前 20 位的 PT

Table 4 Top 20 PTs ranked by the frequency of adverse event reports of tapentadol

排序	PT	n/例	PRR 值	95% CI 下限		新信号
				ROR 法	PRR 法	
1	疼痛	94	2.13	1.76	1.75	否
2	谵妄	75	30.92	25.01	24.69	是
3	幻觉	75	14.40	11.64	11.50	否
4	嗜睡	67	4.72	3.76	3.73	否
5	意识模糊状态	46	4.01	3.02	3.01	否
6	血清素综合征	42	31.40	23.38	23.23	是
7	感受异常	38	2.21	1.62	1.61	否
8	心悸	37	4.49	3.27	3.25	否
9	尿潴留	34	14.46	10.39	10.34	是
10	实施自杀行为	31	7.16	5.06	5.04	否
11	药物戒断综合征	28	4.31	2.99	2.98	否
12	多汗	27	2.94	2.02	2.02	否
13	戒断综合征	26	8.44	5.77	5.75	否
14	震颤	26	2.20	1.50	1.50	否
15	失忆症	25	5.30	3.60	3.59	否
16	吞咽困难	25	3.57	2.42	2.42	是
17	痫性发作	25	2.06	1.39	1.39	否
18	有意用药过量	23	4.92	3.28	3.27	否
19	自杀想法	23	3.50	2.33	2.33	否
20	血压升高	22	2.03	1.34	1.34	是

表 5 他喷他多不良事件报告信号强度排名前 20 位的 PT

Table 5 Top 20 PTs ranked by the signal strength of adverse event reports of tapentadol

排序	PT	n/例	PRR 值	95% CI 下限		新信号
				ROR 法	PRR 法	
1	瞳孔反射受损	4	32.21	12.08	12.08	是
2	血清素综合征	42	31.40	23.38	23.23	是
3	谵妄	75	30.92	25.01	24.69	是
4	暴发性疼痛	5	29.37	12.22	12.22	否
5	瞳孔缩小	11	20.31	11.26	11.25	是
6	呼吸抑制	14	16.49	9.78	9.77	否
7	感觉反应异常	3	14.68	4.73	4.73	否
8	尿潴留	34	14.46	10.39	10.34	是
9	幻觉	75	14.40	11.64	11.50	否
10	呼吸频率降低	3	13.55	4.37	4.37	否
11	多语症	3	11.69	3.77	3.77	是
12	肠梗阻（机能性）	9	10.58	5.51	5.51	是
13	欣快感	8	10.33	5.17	5.17	否
14	睡惊症	3	10.04	3.24	3.24	否
15	活动不能	3	9.87	3.18	3.18	是
16	绝望感	3	9.13	2.94	2.94	否
17	幻视	13	9.04	5.26	5.26	否
18	呼吸暂停	5	8.98	3.74	3.74	否
19	驾驶能力受损	7	8.60	4.10	4.10	否
20	戒断综合征	26	8.44	5.77	5.75	否

重结局的发生率高于临床试验数据,推测可能与 FAERS 数据库中严重不良事件上报比例较高相关。2015 年他喷他多相关不良事件报告数量增加,或与 2014 年他喷他多在日本批准上市有关。

本研究挖掘出的 83 个 PT 信号涉及 16 个 SOC,主要涵盖精神病类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、呼吸系统、胸及纵隔疾病、胃肠系统疾病等。高频事件与药品说明书警示内容一致,如疼痛、幻觉、嗜睡、心悸、癫痫等。1 项针对 18 028 例不良事件的系统评价显示,神经精神事件是他喷他多最常见的不良反应^[7],本研究与该结论一致。Singh 等^[8]研究表明,与既往研究不同,患者在使用他喷他多期间,即使在意识清醒状态下仍可能出现幻觉。这一现象提示,他喷他多诱发幻觉并不完全依赖于超高剂量,其机制或与阿片类药物诱导的多巴胺调节异常有关,即 μ 阿片受体介导的 γ -氨基丁酸中间神经元抑制,导致中脑边缘多巴胺能通路过度激活。因此,临床使用中需密切关注患者用药后是否继发特定神经精神症状。呼吸系统和心血管系统事件亦较为突出,包括呼吸频率降低、心动过速、心律失常等。有研究表明,他喷他多即便在低浓度下也可能引起严重的剂量相关性呼吸抑制^[9],该效应主要依赖于 L 型和 D 型受体亚型的激活,并影响脑干中与呼吸相关的神经元活动。患者在用药期间若出现呼吸困难、心悸等症状须立即就医。多项研究显示,他喷他多成瘾性较低^[10]。本研究中疼痛为报告频数最多的不良事件,他喷他多说明书已明确警示该药可能引发痛觉过敏,会误导患者自行增加药物用量,进而增加药物滥用风险,故临床需辨别患者主诉疼痛是源于镇痛不足或痛觉过敏。对于肝肾功能不全的患者或老人、儿童,需基于个体反应谨慎剂量滴定。

本研究亦发现了新的潜在不良事件,包括谵妄、血清素综合征等报告频数和信号强度均排名靠前的信号。研究证实,他喷他多可引发谵妄,发生率高于羟考酮^[11],可能与其中枢神经系统去甲肾上腺素再摄取抑制作用相关^[12]。因此,临床有必要加强接受他喷他多治疗患者的监测,尤其应关注高龄、神经系统疾病、认知功能障碍、基础状况差等谵妄高危人群。本研究中他喷他多血清素综合征的不良事件报告数和信号强度均位居前列。文献报道,他喷他多抑制去甲肾上腺素能再摄取方面活性与曲马多相似^[13],但其 5-羟色胺能再摄取活性仅为

曲马多的 1/5^[14]。澳大利亚他喷他多评估报告及 FDA 药品说明书的警示部分均明确提及本品与 5-羟色胺再摄取抑制剂合用可能引发血清素综合征^[15]。但既往相关病例报告均无法排除联合用药的影响^[16]。本研究提示,即使单用他喷他多也可能诱发血清素综合征,临床使用时需加强监护,及时识别并干预潜在的血清素综合征风险。此外,本研究还发现了其他潜在不良事件,包括尿潴留、吞咽困难、血压升高、咽部不适、瞳孔反射受损等。其中,尿潴留可能与他喷他多抑制膀胱副交感神经、增加尿道括约肌张力、降低膀胱充盈感并增加膀胱流出的阻力相关。尽管已有小鼠模型研究显示,单次或重复使用他喷他多均可引起肾毒性^[17],但他喷他多与尿潴留的直接关联尚需进一步临床证实。用药期间需关注上述潜在风险,及时进行干预处置。他喷他多相关的不良事件报告主要集中于治疗初始阶段,中位发生时间为 20 d。值得关注的是,仍有少数不良事件在用药 1 年后才被报道,提示临床需建立全疗程监测体系:既要在治疗初期密切关注不良反应信号,也要通过延长随访周期实现对迟发性不良事件的早期识别与干预。

综上所述,本研究发现了他喷他多相关的新型不良事件,同时揭示了不良事件的时序特征,为其临床安全性评估及优化个体化用药方案提供了关键依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [2] Smith D M, Weitzel K W, Cavallari L H, *et al.* Clinical application of pharmacogenetics in pain management [J]. *Per Med*, 2018, 15(2): 117-126.
- [3] Tzschentke T M, Christoph T, Kogel B Y. The muopioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: The case of tapentadol [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(4): 319-329.
- [4] Terlinden R, Kogel B Y, Englberger W, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of tapentadol metabolites [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2010, 32(1): 31-38.
- [5] Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, *et al.* Review of post-

- marketing safety data on tapentadol, a centrally acting analgesic [J]. *Adv Ther*, 2017; 35(1): 12-30.
- [6] Butler S F, McNaughton E C, Black R A. Tapentadol abuse potential: A postmarketing evaluation using a sample of individuals evaluated for substance abuse treatment [J]. *Pain Med*, 2014, 16(1): 119-130.
- [7] Channell J S, Schug S. Toxicity of tapentadol: A systematic review [J]. *Pain Manag*, 2018, 8(5): 327-339.
- [8] Singh G K, Khatri A, Chandna A S, *et al.* Hallucinations following intravenous use of tapentadol [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2024, 26(4): 24cr03722.
- [9] Barbosa J, Faria J, Leal S, *et al.* Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum tolerated doses causes hepato- and nephrotoxic effects in Wistar rats [J]. *Toxicology*, 2017, 389: 118-129.
- [10] Mukherjee D, Shukla L, Saha P, *et al.* Tapentadol abuse and dependence in India [J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 49: 101978.
- [11] Liu S, Patanwala A E, Naylor J M, *et al.* Tapentadol versus oxycodone for opioid-related adverse drug events and clinical outcomes after inpatient surgery [J]. *J Pain*, 2024, 25(2): 466-475.
- [12] Sugiyama Y, Tanaka R, Sato T, *et al.* Incidence of delirium with different oral opioids in previously opioid-naive patients [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2022, 39(10): 1145-1151.
- [13] Castaneda J, Grange A, Fatunmbi O, *et al.* 763: Serotonin syndrome: A case of tapentadol association [J]. *Crit Care Med*, 2025, 53(1-Sup): 1.
- [14] Rafa R B, Buschmann H, Christoph T, *et al.* Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(10): 1437-1349.
- [15] Rickli A, Liakoni E, Hoener M C, *et al.* Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters *in vitro*: Link to clinical reports of serotonin syndrome [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 532-543.
- [16] Walczyk H, Liu C H, Alafiris A, *et al.* Probable tapentadol-associated serotonin syndrome after overdose [J]. *Hosp Pharm*, 2016, 51(4): 320-327.
- [17] Barbosa J, Faria J, Garcez F, *et al.* Repeated administration of clinical doses of tramadol and tapentadol causes hepato- and nephrotoxic effects in Wistar rats [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(7): 149.

[责任编辑 高源]