

# 与硝苯地平相关的药物不良反应：基于FAERS、JADER和CVARD数据库的药物警戒分析

张国梁\*, 徐霄剑\*, 李照清, 秦路宁, 杨泽霖, 王学哲, 栾心驰, 褚现明<sup>#</sup>

青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年7月30日

## 摘要

目的: 尽管硝苯地平广泛用于高血压和心绞痛治疗, 但其超说明书使用(尤其在妊娠期及精神领域)的系统性安全风险证据仍然匮乏。本研究旨在通过分析二十年的真实世界不良事件(AEs)数据, 完善其风险-获益评估。方法: 采用四种不成比例性分析算法(ROR、PRR、BCPNN、EBGM), 分析FAERS、JADER、CVARD三大药物不良反应数据库中大量的硝苯地平相关报告。通过MedDRA v26.1术语标准化及多算法验证(阈值: ROR/PRR 95% CI > 1, BCPNN IC025 > 0, EBGM05 > 2)确保信号可靠性。结果: 妊娠相关AEs呈现强信号强度: 围产期心肌病、先兆子痫和出生体重偏轻的婴儿。血管事件与胎儿心脏事件为关键风险。性别差异显著: 女性妊娠暴露风险升高, 男性心脏骤停关联性更强。自杀完成作为新发信号(两种性别均有阳性信号)值得关注。结论: 本研究揭示了硝苯地平既往未明确的产科与精神领域风险。其与超说明书的早产及自杀既遂的关联性挑战现有的安全范式, 敦促修订监测指南并开展机制研究。研究结果支持修订药品说明书及对高危人群实施定向监测, 弥合临床试验与真实世界药物治疗的关键证据鸿沟。

## 关键词

FAERS, 药物不良事件, 硝苯地平, 药物警戒, 心血管病

# The Adverse Drug Reactions of Nifedipine: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS, JADER, and CVARD Databases

Guoliang Zhang\*, Xiaojian Xu\*, Zhaoqing Li, Luning Qin, Zelin Yang, Xuezhe Wang, Xinchu Luan, Xianming Chu<sup>#</sup>

\*共同第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

文章引用: 张国梁, 徐霄剑, 李照清, 秦路宁, 杨泽霖, 王学哲, 栾心驰, 褚现明. 与硝苯地平相关的药物不良反应: 基于 FAERS、JADER 和 CVARD 数据库的药物警戒分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1-12.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582191

## Abstract

**Objective:** Although nifedipine is widely used for the treatment of hypertension and angina, systematic safety evidence regarding its off-label use (particularly during pregnancy and in psychiatric domains) remains insufficient. This study aims to enhance its risk-benefit assessment by analyzing 20 years of real-world adverse event (AE) data. **Methods:** Four disproportionate analysis algorithms (ROR, PRR, BCPNN, and EBGM) were employed to analyze a large number of nifedipine-related reports from three major pharmacovigilance databases: FAERS, JADER, and CVARD. Signal reliability was ensured through MedDRA v26.1 term standardization and multi-algorithm validation (thresholds: ROR/PRR 95% CI > 1, BCPNN IC025 > 0, EBGM05 > 2). **Results:** Pregnancy-related AEs showed strong signal intensity, including peripartum cardiomyopathy, preeclampsia, and low birth weight infants. Vascular events and fetal cardiac events were identified as key risks. Gender differences were significant: female pregnancy exposure carried an elevated risk, while male patients had a stronger association with cardiac arrest. Completed suicide emerged as a new signal (positive signals in both genders) worthy of attention. **Conclusion:** This study reveals previously unrecognized obstetric and psychiatric risks associated with nifedipine. Its association with off-label use in preterm birth and completed suicide challenges existing safety paradigms, urging the revision of monitoring guidelines and further mechanistic research. The findings support the revision of drug labeling and the implementation of targeted monitoring for high-risk populations, bridging the critical evidence gap between clinical trials and real-world drug therapy.

## Keywords

FAERS, Adverse Drug Events, Nifedipine, Pharmacovigilance, Cardiovascular Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

高血压与慢性心绞痛仍是全球心血管疾病发病与死亡的主要诱因,影响数十亿人群[1]-[3]。作为二氢吡啶类钙通道阻滞剂,硝苯地平凭借强效血管舒张作用,数十年来始终是上述疾病管理的基石药物[4] [5]。尽管临床试验已证实其降压与抗心绞痛疗效,但上市后监测显示对其长期安全性认知存在显著缺口,尤见于孕妇及共病老年患者等脆弱人群[6] [7]。

尽管硝苯地平临床应用广泛,但其不良事件谱的系统性分析仍有限,现有药物警戒研究多聚焦心血管结局,而忽视围产期并发症与神经精神效应等关键领域[6] [8]。

美国食品和药物管理局(FDA)维护不良事件报告系统(FAERS),这是一个存储向该机构报告的有关不良事件和药物错误的数据库。该数据集包括 7 个不同的数据表:患者人口统计和管理详细信息(DEMO) [9]、药物和生物制品信息(DRUG)、不良事件(REAC)、患者结局(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗开始和结束日期(THER)以及使用或诊断指征(INDI)。这些表格共同提供了供分析的全面信息。该系统专门用于协助 FDA 对药物和治疗性生物制剂进行上市后安全监测。FAERS 拥有超过 400 万份自愿

提交的报告, 被公认为世界上最大的自发报告的不良事件数据集。

日本药品不良事件报告(JADER)于 2004 年建立, 由 DEMO、Drug、REAC 和 HIST 四个主要文件组成。这些文件集中存储了制药公司和医疗机构报告的病例的详细信息。DEMO 文件包含患者的基本信息, 包括性别、年龄和体重。DRUG 文件详细说明了药物的通用名称、给药途径和给药日期。REAC 文件记录不良事件的名称、结果和发生日期。同时, HIST 文件提供有关患者潜在医疗状况的信息。总之, 这些文件能够全面监测和分析与药物相关的不良事件。

加拿大警戒不良反应数据库(CVARD)建立于 1965 年, 由卫生保健专业人员、消费者、制造商和分销商提交的报告组成。该数据库由加拿大警戒计划下的七个区域办事处管理, 该办事处监督其运作。该项目利用数据库对药品进行上市后安全性监测, 确保其上市后的安全性。

当前存在三大知识缺口: 其一, 硝苯地平作为宫缩抑制剂的超说明书使用在全球增加, 但胎儿与母体结局的大规模安全性证据匮乏[10][11]; 其二, 新兴病例报告提示其可能与精神类 ADEs 存在关联, 而现行说明书未涵盖该领域[12][13]; 其三, 传统单一算法在药物警戒中可能遗漏需多方法验证的细微安全信号。本研究通过整合四种互补方法(报告比值比 ROR、比例报告比 PRR、贝叶斯置信传播神经网络 BCPNN、经验贝叶斯几何均值 EBGM)的不成比例性分析, 在增强信号可靠性的同时, 校正自发报告系统的固有偏倚[9][14]。

我们对 FAERS、JADER、CVARD 三大药物不良反应数据库的大量报告的分析采用严格数据标准化流程, 包括基于 MedEx UIMA 的药物标准化及监管活动医学词典(MedDRA) v26.1 编码, 确保术语一致性。通过人口亚组与临床结局分层, 提供精细化风险分层洞见——这对硝苯地平应用于异质性人群至关重要。妊娠相关并发症的强信号与意外精神关联(如自杀既遂)的发现, 既挑战现行安全范式, 亦为治疗监测提供可操作情报。

本研究结果具有直接临床意义: 指导产科硝苯地平使用的风险-获益评估、老年患者神经血管事件监测, 并揭示未被充分认识的性别特异性脆弱性[15][16]。从监管视角, 研究结果支持药品说明书更新与定向风险评估策略制定, 符合 FDA 哨点倡议优先方向。作为首个系统绘制硝苯地平 27 个系统器官类别不良事件谱的大规模研究, 本工作弥合了临床试验与真实世界药物治疗的关键证据鸿沟, 最终推动心血管诊疗个性化安全管理。

本研究展示了先进药物警戒方法如何将大数据转化为临床可操作知识, 为心血管基础治疗药物的上市后监测树立新标准。

2. 方法

2.1. 数据来源与预处理

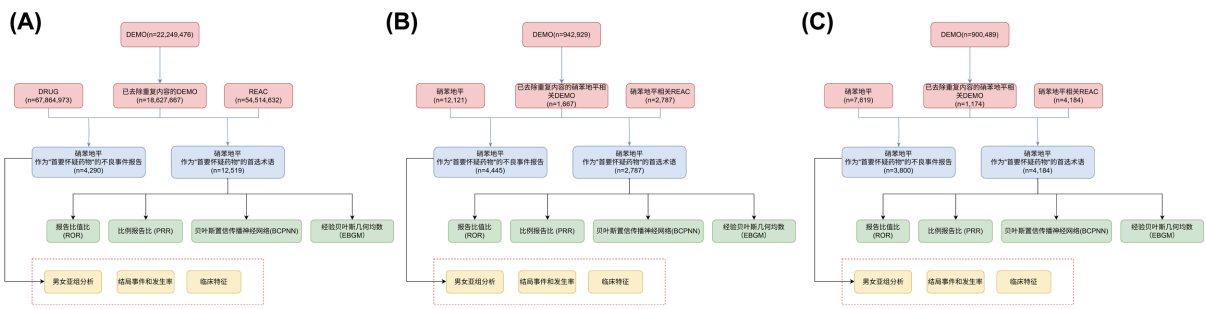


Figure 1. Flow chart  
图 1. 流程图

我们利用 FAERS 数据库、JADER 数据库和 CVARD 数据库对药物警戒进行回顾性分析。

在 FAERS 数据库中, 经过数据预处理, 我们获得了 4290 份和硝苯地平相关的药物不良反应报告和 12,519 个硝苯地平诱导的 PT (图 1(A))。在 JADER 数据库中, 经过数据预处理, 我们获得了 4445 份和硝苯地平相关的药物不良反应报告和 2787 个硝苯地平诱导的 PT (图 1(B))。在 CAVRD 数据库中, 经过数据预处理, 我们获得了 3800 份和硝苯地平相关的药物不良反应报告和 4184 个硝苯地平诱导的 PT (图 1(C))。

2.2. 药物标准化与不良事件分类

采用 MedEx UIMA 1.3.8 对药物名称进行标准化处理以统一命名差异, 确保准确识别硝苯地平相关报告。不良事件根据《监管活动医学词典》(MedDRA) 26.1 版进行编码分类, 将首选术语(PTs)映射至相应系统器官分类(SOCs)。筛选硝苯地平列为“首要怀疑药物”的报告纳入分析。

2.3. 信号检测

在本研究中, 我们采用了药物警戒研究中常用的比例失衡分析法, 以识别硝苯地平与不良事件之间的潜在关联。比例失衡分析是一种全球公认的用于挖掘数据的技术, 它通过评估暴露人群与未暴露人群的不良事件观察频率比值来衡量药物与不良事件之间的关联, 其采用四格表法进行计算(表 1)。

具体应用四种方法: 报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和经验贝叶斯几何均数(EBGM)。BCPNN 方法主要依据信息成分(IC)及其置信区间(CI)评估药物与不良事件的关联强度, 通过贝叶斯判别原理增强模型对不良事件信号的早期检测能力。当 IC 的 95%CI 下限 > 0 且报告数(a) ≥ 3 时, 判定存在不良反应信号。

Table 1. Contingency table

表 1. 四格表

|       | 和硝苯地平相关的药物不良反应 | 和硝苯地平无关的药物不良反应 | 总计                |
|-------|----------------|----------------|-------------------|
| 硝苯地平  | a              | b              | a + b             |
| 非硝苯地平 | c              | d              | c + d             |
| 总计    | a + c          | b + d          | N = a + b + c + d |

2.4. 统计分析

为提高信号可靠性, 排除报告数 < 3 的 PTs。剩余数据按人口统计学特征(年龄、性别)、报告者类型(如医务人员、消费者)、地域来源及临床结局(如住院、死亡)进行分层分析。使用 R 软件(4.4.1 版)和 Microsoft Excel 2021 进行统计分析。

3. 结果

3.1. 硝苯地平相关不良事件基本信息

从 FAERS 数据库中提取 2004 年 1 月 1 日到 2024 年 12 月 31 日间共计 4290 份不良事件报告, 涵盖 12,519 个首选术语(PT)和 27 个系统器官分类(SOC)。人口学分析显示(表 2), 女性患者占比 56.6%显著高于男性 31.0%。年龄分布方面(排除未知病例), 18 至 65 岁人群不良事件发生率最高(34.5%), 体重分布以 50 到 100 千克为主(14.6%)。其中美国报告量占比最高(67.83%)。不良反应报道数量在 2013 到 2015 年增长, 在 2019 年报道数量最多达到 372 例。

从 JADER 数据库中提取 2004 年 1 月 1 日到 2024 年 2 月 29 日间共计 4445 份不良事件报告,涵盖 2787 个首选术语(PT)和 25 个系统器官分类(SOC)。人口学分析显示(表 2),女性患者占比 42.9%低于男性 52.3%。年龄分布方面(排除未知病例), 65 至 85 岁人群不良事件发生率最高(41.87%), 体重分布以 50 到 100 千克为主(28.07%)。不良反应报道数量在 2013 到 2016 年增长, 在 2019 年报道数量最多达到 109 例。

从 CVARD 数据库中提取 1990 年 1 月 1 日到 2023 年 12 月 31 日间共计 3800 份不良事件报告,涵盖 4184 个首选术语(PT)和 27 个系统器官分类(SOC)。人口学分析显示(表 2),女性患者占比 51.2%低于男性 37.2%。年龄分布方面(排除未知病例), 65 至 85 岁人群不良事件发生率最高(38.8%), 体重分布以 50 到 100 千克为主(19.08%)。不良反应报道数量在 1997 到 1999 年、2008 到 2010 年和 2017 到 2019 年三次增长, 在 2010 年报道数量最多达到 106 例。

Table 2. List of baseline characteristics  
表 2. 基线资料表

| 数据库          | FAERS        | JADER       | CVARD       |
|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 报道数          | 4290         | 1667        | 1174        |
| 性别           |              |             |             |
| 女性           | 2426 (56.6%) | 715 (42.9%) | 601 (51.2%) |
| 男性           | 1328 (31.0%) | 872 (52.3%) | 437 (37.2%) |
| 缺失           | 536 (12.5%)  | 80 (4.8%)   | 136 (11.6%) |
| 年龄           |              |             |             |
| <18 岁        | 145 (3.4%)   | 82(4.91%)   | 47 (4.0%)   |
| >85 岁        | 147 (3.4%)   | 90(5.40%)   | 27 (2.3%)   |
| 18~64.9 岁    | 1479 (34.5%) | 694(41.63%) | 401 (34.2%) |
| 65~85 岁      | 1082 (25.2%) | 698(41.87%) | 456 (38.8%) |
| 缺失           | 1437 (33.5%) | 103(6.18%)  | 243 (20.7%) |
| 体重           |              |             |             |
| <50 kg       | 193 (4.5%)   | 218(13.08%) | 22 (1.9%)   |
| ≥100 kg      | 120 (2.8%)   | 7(0.42%)    | 29 (2.5%)   |
| 50 kg~100 kg | 626 (14.6%)  | 468(28.07%) | 224(19.08%) |
| 缺失           | 3351 (78.1%) | 974(58.43%) | 899 (76.6%) |

3.2. 系统器官分类分析

通过对来自 FAERS、JADER、CVARD 数据库的分析,本研究共发现 27 个 SOC 与硝苯地平存在显著关联。基于 ROR 算法和报道数量,报道数量多并且相关性强的四个系统分别为:妊娠期、产褥期及围产期状况(FAERS: n = 730, ROR = 14.34, PRR = 13.56, EBGM = 13.52, IC = 3.76; JADER: n = 201, ROR = 20.54, PRR = 19.13, EBGM = 18.53, IC = 4.21; CVARD: n = 244, ROR = 20.39, PRR = 19.26, EBGM = 18.83, IC = 4.24)、血管与淋巴管类疾病(FAERS: n = 778, ROR = 2.99, PRR = 2.86, EBGM = 2.86, IC = 1.52; JADER: n = 163, ROR = 2.31, PRR = 2.24, EBGM = 2.23, IC = 1.16; CVARD: n = 221, ROR = 2.49, PRR = 2.41, EBGM = 2.41, IC = 1.27)、精神病类(FAERS: n = 653, ROR = 0.91, PRR = 0.91, EBGM = 0.91, IC = 0.13; JADER: n = 18, ROR = 0.31, PRR = 0.31, EBGM = 0.31, IC = -1.67; CVARD: n = 114, ROR = 0.61, PRR = 0.62, EBGM = 0.62, IC = -0.68)。

在上述基础上, 本研究着重分析了妊娠期、产褥期及围产期状况相关不良反应, 血管与淋巴管类疾病相关不良反应和精神病类相关不良反应。妊娠期、产褥期及围产期状况相关不良反应占 FAERS 数据库全部不良反应报道的 5.83%, 占 JADER 数据库全部不良反应报道的 4.13%, 占 CVARD 数据库全部不良反应报道的 5.83%; 血管与淋巴管类疾病相关不良反应占 FAERS 数据库全部不良反应报道的 6.21%, 占 JADER 数据库全部不良反应报道的 5.85%, 占 CVARD 数据库全部不良反应报道的 5.28%; 精神病类相关不良反应占 FAERS 数据库全部不良反应报道的 5.22%, 占 JADER 数据库全部不良反应报道的 0.65%, 占 CVARD 数据库全部不良反应报道的 2.72%。

### 3.3. 首选术语分析

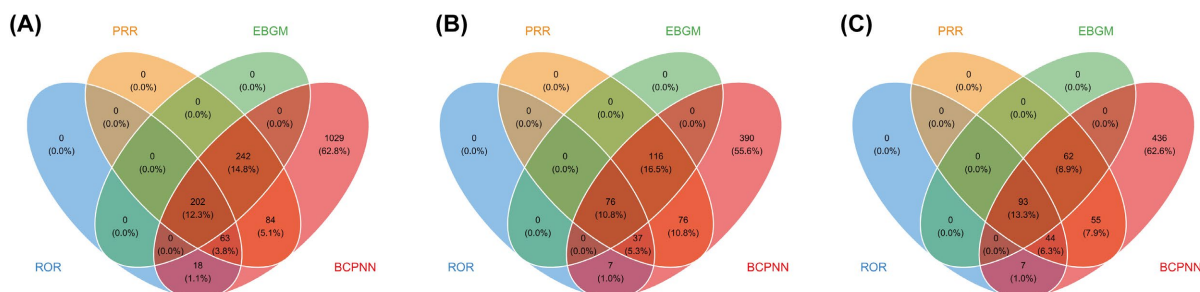


Figure 2. Venn diagram of algorithm-positive preferred terms in nifedipine-related adverse reaction reports

图 2. 与硝苯地平相关的诱发的不良反应报告中 PT 的算法阳性韦恩图

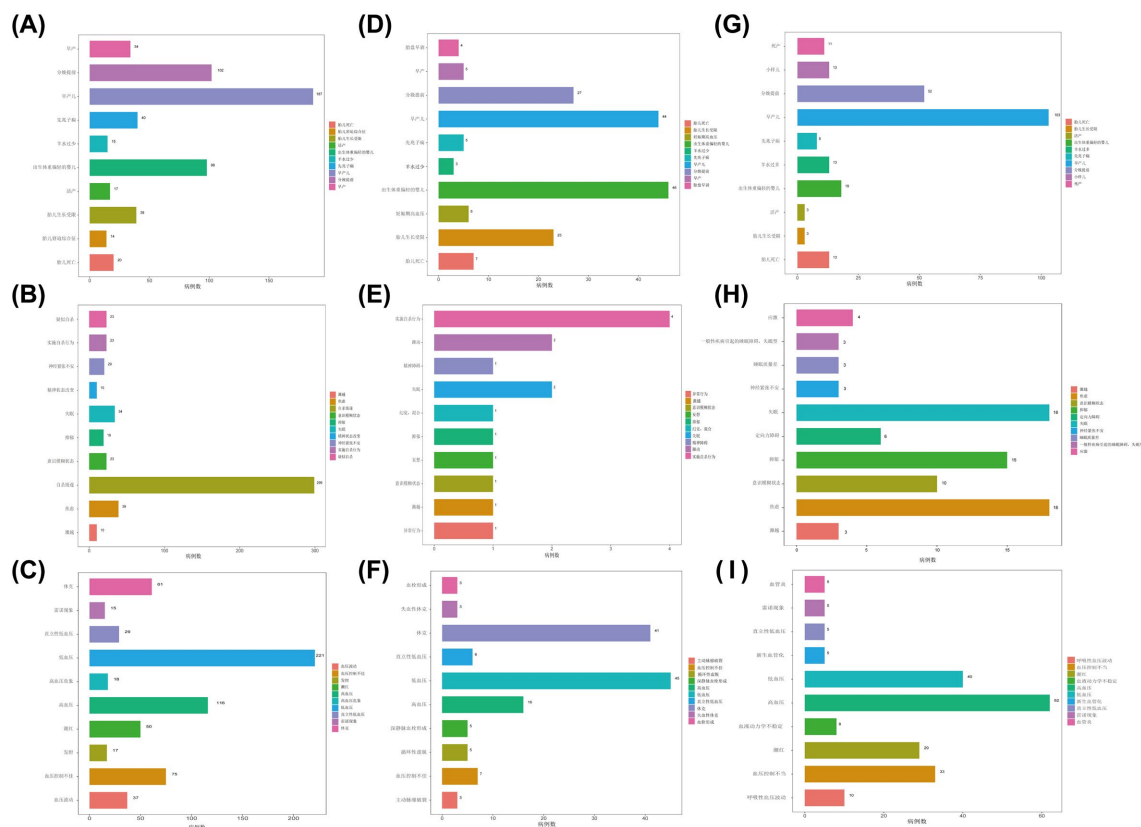


Figure 3. Bar chart of Top 10 preferred terms by SOC in nifedipine-related adverse reaction reports

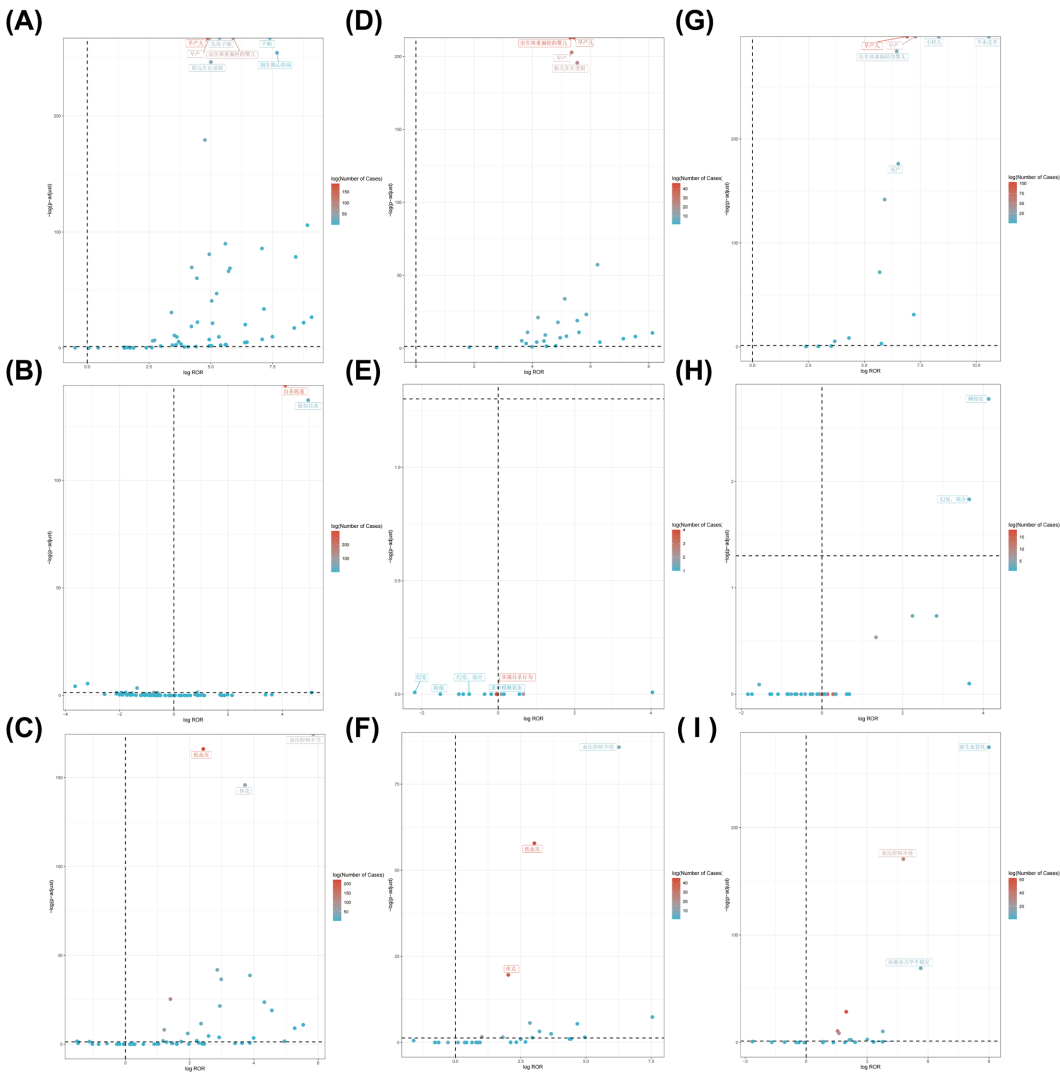
图 3. 与硝苯地平相关的诱发的不良反应报告 SOC 中排名前十的 PT 柱状图

在 PT 层面, 通过四种算法(ROR、PRR、BCPNN、EBGM)在 FAERS 数据库中检测发现 202 个 PT 在四种算法中均呈现阳性信号(图 2(A)), 在 JADER 数据库中检测发现 76 个 PT 在四种算法中均呈现阳性信号(图 2(B)), 在 CVARD 数据库中检测发现 93 个 PT 在四种算法中均呈现阳性信号(图 2(C))。

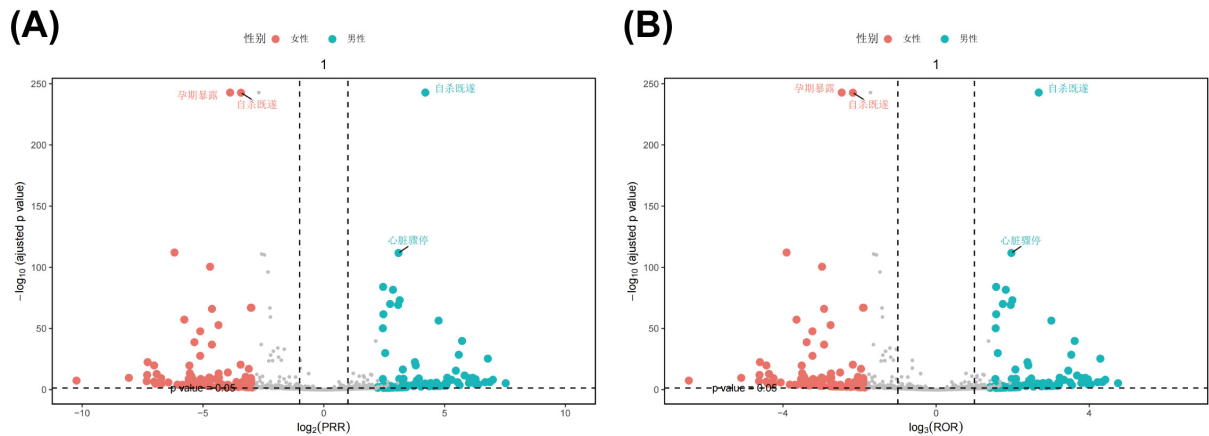
按不良反应报道例数排序, 其中在妊娠期、产褥期及围产期状况, 血管与淋巴管类疾病和精神病类中排名前十的 PT 在图 3 中被展示。

在讨论相关性时, 通常使用 ROR 来评价。评估妊娠期、产褥期及围产期状况, 血管与淋巴管类疾病和精神病类中和硝苯地平最相关的 PT 的火山图, 如图 4 所示。综合三个数据库的结果, 妊娠期、产褥期及围产期状况中和硝苯地平最相关的 PT 是出生体重偏低的婴儿、胎儿生长受限、早产和先兆子痫(图 4(A)、图 4(D)、图 4(G)); 血管与淋巴管类疾病中和硝苯地平最相关的 PT 是血压控制不佳、低血压、休克(图 4(C)、图 4(F)、图 4(I)); 精神病类中和硝苯地平最相关的 PT 是自杀既遂和混合幻觉(图 4(B)、图 4(E)、图 4(H))。

性别分层火山图显示(图 5), 自杀既遂在双性别中均呈现显著信号, 但女性更易出现妊娠期药物暴露, 而男性与心脏骤停关联更强。



**Figure 4.** Volcano plot of SOC-based association comparison for nifedipine-related adverse reaction reports  
**图 4.** 与硝苯地平相关的诱发的不良反应报告 SOC 中相关性比较火山图



**Figure 5.** Volcano plot of nifedipine-associated adverse event reports in FAERS database  
**图 5.** FAERS 数据库中与硝苯地平相关的不良反应报告火山图

## 4. 讨论

本研究通过分析 FAERS、JADER、CVARD 数据库数据,对硝苯地平进行了全面的真实世界安全性评估,揭示了具有重要临床意义的已知及新型药物不良事件(ADEs)信号。我们的核心发现包括妊娠相关疾病、精神类疾病和血管疾病的强信号,以及两种性别群体中与自杀既遂的意外关联。尽管数据库存在适应证字段缺失的局限(FAERS/JADER/CVARD 缺失率: 68%~92%),但我们通过三重替代策略控制偏差包括严格分层分析与多算法交叉验证,上述措施显著降低假阳性风险,支持核心发现的稳健性[14] [17]。这些结果不仅强化了硝苯地平的已知风险特征,更凸显了当前未被充分认知或新出现的安全性问题,为临床实践和未来研究提供了可操作的见解。

### 4.1. 与权威处方信息的对比

我们的发现既符合又拓展了硝苯地平权威处方信息(特别是通过 DailyMed 获取的 Procardia XL 说明书)描述的安全性特征。这种一致性验证了基于 FAERS 的分析可靠性,同时突出了本研究对硝苯地平药物警戒的新贡献。

Procardia XL 说明书列出的常见不良反应(低血压、外周水肿、心动过速)与我们在血管疾病中检测到的强信号具有一致性。这些对应关系反映了硝苯地平作为二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCBs)的血管扩张效应,也印证了本研究采用不成比例分析方法的稳健性。自发报告系统数据与监管预期的吻合,增强了我们对方学信心。说明书中关于心源性休克使用的警示,进一步支持了我们发现的心血管相关信号,凸显了 FAERS、JADER、CVARD 数据在捕捉已知风险真实世界表现方面的临床相关性。

然而,本研究识别出说明书中未强调的重要信号,包括妊娠相关 ADEs 和自杀既遂信号。说明书聚焦于高血压和心绞痛适应症,尽管存在硝苯地平作为宫缩抑制剂(tocolytics)的标签外使用情况,却未提供产科应用或精神风险的特别警示。这种差异可能源于说明书对批准用途的侧重,而本研究数据独特地捕捉了真实世界的标签外用情况。同样,自杀信号在说明书中缺乏先例,可能源于既往上市后监测的不足。这些差异可能源自患者人口特征演变(如妊娠人群使用增加)或对罕见 ADEs 认知的提升,提示需要更新监管指南。

通过量化妊娠相关和精神类 ADEs,本研究解决了 Procardia XL 说明书未提及的关键知识缺口。虽然说明书提及动物致畸数据,但缺乏人类胎儿心脏效应或围产期并发症的证据——这正是本分析提供新见解的领域。精神类警示的缺失进一步凸显了监测盲区,而本研究发现的自杀信号开始填补这一空白。这

些独特发现使本工作成为修订处方信息和设计针对性上市后研究的重要催化剂,特别是在易感人群中。

## 4.2. 核心发现与临床意义

本分析发现妊娠、产褥期和围产期状况是硝苯地平相关 ADEs 最突出的系统器官类别(SOC),其中早产和脐带血管疾病等 PTs 显示出极高的信号强度。这与硝苯地平作为宫缩抑制剂用于抑制早产的标签外应用相吻合——世界卫生组织(WHO)推荐该用法用于特定场景的早产管理[18]。然而,围产期心肌病、先兆子痫和出生体重偏轻的婴儿的显著信号提示当前指南可能低估了母胎结局的潜在风险。临床医生应考虑加强妊娠期使用硝苯地平时的催乳素水平和胎儿心功能监测,特别是考虑到其 CCB 机制可能干扰子宫胎盘生理功能[19]-[21]。

同样值得注意的是,精神类 ADEs (如自杀既遂)中检测到两种性别群体均有的显著信号。虽然硝苯地平的血管扩张效应和反射性心动过速是心血管事件和脑血管并发症(如小脑卒中)的既定风险因素[7][22],但自杀信号的出现引入了需要谨慎解读的新型药物警戒维度[23]。脑渗透性钙通道阻滞剂(如维拉帕米和地尔硫草)可能通过作用于脑钙通道发挥神经保护作用,并与较低神经精神疾病(如抑郁和痴呆)发生率相关[24]。作为非穿透性 CCB,硝苯地平主要作用于外周心血管系统,不太可能直接影响中枢神经系统。然而,硝苯地平引发的系统性血流动力学改变可能通过间接途径影响中枢神经功能,为观察到的自杀信号提供了合理的病理生理学解释[25]。考虑到潜在的公共卫生影响,该信号亟需深入调查[26]。

## 4.3. 机制探讨

硝苯地平相关的显著妊娠相关 ADEs 可能源于其与胎儿缺氧生理及胎盘血流动力学的药效学相互作用。慢性胎羊模型证明[27],缺氧期间给予硝苯地平显著损害右心室(RV)功能,降低整体纵向应变(-9.7% vs. -12.4%对照组,  $P < 0.05$ )和心输出量(168 vs. 242 mL/min/kg,  $P < 0.05$ ),该效应在恢复常氧后逆转。这与人类药代动力学数据一致:硝苯地平的胎盘转移率(93%母胎比)和持续暴露量(AUC<sub>tau</sub> 152.3 ± 91.8 ng·h/mL)与足月分娩结局相关,提示剂量依赖性胎儿心血管易损性[28]。RV 在胎儿循环中的主导地位(>50%联合心输出量)使其在缺氧应激下对钙通道阻滞特别敏感。缺氧诱导的 ATP 耗竭可能加剧心肌对 L 型钙通道(LTCC)的兴奋-收缩耦联依赖[27]。硝苯地平对这些通道的抑制可能干扰舒张期松弛(下腔静脉右心室(IVRV)减速降低: 2.75 vs. 3.02 cm/s<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ )和收缩功能,叠加母体血管扩张带来的后负荷降低[29]。这种双重血流动力学打击造成胎儿损害的“完美风暴”,尤其在存在慢性缺氧的胎盘功能不全妊娠中更为突出。值得注意的是,Meta 分析显示硝苯地平在缺氧条件下的 RV 效应优先于常氧条件( $\Delta$ 收缩压-11.68 mmHg,  $P = 0.0003$ ) [29],提示氧张力调节心肌钙通道敏感性。这些发现为 FAERS、JADER、CVARD 报告的胎儿生长受限和早产信号提供了机制解释,可能反映动物模型观察到的硝苯地平诱导子宫胎盘血流重分布[27]。临床上,这强调了对疑似胎盘功能障碍妊娠使用硝苯地平时进行胎儿超声心动图监测的必要性[30]。

本研究发现的硝苯地平与自杀既遂的创新性信号,需通过钙通道生物学和神经精神易损性视角进行探讨。虽然与维拉帕米等中枢活性 CCB 相比,硝苯地平的脑屏障穿透性有限,但其外周血管效应可能间接影响神经精神结局[31][32]。Carnovale 等强调,与双相情感障碍和精神分裂症强相关的 CACNA1C 多态性改变了调控情绪和冲动性的神经回路中的 LTCC 功能[31]。尽管硝苯地平主要靶向外周 CaV1.2 通道,但系统性低血压或反射性交感激活可能破坏遗传易感个体脑灌注稳定性,加剧自杀行为相关的潜在神经血管功能障碍[33]。有趣的是,近期研究显示血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARBs)比血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)具有更高的精神风险(HR = 1.07),提示肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)调节与钙信号通路在情绪调节中的交互作用[31]。虽然硝苯地平缺乏直接中枢神经系统(CNS)活性,但 Dubovsky 的

临床前数据显示尼莫地平与 LTCC 拮抗剂可缓解应激诱导的海马可塑性缺陷——外周选择性药物可能通过代偿性神经内分泌适应破坏该机制[33]。此外, OxCaMS 研究方案发现, CACNA1C rs1006737 可修饰 CCB 反应, 提示即使无直接脑暴露, 自杀风险可能反映钙依赖性神经递质系统(如谷氨酸能或单胺能系统)的基因-药物相互作用[34]-[36]。这种矛盾关联——外周 CCB 与中枢神经精神毒性的相关性——强调需要开展药物基因组学研究来解析 CACNA1C/1D 变异在药物诱导自杀性中的作用, 特别是考虑到硝苯地平在妊娠期(可能通过激素波动进一步调节钙信号)的广泛标签外使用[31]。与脑渗透性 CCB 假定神经保护效应的对比提示[33], 情绪稳态中枢与外周 LTCC 调节的平衡至关重要, 值得结合神经影像、炎症生物标志物和钙流检测在高危人群中进行机制研究。

#### 4.4. 局限性

本研究对 FAERS、JADER、CVARD 数据库的依赖存在固有局限。自发报告系统存在漏报、严重事件过度报告和选择偏倚风险[17]。无法调整混杂因素(如剂量、疗程、合并症)阻碍因果推断, 缺乏分母数据限制发病率估算[37]。对于妊娠相关 ADEs, 硝苯地平的标签外使用可能因特定高危人群应用而放大信号强度。同样, 自杀信号可能反映检出偏倚或共存精神状况而非药物特异性效应。这些局限强调需要前瞻性研究验证我们的发现。

#### 5. 结论

本研究利用 FAERS、JADER、CVARD 数据阐明硝苯地平的安全性特征, 揭示了妊娠、血管和精神领域的关键信号。在强化已知风险认知的同时, 发现了需要临床警惕和深入研究的创新性关联。通过融合统计严谨性与临床相关性, 我们的发现为完善硝苯地平的临床应用和推进药物警戒科学提供了有力依据。

#### 基金项目

国家自然科学基金项目(No. 82172574), 山东省自然科学基金项目(ZR2024MH083)。

#### 参考文献

- [1] Brogden, R.N. and McTavish, D. (1995) Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension and Angina Pectoris. *Drugs*, **50**, 495-512. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550030-00007>
- [2] Murdoch, D. and Brogden, R.N. (1991) Sustained Release Nifedipine Formulations. An Appraisal of Their Current Uses and Prospective Roles in the Treatment of Hypertension, Ischaemic Heart Disease and Peripheral Vascular Disorders. *Drugs*, **41**, 737-779. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141050-00006>
- [3] Ferrari, R., Pavasini, R., Camici, P.G., Crea, F., Danchin, N., Pinto, F., *et al.* (2018) Anti-Anginal Drugs-Beliefs and Evidence: Systematic Review Covering 50 Years of Medical Treatment. *European Heart Journal*, **40**, 190-194. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy504>
- [4] Ou, M., Zhang, F., Cui, S., Zhao, S. and Yu, Y. (2023) Oral Nifedipine May Be a Preferential Option for Treating Acute Severe Hypertension during Pregnancy: A Meta-Analysis. *Hypertension in Pregnancy*, **42**, Article ID: 2209637. <https://doi.org/10.1080/10641955.2023.2209637>
- [5] Sanusi, A.A., Leach, J., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K., *et al.* (2024) Pregnancy Outcomes of Nifedipine Compared with Labetalol for Oral Treatment of Mild Chronic Hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, **144**, 126-134. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005613>
- [6] Bajpai, D., Popa, C., Verma, P., Dumanski, S. and Shah, S. (2023) Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Kidney360*, **4**, 1512-1525. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000228>
- [7] Hazra, P.K. (2024) Long-Acting Nifedipine in the Management of Essential Hypertension: A Review for Cardiologists. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **14**, 396-413. <https://doi.org/10.62347/rpmz6407>

- [8] Lado, W., Wu, X., Choi, S., Dong, Y., Yang, G., Arancio, O., *et al.* (2025) Synaptic Plasticity Deficits in a Mouse Model of Timothy Syndrome: LTP Saturation and Its Pharmacological Rescue by Nifedipine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **184**, Article ID: 117896. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117896>
- [9] Sakaeda, T., Tamon, A., Kadoyama, K. and Okuno, Y. (2013) Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System. *International Journal of Medical Sciences*, **10**, 796-803. <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
- [10] Ali, A.A., Sayed, A.K., El Sherif, L., Loutfi, G.O., Ahmed, A.M.M., Mohamed, H.B., *et al.* (2019) Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Atosiban versus Nifedipine for Inhibition of Preterm Labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **145**, 139-148. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12793>
- [11] Zamani, M., Alimi, R., Arabi, S.M., Moradi, M. and Azmoude, E. (2024) Comparison of the Efficacy of Nifedipine with Ritodrine, Nitroglycerine and Magnesium Sulfate for the Management of Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **24**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06497-w>
- [12] Du, C., Park, K., Allen, C.P., Hu, X., Volkow, N.D. and Pan, Y. (2021) Ca<sup>2+</sup> Channel Blockade Reduces Cocaine's Vasoconstriction and Neurotoxicity in the Prefrontal Cortex. *Translational Psychiatry*, **11**, Article No. 459. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01573-7>
- [13] Saha, O., Melo de Farias, A.R., Pelletier, A., Siedlecki-Wullich, D., Landeira, B.S., Gadaut, J., *et al.* (2024) The Alzheimer's Disease Risk Gene BIN1 Regulates Activity-Dependent Gene Expression in Human-Induced Glutamatergic Neurons. *Molecular Psychiatry*, **29**, 2634-2646. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02502-y>
- [14] Liu, W., Du, Q., Guo, Z., Ye, X. and Liu, J. (2023) Post-Marketing Safety Surveillance of Sacituzumab Govitecan: An Observational, Pharmacovigilance Study Leveraging FAERS Database. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1283247. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1283247>
- [15] Okabayashi, J., Matsubayashi, K., Doi, Y., Sato, T. and Ozawa, T. (1997) Effects of Nifedipine and Enalapril on Cardiac Autonomic Nervous Function during the Tilt Test in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertension Research*, **20**, 1-6. <https://doi.org/10.1291/hypres.20.1>
- [16] Porchet, H.C., Loew, E., Gauthey, L. and Dayer, P. (1992) Serum Concentration-Effect Relationship of (±)-Nicardipine and Nifedipine in Elderly Hypertensive Patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **43**, 551-553. <https://doi.org/10.1007/bf02285101>
- [17] Toki, T. and Ono, S. (2018) Spontaneous Reporting on Adverse Events by Consumers in the United States: An Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Drugs—Real World Outcomes*, **5**, 117-128. <https://doi.org/10.1007/s40801-018-0134-0>
- [18] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (2015) WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. World Health Organization.
- [19] Halpern, D.G., Weinberg, C.R., Pinnelas, R., Mehta-Lee, S., Economy, K.E. and Valente, A.M. (2019) Use of Medication for Cardiovascular Disease during Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 457-476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
- [20] Wu, P., Green, M. and Myers, J.E. (2023) Hypertensive Disorders of Pregnancy. *BMJ*, **381**, e071653. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071653>
- [21] van Winden, T., Klumper, J., Kleinrouweler, C., Tichelaar, M., Naaktgeboren, C., Nijman, T., *et al.* (2020) Effects of Tocolysis with Nifedipine or Atosiban on Child Outcome: Follow-Up of the APOSTEL III Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **127**, 1129-1137. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16186>
- [22] Llwyd, O., Fan, J. and Müller, M. (2021) Effect of Drug Interventions on Cerebral Hemodynamics in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **42**, 471-485. <https://doi.org/10.1177/0271678x211058261>
- [23] Gasse, C. (2000) Risk of Suicide among Users of Calcium Channel Blockers: Population Based, Nested Case-Control Study. *BMJ*, **320**, 1251-1251. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1251>
- [24] Colbourne, L. and Harrison, P.J. (2022) Brain-penetrant Calcium Channel Blockers Are Associated with a Reduced Incidence of Neuropsychiatric Disorders. *Molecular Psychiatry*, **27**, 3904-3912. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01615-6>
- [25] Moretti, A., Gorini, A. and F. Villa, R. (2011) Pharmacotherapy and Prevention of Vascular Dementia. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **10**, 370-390. <https://doi.org/10.2174/187152711794653832>
- [26] Molero, Y., Cipriani, A., Larsson, H., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M. and Fazel, S. (2020) Associations between Statin Use and Suicidality, Depression, Anxiety, and Seizures: A Swedish Total-Population Cohort Study. *The Lancet Psychiatry*, **7**, 982-990. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30311-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30311-4)
- [27] Alanne, L., Bhide, A., Lantto, J., Huhta, H., Kokki, M., Haapsamo, M., *et al.* (2021) Nifedipine Disturbs Fetal Cardiac Function during Hypoxemia in a Chronic Sheep Model at Near Term Gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **225**, 544.e1-544.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.228>

- [28] Tamura, M., Murata, S., Ota, C., Tanaka, S., Arichika, H., Hakuno, D., *et al.* (2023) Relationship between Prolonged Gestation and Nifedipine Pharmacokinetics in Long-Term Tocolysis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **134**, 241-249. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13965>
- [29] Yin, J., Mei, Z., Shi, S., Du, P. and Qin, S. (2022) Nifedipine or Amlodipine? The Choice for Hypertension during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **306**, 1891-1900. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06504-5>
- [30] Cífková, R., Johnson, M.R., Kahan, T., Brguljan, J., Williams, B., Coca, A., *et al.* (2019) Peripartum Management of Hypertension: A Position Paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*, **6**, 384-393. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz082>
- [31] Carnovale, C., Perrotta, C., Baldelli, S., Cattaneo, D., Montrasio, C., Barbieri, S.S., *et al.* (2022) Antihypertensive Drugs and Brain Function: Mechanisms Underlying Therapeutically Beneficial and Harmful Neuropsychiatric Effects. *Cardiovascular Research*, **119**, 647-667. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac110>
- [32] Manolis, T.A., Manolis, A.A. and Manolis, A.S. (2018) Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. *Angiology*, **70**, 103-129. <https://doi.org/10.1177/0003319718780145>
- [33] Dubovsky, S.L. (2018) Applications of Calcium Channel Blockers in Psychiatry: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Treatment of Bipolar Disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **15**, 35-47. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1558206>
- [34] Atkinson, L.Z., Colbourne, L., Smith, A., Harmer, C.H., Nobre, A.C., Rendell, J., *et al.* (2019) The Oxford Study of Calcium Channel Antagonism, Cognition, Mood Instability and Sleep (OxCAMS): Study Protocol for a Randomised Controlled, Experimental Medicine Study. *Trials*, **20**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3175-0>
- [35] Dam, H., Buch, J.O.D., Nielsen, A.B., Weikop, P. and Jørgensen, M.B. (2022) The Association of Anxiety and Other Clinical Features with CACNA1C Rs1006737 in Patients with Depression. *Translational Neuroscience*, **13**, 320-326. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0244>
- [36] Chen, M., Jiang, Q. and Zhang, L. (2022) CACNA1C Gene Rs1006737 Polymorphism Affects Cognitive Performance in Chinese Han Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 1697-1704. <https://doi.org/10.2147/ndt.s373492>
- [37] Gravel, C.A. and Douros, A. (2023) Considerations on the Use of Different Comparators in Pharmacovigilance: A Methodological Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **89**, 2671-2676. <https://doi.org/10.1111/bcp.15802>