

基于FAERS数据库对哌甲酯不良事件信号挖掘及分析

韩赛¹, 修冰玉², 周虹³, 李鸿儒⁴, 张其明⁵, 孙翔玉^{6*}

1. 北京市大兴区人民医院 药剂科, 北京 102699; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院 皮肤科, 北京 100045; 3. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药剂科, 北京 100020; 4. 驻马店市中心医院 药剂科, 河南 驻马店 463003; 5. 首都医科大学附属复兴医院 药剂科, 北京 100038; 6. 北京朝阳区紧急医疗救援中心 药械科, 北京 100020

【摘要】目的 检索FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库中哌甲酯相关不良事件(AEs), 为临床用药安全提供指导。**方法** 通过OpenVigil 2.1平台检索FAERS数据库中哌甲酯相关AEs, 报告收集时间为2004年第1季度至2022年第3季度。采用报告比值比(ROR)法和报告比值比(PRR)法对数据进行分析, 并根据发生频率和信号强度对数据进行排序。**结果** 以哌甲酯为首要怀疑药物的AEs报告有28 539份, 有65.94%的报告来源于美国。经ROR及PRR法筛选后得到798个有效信号, 其中说明书未记载的不良事件信号144个。AEs涉及的系统器官分类(SOC)有27种, 主要累及精神病类(32.49%)、全身性疾病及给药部位各种反应(17.00%)、各类神经系统疾病(10.40%)、心脏器官疾病(2.44%)等。AEs首选术语焦虑(1455)和抑郁症(1194)是发生频次较多, 也是药品说明书中提到的; 心脏室性早搏($ROR=1973.262$)、四肢周长减少($ROR=281.866$)和应用部位红斑($ROR=17.869$)信号强度排名在前20位中, 与哌甲酯关联性强。**结论** 在临床使用哌甲酯时, 应加强对焦虑或抑郁、新发的精神疾病、四肢周长减少、皮肤改变、孕产期状况等AEs的关注, 与此同时, 还要警惕脑性耗盐综合征、恐音症及咬甲癖等说明书中未提及的AEs的发生。

【关键词】 FDA不良事件报告系统; 哌甲酯; 报告比值比法; 比例报告比值法; 不良事件信号; 数据挖掘

【中图分类号】 R971.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0081-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.016

Data mining and analysis of signals of methylphenidate-related adverse events based on FAERS database

HAN Sai¹, XIU Bing-yu², ZHOU Hong³, LI Hong-ru⁴, ZHANG Qi-ming⁵, SUN Xiang-yu^{6*}

1. Department of Pharmacy, Daxing District People's Hospital, Beijing 102699, China; 2. Department of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 4. Department of Pharmacy, Zhumadian Downtown Hospital, Henan Zhumadian 463003, China; 5. Department of Pharmacy, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 6. Medicines and Equipment Department, Beijing Chaoyang Emergency Medical Rescuing Center, Beijing 100020, China

【Abstract】Objective To identify and describe adverse events (AEs) associated with methylphenidate reported by the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and provide clinical drug safety guidance. **Methods** The FAERS was searched by OpenVigil 2.1 data platform for AEs reports for methylphenidate received from Q1 2004 to Q3 2022. The reporting odds ratio (ROR) and the proportional ratio ratio (PRR) were used to analyze the data, and the data were sorted according to the frequency of occurrence and signal intensity, respectively. **Results** A total of 28 539 AEs reports included methylphenidate as the primary suspected drug, with 65.94% of the reports come from the United States. A total of 798 cases of AEs signals were mined by the ROR method and the PRR method, including 144 AEs signals that were not recorded in the drug instructions. The AEs of methylphenidate involved 27 SOC types, mainly concentrated in psychiatric disorders (32.49%), general disorders, and administration site conditions (17.00%), nervous system disorders (10.40%), cardiac disorders (2.44%), and others. Among them, anxiety (1455) and depression (1194) were the most frequent PTs mentioned on

*通信作者: 孙翔玉, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: 18500391080@163.com

the drug label. The signal intensity of ventricular premature beats ($ROR=1973.262$), decreased limb circumference ($ROR=281.866$), and application site erythema ($ROR=17.869$) ranked in the top 20, with a strong correlation with methylphenidate. **Conclusion** In the clinical application of methylphenidate, medical staff should pay more attention to such as anxiety or depression, new mental diseases, cardiovascular diseases, limb girth decreased, skin changes, pregnancy conditions, and other AEs. Meanwhile, clinical professionals should guard against cerebral salt consumption syndrome, misophonia nail-biting, and other AEs not mentioned in the drug manual.

【Key words】 FAERS; methylphenidate; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; adverse event signal; data mining

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种学龄期儿童常见的神经发育障碍,部分患儿症状会持续至成年,主要症状为注意缺陷、多动和冲动^[1]。ADHD的药物治疗包括兴奋剂,如哌甲酯和安非他明,在短期和长期治疗中有较好的效果^[2-3]。哌甲酯是一种由哌啶衍生的药物,通过抑制转运体对多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取,从而发挥治疗作用^[4-5]。还能增加去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)能效应,可能引起中枢兴奋,主要表现为过度警醒,焦虑、失眠、尿频、尿急和活动过多;抑制认知,引起冲动性攻击;引起头晕和眩晕;听力下降;诱发癫痫等。虽然有学者对哌甲酯不良反应已进行相关研究^[6-7],但基于大量真实世界数据的研究仍有欠缺。本研究检索FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库中哌甲酯相关不良事件(adverse event, AEs)进行信号挖掘,为后续临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索FAERS数据库中哌甲酯相关的AEs,报告收集时间为2004年1月1日至2022年9月30日。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net>)平台是在药物警戒数据分析中应用广泛,且认可程度高的在线工具^[8]。以methylphenidate为检索词,检索哌甲酯相关的AEs报告,选择相应字段并对AEs报告的性别、年龄及所属国家等基本数据进行统计分析。

1.2.2 数据处理 AEs报告名称参照美国《监管活动医学辞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)》^[9]中的首选术语(preferred term,

PT)进行标准化处理,并将属于同一PT的AEs报告合并,按照MedDRA中的首选系统器官分类(system organ class, SOC)对PT进行分类和整理^[10]。

1.2.3 数据分析 使用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法^[11-12]。筛选目标AEs报告数 ≥ 3 的AEs,记录目标药物相应AEs报告数a,目标药物其他AEs数b,其他药物目标AEs数c,其他药物其他AEs数d,列出四格表,计算相应 $ROR=ad/bc$ 、 $PRR=a(c+d)/c(a+b)$ 及 $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96}$ 。当 $a\geq 3$, $ROR\geq 1$, $PRR\geq 2$ 且 $\chi^2\geq 4$,则提示生成1个信号。AEs信号数值越大,表示AEs信号越强,说明哌甲酯与目标AEs的统计学关联性越强。

2 结果

2.1 不良事件基本信息

FAERS数据库共纳入以哌甲酯为首要怀疑药物的AEs报告有28 539份,其中女性占比约为男性的2倍;上报者的年龄分布主要集中在18岁以下的未成年人;有65.94%的上报者来自美国,其次是日本;除去不明或缺失的数据,报告最多的结局是其他类的一般AEs,严重AEs包括住院或住院时间延长、残疾、危及生命和死亡,占16.94%,见表1。

2.2 不良事件信号挖掘结果

2.2.1 累及系统器官分类 以ROR法和PRR法进行筛选,最终挖掘到的798个AEs信号,共涉及27个SOC分类。主要包括精神病类、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查,以及各类损伤、中毒及操作并发症和心脏器官疾病等,见表2。

2.2.2 不良事件信号挖掘情况 798个AEs信号中,说明书未明确记载的144个,占18%。按哌甲酯

表1 哌甲酯不良事件基本信息($n=28\,539$)

项目	报告例数[$n(\%)$]
性别	
男	7336(25.71)
女	14 942(52.36)
不明或缺失	6261(21.94)
年龄(岁)	
≤ 18	10 555(36.98)
$18 < \sim < 65$	3963(13.89)
≥ 65	217(0.76)
不明或缺失	13 804(48.37)
国家(排名前5)	
美国	18 819(65.94)
日本	1182(4.14)
英国	972(3.41)
荷兰	671(2.35)
巴西	652(2.28)
不良事件结果	
住院或住院时间延长	3155(11.06)
残疾	344(1.21)
危及生命	542(1.90)
死亡	637(2.23)
其他	8614(30.18)
不明或缺失	15 247(53.43)

AEs发生频次进行PT排序,焦虑、抑郁症和失眠的发生频次较多,见表3。按哌甲酯AEs信号强度进行PT排序,心脏室性早搏、腺苷酸环化酶5(adenylate cyclase 5, ADCY5)相关的运动障碍和胶带的使用问题信号较强,见表4。

3 讨论

3.1 不良事件报告的基本情况

在收集的哌甲酯AEs报告中,共挖掘出798个AEs信号,涉及27个SOC分类,AEs信号主要集中在焦虑或抑郁、精神病类、身高、皮肤损伤及孕产期状况等。

3.2 焦虑或抑郁

焦虑、不安及烦躁发生的数量及强度均较高,是哌甲酯治疗ADHD中较为常见的AEs。但是,有研究表明ADHD通常与其他各种神经行为缺陷有关。流行病学研究表明,多达1/3被诊断患有ADHD的儿童

表2 哌甲酯不良事件信号累及系统器官分类

分类	报告例数[$n(\%)$]	信号数(个)
精神病类	21 024(32.49)	222
各类神经系统疾病	6732(10.40)	103
全身性疾病及给药部位各种反应	11 002(17.00)	73
各类检查	1512(2.34)	55
各类损伤、中毒及操作并发症	11 431(17.67)	44
心脏器官疾病	1577(2.44)	27
代谢及营养类疾病	1635(2.53)	26
社会环境	654(1.01)	25
产品问题	5320(8.22)	25
眼部疾病	499(0.77)	21
各种先天性家族性遗传性疾病	266(0.41)	19
呼吸系统、胸及纵隔疾病	538(0.83)	18
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	681(1.05)	17
生殖系统及乳腺疾病	386(0.60)	17
各种手术及医疗操作	169(0.26)	17
胃肠系统疾病	283(0.44)	16
感染及侵染类疾病	133(0.21)	15
血管与淋巴管类疾病	355(0.55)	12
皮肤及皮下组织类疾病	125(0.19)	10
血液及淋巴系统疾病	93(0.14)	9
内分泌系统疾病	93(0.14)	6
良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿、息肉)	32(0.05)	6
肝胆系统疾病	32(0.05)	5
耳及迷路类疾病	46(0.07)	4
肾脏及泌尿系统疾病	29(0.04)	3
免疫系统疾病	9(0.01)	2
妊娠期、产褥期和围产期状况	50(0.08)	1
合计	64706(100)	798

还会表现出相关的焦虑障碍^[13]。2019年国外的一项纳入11篇文章的荟萃分析研究发现,焦虑是长期接受哌甲酯治疗的一种潜在的不良结果,但证据基础相对薄弱^[14]。此荟萃分析还发现,长期哌甲酯治疗的发生抑郁的证据基础相对较强。因此,应用哌甲酯治疗ADHD时,特别是长期治疗期间,应加强药物引起焦虑的监测及抑郁的识别。

表3 哌甲酯不良事件发生频次排名前20位的首选术语

排名	首选术语	PRR	ROR(95%CI)	频次
1	焦虑	2.660	2.724(2.584~2.871)	1455
2	抑郁症	2.782	2.838(2.678~3.007)	1194
3	失眠	2.555	2.604(2.457~2.759)	1191
4	攻击性	12.068	12.410(11.698~13.166)	1181
5	注意障碍	12.275	12.610(11.874~13.393)	1138
6	异常行为	12.473	12.775(11.985~13.616)	1011
7	食欲下降	2.997	3.049(2.864~3.247)	1009
8	自杀意念	5.250	5.357(5.024~5.713)	973
9	焦虑不安	6.957	7.108(6.664~7.581)	972
10	嗜睡	2.703	2.745(2.573~2.928)	948
11	感觉异常	2.063	2.089(1.957~2.230)	930
12	应用部位红斑	17.517	17.869(16.642~19.186)	823
13	易怒	6.438	6.542(6.078~7.041)	741
14	对各种药物的不良反应*	2.424	2.451(2.278~2.637)	739
15	心动过速	4.249	4.300(3.968~4.661)	612
16	精神运动过度活跃	19.657	19.943(18.345~21.682)	597
17	震颤	2.027	2.043(1.883~2.216)	592
18	药物滥用	3.424	3.458(3.175~3.765)	544
19	药物作用下降	4.280	4.323(3.959~4.720)	510
20	愤怒	7.082	7.157(6.536~7.838)	483

注:PRR表示比例报告比值;ROR表示报告比值比;*表示说明书中未记载的不良事件

3.3 诱发新的精神类疾病

精神疾病类信号数量和报告数量均排在第1位,这与哌甲酯药物说明书的相关描述一致^[15-16]。欧盟人用医学制品委员会(Committee for Human Medicinal Products, CHMP)提示哌甲酯可能在严重精神疾病的发展中起致因作用,特别是抑郁、焦虑、攻击、精神病、躁狂、易感性和自杀等^[13]。部分精神疾病合并ADHD的患者会同时服用哌甲酯及抗精神病类药物。FAERS数据库在2020年发布的哌甲酯潜在严重风险报告中提示同时服用抗精神病药物和哌甲酯可导致高动态运动状态,即患者的ADHD症状无法得到有效控制^[17]。这提示医师及药师不仅需要关注哌甲酯对神经系统的影响,更要注意及时评估非单一用药患者的病情发展以及AEs发生的潜在风险。

3.4 其他不良事件信号

报告中四肢周长减少的信号强度排在第7位。国内一项关于哌甲酯缓释剂的研究表明,当使用药物超过6个月后,药物可能会抑制儿童的身高和体质量增长,并与服药剂量有关,同时也发现与睡眠困难、食

欲下降的发生率增加有关^[17]。另一项较早的研究发现,在随访的2~4年中,长期服用哌甲酯对身高增长有抑制作用,而且疗程愈长,其抑制效果愈明显,但对体质量的影响并不明显^[18]。但由于研究样本选取的差异,用药剂量、疗程不同对体质量及身高的影响也不同,这也提示医师及药师需要关注更高的药物剂量或更长的疗程中患儿的身高体质量及发育情况变化,一旦出现身高、体质量及发育迟缓,应立即明确原因并及时干预。

在本次挖掘到的PT信号中,有823例使用哌甲酯透皮贴剂的皮肤部位出现红斑,而美国FDA在2015年公布的药品安全信息中警告哌甲酯透皮贴剂可能会造成皮肤色素永久缺失^[19]。而化学性白斑病在新修订的药品标签中增加了预警说明。使用哌甲酯贴剂导致的皮肤失色虽然并未对身体造成伤害,但却对容貌造成影响,并且不可逆性,极有可能引起患者过度关注或引起抑郁。医师和药师需提醒使用哌甲酯贴剂的患者注意检查贴剂覆盖的皮肤颜色是否改变,一旦出现颜色变化,应立即报告,由医师评估后

表4 哌甲酯不良事件信号强度排名前20位的首选术语

排名	首选术语	PRR	ROR(95%CI)
1	心脏室性早搏	1972.912	1973.262(242.764~16 039.259)
2	ADCY5相关的运动障碍 [*]	1127.378	1127.492(126.013~10 088.186)
3	胶带的使用问题	507.320	507.899(311.460~828.231)
4	西德纳姆舞蹈症	405.152	405.387(214.155~767.381)
5	CSWS [*]	281.845	281.894(98.872~803.714)
6	动物恐惧症	281.845	281.873(70.492~1127.120)
7	四肢周长减少	281.845	281.866(56.887~1396.599)
8	尿苯丙胺阴性	234.870	234.900(71.685~769.731)
9	良性运动性癫痫	125.264	125.277(38.578~406.824)
10	呼吸道畸形 [*]	121.350	121.444(79.702~185.048)
11	在学校打架	109.988	110.032(61.740~196.097)
12	伤口真菌感染	96.884	96.911(48.846~192.271)
13	分裂型人格障碍	93.948	93.955(25.435~347.069)
14	脑动脉炎	86.721	86.730(28.278~266.006)
15	心脏异位 [*]	84.553	84.572(40.150~178.143)
16	恐音症 [*]	80.527	80.535(26.508~244.680)
17	心理变态人格	74.170	74.188(36.964~148.900)
18	教育问题	73.216	73.595(63.116~85.813)
19	咬甲癖 [*]	72.268	72.322(48.419~108.025)
20	选择性缄默症	70.461	70.479(35.243~140.942)

注:PRR表示比例报告比值;ROR表示报告比值比;ADCY5相关的运动障碍表示腺苷酸环化酶5相关的运动障碍;CSWS表示脑性耗盐综合征;^{*}表示说明书中未记载的不良事件

再进行治疗或选择替代疗法。

本次上报的数据中妊娠及围产期发生AEs共有50例,2021年7月,澳洲治疗产品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)将哌甲酯安全等级由B3级改为D级,并公布了与出生缺陷和畸形的相关信息^[20]。一项荟萃分析发现,有41名孕妇在怀孕期间使用哌甲酯,其中,报告了5例新生儿畸形^[21];其他报告包括早产、窒息和生长迟缓,其中有4例确定与通过母乳喂养有关^[22-25]。由于上述研究的数量和规模都很小,医师和药师仍需要持续关注妊娠期使用哌甲酯发生AEs的相关数据。医师需要对孕产妇及哺乳期妇女进行仔细评估并衡量潜在的受益程度和可能的风险,对于已使用哌甲酯的患者需要定期监测潜在的AEs的发生。

此外,在PT词排序中超说明书用药排在发生频次的第1位,提示哌甲酯药物给药的合理性问题不能忽视。值得注意的是,脑性耗盐综合征、恐音症、咬甲癖、动物恐惧症等在说明书中未被提及,提示有较多

新的可疑高危讯号,临床应引起重视。

3.5 局限性

本研究采用FAERS数据库的开放性数据,但由于该数据库采用的是自发呈报系统,故有发生少报、漏报、报告不准确等情况,可能会导致研究结果有所偏移。由于缺少哌甲酯的使用数据,无法计算AEs的发生率,只能从统计学上分析哌甲酯发生不良反应的信号强度,但还是不能说明其生物学上的因果关系,所得到的提示信息需要进一步的临床研究验证。

综上所述,本研究依托FAERS数据库中的数据,以ROR法和PRR法分析了哌甲酯在2004年第1季度至2022年第3季度期间报告的相关AEs,发现新的精神疾病、心率、四肢周长减少及皮肤的影响等AEs风险信号强度较高,提示临床应用时应予以重点监测和早期干预。也要警惕如脑性耗盐综合征、恐音症、咬甲癖、动物恐惧症等在说明书中未被提及的AEs的发生。

【参考文献】

[1] Reiff FM, Dupaul GJ, Wolraich ML, et al. ADHD: clinical

- practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(5):1007.
- [2] Pliszka S, The AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *J Am Acad Child Psy*, 2007, 46(7):894-921.
- [3] Philipsen A, Jans T, Graf E, et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiat*, 2015, 72:1199-1210.
- [4] 张蓓,孙永法,蒋楠. 盐酸哌甲酯缓释片治疗注意缺陷为主型、冲动-多动为主型及混合型注意缺陷多动障碍的效果及安全性[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(20):101-104.
- [5] Schweri MM, Skolnick P, Rafferty MF, et al. [3H] Threo-(±)-methylphenidate binding to 3,4-dihydroxyphenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters [J]. *J Neurochem*, 1985, 45(4):1062-1070.
- [6] Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(8):825-833.
- [7] 喻东山. 哌甲酯的不良反应[J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(1):70-72.
- [8] Bhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2023, 87(11):4421-4431.
- [9] 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.
- [10] Maintenance and Support Services Organization. MedDRA and pharmacovigilance: a complex and little-evaluated tool [J]. *Prescrire Int*, 2016, 25(175):247-250.
- [11] 任经天, 李立明, 杜晓曦, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(5):294-298.
- [12] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6):412-416.
- [13] Lee MJ, Yang KC, Shyu YC, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder, its treatment with medication and the probability of developing a depressive disorder: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *J Affect Disord*, 189:110-117.
- [14] Krinninger H, Hall C, Groom M, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: a map of the current evidence [J]. *Neurosci & Biobehav R*, 2019, 107:945-968.
- [15] Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients [J]. *Psychopharmacol (Berl)*, 2016, 233:187-197.
- [16] Groß V, Lücke C, Graf E, Lam AP, et al. Comparison of methylphenidate and psychotherapy in adult ADHD study (COMPAS) consortium. Effectiveness of psychotherapy in adult ADHD: What do patients think? Results of the COMPAS study[J]. *J Atten Disord*, 2019, 23(9):1047-1058.
- [17] 顾晓星, 朱大倩, 徐燕清, 等. 盐酸哌甲酯缓释剂对注意力缺陷多动障碍儿童身高和体重的影响[J]. *上海医药*, 2020, 41(8):21-24.
- [18] 张红宇, 杜敏联, 庄思齐, 等. 哌甲酯对学龄期注意缺陷多动障碍患儿生长发育影响的评价[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(10):723-727.
- [19] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA reporting permanent skin color changes associated with use of Daytrana patch (methylphenidate transdermal system) for treating ADHD [EB/OL]. (2015-06-24) [2023-07-25]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-reporting-permanent-skin-color-changes-associated-use-daytrana>.
- [20] TGA. Methylphenidate-use in pregnancy [EB/OL]. (2021-07-22) [2023-07-25]. <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/methylphenidate-use-pregnancy>.
- [21] Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, et al. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2014, 77(1):96-101.
- [22] Kopelman AE, McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol [J]. *JAMA*, 1975, 231:62-64.
- [23] Lundquest DE, Young WK, Edland JF. Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin) and pentazocine (Talwin) abuse [J]. *J Forensic Sci*, 1987, 32:798-801.
- [24] Spigset O, Brede WR, Zahlén K. Excretion of methylphenidate in breast milk [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164:348.
- [25] Hackett LP, Ilett KF, Kristensen JH, et al. Infant dose and safety of breastfeeding for dexamphetamine and methylphenidate in mothers with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27:220-221.

收稿日期:2023-08-15

本文编辑:郭美晨