

中图分类号: R95; R971⁺.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)13-0120-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.13.026



基于 FAERS 的曲马多致呼吸系统不良事件信号挖掘

黄玉环, 罗群志

(福建省三明市永安市立医院, 福建 三明 366000)

摘要:目的 挖掘曲马多的呼吸系统风险信号,为其临床安全用药提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS)2004年第1季度至2023年第4季度的曲马多相关药品不良事件(ADE)数据,筛选曲马多致呼吸系统相关 ADE 报告,采用报告比值比(ROR)法进行信号挖掘与分析。结果 显著性阳性首选语(PT)包括呼吸抑制(295例, ROR = 17.88),呼吸暂停(174例, ROR = 18.41),呼吸停止(146例, ROR = 3.61),呼吸徐缓(137例, ROR = 42.51),窒息(106例, ROR = 13.98),肺水肿(92例, ROR = 2.06),呼吸窘迫(85例, ROR = 2.42),呼吸性酸中毒(83例, ROR = 15.82),缺氧(68例, ROR = 1.54),睡眠呼吸暂停综合征(42例, ROR = 3.05),通气不足(34例, ROR = 8.45),急性呼吸衰竭(34例, ROR = 1.48),误吸(32例, ROR = 2.70),呼吸急促(28例, ROR = 1.62),呼吸性碱中毒(28例, ROR = 13.13),高碳酸血症(21例, ROR = 5.43),其中肺水肿、急性呼吸衰竭、误吸、呼吸性碱中毒、高碳酸血症为药品说明书中未提及的阳性信号。阳性高级术语(HLT)包括各种呼吸异常(1 229例, ROR = 1.89),与气体交换异常相关的病症(309例, ROR = 4.79),新生儿低氧血症(31例, ROR = 2.48)。结论 曲马多存在一定的呼吸系统风险,临床用药需格外警惕,以保障患者的用药安全。

关键词:曲马多;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;呼吸系统;药品不良事件;报告比值比法;药物警戒

Signal Mining of Respiratory System Adverse Drug Events Induced by Tramadol Based on FAERS

HUANG Yuhuan, LUO Qunzhi

(Yong'an Municipal Hospital, Sanming, Fujian, China 366000)

Abstract: Objective To mine the respiratory system risk signals of tramadol, and to provide a reference for its clinically safe use. **Methods** The data of adverse drug events (ADEs) related to tramadol in the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023, the respiratory system - related ADE reports induced by tramadol were screened, and the reporting odds ratio (ROR) method was used for signal mining and analysis. **Results** Significant positive preferred terms (PT) included respiratory depression (295 cases, ROR = 17.88), apnea (174 cases, ROR = 18.41), respiratory arrest (146 cases, ROR = 3.61), bradycardia (137 cases, ROR = 42.51), asphyxia (106 cases, ROR = 13.98), pulmonary edema (92 cases, ROR = 2.06), respiratory distress (85 cases, ROR = 2.42), respiratory acidosis (83 cases, ROR = 15.82), hypoxia (68 cases, ROR = 1.54), sleep apnea syndrome (42 cases, ROR = 3.05), and hypoventilation (34 cases, ROR = 8.45), acute respiratory failure (34 cases, ROR = 1.48), aspiration (32 cases, ROR = 2.70), tachypnea (28 cases, ROR = 1.62), respiratory alkalosis (28 cases, ROR = 13.13), hypercapnia (21 cases, ROR = 5.43). Among them, pulmonary edema, acute respiratory failure, aspiration, respiratory alkalosis, and hypercapnia were positive signals not mentioned in the drug package inserts. Positive high - level terms (HLT) included various respiratory abnormalities (1 229 cases, ROR = 1.89), disorders associated with gas exchange abnormalities (309 cases, ROR = 4.79), and neonatal hypoxemia (31 cases, ROR = 2.48). **Conclusion** Tramadol have a certain risk related to respiratory system, and the clinical use of tramadol requires extra caution to ensure patient safety.

Key words: tramadol; FAERS; respiratory system; adverse drug events; reporting odds ratio method; pharmacovigilance

呼吸困难与呼吸障碍是最常见的呼吸系统症状^[1]。50%~70%的癌症患者都曾出现过呼吸障碍相关不良反应,慢性阻塞性肺疾病患者的呼吸困难患病率达56%~98%。故需重视与监测呼吸系统症状^[2-3]。曲马多是一种弱阿片类激动剂,临床常用于缓解癌症患者和术后患者的中度至重度疼痛^[4-5]。作为2种立体异构体的外消旋结构化合物,其左旋结构通过激动阿片受体,阻断痛觉的上行传导,产生镇痛作用;右旋结构则

通过抑制血清素和去甲肾上腺素再摄取发挥镇痛作用^[6]。曲马多的药品不良反应(ADR)包括恶心、头晕、口干等,与血清素联用可能会引发血清素综合征^[7]。研究表明,曲马多还存在较低呼吸抑制的严重 ADR 风险,爱尔兰健康产品监管局公开宣布曲马多可引起睡眠相关呼吸障碍,包括中枢性睡眠呼吸暂停和睡眠相关低氧血症,且中枢性睡眠呼吸暂停的风险以剂量依赖方式增加^[8]。因此,本研究中基于美国食品和药物管理局不

第一作者:黄玉环,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学与药物警戒,(电子信箱)156314401@qq.com。

良事件报告系统(FAERS)挖掘曲马多致呼吸系统的药品不良事件(ADE)信号,为曲马多的临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取FAERS中2004年第1季度至2023年第4季度的曲马多相关ADE报告,采用R 4.2.3软件检索曲马多77种通用名及商品名作为首要怀疑(PS)药物的数据,去重后,选择医师(MD)、药剂师(PH)和其他健康专业人士(OT)作为报告者的ADE报告。共获得人口统计学信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、不良事件信息(REAC)、患者结局信息(OUTC)、报告来源信息(RPSR)、药物治疗日期信息(THER)、药物适应证(INDI)7个数据文件。

1.2 数据统计与分类

采用人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)国际医学用语词典(MedDRA)25.0版的首选语(PT)和高级术语(HLT)对曲马多的呼吸系统ADE报告进行统计,将筛选的PT和HLT按系统器官分类(SOC)进行分类。使用高级组术语(HLGT)分析呼吸系统ADE,并进行国际术语标准化和汉化编码。

1.3 ADE信号挖掘

比例失衡法通过比较目标药物ADE出现频率与背景频率的相关性来判断是否存在失衡。若目标ADE出现频率超过背景频率的阈值,则为失衡,表明目标药物与可疑ADE间存在统计学关联。而当这种关联的计算数值达到设定阈值时,就表示出现了1个信号。信号的强度越大,目标药物与可疑ADE的相关性就越高。本研究中采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法对ADE信号进行挖掘与分析,基于比例失衡法四格表(表1)计算ROR值,计算公式与判断标准见表2。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of the disproportional method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 ROR法计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and judgment criteria by the ROR method

计算公式	判断标准
$ROR = ad / bc$	若 $a \geq 3$, ROR的95%CI下限 > 1 ,
$95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	则提示生成1个ADE信号

1.4 统计学处理

采用Graphpad 9.5统计学软件分析。分类变量以频数和百分比(%)表示,行非参数Wilcoxon秩和检验。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

从20 629 811份原始数据中去重后得到6 967 244份DEMO,筛选出以曲马多为PS药物的ADE报告15 912份,包括呼吸系统1 832份、其他系统14 080份,涉及患者15 912例。其中,排除记录缺失或用药日期晚于ADE发生日期的异常报告,女性的ADE发生率(46.93%)高于男性(37.09%),体质量50~100 kg(15.96%)和年龄18~64岁(48.82%)患者的ADE发生率较高,主要由医师(48.47%)上报,患者的性别、年龄、体质量及报告者身份比较均无显著差异($P > 0.05$)。详见表3。排除其他严重ADE(33.64%)和未知ADE(10.04%),曲马多最严重的结局报告包括住院或住院时间延长(31.73%)及死亡(16.72%)。详见表4。

表3 曲马多ADE报告基本信息[例(%)]

Tab. 3 Basic information of ADE reports induced by tramadol [case (%)]

项目		呼吸系统(<i>n</i> = 1 832)	其他系统(<i>n</i> = 14 080)
性别	女	772(42.14)	6 696(47.56)
	男	782(42.69)	5 120(36.36)
	未知	278(15.17)	2 264(16.08)
体质量	< 50 kg	72(3.93)	262(1.86)
	50~100 kg	256(13.97)	2 283(16.21)
	> 100 kg	45(2.46)	329(2.34)
	未知	1 459(79.64)	11 206(79.59)
年龄	< 18岁	217(11.84)	608(4.32)
	18~64岁	985(53.77)	6 783(48.17)
	65~85岁	214(11.68)	2 360(16.76)
	> 85岁	49(2.67)	614(4.36)
	未知	367(20.03)	3 715(26.38)
报告者身份	医师	863(47.11)	6 849(48.64)
	药剂师	364(19.87)	3 586(25.47)
	其他健康专业人士	605(33.02)	3 645(25.89)

2.2 SOC与呼吸系统HLGT分析

15 912份ADE报告共挖掘出2 434个PT,涉及27类SOC,主要包括精神病类(7 711例),各类神经系统疾病(7 637例),各类损伤、中毒及操作并发症(7 185例),全身性疾病及给药部位各种反应(5 660例),胃肠系统疾病(3 350例),呼吸系统、胸及纵隔疾病(2 358例)等。详见图1。筛选呼吸系统ADE报告,共获得12类HLGT。排除ADE例数不超过20例的报告,保留相关程度较高的7类HLGT,其中报告较频繁的为不另分类的呼吸系统疾病(1 774例);此外,药品说明书强调12岁以下儿童禁用曲马多,但仍发现各种新生儿呼吸系统疾病的ADE报告(39例)。详见图2。

表4 曲马多ADE报告的结局[例(%)]

Tab. 4 Outcomes of ADE reports induced by tramadol [case (%)]

结局	呼吸系统(n=2 712)	其他系统(n=17 533)	合计(n=20 245)
先天性畸形	5(0.18)	72(0.41)	77(0.38)
死亡	474(17.48)	2 910(16.60)	3 384(16.72)
残疾	16(0.59)	231(1.32)	247(1.22)
住院或住院时间延长	944(34.81)	5 480(31.26)	6 424(31.73)
危及生命	330(12.17)	899(5.13)	1 229(6.07)
其他严重ADE	866(31.93)	5 945(33.91)	6 811(33.64)
永久性损害	4(0.15)	37(0.21)	41(0.20)
未知ADE	73(2.69)	1 959(11.17)	2 032(10.04)

注:1例患者可能存在1个或多个结局,故结局报告例数多于患者例数。

Note:One patient may have one or more outcomes,so the number of reported outcomes is more than the number of patients.

2.3 曲马多呼吸系统 ADE 年度分布

对比曲马多2004年至2023年的总ADE例数与呼吸系统ADE例数的时间分布发现,2004年至2012年的上报例数较少,2013年至2023年的上报例数较多,其中2018年的总ADE(1 816例)、呼吸系统ADE(275例)与2019年总ADE(2 568例)、呼吸系统ADE(344例)报告例数较多,2011年(29.05%)与2013年(24.38%)呼吸系统ADE报告例数占比较高。详见图3。

2.4 呼吸系统 ADE 信号风险分析

将呼吸系统的8类HLGT进行分析,筛选出20个HLT,排除报告例数≤20例的报告,得到10个HLT分类信号,其中各种呼吸异常(1 229例,ROR=1.89),与气体交换异常相关的病症(309例,ROR=4.79),新生儿低氧血症(31例,ROR=2.48)被测定为阳性HLT。详见

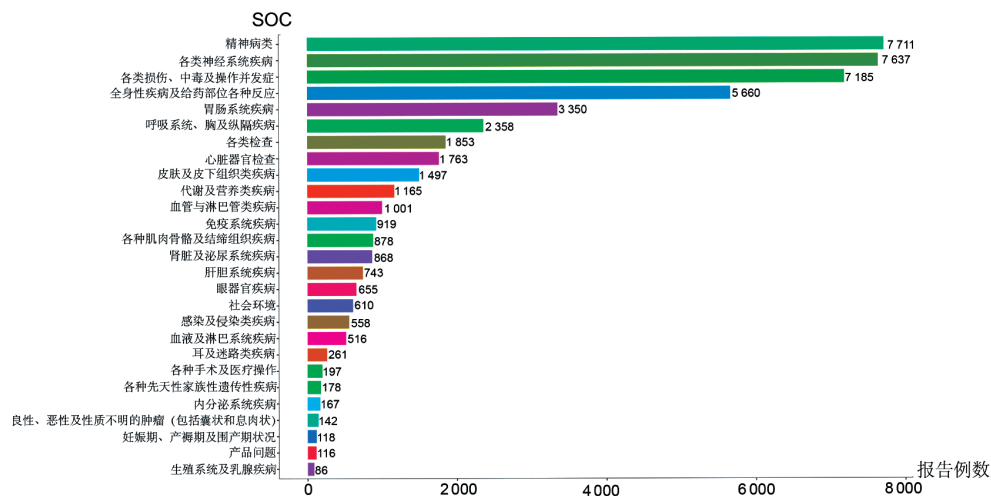


图1 曲马多ADE的SOC

Fig. 1 SOC of ADEs induced by tramadol

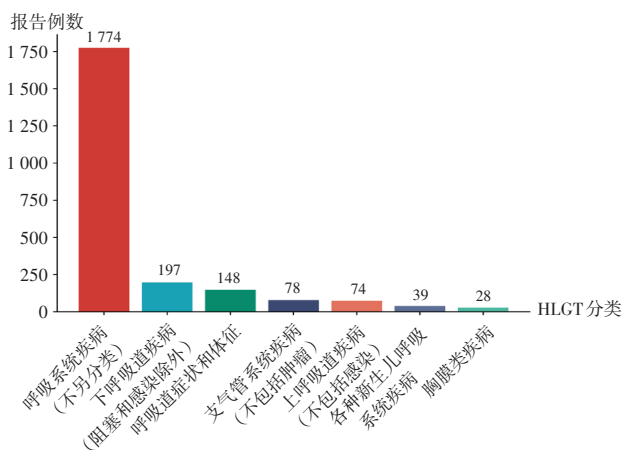


图2 曲马多呼吸系统、胸及纵隔疾病的HLGT分类

Fig. 2 HLT classification of respiratory, thoracic, and mediastinal diseases induced by tramadol

图4 A.检索SOC为呼吸系统、胸及纵隔疾病的2 358例ADE,共发现121个PT,根据设定的报告数阈值,排除39个PT,保留82个符合阈值的结果。筛选报告例数>

20例的呼吸系统PT,并通过ROR计算信号。运用R 4. 2. 3软件对数据进行可视化,结果评定显著性ROR的16个阳性PT包括呼吸抑制(295例,ROR=17.88),呼吸暂停(174例,ROR=18.41),呼吸停止(146例,ROR=3.61),呼吸徐缓(137例,ROR=42.51),窒息(106例,ROR=13.98),肺水肿(92例,ROR=2.06),呼吸窘迫(85例,ROR=2.42),呼吸性酸中毒(83例,ROR=15.82),缺氧(68例,ROR=1.54),睡眠呼吸暂停综合征(42例,ROR=3.05),通气不足(34例,ROR=8.45),急性呼吸衰竭(34例,ROR=1.48),误吸(32例,ROR=2.70),呼吸急促(28例,ROR=1.62),呼吸性碱中毒(28例,ROR=13.13),高碳酸血症(21例,ROR=5.43),其中肺水肿、急性呼吸衰竭、误吸、呼吸性碱中毒、高碳酸血症为药品说明书中未提及的阳性信号。详见图4 B。

3 讨论

FAERS是全球最大的公开数据库之一,FDA用于对药品和治疗性生物制品上市后的安全监测,并通过信号

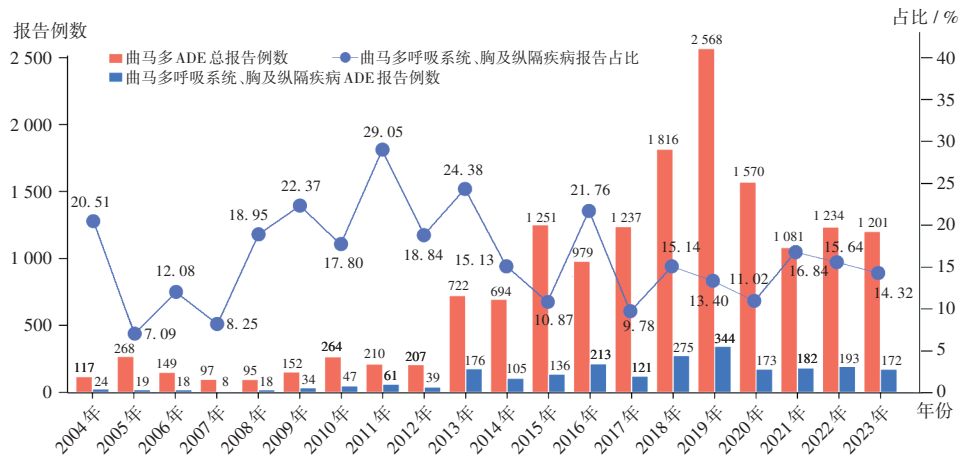


图3 2004年第1季度至2023年第4季度FAERS中曲马多ADE报告例数年度分布与占比

Fig. 3 Annual distribution and proportion of ADE reports induced by tramadol in FAERS from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023

报告例数 > 20 例的呼吸系统 HLT 分类	例数	ROR	95% CI
各种呼吸异常	1229	1.89	[1.79, 2.00]
与气体交换异常相关的病症	309	4.79	[4.28, 5.36]
上呼吸道症状和体征	124	0.49	[0.41, 0.59]
各种呼吸衰竭 (不包括新生儿)	104	0.87	[0.72, 1.05]
呼吸道疾病 (不另分类)	87	0.85	[0.69, 1.05]
支气管痉挛和阻塞	78	0.39	[0.31, 0.49]
咳嗽和相关症状	45	0.18	[0.13, 0.24]
新生儿低氧血症	31	2.48	[1.74, 3.53]
各种鼻病 (不另分类)	27	0.36	[0.25, 0.53]
下呼吸道症状和体征	22	0.63	[0.41, 0.95]

A

报告例数 > 20 例的呼吸系统 PT 分类	例数	ROR	95% CI
呼吸抑制	295	17.88	[15.91, 20.10]
呼吸困难	219	0.47	[0.42, 0.54]
呼吸暂停	174	18.41	[15.81, 21.44]
呼吸停止	146	3.61	[3.07, 4.25]
呼吸徐缓	137	42.51	[35.65, 50.68]
窒息	106	13.98	[11.52, 16.97]
肺水肿*	92	2.06	[1.68, 2.53]
呼吸窘迫	85	2.42	[1.95, 2.99]
呼吸性酸中毒	83	15.82	[12.71, 19.70]
呼吸衰竭*	70	0.73	[0.58, 0.93]
缺氧	68	1.54	[1.21, 1.96]
睡眠呼吸暂停综合征	42	3.05	[2.25, 4.14]
咳嗽*	36	0.20	[0.14, 0.27]
通气不足	34	8.45	[6.02, 11.87]
急性呼吸衰竭*	34	1.48	[1.06, 2.08]
发声困难*	32	0.93	[0.66, 1.32]
误吸*	32	2.70	[1.91, 3.82]
呼吸急促	28	1.62	[1.12, 2.35]
呼吸性碱中毒*	28	13.13	[9.01, 19.12]
流涕	28	0.74	[0.51, 1.07]
肺部疾病	28	0.71	[0.49, 1.03]
急性呼吸窘迫综合征*	26	1.06	[0.72, 1.56]
哮喘	25	0.59	[0.40, 0.88]
鼻衄	22	0.36	[0.24, 0.55]
哮喘	21	0.29	[0.19, 0.45]
高碳酸血症*	21	5.43	[3.53, 8.34]

B

A. HLT 分类 B. PT 分类

注: *指药品说明书中未提及的ADR。

图4 曲马多呼吸系统 ADE 报告例数 > 20 例的 PT 分析森林图

A. HLT classification B. PT classification

Note: * refers to ADRs not mentioned in the drug package inserts.

Fig. 4 Forest plot of the PT analysis of respiratory ADE reports (> 20 cases) induced by tramadol

检测的方法量化 ADE 与药品间的潜在关联^[9]。该数据库收集了全球超过 2 000 万份报告,包括美国、欧洲和亚洲^[10]。曲马多是全球范围内发现的第 1 个具有双重镇痛作用的阿片类药物,临床应用较广。有研究显示,阿片类药物虽能减少晚期癌症患者的慢性呼吸困难,但呼吸困难的症​​状仍持续存在,甚至可能导致残疾^[11-12],但这一结论尚无准确定论^[13]。本研究中通过 FAERS 分析曲马多的呼吸系统 ADE,评估曲马多的临床使用风险。

本研究结果显示,患者的性别、年龄、体质量均无显著差异($P > 0.05$)。但 ≥ 75 岁患者的肾功能降低,药物代谢受影响,临床应减少这类人群的曲马多用药剂量^[14]。对上报的 ADE 进行年份统计发现,2004 年至 2012 年的上报例数较 2013 年至 2023 年少,这可能与自发上报的普及性与便利性不足有关。但呼吸系统上报的 ADE 对比各年份的总 ADE 显示较稳定的报告频率,这一结果在曲马多 SOC 的分布分析中也得到了验证(呼吸系统、胸及纵隔疾病 2 358 例, SOC 报告排名第 6)。故曲马多呼吸系统的 ADR 需引起警惕与重视。

通过 ROR 法进一步评估曲马多呼吸系统 ADE 发生风险发现,报告例数最多的 ADE 为呼吸抑制(295 例, $ROR = 17.88$),发生风险最高的 ADE 为呼吸徐缓(137 例, $ROR = 42.51$)。据报道,术中使用曲马多会减弱呼吸抑制作用^[15]。但一项针对健康志愿者的研究发现,单次服用 100 mg 速释曲马多会导致二氧化碳的通气敏感性降低约 30%,加重患者的呼吸抑制症状^[16]。此外,本研究中还发现曲马多的睡眠相关呼吸障碍 ADR 信号较高(42 例, $ROR = 3.05$)。一项回顾性队列研究结果显示,长期使用阿片类药物与由中枢性睡眠呼吸暂停和共济失调呼吸组成的特殊呼吸模式的发展间呈剂量依赖性关系^[17]。另一项研究结果也证实,慢性疼痛患者使用阿片类药物期间发生中枢性呼吸暂停事件显著增加^[18]。

这表明曲马多存在较高的呼吸系统安全风险,但其对呼吸系统抑制作用的机制目前仍不清楚^[16]。HLT的分类发现,曲马多与新生儿低氧病症(31例, $ROR = 2.48$)密切相关。虽然阿片类药物被多国设为儿童禁忌,但曲马多仍是被唯一批准用于儿童的弱阿片类药物,日内瓦儿童医院更是将其视为治疗急性伤害性疼痛的首选药物^[19]。因此,儿童使用曲马多应随时监测呼吸系统的潜在安全隐患。

综上所述,本研究中通过FAERS对曲马多致呼吸系统ADE进行数据挖掘与分析发现,年龄18~64岁与体质量50~100 kg的患者是ADE报告数量最多的群体,报告最多的严重结局是住院或住院时间延长和死亡;通过评估曲马多的呼吸系统ADE,进一步验证曲马多的呼吸系统安全风险系数较高,尤其在儿童用药时临床应格外警惕;此外,还揭示了肺水肿、急性呼吸衰竭、误吸、呼吸性碱中毒和高碳酸血症是药品说明书中未提及的阳性信号,为临床ADE监测提供了客观依据。尽管FAERS的真实世界自发报告策略具有优势,但单个药物与ADE的关联可能难以确定。因此,FAERS受到其性质的限制,无法得出关于ADR的流行率、发生率和因果关系的确切结论^[20]。由于全球监管制度的多样性,很难对各国间的药物处方方式进行比较。一项关于欧洲镇痛药处方条件的综述表明,不同国家对同一镇痛药的差异很大,评价处方的条件和标准也各不相同^[6]。故本研究结论应被视为探索性的假设,呼吸系统披露的信号风险具有一定争议,仍需进一步的试验与机制研究、病例对照与队列研究进行完善和验证。

参考文献

- [1] PARSHALL MB, SCHWARTZSTEIN RM, ADAMS L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(4): 435 - 452.
- [2] THOMAS S, BAUSEWEIN C, HIGGINSON I, et al. Breathlessness in cancer patients - implications, management and challenges[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2011, 15(5): 459 - 469.
- [3] JANSSEN DJ, SPRUIT MA, WOUTERS EF, et al. Daily symptom burden in end - stage chronic organ failure: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2008, 22(8): 938 - 948.
- [4] FINNERUP NB, ATTAL N, HAROUTOUNIAN S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta - analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162 - 173.
- [5] WIFFEN PJ, DERRY S, MOORE RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5): CD012508.
- [6] ROULET L, ROLLASON V, DESMEULES J, et al. Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1257 - 1272.
- [7] BEAKLEY BD, KAYE AM, KAYE AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review[J]. *Pain Physician*, 2015, 18(4): 395 - 400.
- [8] Tramadol warnings and precautions updated [J]. *Reactions Weekly*, 2023, 1962(1): 8.
- [9] SARANGDHAR M, TABAR S, SCHMIDT C, et al. Data mining differential clinical outcomes associated with drug regimens using adverse event reporting data [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(7): 697 - 700.
- [10] XIA S, GONG H, WANG YK, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review of published case reports and disproportionality analysis based on the FAERS database [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1129730.
- [11] JOHNSON MJ, YORKE J, HANSEN - FLASCHEN J, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): 1602277.
- [12] EKSTROM M, NILSSON F, ABERNETHY AA, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(7): 1079 - 1092.
- [13] BARNES H, MCDONALD J, SMALLWOOD N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3(3): CD011008.
- [14] SCOTT LJ, PERRY CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain [J]. *Drugs*, 2000, 60(1): 139 - 176.
- [15] COSSMANN M, KOHNEN C, LANGFORD R, et al. Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance [J]. *Drugs*, 1997, 53(2): 50 - 62.
- [16] NIEUWENHUIJS D, BRUCE J, DRUMMOND GB, et al. Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 87(6): 860 - 865.
- [17] WALKER JM, FARNEY RJ, RHONDEAU SM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 455 - 461.
- [18] JUNGQUIST CR, FLANNERY M, PERLIS ML, et al. Relationship of chronic pain and opioid use with respiratory disturbance during sleep [J]. *Pain Manag Nurs*, 2012, 13(2): 70 - 79.
- [19] RODIEUX F, STORELLI F, CURTIN F, et al. Evaluation of Pupillometry for CYP2D6 Phenotyping in Children Treated with Tramadol [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1227.
- [20] YU RJ, KRANTZ MS, PHILLIPS EJ, et al. Emerging Causes of Drug - Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis - Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 819 - 829. e2.

(收稿日期:2024-04-09;修回日期:2025-01-18)