

中图分类号: R95; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)11-0119-11
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.11.023



基于 FAERS 挖掘曲非奈肽用于 18 岁以下雷特综合征患者的药品不良事件信号*

林晓芳, 张琳, 冉婕[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 挖掘曲非奈肽用于 18 岁以下雷特综合征(RTT)患者的药品不良事件(ADE)信号,为临床合理、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)中 2023 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度 18 岁以下 RTT 患者使用曲非奈肽的相关 ADE 报告。根据《国际医学用语词典(27.0 版)》(MedDRA 27.0)的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对 ADE 进行分类和描述,采用报告比值比(ROR)法、英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法、多项式伽马泊松分布缩减(MGPS)法进行信号挖掘与分析,按性别、年龄、曲非奈肽剂量进行亚组分析,并分析合并用药、合并症、ADE 发生时序。结果 共筛选出 849 份以曲非奈肽为首要怀疑(PS)药物的 ADE 报告,上报患者主要为女性(95.17%);年龄多集中在 5~12 岁(50.77%);报告年份主要为 2024 年(76.44%);报告国家均为美国(100.00%);报告者主要为消费者(97.17%);严重 ADE 临床结局主要为住院治疗(21.91%)。共发生 3 682 例次 ADE,涉及 11 个 SOC 和 132 个 PT。ADE 阳性信号中,报告数排名前 3 的 SOC 分别为胃肠道疾病(741 例次),各类损伤、中毒及操作并发症(612 例次),感染及侵袭类疾病(441 例次);信号强度排名前 3 的 PT 分别为粪便松软($ROR = 248.91$),发育倒退($ROR = 245.88$),屏气($ROR = 174.97$)。挖掘到新的药品不良反应(ADR)5 个,包括流涎、肺淤血、运动障碍、感染性吸入性肺炎、失眠。亚组分析结果显示,腹泻多发生于 5~12 岁患者,女性患者的 ADE 类别多于男性,且使用高剂量曲非奈肽(60 mL)患者的精神病类 ADE 发生率更高。曲非奈肽多与有抗癫痫、抗焦虑、解热镇痛作用的药物联用;采用曲非奈肽治疗的患者常合并各类神经系统疾病、胃肠道疾病、精神病类;曲非奈肽相关 ADE 的中位发病时间为 6 d,多数发生于用药后 30 d 内。结论 临床使用曲非奈肽治疗 18 岁以下 RTT 患者时需密切监测,特别是治疗初期且接受高剂量治疗时,应在关注已知 ADR 的同时,高度重视新的可疑信号,并采取相应干预措施,以保障患者的用药安全。

关键词:曲非奈肽;雷特综合征;药品不良事件;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;儿童;安全性

Signal Mining of Adverse Drug Events Induced by Trofinetide in the Treatment of Patients with Rett Syndrome Under 18 Years Old Based on the FAERS

LIN Xiaofang, ZHANG Lin, RAN Jie[△]

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To mine the drug adverse event (ADE) signals of trofinetide in the treatment of patients with Rett syndrome (RTT) under 18 years old, and to provide a reference for the clinical rational and safe use of trofinetide. **Methods** ADE reports related to trofinetide in the treatment of patients with RTT under 18 years old from the first quarter of 2023 to the first quarter of 2025 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved, and they were classified and described according to the preferred term (PT) and system organ classification (SOC) in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities 27.0 (MedDRA 27.0)*. The Reporting Odds Ratio (ROR) method, the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method, the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method, and the Multi-Item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) method were used for signal mining and analysis. The subgroup analysis was conducted based on gender, age, and dose of trofinetide. The combination medication, comorbidities, and timing of the ADE occurrence were analyzed. **Results** A total of 849 ADE reports were screened with trofinetide as the primary suspected (PS) drug. Among them, the patients were mainly female (95.17%), the patients' ages were mostly concentrated in the range of 5-12 years old (50.77%), the ADEs were mainly reported in 2024 (76.44%), all reports originated from the United States of America (USA, 100.00%), the majority of reporters were consumers (97.17%), the primary clinical outcome of severe ADEs was hospitalization (21.91%). A total of 3 682 cases of ADEs were identified, involving 11 SOC and 132 PTs. Among the ADE positive signals, the top three SOC reported cases were gastrointestinal disorders (741 cases), various injury, poisoning and procedural complications (612 cases), and infectious and infestations (441 cases); the top three PTs in terms of signal intensity were faeces soft ($ROR = 248.91$), developmental regression

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:林晓芳,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)010624@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者:冉婕,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)20020219@tmmu.edu.cn。

($ROR = 245.88$), and breath holding ($ROR = 174.97$). Five new adverse drug reactions (ADRs) were identified, including drooling, pulmonary congestion, dyskinesia, infectious aspiration pneumonia, and insomnia. The subgroup analysis results showed that diarrhea was most frequently reported at the age of 5 - 12, the types of ADEs in female patients were more than that in male patients, and the incidence of ADEs in the mental system was higher in patients with high - dose trofinetide (60 mL). Trofinetide was often used in combination with antiepileptic, anxiolytic, and analgesic - antipyretic drugs. Patients treated with trofinetide frequently have comorbid conditions involving various neurological, gastrointestinal, and psychiatric disorders. The median onset time of trimethoprim - related ADE was 6 d, and most of them occurred within 30 d after drug administration. **Conclusion** Close monitoring is required when using trofinetide to treat patients with RTT under 18 years old in clinical practice, particularly during the initial phase of treatment and when high doses are administered. While monitoring for known ADRs, close attention should be paid to new suspected signals, and appropriate interventions should be implemented to ensure the patients' medication safety.

Key words: trofinetide; Rett Syndrome; adverse drug event; FAERS; children; medication safety

雷特综合征(RTT)是一种罕见的进行性神经发育障碍,主要影响女性(发病率为 $1/15\ 000 \sim 1/10\ 000$),但也影响少数男性^[1-2]。多数RTT由甲基化胞嘧啶 - 磷酸 - 鸟嘌呤二核苷酸结合蛋白2(MECP2)基因突变引起^[3]。MECP2基因缺陷导致神经元成熟和可塑性异常,进而导致神经功能障碍^[4]。RTT患者通常在出生后6个月内发育正常,6~18个月出现神经发育停滞或倒退,12~30个月发育快速退化,3岁后可能进入持续数十年的平台期^[1,5-6]。RTT的典型症状有语言和运动能力丧失、手部动作重复、呼吸不规则和癫痫发作,还可能存在胃肠道问题,以及血脂异常、转氨酶升高、胆囊炎等代谢并发症^[1,7-8]。既往尚无治疗药物。2023年3月,美国食品和药物管理局(FDA)批准曲非奈肽作为孤儿药用于治疗2岁及以上RTT患者^[9]。尽管已有临床试验均显示曲非奈肽可明显使RTT患者获益,且具有可接受的安全性和耐受性^[10-13],但其常见药品不良事件(ADE)如腹泻、呕吐、发热、癫痫发作、焦虑、食欲减退、疲劳、鼻咽炎等引起了临床广泛关注。目前所开展的临床试验均无男性RTT患者。2~4岁RTT患儿在DAFFODIL研究中也仅纳入了15例^[11]。RTT诊断的中位年龄仅为2.7岁,患者间的症状差异较大^[14]。使用曲非奈肽的长期安全性仍未知。全面调查曲非奈肽治疗RTT的长期安全性十分重要,故本研究中筛选了FDA不良事件报告系统(FAERS)^[15]中曲非奈肽用于18岁以下RTT患者的临床安全性数据,挖掘其风险信号,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

采用RxNorm术语表规范药品名称,以“DAYBUE”“TROFINETIDE”为检索词,提取FAERS中2023年第1季度至2025年第1季度有关曲非奈肽的ADE报告,并将其导入PostgreSQL 15.3版软件进行统一管理。根据《国际医学用语词典(27.0版)》(MedDRA 27.0)定义的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE报告进行标准化编码、

分类和描述。剔除及排除年龄 ≥ 18 岁患者的ADE报告,最终选择以曲非奈肽为首要怀疑药物(PS)的ADE报告。

1.2 信号挖掘

比例失衡法在药物警戒研究中具有重要价值,主要识别目标药物与潜在ADE间的关联性。本研究中采用报告比值比(ROR)法、英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法、多项伽马泊松分布缩减(MGPS)法进行信号挖掘。基于比例失衡法四格表(表1)计算ROR值、比例报告比(PRR)值、信息成分(IC)值和经验贝叶斯几何均值(EBGM),计算公式与判断标准见表2。数值越大表明信号越强,目标药物与可疑ADE的相关性越大。为减少假阳性信号,只有同时满足上述4种算法判断标准的ADE才被认为是阳性信号。本研究中还按性别、年龄、剂量进行了亚组分析,调查了合并症、合并用药对曲非奈肽ADE的影响,采用韦伯(Weibull)分布分析了曲非奈肽ADE的发生时间(TTO),通过拟合Weibull分布的形状参数(β)判断ADE发生率随时间的变化趋势。若 $\beta < 1$,则为早期失效型,表明ADE的发生率随治疗时间的延长而降低,风险主要集中在治疗初期;若 $\beta = 1$,则为随机失效型,表明ADE的发生率恒定,与治疗时间无关,通常由外部偶然因素引发;若 $\beta > 1$,则为损耗失效型,表明ADE的发生率随治疗时间的延长而升高,风险随暴露时间的累积而增加。

表1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of the disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

1.3 统计学处理

采用PostgreSQL 15.3软件和R 4.3.2软件进行统计与分析。分类变量以率(%)表示,连续变量以中位数及其四分位距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。

表2 4种分析方法的计算公式与判断标准

分析方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, 且ROR的95%置信区间(CI)下限 > 1, 则提示生成1个ADE信号
MHRA综合标准法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2 / (a + b + c + d)] / [(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$, 则提示生成1个ADE信号
BCPNN法	$a_{exp} = [(a + b)(a + c)] / [(a + b + c + d)]$ $IC = \log_2(a + 0.5) / (a_{exp} + 0.5)$ $IC_{025} = IC - 3.3(a + 0.5)^{-0.5} - 2(a + 0.5)^{-1.5}$	$IC_{025} > 0$, 则提示生成1个ADE信号
MGPS法	$EBGM = [a(a + b + c + d)] / [(a + c)(a + b)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln EBGM - 1.64\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$EBGM_{05} > 2$, 则提示生成1个ADE信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到18岁以下RTT患者以曲非奈肽为PS的ADE报告849份,涉及患者849例,其中2024年报告最多(649例,76.44%);女性多于男性(95.17%比4.36%);好发于5~12岁患者(50.77%);上报国家均为美国(100.00%);主要由消费者上报(97.17%);严重ADE临床结局主要为住院治疗(21.91%)、死亡(0.71%)、危及生命(0.35%)等。详见表3。

2.2 ADE 信号涉及SOC

排除产品问题、用药错误等各类损伤、中毒及操作并发症相关ADE等与药物治疗无关的信号后,经ROR法、MHRA综合标准法、BCPNN法、MGPS法组合筛选出ADE信号132个,涉及ADE 3 682例次。根据MedDRA 27.0对满足阈值标准的信号进行SOC分类,共累及11个SOC。ADE报告数排名前3的SOC分别为胃肠道系统疾病(741例次),各类损伤、中毒及操作并发症(612例次),感染及侵袭类疾病(441例次)。符合4种方法学阈值的SOC有7个,分别为胃肠道系统疾病、感染及侵袭类疾病、各种手术及医疗操作、社会环境、代谢及营养类疾病、各类神经系统疾病、精神病类。详见图1A和表4。

2.3 ADE 信号强度

将筛选出的PT分别用4种方法进行计算,共同识别的阳性信号共132个。详见图1B。其中,腹泻、呕吐、癫痫发作报告例次数较多,与药品说明书记载高度一致;睡眠过度、耳部感染、尿布性皮炎、胃食管反流病同样有显著的阳性信号,该结果与DAFFODIL临床试验^[11]的报道相符。但本研究中还发现了药品说明书及既往已公开临床试验均未提及的新的药品不良反应(ADR),包括流涎、肺淤血、运动障碍、感染性吸入性肺炎、失眠。详见表5。

表3 曲非奈肽相关ADE报告基本信息(n=849)

项目	报告数	构成比(%)	
性别	女	808	95.17
	男	37	4.36
	未知	4	0.47
年龄	<5岁	229	26.97
	5~12岁	431	50.77
	13~18岁	189	22.26
	19~64岁	0	0.00
体重	已知	36	4.24
	未知	813	95.76
报告年份	2023年	80	9.42
	2024年	649	76.44
	2025年	120	14.13
报告者	医师	10	1.18
	药师	3	0.35
	其他医务人员	11	1.30
	律师	0	0.00
	消费者	825	97.17
严重ADE	367	44.29	
严重ADE临床结局*	死亡	6	0.71
	危及生命	3	0.35
	住院治疗	186	21.91
	其他	347	40.87
报告国家	美国	849	100.00

注:*指1例患者可能发生多个结局事件,故总结局事件数超过患者例数。

Note:* indicates one patient may have multiple outcome events, so the total number of outcome events exceeds the number of patients.

2.4 亚组分析

不同年龄患者间曲非奈肽的ADE图谱基本一致,但腹泻多发生于5~12岁患者;女性患者的ADE类别多于男性。详见图2。剂量亚组分析结果显示,ADE分布在所有剂量(25, 30, 40, 50, 60 mL)组间相对一致。其中,腹泻、呕吐、癫痫发作、便秘、食欲减退是所有剂量组共同报告数排名前20的阳性信号,60 mL剂量组有更多的精神病类ADE。详见表6。

2.5 合并用药

结果见表7。可见,曲非奈肽常与抗癫痫药、抗焦虑药、解热镇痛药联用。

2.6 合并症

结果见表8。可见,接受曲非奈肽治疗的患者主要合并各类神经系统疾病、胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类等。

2.7 ADE 发生时序

剔除缺失和异常时间值的ADE报告后,共353份ADE报告(41.58%)纳入研究。曲非奈肽相关ADE的

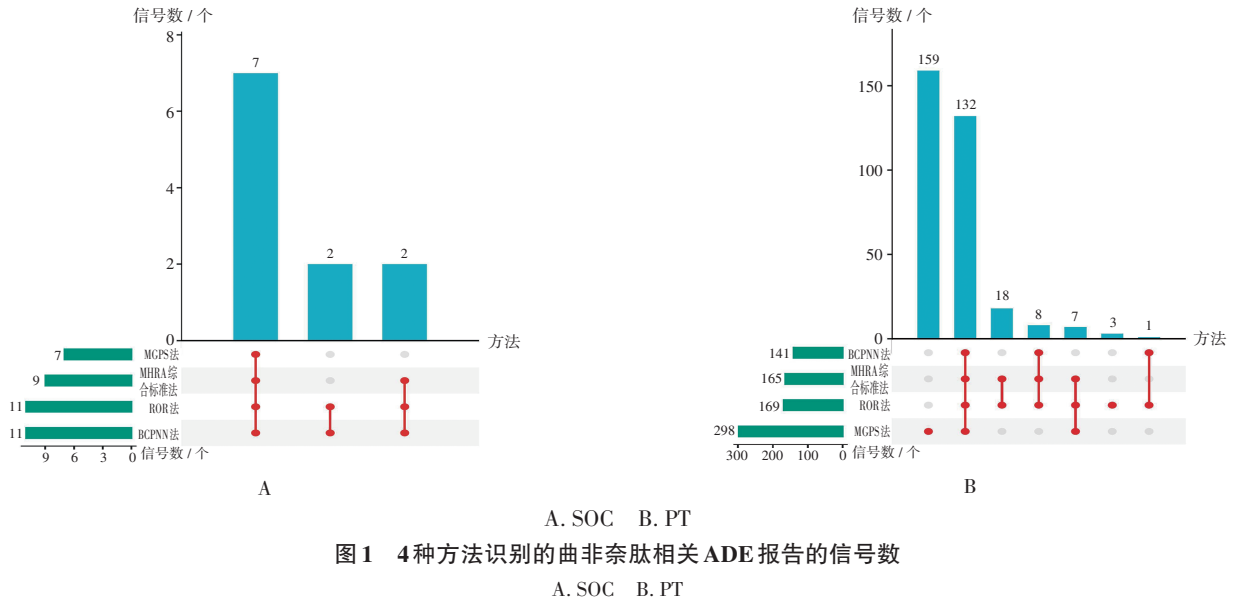


图1 4种方法识别的曲非奈肽相关ADE报告的信号数

Fig. 1 The number of signals reported in ADE reports related to trofinetide identified by four methods

表4 2023年至2025年曲非奈肽相关ADE信号的SOC分布

Tab. 4 SOC distribution of ADE signals related to trofinetide from 2023 to 2025

排序	SOC	ADE报告数(例次)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	IC(IC ₀₂₅)	EBGM(EBGM ₀₅)
1	胃肠道疾病	741	48.71(39.78,59.65)*	7.07(4225.97)*	2.76(2.64)*	6.79(5.73)*
2	各类损伤、中毒及操作并发症	612	3.22(2.77,3.75)*	1.62(259.98)	0.69(0.56)*	1.61(1.42)
3	感染及侵袭类疾病	441	7.16(6.25,8.20)*	3.96(1097.41)*	1.95(1.80)*	3.88(3.47)*
4	全身性疾病及给药部位各种反应	361	1.50(1.31,1.72)*	1.29(33.90)	0.36(0.18)*	1.28(1.14)
5	各类神经系统疾病	339	4.66(4.06,5.35)*	3.20(574.30)*	1.65(1.47)*	3.15(2.81)*
6	精神病类	236	3.43(2.95,3.99)*	2.75(288.26)*	1.44(1.22)*	2.72(2.40)*
7	代谢及营养类疾病	180	5.47(4.63,6.46)*	4.52(503.12)*	2.13(1.88)*	4.42(3.84)*
8	各类检查	177	2.54(2.15,3.00)*	2.22(128.79)*	1.13(0.88)*	2.20(1.91)
9	呼吸系统、胸及纵隔疾病	160	2.39(2.01,2.84)*	2.13(103.78)*	1.07(0.81)*	2.11(1.83)
10	各种手术及医疗操作	125	7.00(5.77,8.50)*	6.12(526.94)*	2.54(2.24)*	5.91(5.03)*
11	皮肤及皮下组织类疾病	77	0.57(0.45,0.71)	0.60(23.29)	-0.72(-1.10)	0.61(0.50)
12	社会环境	53	6.82(5.14,9.06)*	6.46(236.62)*	2.57(2.11)*	6.23(4.91)*
13	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	51	1.23(0.93,1.64)	1.22(2.12)	0.28(-0.18)	1.22(0.96)
14	免疫系统疾病	26	0.84(0.56,1.24)	0.84(0.81)	-0.25(-0.90)	0.84(0.61)
15	产品问题	25	0.21(0.14,0.31)	0.23(72.54)	-2.08(-2.75)	0.23(0.17)
16	肾脏及泌尿系统疾病	15	0.63(0.38,1.05)	0.63(3.24)	-0.64(-1.51)	0.64(0.41)
17	眼器官疾病	14	0.40(0.24,0.69)	0.41(12.05)	-1.24(-2.14)	0.42(0.27)
18	各种先天性家族性遗传性疾病	12	0.88(0.50,1.56)	0.88(0.19)	-0.17(-1.15)	0.88(0.55)
19	血管与淋巴管类疾病	11	0.27(0.15,0.49)	0.28(21.57)	-1.79(-2.82)	0.28(0.17)
20	心脏器官疾病	8	0.28(0.14,0.56)	0.28(14.88)	-1.75(-2.96)	0.29(0.16)
21	耳及迷路类疾病	7	1.47(0.70,3.10)	1.46(1.03)	0.50(-0.80)	1.46(0.78)
22	生殖系统及乳腺疾病	6	0.53(0.24,1.19)	0.53(2.46)	-0.85(-2.26)	0.54(0.27)
23	血液及淋巴系统疾病	3	0.06(0.02,0.17)	0.06(47.74)	-3.86(-5.93)	0.06(0.02)
24	内分泌系统疾病	2	0.26(0.07,1.06)	0.27(4.08)	-1.67(-4.27)	0.27(0.08)

注:*为阳性信号。

Note:* refers to a positive signal.

中位发病时间为6 d,约70%的ADE发生在用药后30 d内。不同性别、年龄患者的发生情况基本一致。详见

表9。Weibull分布分析结果显示,曲非奈肽相关ADE的 β 为0.48(0.44,0.51) < 1,表明曲非奈肽相关

表5 2023年至2025年曲非奈肽相关ADE信号强度排名前60的PT
Tab. 5 Risk signals of the top 60 ADEs related to trofinetide in terms of signal intensity from 2023 to 2025

排序	SOC	PT	ADE报告数(例次)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	IC(IC ₀₂₅)	EBGM(EBGM ₀₅)
1	胃肠道系统疾病	粪便松软	79	248.91(173.81,356.46)	225.84(6944.68)	5.84(5.47)	89.21(66.05)
2	全身性疾病及给药部位各种反应	发育倒退	10	245.88(89.16,678.06)	242.99(903.85)	4.11(3.03)	91.75(39.26)
3	精神病类	屏气	13	174.97(78.16,391.68)	172.30(1014.95)	4.35(3.41)	79.51(40.51)
4	胃肠道系统疾病	腹泻	628	157.40(134.26,184.53)	41.71(19852.94)	4.99(4.86)	32.66(28.59)
5	精神病类	磨牙症	20	119.43(66.07,215.86)	116.64(1274.29)	4.67(3.92)	65.24(39.76)
6	胃肠道系统疾病	干呕	86	116.15(87.27,154.59)	104.49(5143.25)	5.51(5.15)	61.28(48.24)
7	胃肠道系统疾病	肠胃气胀	80	96.72(72.64,128.77)	87.70(4288.69)	5.37(5.00)	55.13(43.39)
8	各类神经系统疾病	流涎*	43	91.66(62.43,134.58)	87.07(2292.71)	5.08(4.58)	54.89(39.80)
9	皮肤及皮下组织类疾病	尿布性皮炎	20	90.47(51.70,158.32)	88.36(1076.03)	4.57(3.82)	55.39(34.68)
10	胃肠道系统疾病	胃肠动力障碍	9	82.88(36.52,188.08)	82.01(461.02)	3.83(2.69)	52.85(26.62)
11	感染及侵袭类疾病	病毒性胃肠炎	123	69.97(56.02,87.38)	59.98(5071.18)	5.19(4.90)	42.79(35.53)
12	胃肠道系统疾病	大便不规律	9	55.25(25.60,119.22)	54.67(344.98)	3.71(2.57)	40.04(21.04)
13	胃肠道系统疾病	反流	13	53.45(28.25,101.15)	52.65(484.11)	4.02(3.08)	38.95(22.84)
14	呼吸系统、胸及纵隔疾病	换气过度	8	49.05(21.97,109.50)	48.60(279.79)	3.57(2.35)	36.70(18.74)
15	代谢及营养类疾病	摄食量减少	56	47.44(34.89,64.49)	44.37(1823.67)	4.73(4.28)	34.25(26.49)
16	胃肠道系统疾病	嗝气	14	43.22(23.74,78.69)	42.52(439.70)	3.97(3.07)	33.15(20.08)
17	代谢及营养类疾病	液体摄入下降	8	40.59(18.50,89.05)	40.22(239.87)	3.50(2.29)	31.74(16.45)
18	胃肠道系统疾病	胃食管反流病	46	38.48(27.65,53.55)	36.45(1271.07)	4.49(4.00)	29.36(22.27)
19	精神病类	凝视	6	35.23(14.42,86.11)	34.99(159.81)	3.19(1.78)	28.41(13.45)
20	胃肠道系统疾病	便秘	127	35.11(28.62,43.08)	30.01(2971.26)	4.52(4.22)	25.06(21.12)
21	全身性疾病及给药部位各种反应	口渴	8	31.81(14.77,68.52)	31.52(194.48)	3.40(2.19)	26.10(13.73)
22	各类神经系统疾病	睡眠过度	30	31.23(20.96,46.55)	30.16(701.90)	4.17(3.56)	25.16(18.02)
23	感染及侵袭类疾病	胃部感染	5	30.55(11.63,80.25)	30.37(117.57)	2.98(1.42)	25.31(11.28)
24	全身性疾病及给药部位各种反应	尖叫	25	26.23(17.06,40.34)	25.49(501.34)	3.95(3.29)	21.84(15.24)
25	精神病类	自我毁灭行为	12	23.34(12.65,43.06)	23.02(218.45)	3.51(2.53)	20.02(11.99)
26	免疫系统疾病	季节性过敏	9	19.78(9.83,39.80)	19.58(140.01)	3.22(2.08)	17.38(9.68)
27	胃肠道系统疾病	排便频率增加	21	19.60(12.37,31.04)	19.14(319.53)	3.63(2.90)	17.03(11.59)
28	各类检查	体重降低	114	19.46(15.82,23.93)	16.98(1548.91)	3.85(3.54)	15.31(12.87)
29	胃肠道系统疾病	腹部不适	63	19.45(14.83,25.51)	18.08(908.58)	3.85(3.44)	16.20(12.91)
30	呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺淤血*	7	18.70(8.49,41.18)	18.56(103.19)	3.02(1.72)	16.57(8.56)
31	代谢及营养类疾病	体重增加不足	10	17.76(9.18,34.35)	17.57(139.53)	3.21(2.13)	15.78(9.09)
32	产品问题	产品味道异常	7	17.43(7.94,38.28)	17.30(96.14)	2.98(1.68)	15.57(8.06)
33	呼吸系统、胸及纵隔疾病	误吸	10	17.34(8.98,33.52)	17.15(136.20)	3.19(2.12)	15.45(8.90)
34	胃肠道系统疾病	呕吐	308	17.23(14.93,19.89)	11.34(2790.52)	3.38(3.19)	10.60(9.40)
35	各类神经系统疾病	平衡疾病	13	15.63(8.79,27.80)	15.41(158.59)	3.24(2.30)	14.03(8.67)
36	胃肠道系统疾病	龋齿	5	15.60(6.19,39.31)	15.51(61.37)	2.69(1.12)	14.11(6.51)
37	全身性疾病及给药部位各种反应	紧张不安	5	15.27(6.06,38.46)	15.19(60.04)	2.68(1.11)	13.85(6.39)
38	感染及侵袭类疾病	手足口病	6	14.93(6.43,34.66)	14.83(70.26)	2.79(1.37)	13.55(6.70)
39	各类神经系统疾病	运动障碍*	24	14.85(9.71,22.72)	14.46(274.13)	3.41(2.72)	13.24(9.28)
40	胃肠道系统疾病	喷射样呕吐	5	14.37(5.72,36.10)	14.29(56.32)	2.64(1.08)	13.11(6.06)
41	感染及侵袭类疾病	鼻咽炎	119	14.23(11.64,17.39)	12.37(1161.05)	3.46(3.16)	11.48(9.71)
42	各类神经系统疾病	癫痫发作	187	13.84(11.71,16.36)	11.01(1617.10)	3.33(3.09)	10.31(8.96)

注: *为药品说明书中未提及的药品不良反应。

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

续表5 2023年至2025年曲非奈肽相关ADE信号强度排名前60的PT

Continued Tab.5 Risk signals of the top 60 ADEs related to trofinetide in terms of signal intensity from 2023 to 2025

排序	SOC	PT	ADE报告数(例次)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	IC(IC ₀₂₅)	EBCM(EBCM ₀₅)
43	感染及侵袭类疾病	感染性吸入性肺炎*	11	13.76(7.39,25.61)	13.59(117.49)	3.06(2.04)	12.52(7.44)
44	感染及侵袭类疾病	耳部感染	53	12.97(9.72,17.32)	12.23(506.85)	3.37(2.92)	11.36(8.92)
45	精神病类	易激惹	50	12.68(9.42,17.06)	11.99(467.85)	3.34(2.87)	11.15(8.70)
46	代谢及营养类疾病	食欲减退	88	12.56(10.00,15.78)	11.36(779.24)	3.33(2.98)	10.61(8.77)
47	全身性疾病及给药部位各种反应	分泌性排出物	11	12.49(6.72,23.19)	12.34(105.77)	2.98(1.95)	11.45(6.82)
48	各类神经系统疾病	肌张力障碍	18	12.06(7.42,19.58)	11.82(165.25)	3.12(2.32)	11.01(7.34)
49	胃肠道系统疾病	腹胀	20	11.73(7.40,18.59)	11.48(177.77)	3.11(2.36)	10.71(7.29)
50	全身性疾病及给药部位各种反应	哭	40	11.59(8.34,16.10)	11.09(342.70)	3.22(2.69)	10.37(7.88)
51	精神病类	失眠*	60	11.49(8.76,15.07)	10.75(497.46)	3.23(2.80)	10.08(8.03)
52	感染及侵袭类疾病	诺如病毒感染	6	11.29(4.91,25.97)	11.22(51.87)	2.60(1.18)	10.49(5.22)
53	精神病类	异常行为	29	11.25(7.66,16.50)	10.90(243.36)	3.14(2.52)	10.21(7.41)
54	感染及侵袭类疾病	流行性感冒	82	10.86(8.59,13.73)	9.90(621.14)	3.15(2.79)	9.34(7.67)
55	感染及侵袭类疾病	链球菌性咽炎	24	10.66(7.00,16.21)	10.38(190.53)	3.05(2.37)	9.76(6.87)
56	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	脊柱侧凸	9	10.51(5.33,20.75)	10.41(71.56)	2.74(1.60)	9.79(5.54)
57	胃肠道系统疾病	胃肠疾病	33	10.32(7.21,14.79)	9.96(250.05)	3.06(2.48)	9.39(6.95)
58	胃肠道系统疾病	粪便异常	5	10.32(4.16,25.63)	10.27(39.10)	2.43(0.87)	9.66(4.51)
59	精神病类	情绪困扰	21	9.97(6.38,15.59)	9.75(155.00)	2.95(2.22)	9.20(6.33)
60	胃肠道系统疾病	消化不良	9	9.96(5.05,19.63)	9.87(67.24)	2.69(1.56)	9.30(5.27)

注:*为药品说明书中未提及的药品不良反应。

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

ADE的发生率随时间的推移而降低,为早期失效型。详见图3。

3 讨论

3.1 曲非奈肽 ADE 基本情况分析

本研究中基于FAERS确认了曲非奈肽用于18岁以下RTT患者全面、最新的真实世界安全性概况。通过ROR法、MHRA综合标准法、BCPNN法、MGPS法确定了849例与18岁以下RTT患者使用曲非奈肽相关的ADE报告,共涉及132种ADE。本研究结果显示,曲非奈肽相关ADE报告从2023年的80份增至2024年的649份,2025年仅第1季度就报告了120份,报告数激增,这与Weibull效应的假设一致,凸显了持续进行流行病学监测和上市后安全性研究的必要性^[16]。且849份报告均来自美国,这可能与曲非奈肽作为孤儿药最先在美国上市有关。但缺少其他国家的安全性研究数据,后续仍需持续监测。女性患者的ADE报告数及类别均多于男性,这可能与RTT主要影响女性相关^[2,17];12岁以下患者的ADE报告数占77.74%,高于13~18岁的报告数占比(22.26%),这可能与RTT在幼年的发病率高相关^[18]。

3.2 药品说明书提及的ADR

本研究结果显示,最常见的ADE信号为胃肠系统

疾病,腹泻、呕吐是报告数多且信号强度高的2个PT。腹泻、呕吐是曲非奈肽Ⅲ期临床试验中最常见的ADR。曲非奈肽组腹泻和呕吐的报告率在LAVENDER试验中分别为80.65%与26.88%^[10],在DAFFODIL试验中分别为80.00%与53.33%^[11],通常为轻度至中度^[10-11]。腹泻发病率在不同年龄段患者中存在差异,在LILAC研究中,5~11岁患者的发病率为78.2%,12~16岁患者为62.2%,17~21岁患者为80.0%^[12]。腹泻的发生率也因MECP2基因突变的严重程度而异。轻度变异的发生率为82.5%,中度变异为50.0%,重度变异为73.6%^[12]。在LAVENDER, DAFFODIL, LILAC试验中,分别有12.9%,6.7%,21.4%的患者因腹泻而中止治疗^[10-12]。本研究结果也显示,腹泻是导致治疗中断的主要原因,但出现腹泻的原因尚不清楚。有研究认为,可能与曲非奈肽辅料中含有麦芽糖醇有关^[19]。因麦芽糖醇在肠道中分解为葡萄糖和山梨醇,从而增加结肠的渗透负荷,导致腹泻^[20]。故临床医师使用曲非奈肽时需密切监测和管理这类ADR,以确保患者的用药安全和治疗依从性。

既往DAFFODIL试验结果发现,癫痫发作率在初始12周的治疗阶段为20.0%,在21个月的长期治疗中升至33.3%^[11]。本研究结果也显示,癫痫发作也是常见的

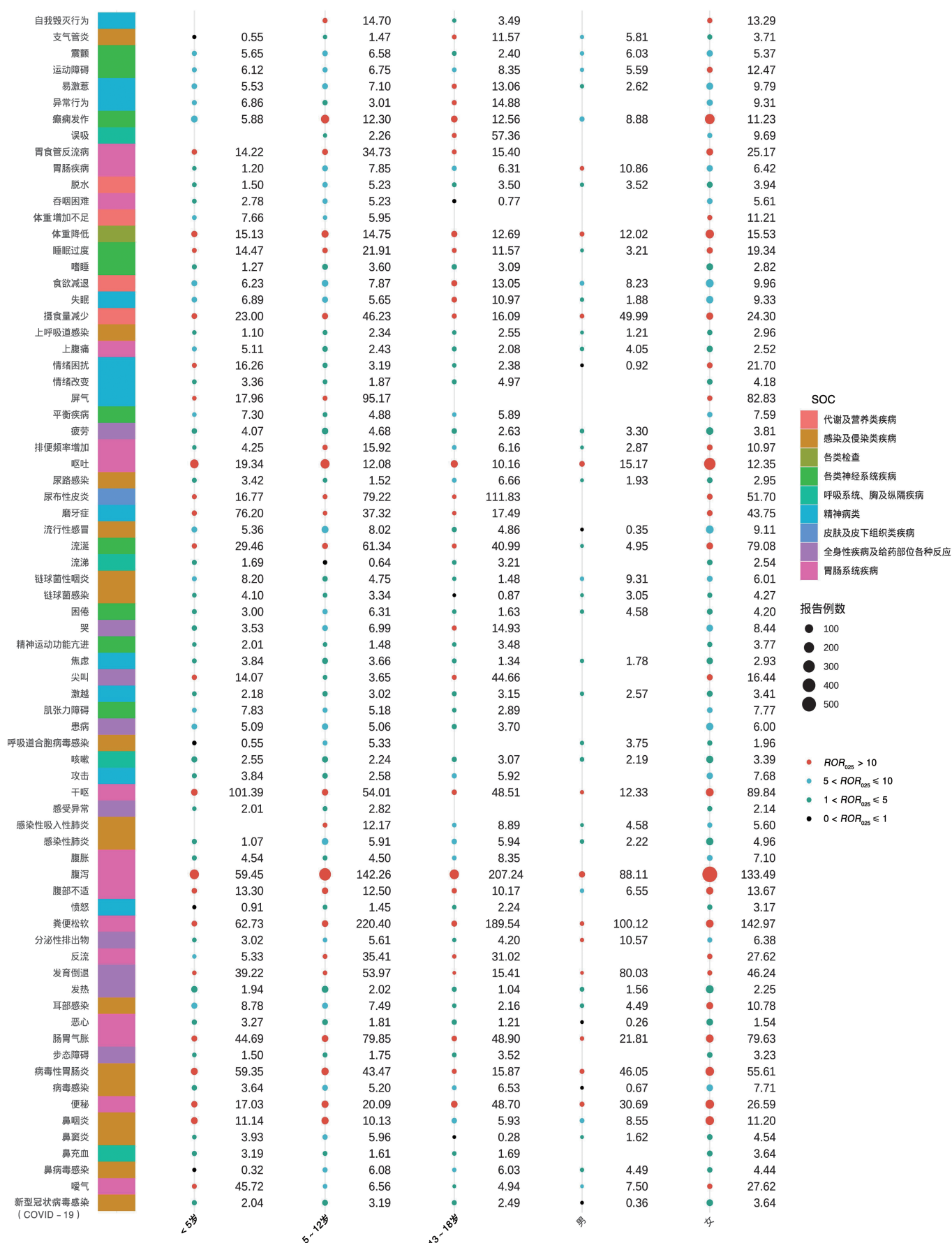


图2 曲非奈肽相关ADE在不同性别与年龄患者间的差异

Fig. 2 Differences of ADEs related to trofinetide in patients with different ages and genders

表6 不同剂量下曲非奈肽相关ADE报告数排名前20的PT信号强度
Tab. 6 PT signal intensity of the top 20 ADE reports related to trofinetide at different doses

SOC	PT	ROR(95%CI)				
		25 mL	30 mL	40 mL	50 mL	60 mL
代谢及营养	食欲减退	14.61(7.75,27.55)	11.28(6.91,18.42)	9.56(5.51,16.59)	14.14(7.02,28.45)	22.64(9.33,54.94)
类疾病	摄食量减少	-	53.45(31.48,90.77)	-	-	-
感染及侵袭	鼻咽炎	19.59(11.51,33.33)	16.94(11.47,25.02)	10.73(6.63,17.35)	14.23(7.48,27.05)	-
类疾病	病毒性胃肠炎	52.61(28.96,95.55)	65.14(43.71,97.08)	48.05(30.34,76.10)	26.33(11.36,61.01)	-
	流行性感冒	13.78(7.31,25.98)	9.98(6.04,16.49)	9.73(5.71,16.60)	-	13.24(4.65,37.71)
	耳部感染	20.87(10.43,41.77)	17.83(10.62,29.96)	-	-	-
	感染性肺炎	-	7.61(4.54,12.74)	8.53(5.08,14.33)	-	-
各类检查	体重降低	11.38(5.49,23.59)	21.06(14.02,31.65)	15.97(9.97,25.59)	22.11(11.88,41.14)	-
各类神经系	癫痫发作	10.23(5.95,17.61)	14.83(10.54,20.87)	15.49(10.85,22.10)	12.70(7.29,22.13)	10.20(4.21,24.72)
统疾病	嗜睡	9.40(4.71,18.77)	-	-	-	-
各类损伤、	用药剂量不足	141.82(92.03,218.54)	99.38(72.00,137.16)	97.65(69.59,137.01)	138.31(86.37,221.48)	85.42(40.49,180.20)
中毒及探	产品漏用问题	11.68(7.30,18.69)	13.59(9.89,18.67)	8.47(5.82,12.32)	11.52(6.89,19.27)	6.89(2.84,16.70)
作并发症	产品使用投诉	69.82(37.56,129.79)	138.28(95.33,200.57)	44.97(26.11,77.47)	38.20(16.45,88.74)	117.02(50.39,271.78)
	故意漏用药物	27.54(13.75,55.19)	37.81(24.39,58.60)	19.19(10.59,34.76)	-	33.04(11.57,94.32)
	医嘱/处方致用药剂量不足	-	-	64.47(35.86,115.90)	75.55(34.19,166.94)	-
	产品给用时间表不当	-	-	2.84(1.54,5.24)	-	5.44(1.91,15.49)
呼吸系统、胸	咳嗽	4.79(2.21,10.38)	-	-	-	-
及纵隔疾病						
精神病类	失眠	-	-	11.32(6.27,20.45)	17.31(8.29,36.17)	-
	易激惹	-	-	-	16.77(7.25,38.77)	-
	异常行为	-	-	-	21.83(8.76,54.40)	-
	攻击	-	-	-	-	28.31(10.90,73.51)
	激越	-	-	-	-	18.89(5.75,62.06)
	焦虑	-	-	-	-	11.33(3.45,37.18)
	情绪改变	-	-	-	-	29.78(9.05,97.96)
全身性疾病及	发热	4.65(2.58,8.38)	3.50(2.22,5.52)	2.11(1.17,3.81)	2.36(1.02,5.44)	-
给药部位	患病	11.17(5.59,22.32)	9.50(5.67,15.92)	-	-	-
各种反应	药物无效	-	-	-	1.80(0.87,3.76)	3.31(1.36,8.01)
	疲劳	-	-	-	5.08(2.05,12.60)	22.46(10.12,49.87)
社会环境	患者拒绝治疗	-	210.09(120.15,367.36)	-	-	304.61(114.45,810.69)
胃肠道系统疾病	腹泻	85.15(54.71,132.53)	101.57(73.97,139.47)	149.71(103.95,215.60)	206.91(113.56,376.99)	136.03(61.30,301.85)
	呕吐	21.62(14.16,33.00)	15.14(11.14,20.58)	14.41(10.40,19.95)	15.37(9.53,24.79)	7.61(3.30,17.53)
	便秘	21.62(11.15,41.94)	21.10(13.18,33.76)	23.74(14.79,38.11)	59.00(34.85,99.91)	45.25(19.58,104.57)
	肠胃气胀	78.53(40.08,153.86)	-	-	-	-
	干呕	71.91(35.58,145.32)	77.46(47.15,127.23)	-	54.86(23.54,127.87)	-
	腹部不适	-	-	22.44(13.11,38.40)	-	-
	粪便松软	-	-	100.05(56.18,178.19)	123.63(58.11,263.02)	98.01(29.53,325.24)
	上腹痛	-	-	-	-	12.65(3.86,41.53)

注：- 表示PT未进入该剂量下报告数排名前20,未展现信号强度。

Note: - indicates that this ADE risk signal is not in the top 20 reported at this dose and did not show signal intensity.

ADE信号,且癫痫发作在RTT患者中的基础风险高。临床治疗期间必须高度警惕癫痫发作,必要时予预防性或辅助性抗癫痫治疗。

其他ADE信号如胃肠道症状(胃食管反流病、胃肠

动力障碍、胃肠疾病、便秘、腹部不适等)及精神症状(精神运动功能亢进、激越等),在RTT患者中也较常见。同时,RTT患者常联用抗癫痫药、抗焦虑药、解热镇痛药等,这些因素共同导致在临床实践中区分ADR是

表7 曲非奈肽相关ADE报告数排名前10的合并用药(例次)

Tab. 7 Top 10 combined drugs in terms of the number of ADE reports related to trofinetide (case)

作用	药物	报告数	作用	药物	报告数
抗癫痫	左乙拉西坦	68	抗焦虑	地西洋	57
	奥卡西平	43	助眠	褪黑素	36
	拉莫三嗪	40	镇痛	可乐宁	40
	氯硝西泮	39	解热镇痛	对乙酰氨基酚	50
	氯巴占	43	止泻	洛哌丁胺	35

表8 曲非奈肽相关ADE报告数排名前10的患者合并症(例次)

Tab. 8 Top 10 comorbidities in terms of the number of ADE reports related to trofinetide (case)

SOC	合并症	报告数
各类神经系统疾病	癫痫发作	39
胃肠系统疾病	腹泻	21
	便秘	5
	肠胃气胀	4
	胃食管反流病	4
精神病类	激越	4
	焦虑性障碍	3
全身性疾病及给药部位各种反应	疼痛	15
	发热	7
呼吸系统、胸及纵隔疾病	喘息	6

表9 不同时间段曲非奈肽相关ADE报告数(例次)

Tab. 9 Time-to-onset analysis of ADEs related to trofinetide (case)

项目	0~30 d (n=240)	31~60 d (n=36)	61~90 d (n=15)	91~180 d (n=23)	181~360 d (n=18)	>360 d (n=21)
性别 男	10	2	1	1	1	0
女	230	34	14	22	17	21
年龄 <5岁	54	10	3	3	1	6
5~12岁	122	14	7	11	9	13
13~18岁	64	12	5	9	8	2

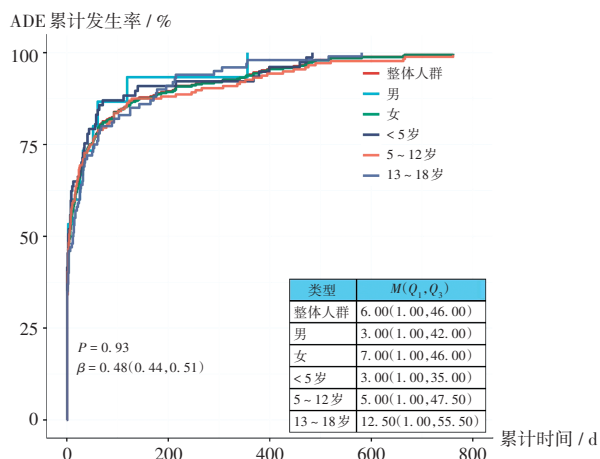


图3 曲非奈肽相关ADE累计发生情况

Fig. 3 Cumulative incidence of ADEs related to trofinetide

源于曲非奈肽、RTT疾病本身还是合并用药显得十分困

难。因此,应强调持续药物警戒和监测,以更好地了解曲非奈肽的安全性。

3.3 药品说明书未提及的 ADR

本研究中还识别出一些在曲非奈肽药品说明书或既往关键临床研究中未提及的 ADR,包括流涎、肺淤血、运动障碍、失眠、感染性吸入性肺炎。目前已有文献中尚缺乏关于这些 ADR 与曲非奈肽相关的直接研究证据。为拓展对曲非奈肽安全性的研究视角,尝试从药物的作用机制进行分析。曲非奈肽治疗 RTT 的作用机制与脑源性神经营养因子(BDNF)相似,可能通过模拟 BDNF 的信号转导通路来增加神经元的树突和突触的可塑性^[21],还可能与抑制炎症小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活有关^[22]。但在发育异常的大脑中,这些作用机制理论上可能扰动神经回路的稳定性,从而引发系列神经精神相关症状,包括流涎、运动障碍、失眠。流涎可能增加误吸风险,进而诱发感染性吸入性肺炎、肺淤血^[23]。值得注意的是,RTT 本身是一种以自主神经功能障碍为特征的神经发育障碍疾病^[24],常伴发激越、焦虑障碍等精神行为异常,故应谨慎解读上述 ADR。进一步的研究对于验证曲非奈肽与 ADR 间的关系至关重要。

3.4 亚组分析

亚组分析结果显示,所有剂量组均报告了腹泻、呕吐、癫痫发作、便秘、食欲减退,其中接受高剂量曲非奈肽(60 mL)的患者精神系统 ADR 的发生率更高,包括攻击、激越、焦虑和情绪改变。故对于有精神疾病史的患者,特别是接受高剂量曲非奈肽治疗时,建议在治疗前进行详细评估,并鼓励陪护者积极参与,以便早期识别和干预。

3.5 合并用药分析

曲非奈肽常与抗癫痫药、抗焦虑药、解热镇痛药联用。这种多药联用模式极大地增加了药物相互作用的潜在风险。曲非奈肽为弱细胞色素 P4503A4(CYP3A4)抑制剂,联用经该酶代谢的药物(如地西洋)时,可能升高后者的血药浓度,增加毒性风险;还可能产生药物效应学的协同作用,加剧对神经中枢的抑制,导致嗜睡、头晕、呼吸抑制等发生风险增加,也可能使精神系统 ADE(如激越)的表现更复杂或难以鉴别。故联合用药期间应格外警惕 ADE 的叠加或相互作用。

3.6 合并症分析

接受曲非奈肽治疗的 RTT 患者常伴有神经系统、胃肠系统及精神类疾病,这与 RTT 的疾病特征高度一致。RTT 本身是一种严重的神经发育障碍,患儿普遍存在神经系统异常。有研究显示,约 90% 的 RTT 患者合并胃肠系统症状,且常伴焦虑、情绪障碍等^[10]。一方面,患者用药后新出现的精神病类 ADE,难以与 RTT

疾病本身的表现区分;另一方面,共患的精神类疾病可能增加患者对曲非奈肽相关 ADE 的易感性。同时,共患的胃肠系统疾病也可能影响曲非奈肽的吸收与耐受,与 ADE 报告中高发的腹泻、呕吐等 ADE 相互影响。故使用曲非奈肽治疗前,必须全面评估患者的合并疾病状况,治疗期间亦需谨慎鉴别,以实现安全、精准的临床治疗管理。

3.7 ADR 发生时序分析

曲非奈肽相关 ADE 的中位发生时间为 6 d,约 70% 的 ADE 发生在用药后 30 d 内,发生率随时间的推移而降低,提示早期监测和患者教育的重要性。故在初始治疗窗口期主动发现并管理 ADE 可能是降低停药风险并改善长期疗效的必要举措。

3.8 局限性与建议

本研究存在以下局限性:1)FAERS 包含自发报告,可能存在信息不完整、不准确或未经核实的情况,需谨慎解读。尤其本研究中超过半数的报告来自消费者,这进一步增加了信息偏倚的风险。2)由于缺乏使用曲非奈肽人群的准确人数,无法计算 ADE 的发生率,且还可能受到报告过度或报告不足的影响。3)与其他药物警戒研究一样,本研究结果仅能提示风险信号,无法确立曲非奈肽与 ADE 间的因果关系。且数据中的关键协变量(如基础疾病严重程度)等的缺失,限制了通过模型调整或分层分析来控制合并症、合并用药等混杂因素的能力,这可能影响对曲非奈肽关联性的精确评估。此外,该药相关的公开临床研究数据较少,目前难以对上述信号进行独立的外部验证。4)纳入分析的男性患者样本量较小(仅 37 例)。这些基于自发报告的新发现,为理解曲非奈肽的安全性特征提供了重要线索,也是上市后安全性监测不可或缺的一部分。未来仍需通过前瞻性研究、临床试验进一步验证本研究结果。

3.9 小结

本研究中基于 FAERS 全面评估了曲非奈肽在真实世界 18 岁以下 RTT 患者中的安全性,不仅验证了药品说明书中的常见 ADR,还识别出药品说明书中未提及的潜在 ADR,如流涎、肺淤血、运动障碍等。此外,还发现多数 ADR 发生于用药后 30 d 内,且接受高剂量曲非奈肽(60 mL)治疗患者的精神病类 ADR 发生率更高。因此,采用曲非奈肽治疗 18 岁以下 RTT 患者时,需重视对 ADR 的系统评估与持续监测,尤其在治疗初期和高剂量治疗阶段,以优化临床决策,保障患者的用药安全。

参考文献

[1] NEUL JL, KAUFMANN WE, GLAZE DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature [J]. *Annals of Neurology*, 2010, 68(6): 944 - 950.
[2] PETRITI U, DUDMAN DC, SCOSYREV E, et al. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis [J].

Systematic Reviews, 2023, 12(1): 5.

[3] GOOD KV, VINCENT JB, AUSIÓ J. MeCP2: The Genetic Driver of Rett Syndrome Epigenetics [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 620859.
[4] SHAHBAZIAN MD, ZOGHBI HY. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2002, 71(6): 1259 - 1272.
[5] NEUL JL, LANE JB, LEE HS, et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study [J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2014, 6(1): 20.
[6] PERCY AK, NEUL JL, GLAZE DG, et al. Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study [J]. *Annals of Neurology*, 2010, 68(6): 951 - 955.
[7] FU C, ARMSTRONG D, MARSH E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan [J]. *BMJ Paediatr Open*, 2020, 4(1): e000717.
[8] MOTIL KJ, CAEG E, BARRISH JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 55(3): 292 - 298.
[9] KEAM SJ. Trofinetide: First Approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(9): 819 - 824.
[10] NEUL JL, PERCY AK, BENKE TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study [J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(6): 1468 - 1475.
[11] PERCY AK, RYTHER R, MARSH ED, et al. Results from the phase 2/3 DAFFODIL study of trofinetide in girls aged 2 - 4 years with Rett syndrome [J]. *Med*, 2025, 6(6): 100608.
[12] PERCY AK, NEUL JL, BENKE TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Results from the open - label extension LILAC study [J]. *Med*, 2024, 5(9): 1178 - 1189. e3.
[13] PERCY AK, NEUL JL, BENKE TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Long - term safety and efficacy results of the 32 - month, open - label LILAC - 2 study [J]. *Med*, 2024, 5(10): 1275 - 1281. e2.
[14] TARQUINIO DC, HOU W, NEUL JL, et al. Age of diagnosis in Rett syndrome: patterns of recognition among diagnosticians and risk factors for late diagnosis [J]. *Pediatric Neurology*, 2015, 52(6): 585 - 591. e2.
[15] GEX - FABRY M, BALANT - GORGIA AE, BALANT LP. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug - drug interactions [J]. *Drug Safety*, 2001, 24(13): 947 - 959.
[16] HOFFMAN KB, DIMBIL M, ERDMAN CB, et al. The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): analysis of sixty - two drugs approved from 2006 to 2010 [J]. *Drug Safety*, 2014, 37(4): 283 - 294.
[17] GOLD WA, PERCY AK, NEUL JL, et al. Rett syndrome [J]. *Nature Review Disease Primers*, 2024, 10(1): 84.
[18] KYLE SM, VASHI N, JUSTICE MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components [J]. *Open Biology*,