

基于FAERS数据库的唑吡坦性别差异不良反应 信号挖掘与分析

曾春梅, 凌 芝

(海军军医大学第一附属医院 上海长海医院介入治疗科, 上海 200000)

摘要:目的:探究并评估唑吡坦在不同性别患者间产生的药品不良反应信号(Adverse drug reaction, ADR)的差异性,旨在为临床提供基于性别的合理用药指导与参考,促进安全有效的药物治疗实践。方法:通过获取FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库2004年1月—2024年3月收到的唑吡坦药品不良事件(Adverse event, AE)报告,采用报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)数据挖掘方法进行信号挖掘,重点分析性别差异的信号强度。结果:对11 289例女性患者和7 470例男性患者以唑吡坦为主要药物的不良反应报告进行信号挖掘,共检测出32个阳性信号,男女各16个。女性易出现的不良反应包括:哭泣、寒战、偏头痛、荨麻疹、关节痛、瘙痒、腹部不适、感觉异常、呼吸过缓、腹泻、上腹痛、感觉减退、体重降低、妊娠过程中暴露、挫伤和心悸。男性易出现的不良反应包括:共济失调、异睡症、杀人意念、人身攻击行为、妄想、谵妄、顺行性遗忘、语无伦次、外周水肿、血肌酸磷酸激酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高。此外,男性中药物误用/意外暴露、用药错误及自我药疗等不良事件也为较为多见。结论:唑吡坦的不良反应存在显著性别差异,女性患者更易出现情绪障碍、皮肤及超敏反应,建议慎用高剂量唑吡坦,男性患者则需重点监测暴力行为及认知功能损害等表现,临床用药应重视性别特异性风险评估。

关键词:唑吡坦;不良事件;报告比值比法;性别差异;药物警戒

中图分类号:R979.1 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)08-0736-07

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.08.008

Gender-specific adverse drug reaction signal mining of zolpidem using the FAERS database

ZENG Chunmei, LING Zhi

(Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical
University/Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200000)

Abstract: **Objective:** To delve deeply into and assess the gender differences in adverse drug reaction (ADR) signals associated with zolpidem, aiming to provide gender-based rational drug use guidance and references for clinical practice and promote safe and effective drug therapy. **Methods:** Using data from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database spanning from January 2004 to March 2024, reports of adverse events (AEs) associated with zolpidem were retrieved. The reporting odds ratio (ROR) method was employed for signal detection, with a specific focus on analyzing the signal intensity of gender-related differences. **Results:** A total of 11 289 female and 7 470 male patients with zolpidem as the primary drug were included in this study. Signal mining identified 32 positive signals, 16 for each gender. Analysis revealed that females were more likely to experience adverse reactions such as crying, chills, migraine, urticaria, arthralgia, pruritus, abdominal discomfort, paraesthesia, bradypnoea, diarrhoea, abdominal pain upper, hypoaesthesia, weight decreased, exposure during pregnancy, contusion, and palpitations. Conversely, adverse reactions more frequently observed in males included hereditary ataxia, parasomnia, homicide, physical assault, delusion, delirium, anterograde amnesia, incoherent, oedema peripheral, increaing of blood creatine phosphokinase and alanine

作者简介:曾春梅,女,本科,护师,研究方向:肿瘤介入护理。E-mail:Meimeizeng@163.com

通信作者:凌芝,女,大专,护师,研究方向:肿瘤介入的护理、临床肿瘤治疗并发症的观察护理等。E-mail:lingdaizhi@163.com

aminotransferase. Furthermore, adverse events such as product administration error, accidental exposure to product, wrong product administered, and self-medication were also found to be more prevalent among males. **Conclusion:** Significant sex-related differences in zolpidem-associated adverse drug reactions (ADRs). Female patients demonstrated higher susceptibility to emotional disturbances and dermatological reactions, suggesting cautious use of high-dose zolpidem in this population. Male patients required particular vigilance for monitoring violent behaviors and cognitive impairments. These findings underscore the clinical importance of sex-specific risk assessment in zolpidem pharmacotherapy.

Key words: Zolpidem; Adverse event; Reporting odds ratio method; Sex-related difference; Pharmacovigilance

失眠是一种常见的睡眠障碍,严重影响患者的生活质量与日间功能,在全球范围内具有较高的患病率^[1-3]。唑吡坦作为治疗失眠的一线非苯二氮草类药物,其临床应用广泛,但安全性受性别差异影响显著。研究表明,由于女性体内CYP3A4酶活性较低,在相同剂量下血药浓度更高,因此发生梦游等复杂睡眠行为及心血管事件的风险显著高于男性,而男性则更易出现精神类不良反应(如谵妄、激越)^[4-8]。因此,深入探讨性别介导的唑吡坦用药不良反应差异,对实现临床精准给药具有重要意义。

药物不良反应监测是评估药品上市后安全性的关键环节。FDA不良事件报告系统(Food and drug administration adverse event reporting system, FAERS)作为FDA药品上市后监管体系的核心组成部分,包含了大量的不良事件信息。通过数据挖掘方法分析该数据库,能够及时捕捉潜在的药品不良反应信号^[9]。虽然唑吡坦上市时间较长,但目前尚无基于大样本数据的不良反应性别差异研究。本研究提取了FAERS数据库2004年1月至2024年3月的不良事件报告,通过数据挖掘分析,旨在探索该药物在不同性别患者间的不良反应差异,为临床精准、安全用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选 本研究数据来源于FAERS数据库。通过官方提供的脚本文件(SAS 9.4格式)下载2004年1月至2024年3月期间的原始数据。以唑吡坦(Zolpidem)为检索关键词,筛选数据库中主要怀疑药物(Primary suspect drug, PS)字段包含唑吡坦的不良事件(Adverse event, AE)报告,并将患者人口学信息、不良事件及药物信息导入SAS 9.4软件进行分析。

根据FDA推荐的去除重复报告方法进行去重:选取DEMO表的PRIMARYID、CASEID和FDA_DT字段,按CASEID、FDA_DT及PRIMARYID排序;对同一CASEID保留FDA_DT值最大的记录,若CASE-ID和

FDA_DT均相同,保留PRIMARYID值最大的。自2019年第1季度起,每个季度数据包中存在删除报告列表,去重后依据该列表中的CASEID剔除已撤销报告。最终获得使用唑吡坦为目标药物的患者21 293例(发生不良事件69 223例次)。

1.2 数据整理 以《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)27.0版为标准^[10],对提取数据中的药物不良反应描述进行统一标准化处理:所有药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)记录均以首选术语(Preferred term, PT)作为基本分析单元,并进一步归类至系统器官分类(System organ class, SOC)层级开展分层分析。原始报告中已提供PT字段者直接沿用;若仅含最低层级术语(Lowest level term, LLT)或自由文本描述,则依据MedDRA 27.0版官方映射关系转换为对应PT术语。本研究仅纳入唑吡坦被列为“主要怀疑药物”的病例。经上述处理,最终分析集共涵盖21 293例唯一患者报告,对应69 223例次以PT统计的ADR事件。

1.3 统计学处理 采用报告比值比法(Reporting odds ratio, ROR)进行数据挖掘,以识别潜在的性别差异性信号。构建四格表(表1),计算唑吡坦相关不良事件的ROR值及其95%置信区间(Confidence interval, CI)。ROR计算公式为: $ROR = (a/b)/(c/d)$;对数ROR的标准误及95%CI计算公式为:

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96se}$$

为量化性别差异,本研究引入 $\log_2 ROR$ 指标:当 $\log_2 ROR > 0$ 时,提示女性患者发生该不良反应的风险高于男性;反之,则提示男性风险更高。为控制假阳性率,设定信号检测阈值:(1)女性报告数(a) > 5 且男性报告数(c) > 5 ;(2)总报告数($a+c$) > 40 ;(3) $|\log_2 ROR| > 1$ 。

为进一步直观展示信号分布特征,本研究采用火山图进行可视化分析。以 $\log_2 ROR$ 值为横坐标, $-\lg P$ 值为纵坐标。根据设定的阈值,筛选出具有统

计学意义的信号点。

采用SAS 9.4软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

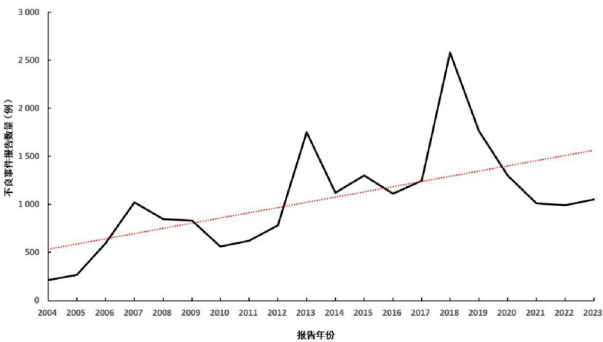
表1 比例失衡法四格表

性别	目标不良事件例数	其他不良事件例数	合计
女性	a	b	$a+b$
男性	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

2 结果

2.1 不良事件报告病例基本特征 共分析使用唑吡坦为目标药物患者数量为21 293例。在性别构成上,女性高于男性。年龄分布包括0~100岁,中位年龄为54岁,45~64岁年龄段人群占比最多。时间分布上,报告数量总体呈上升趋势,并于2013年、2018年和2019年出现峰值;2018年为年度报告量最高的年份。从地域分布看,报告主要来自美国。上报人员类型中消费者占比最高,严重报告超70%,转归结果住院和死亡占比较高。见图1和表2。

2.2 信号监测结果 基于ROR法,对11 289例女性患者和7 470例男性患者的唑吡坦不良反应报告进行性别差异性ADR信号检测分析。共获得32个阳性



去除了2024年第1季度数据。

图1 2004—2023年唑吡坦不良反应报告数量情况

信号,其中女性和男性高危信号数都为16个。女性患者ADR相关性由高到低分别是:哭泣、寒战、偏头痛、荨麻疹、关节痛、瘙痒、腹部不适、感觉异常、呼吸过缓、腹泻、上腹痛、感觉减退、体重降低、妊娠过程中暴露、挫伤和心悸。而男性患者分别是:共济失调、异睡症、杀人意念、攻击行为、意外暴露于产品、血肌酸磷酸激酶升高、妄想、攻击、用药错误、谵妄、自我药疗、外周水肿、顺行性遗忘、丙氨酸氨基转移酶升高、药物误用和语无伦次。见表3和表4。

表2 唑吡坦ADR报告基本信息($n=21\,293$)

项目	$n(\%)$	项目	$n(\%)$
性别		报告国家(排名前5)	
女	11 289(53.02)	美国	12 816(60.19)
男	7 470(35.08)	法国	2 205(10.36)
不详	2 534(11.90)	意大利	1 161(5.45)
年龄		日本	1 031(4.84)
<18岁	337(1.58)	瑞典	373(1.75)
18~44岁	3 927(18.44)	报告严重程度	
45~64岁	4 684(22.00)	严重报告	15 144(71.12)
≥65岁	4 028(18.92)	非严重报告	6 149(28.88)
不详	8 317(39.06)	结局	
报告人员		危及生命	1 175(5.52)
消费者	8 137(38.21)	住院	5 441(25.55)
律师	312(1.47)	残疾	431(2.02)
药师	3 567(16.75)	死亡	2 738(12.86)
医师	4 433(20.82)	先天性畸形	137(0.64)
其他健康专业人员	3 628(17.04)	需要干预措施	143(0.67)
不详	1 216(5.71.82)	其他严重的重大医疗事件	8 887(41.74)

注:转归例数的总和不等于总病例数($n=21\,293$),这主要源于FAERS数据库的报告机制;其“转归”字段支持多选,且部分病例的转归信息为缺失值或“Unknown”,在分类统计时未予列入。

表3 女性患者高危不良反应信号分布

系统器官分类	首选术语	ROR(95%CI)	log ₂ ROR	P
心脏器官疾病	心悸	2.00(1.35 ~ 2.97)	1.00	4.01×10 ⁻⁴
胃肠系统疾病	腹部不适	2.30(1.34 ~ 3.94)	1.20	1.77×10 ⁻³
	腹泻	2.12(1.40 ~ 3.22)	1.09	2.76×10 ⁻⁴
	上腹痛	2.07(1.28 ~ 3.34)	1.05	2.32×10 ⁻³
全身性疾病及给药部位各种反应	哭泣	5.13(2.46 ~ 10.71)	2.36	1.16×10 ⁻⁶
	寒战	5.13(2.20 ~ 11.99)	2.36	2.54×10 ⁻⁵
各类损伤、中毒及操作并发症	妊娠过程中暴露	2.02(1.30 ~ 3.15)	1.02	1.40×10 ⁻³
	挫伤	2.01(1.39 ~ 2.90)	1.01	1.34×10 ⁻⁴
各类检查	体重降低	2.03(1.29 ~ 3.18)	1.02	1.68×10 ⁻³
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	2.45(1.41 ~ 4.24)	1.29	1.00×10 ⁻³
各类神经系统疾病	偏头痛	3.29(1.54 ~ 7.01)	1.72	1.10×10 ⁻³
	异常感觉	2.28(1.39 ~ 3.74)	1.19	8.33×10 ⁻⁴
	感觉减退	2.07(1.28 ~ 3.34)	1.05	2.32×10 ⁻³
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸过缓	2.24(1.11 ~ 4.53)	1.17	2.06×10 ⁻²
皮肤及皮下组织类疾病	荨麻疹	2.85(1.38 ~ 5.87)	1.51	2.98×10 ⁻³
	瘙痒	2.33(1.46 ~ 3.74)	1.22	2.91×10 ⁻⁴

注:当log₂ ROR>1时,提示女性患者发生该不良反应的风险显著高于男性;当log₂ ROR<-1时,则表明男性患者发生该不良反应的风险显著高于女性。

表4 男性患者高危不良反应信号分布

系统器官分类	首选术语	ROR(95%CI)	log ₂ ROR	P
全身性疾病及给药部位各种反应	外周水肿	0.46(0.26 ~ 0.81)	-1.11	6.02×10 ⁻³
各类损伤、中毒及操作并发症	药品误用	0.48(0.28 ~ 0.82)	-1.06	5.51×10 ⁻³
	用药错误	0.45(0.27 ~ 0.74)	-1.15	1.36×10 ⁻³
	意外暴露	0.33(0.19 ~ 0.58)	-1.60	5.63×10 ⁻⁵
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高	0.48(0.28 ~ 0.82)	-1.07	5.69×10 ⁻³
	血肌酸磷酸激酶升高	0.33(0.19 ~ 0.58)	-1.60	5.63×10 ⁻⁵
各类神经系统疾病	语无伦次	0.49(0.32 ~ 0.76)	-1.03	1.03×10 ⁻³
	顺行性遗忘	0.47(0.29 ~ 0.77)	-1.08	2.03×10 ⁻³
	共济失调	0.20(0.11 ~ 0.38)	-2.30	2.76×10 ⁻⁸
精神病类	谵妄	0.45(0.38 ~ 0.54)	-1.15	9.43×10 ⁻¹⁹
	攻击	0.44(0.36 ~ 0.55)	-1.18	7.32×10 ⁻¹⁴
	妄想	0.40(0.25 ~ 0.65)	-1.31	1.24×10 ⁻⁴
	异睡症	0.26(0.13 ~ 0.50)	-1.97	1.69×10 ⁻⁵
社会环境	杀人意念	0.30(0.19 ~ 0.48)	-1.73	1.01×10 ⁻⁷
	人身攻击行为	0.32(0.17 ~ 0.61)	-1.64	2.44×10 ⁻⁴
各种手术及医疗操作	自我药疗	0.45(0.24 ~ 0.84)	-1.14	1.05×10 ⁻²

注:当log₂ ROR>1时,提示女性患者发生该不良反应的风险显著高于男性;当log₂ ROR<-1时,则表明男性患者发生该不良反应的风险显著高于女性。

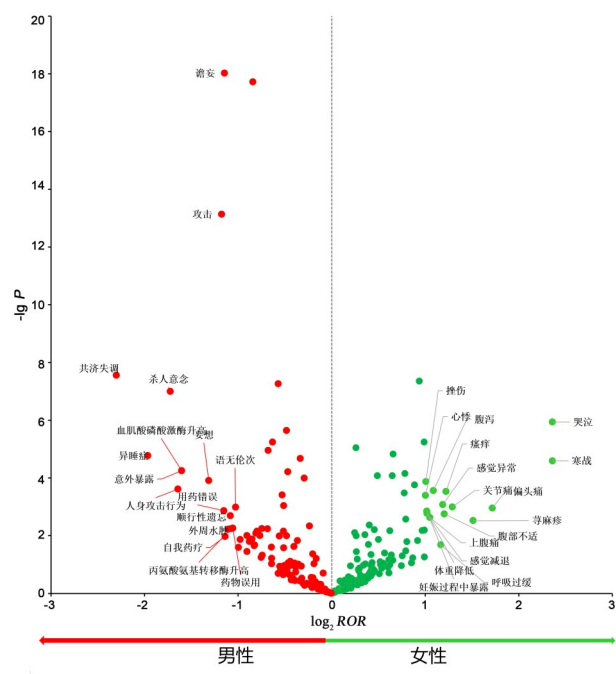
2.3 信号结果可视化

火山图清晰呈现了唑吡坦在男性与女性患者中不良反应信号的分布差异,见图2。

男性优势信号主要集中在严重神经系统及精神行为异常,如人身攻击行为、谵妄、杀人意念、

异睡症、共济失调及语无伦次;同时亦包含血肌酸磷酸激酶升高及多项用药错误(如用药错误、药物误用)。这提示唑吡坦在上述不良反应上可能表现出明显的男性偏倚风险。

女性优势信号主要分布在各类躯体不适及一般性疾病中,包括腹泻、瘙痒、寒战、荨麻疹、关节痛、腹痛、心悸、感觉异常、体重降低及呼吸过缓等,表明女性患者发生此类不良反应的风险相对更高。



红色圆点代表 $\log_2 ROR < -1$ 且 $P < 0.05$ 的男性优势信号;绿色圆点代表 $\log_2 ROR > 1$ 且 $P < 0.05$ 的女性优势信号。

图2 唑吡坦性别差异风险信号火山图

3 讨论

本研究基于FAERS数据库挖掘唑吡坦不良反应的性别差异信号,结果显示:女性患者更易出现哭泣、寒战、偏头痛、荨麻疹、关节痛等;男性患者则更常发生共济失调、异睡症、杀人意念、人身攻击行为、意外暴露等。这些差异提示临床需关注唑吡坦的个体化用药。

3.1 关于基线特征与剂量启示 本研究的人口学特征分析揭示了几个关键趋势。在时间维度上,唑吡坦相关不良事件报告量的持续攀升及阶段性峰值(2013年、2018年及2019年)。这可能与近年来临床对该药物安全性监测力度的加强有关,同时也提示其临床使用量可能存在增加。在年龄分布方面,本研究发现中位年龄为54岁,45~64岁人群占比最高,这表明中老年人不仅是唑吡坦的主要使用群体,也是不良反应的高发人群,临床用药需对该人群给予重点关注。

此外,严重不良事件报告占比超过70%,且住院和死亡转归比例显著,凸显了加强药物警戒体系

建设的紧迫性。值得注意的是,性别分布结果显示女性患者报告占比显著高于男性,这一现象与美国FDA的监管行动高度契合:鉴于女性对唑吡坦的敏感性更高,FDA于2013年首次建议降低女性初始剂量^[11],并于2023年进一步将女性常释片推荐剂量调整为5 mg,缓释片调整为6.25 mg^[12]。

3.2 关于药代动力学/药效学的性别差异 唑吡坦在药代动力学上存在显著性别差异,女性患者的药物暴露量(C_{max} 、AUC)显著高于男性^[4,13]。其机制可能涉及2方面:(1)吸收过程的差异:可能与胃肠道中醇脱氢酶/醛脱氢酶表达的性别差异有关^[14]。动物实验证实,睾酮可能通过促进胃部醇脱氢酶/醛脱氢酶表达,增强药物首关代谢水平,从而降低雄性体内的药物暴露水平^[15];(2)清除率的差异:女性平均清除率显著低于男性^[16],推测睾酮可能作为正向变构调节剂增强CYP3A酶活性,加速男性体内的药物代谢过程^[17]。

3.3 关于精神病类不良反应 本研究结果显示,男性患者在精神病类不良反应方面风险显著,主要涉及谵妄、攻击、妄想和异睡症四项高危信号。这些临床表现已有较多文献报道:Sabe M等^[18]系统分析2018年前的病例,发现15.7%的唑吡坦诱发躁狂症病例伴有药物性妄想;Awasthi H等^[19]报道了唑吡坦诱发老年谵妄的案例;此外,亦有文献记载唑吡坦可诱发攻击行为并导致严重伤亡^[20]。

机制研究发现,精神分裂症、重度抑郁症及躁郁症患者的小脑外侧部GABAA $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 ϵ 受体表达水平发生显著改变^[21]。唑吡坦作为GABAA受体激动剂,可能通过过量激活该类受体诱发幻觉、谵妄及攻击行为。GABAA受体的激活可作用于中缝背核的GABAB受体^[22],抑制中缝背核神经元活动,从而减少其对内侧前额叶皮质的抑制性调控,最终导致内侧前额叶皮质细胞外5-羟色胺释放增加^[23]。研究证实,5-羟色胺水平的升高与多种物种的攻击性升级密切相关^[24]。

3.4 关于心脏器官疾病的不良反应 值得注意的是,心悸是女性使用唑吡坦药物的高危不良反应信号。唑吡坦相关的心血管系统不良反应已有文献报道,包括QTc间期延长^[25]、心房颤动^[26]和心动过缓^[27]等。其机制可能涉及药物对GABAA受体 $\alpha 1$ 亚基的选择性亲和力^[28],或通过抑制人类ether-à-go-go相关基因钾离子通道,延长心脏复极时间所致^[29]。鉴于目前缺乏有效的预防策略,临床医师应对女性

心血管疾病患者予以特别关注。

3.5 其他不良反应与生理因素 除上述内容外,女性还表现出更多的皮肤及皮下组织类不良反应(如荨麻疹、瘙痒)。这可能与女性生理结构和激素水平波动有关,雌激素和孕激素的改变可能影响皮肤新陈代谢和免疫功能,增加皮肤对刺激的敏感性^[30]。此外,女性胃肠道蠕动较慢可能导致胃排空延迟,增加药物在胃肠道的停留时间,从而诱发更多胃肠道反应。

3.6 局限性与未来展望 本研究存在一定局限性:FAERS数据库以欧美人群为主,应用于亚洲人群需谨慎;且缺乏合并用药、基础疾病等协变量信息,未进行多因素校正;单一ROR法分析亦存在局限性。针对上述局限,未来应重点开展以下工作:(1)利用中国医院信息系统或国家不良反应监测中心数据开展本土人群验证性研究;(2)设计多中心前瞻性队列研究,控制年龄、合并用药及基础疾病等协变量,进一步确认性别差异的独立影响;(3)联合应用比例报告比值比(Proportional reporting ratio, PRR)法、贝叶斯可信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法及多项式伽马泊松分布缩减(Multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)法等多种数据挖掘算法进行交叉验证,以提高信号检测的稳健性。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2023版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560-584.
- [2] Morin C M, Jarrin D C. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden[J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 173-191.
- [3] Alimoradi Z, Broström A, Tsang H W H, et al. Sleep problems during COVID-19 pandemic and its' association to psychological distress: a systematic review and meta-analysis[J]. EClinicalMedicine, 2021, 36: 100916.
- [4] Saldanha L, Costa B, Vale N. In silico personalized study for zolpidem based on sex difference[J]. Future Pharmacol, 2022, 2(2): 99-116.
- [5] Cha H J, Han S, Pak K C, et al. Development of a web application for simulating plasma drug concentrations in patients with zolpidem intoxication[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(5): 689.
- [6] Joung K I. Gender differences in spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in South Korea, 2015-2019[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1256245.
- [7] Shan Y, Cheung L, Zhou Y, et al. A systematic review on sex differences in adverse drug reactions related to psychotropic, cardiovascular, and analgesic medications[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1096366.
- [8] Christ P, Dubrall D, Just K S, et al. Identification and comparison of sex-specific serious adverse drug reactions in spontaneous reports and systematically collected reports (ADRED)[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(3): 776-792.
- [9] 时贯宏,王淇,孙昊,等. 基于美国FAERS数据库抗抑郁药物与胎儿及新生儿的不良事件信号分析[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(6): 687-692.
- [10] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA), version 27. 0[EB/OL]. (2024-03-15) [2025-06-08]. <https://www.meddra.org/news-and-events/news/english-meddra-version-270-now-available>.
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) [EB/OL]. (2013-01-10) [2025-06-08]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-risk-next-morning-impairment-after-use-insomnia-drugs-fda-requires-lower>.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. Sleep disorder (sedative-hypnotic) drug information [EB/OL]. (2023-06-29) [2025-06-08]. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sleep-disorder-sedative-hypnotic-drug-information>.
- [13] Yoon S, Jeong S, Jung E, et al. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19150.
- [14] Westerlund M, Belin A C, Felder M R, et al. High and complementary expression patterns of alcohol and aldehyde dehydrogenases in the gastrointestinal tract: implications for Parkinson's disease[J]. FEBS J, 2007, 274(5): 1212-1223.
- [15] Peer C J, Strobe J D, Beedie S, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenases contribute to sex-related differences in clearance of zolpidem in rats[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 260.
- [16] Zhao H, DiMarco M, Ichikawa K, et al. Making a 'sex-

- difference fact': ambien dosing at the interface of policy, regulation, women's health, and biology [J]. Soc Stud Sci, 2023, 53(4):475-494.
- [17] Olubodun J O, Ochs H R, von Moltke L L, et al. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men [J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 56(3):297-304.
- [18] Sabe M, Kashef H, Gironi C, et al. Zolpidem stimulant effect: induced *Mania* case report and systematic review of cases [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 94:109643.
- [19] Awasthi H, Vohra A. Abrupt withdrawal from chronic high-dose zolpidem use: a case report of resulting delirium [J]. Cureus, 2023, 15(11):e49025.
- [20] de Sousa Maia A M, Andrade A F M, Scalco T F, et al. Adverse effects resulting from the use of zolpidem hemitartrate: a literature review [J]. Res Soc Dev, 2024, 13(10):e11131046967.
- [21] Zhang W, Xiong B R, Zhang L Q, et al. The role of the GABAergic system in diseases of the central nervous system [J]. Neuroscience, 2021, 470:88-99.
- [22] Liu X J, Wang H J, Wang X Y, et al. GABABR1 in DRN mediated GABA to regulate 5-HT expression in multiple brain regions in male rats with high and low aggressive behavior [J]. Neurochem Int, 2021, 150:105180.
- [23] Du M, Santiago A, Akiz C, et al. GABAergic interneurons' feedback inhibition of dorsal raphe-projecting pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex suppresses feeding of adolescent female mice undergoing activity-based anorexia [J]. Brain Struct Funct, 2022, 227(6):2127-2151.
- [24] Popova N K, Tsybko A S, Naumenko V S. The implication of 5-HT receptor family members in aggression, depression and suicide: similarity and difference [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8814.
- [25] Campagnari S, Zamboni L, Fusina F, et al. Case report: high doses of zolpidem and qt interval lengthening: is there a relationship? a case series [J]. Front Psychiatry, 2022, 13:1033061.
- [26] Li X, Jin Y. Zolpidem-triggered atrial fibrillation in a patient with cardiomyopathy: a case report [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1):339.
- [27] Ivanov I, Kirzhner R, Sokup B, et al. Benzodiazepine and zolpidem-induced bradycardia: a case report [J]. Cureus, 2024, 16(1):e52178.
- [28] Hu X, Jong G P, Wang L, et al. Hypnotics use is associated with elevated incident atrial fibrillation: a propensity-score matched analysis of cohort study [J]. J Pers Med, 2022, 12(10):1645.
- [29] Yang H Y, Ren Q W, Cai A P, et al. Z-drugs are associated with cardiovascular outcomes among patients with heart failure: a population-based cohort study in Hong Kong [J/OL]. Eur J Prev Cardiol, 2025. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf128>. DOI:10.1093/eurjpc/zwaf128.
- [30] Lopes Almeida Gomes L, Werth A J, Thomas P, et al. The impact of hormones in autoimmune cutaneous diseases [J]. J Dermatolog Treat, 2024, 35(1):2312241.

(收稿:2025-06-08)(修回:2026-06-10)

(责任编辑:何明)