

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的药物相关血小板减少症信号挖掘



周国威¹, 张宏岩², 矫艳艳², 全香花³

1. 青岛市城阳区人民医院临床药学科（山东青岛 266109）
2. 青岛市城阳区人民医院肿瘤科（山东青岛 266109）
3. 青岛大学附属医院药学部（山东青岛 266000）

【摘要】目的 基于美国食品药品管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库, 对引起血小板减少症的药物进行挖掘, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国FAERS数据库2004年第1季度至2024年第3季度与血小板减少症相关的不良事件(ADE)报告, 采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值法(PPR)、贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN)和多项式伽马泊松分布缩减法(MGPS)联合进行信号检测和数据分析, 采用中位数、四分位间距和韦伯分布评估ADE发生时间。**结果** 共收集发生血小板减少症ADE报告199 497份, 获得首要怀疑药物1 701种, 其中阳性信号药物261种; 除性别缺失外, 女性患者略多(44.02%), 导致危及生命或死亡的结局患者共48 238例(24.61%); 按解剖治疗化学I级分类, 报告数量最多的药物类别是抗肿瘤和免疫调节药物(48.96%), 其次是血液和造血器官用药(7.70%); 报告数量最多的3种药物是来那度胺(12 165例), 尼拉帕尼(4 996例)和芦可替尼(4 978例); ROR值最高的3种药物为罗普司亭[ROR=28.22, 95%CI(27.20, 29.28)], 艾曲泊帕[ROR=25.24, 95%CI(24.50, 26.00)]和利奈唑胺[ROR=16.37, 95%CI(15.65, 17.13)]; 死亡例数最高的为来那度胺(1 391例); 根据韦伯分布形状参数分析结果, 大多数导致血小板减少症的药物具有早期失效类型。**结论** 监测到与血小板减少症相关的阳性信号药物共261种, 其潜在风险等级不同; 临床用药过程中, 应密切监测血液学相关指标, 尤其关注说明书中尚未记载血小板减少风险的药物, 以预防血小板减少症的发生。

【关键词】 血小板减少症; 药品不良事件; FAERS数据库; 药物警戒; 信号挖掘

【中图分类号】 R 95 **【文献标识码】** A

Signal mining and analysis of drug-related thrombocytopenia based on FAERS database

ZHOU Guowei¹, ZHANG Hongyan², JIAO Yanyan², QUAN Xianghua³

1. Department of Clinical Pharmacy, Chengyang District People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266109, Shandong Province, China
2. Department of Oncology, Chengyang District People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266109, Shandong Province, China
3. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507057

基金项目: 吴阶平医学基金会科研专项资助基金(32067502024-18-76); 城阳区人民医院自选课题(2024051416)

通信作者: 全香花, 博士, 主任药师, Email: quanxh2000@163.com

Corresponding author: QUAN Xianghua, Email: quanxh2000@163.com

【Abstract】Objective To identify drugs associated with thrombocytopenia based on the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide reference for safe clinical drug use. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports related to thrombocytopenia were extracted from the FAERS database (Q1 2004 to Q3 2024). Signal detection and data analysis were performed using the reporting odds ratio (ROR) method, proportional reporting ratio (PRR) method, Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. The time-to-onset of ADEs were evaluated using median, interquartile range, and Weibull Distribution. **Results** A total of 199,497 thrombocytopenia-related ADE reports were collected, identifying 1,701 primary suspected drugs, with 261 drugs showing positive signals. Excluding cases with missing gender data, female patients accounted for a slightly higher proportion (44.02%). Life-threatening or fatal outcomes were reported in 48,238 cases (24.61%). The most frequently reported first-level Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) groups were the drugs for the antineoplastic and immunomodulating agents system(48.96%), followed by drugs for blood and hematopoietic organs (7.70%). The top three drugs by report frequency were lenalidomide (12,165 cases), niraparib (4,996 cases), and ruxolitinib (4,978 cases). The three drugs with the highest ROR values were romiplostim [ROR=28.22, 95%CI (27.20, 29.28)], eltrombopag [ROR=25.24, 95%CI (24.50, 26.00)], and linezolid[ROR=16.37, 95%CI (15.65, 17.13)]. Lenalidomide was associated with the highest number of fatal outcomes (1,391 cases). Weibull shape parameter analysis indicated that most thrombocytopenia-inducing drugs exhibited an early failure pattern. **Conclusion** A total of 261 drugs associated with positive signals of thrombocytopenia were monitored, with varying risk levels. Clinicians should closely monitor hematologic parameters during treatment, particularly for drugs that do not mention the risk of thrombocytopenia in their inserts, in order to prevent thrombocytopenia.

【Keywords】 Thrombocytopenia; Adverse drug events; FAERS database; Pharmacovigilance; Signal mining

药物相关血小板减少症 (drug-induced thrombocytopenia, DITP) 是指药物导致人体外周血液中血小板计数低于正常范围，并导致出血等症状的疾病。一般将血小板计数 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 作为中国人群血小板减少症的判定标准^[1]。流行病学研究^[2]发现，DITP 的年累积发病率可高达 10 例/100 万人，而危重患者 DITP 的患病率约为 25%，主要临床表现有皮肤瘀点、口鼻黏膜出血、消化道出血以及颅内出血等。在大多数情况下，DITP 与出血有关，严重时可危及患者生命，如肝素相关的血小板减少症中，可引起严重的血栓栓塞^[3]。

DITP 按其发生机制可分为药物相关的非免疫性血小板减少症和药物相关的免疫性血小板减少症两类。前者通常是由药物抑制了骨髓巨核细胞增殖、分化和血小板产生过程，如多数抗肿瘤药物；后者发生机制比较复杂，主要是患者的免疫系统产生的药物依赖性血小板抗体与血小板表面的抗原结合，从而引发机体与血小板免疫反应，

进而导致血小板的破坏增多或生成减少，如肝素、奎宁、奎尼丁、万古霉素等^[4]。由于 DITP 是一种继发性血小板减少症，具有一定的隐匿性，对其发现、评估与防范的全流程警戒活动尤为重要。

美国食品药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 在我国药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 信号挖掘中已被广泛利用^[5-7]。但有关真实世界中 DITP 相关 ADE 的临床特征尚有待探究。本研究旨在利用 FAERS 数据库对 DITP 的 ADE 进行信号挖掘，以期为药物流行病学提供有价值的信息，为药物临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从美国 FAERS 数据库中下载 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度 ADE 报告的美国信息交换标准代码 (American standard code for information

interchange, ASCII) 数据包。ASCII 数据文件包含 DEMO (人口统计信息)、DRUG (药物信息)、INDI (药物适应证)、THER (治疗数据)、REAC (不良事件)、RPSR (报告来源)、OUTC (结局信息) 等 7 个子文件。

1.2 数据清洗与筛选

使用 SAS 9.4 软件进行数据清理及统计分析，并根据 FDA 推荐方法去除重复报告^[8]。采用世界卫生组织药物词典 (*World Health Organization Drug Dictionaries*, WHODrug) 对数据库中药物名称进行标准化。按照世界卫生组织的解剖学治疗学及化学分类系统 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) 进行药物分类。采用《国际医学用语词典》 (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 27.1 版中系统 / 器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT)，对 FAERS 数据库中 ADE 进行分类。标准 MedDRA 分析查询 (standardised meddra queries, SMQ) 中造血血小板减少症 (代码 20000031) 相关 PT 共 15 个，排除与研究无关的“放射性血小板减少”和“新生儿血小板减少”，将另外 13 个 PT 作为研究对象。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法 (proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信区间递进神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 和多项式伽马泊松分布缩减法 (multi-item gamma Possion shrinker, MGPS) 四种方法联合进行信号检测^[9-12]，当满足报告数 (a) ≥ 3 、ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 、PRR 值的 95%CI 下限 > 1 、信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 (IC_{025}) > 0 及贝叶斯几何平均数 (empirical bayesian geometric mean, EBGM) 的 95%CI 下限 ($EBGM_{05}$) > 2 ，提示检出 1 个信号，且信号越强，表明药物与血小板减少症之间的统计学关联性越大。数据处理及统计分析使用 Microsoft Excel 软件和 SAS 9.4 软件。

1.4 发生时间分析

DITP 的发生时间 (time to onset, TTO) 为 ADE 发生日期 (DEMO 文件中的 EVENT_DT) 和开始用药日期 (THER 文件中的 START_DT) 之

间的时间段，采用中位数、四分位间距和韦伯分布 (Weibull shape parameter, WSP) 来评估各药物 TTO^[13]。WSP 以尺度 (α) 和形状 (β) 2 个参数描述。“早期失效”类型特征为 ADE 风险随时间增长而降低 ($\beta < 1$ 且 $95\%CI < 1$)，“随机失效”类型特征为随时间推移持续发生的 ADE 危害 (β 等于或接近 1 且 $95\%CI$ 包含值 1)，“磨损失效”类型特征是 ADE 发生风险随时间增长而增高 ($\beta > 1$ 且 $95\%CI > 1$)^[14]。

2 结果

2.1 DITP 报告基本信息

共收集到发生血小板减少症报告 199 497 份，涉及 196 001 例患者。除性别缺失报告外，女性患者 (86 287 例, 44.02%) 多于男性患者 (83 255 例, 42.48%)；65 岁以上患者的报告数最多 (31.67%)；报告者职业以医疗人员为主 (71.69%)；在所有报告国家中，美国报告数量最多 (41.13%)，其次为日本 (10.30%)；ADE 导致住院或住院时间延长共 83 703 例 (42.71%)，是最常见的结局；导致危及生命或死亡结局的患者共 48 238 例 (24.61%)，警示临幊上应重视 DITP 的发生。详细信息见表 1。

2.2 药物类别分布

按 ATC 第 I 级别对满足本研究信号检测的药物 (以下简称“阳性药物”) 进行分类，每个分类发生血小板减少症的报告数及信号检测结果见表 2。最常见引起血小板减少症的药物类别是抗肿瘤和免疫调节药物 (48.96%)，其次是血液和造血器官用药 (7.70%)。进一步按 ATC 第 II 级别对抗肿瘤和免疫调节药物进一步分类，结果显示，抗肿瘤药物 (67.25%) 和免疫抑制剂 (27.33%) 是最常见的药物类别。

2.3 药物信号检测情况

挖掘结果显示，可引起血小板减少症的“首要怀疑药物”共 1 701 种，其中阳性药物共 261 种，报告数前 50 位阳性药物与血小板减少症关联性信号强度检测结果见图 1。结果显示，报告数范围为 682~12 165 例，ROR 值范围为 2.24~28.22；报告数前 3 位药物分别是来那度胺 (12 165 例)、尼拉帕尼 (4 996 例) 和芦可替尼 (4 978 例)；按 ROR 值强度排序，前 3 位药物分别为罗普司亭 [ROR=28.22, 95%CI (27.20, 29.28)]，艾曲

表1 与血小板减少相关的ADE报告基本情况
Table 1. Basic characteristics of ADEs reports related to thrombocytopenia

项目类别	例数	构成比 (%)	项目类别	例数	构成比 (%)
性别			其他	58 164	29.68
女性	86 287	44.02	报告者		
男性	83 255	42.48	医师	74 480	38.00
未知	26 459	13.50	消费者	46 376	23.66
年龄(岁)			药师	35 156	17.94
<18	6 803	3.47	其他健康专业人员	30 874	15.75
18~44	18 962	9.67	律师	389	0.20
45~64	48 043	24.51	未知	8 726	4.45
≥65	62 057	31.66	转归		
未知	60 136	30.68	危及生命	18 201	9.29
报告地区			住院或住院时间延长	83 703	42.71
美国	80 622	41.13	残疾	3 412	1.74
日本	20 185	10.30	死亡	30 037	15.32
法国	13 772	7.03	先天性畸形	230	0.12
英国	8 289	4.23	采取干预措施	1 447	0.74
德国	8 083	4.12	其他严重医疗事件	120 695	61.58
中国	6 886	3.51			

表2 与血小板减少相关药物的ATC分类(I级)、报告数及信号检测结果

Table 2. ATC categories (level I), reporting volumes, and safety signals for thrombocytopenia-related drug

ATC分类(I级)	报告例数	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
抗肿瘤和免疫调节药物	126 792	3.02 (2.99, 3.05)	3.01 (2.98, 3.04)	0.79 (0.78)	1.73 (1.72)
血液和造血器官用药	19 954	1.77 (1.74, 1.80)	1.77 (1.74, 1.79)	0.76 (0.73)	1.69 (1.66)
皮肤病用药	16 005	0.72 (0.71, 0.73)	0.72 (0.71, 0.74)	-0.42 (-0.45)	0.75 (0.73)
全身用抗感染药	15 745	1.35 (1.33, 1.37)	1.35 (1.33, 1.37)	0.40 (0.38)	1.32 (1.30)
神经系统用药	15 320	0.36 (0.35, 0.36)	0.36 (0.35, 0.36)	-1.30 (-1.33)	0.41 (0.40)
感觉器官系统用药	15 236	1.13 (1.11, 1.15)	1.13 (1.11, 1.15)	0.16 (0.14)	1.12 (1.10)
心血管系统用药	12 273	0.62 (0.61, 0.63)	0.62 (0.61, 0.63)	-0.63 (-0.66)	0.65 (0.63)
消化和代谢系统药物	10 979	0.38 (0.37, 0.38)	0.38 (0.37, 0.38)	-1.28 (-1.31)	0.41 (0.40)
呼吸系统用药	6 422	0.42 (0.41, 0.43)	0.42 (0.41, 0.43)	-1.20 (-1.23)	0.44 (0.43)
生殖泌尿系统用药和性激素	5 426	0.31 (0.30, 0.32)	0.31 (0.30, 0.32)	-1.61 (-1.65)	0.33 (0.32)
全身用激素类药物(除性激素和胰岛素)	5 208	0.68 (0.66, 0.70)	0.68 (0.66, 0.70)	-0.53 (-0.57)	0.69 (0.67)
肌肉-骨骼系统用药	5 134	0.45 (0.44, 0.47)	0.46 (0.44, 0.47)	-1.09 (-1.13)	0.47 (0.46)
其他类别药物	3 758	0.66 (0.64, 0.68)	0.66 (0.64, 0.68)	-0.59 (-0.63)	0.67 (0.64)
抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药	726	0.99 (0.92, 1.06)	0.99 (0.92, 1.06)	-0.02 (-0.12)	0.99 (0.92)

泊帕 [ROR=25.24, 95%CI (24.50, 26.00)] 和利奈唑胺 [ROR=16.37, 95%CI (15.65, 17.13)]。根据报告的患者结局统计, 来那度胺导致死亡结局的例数最高 (1 391 例); 性别分布方面, 前 10 位阳性药物中, 除尼拉帕尼 (男性 39 例, 女性 3 138 例)、哌柏西利 (男性 39 例, 女性 3 138 例) 外, 其他药物男女患者例数大致相同。

2.4 DITP发病时间

排除不正确或缺失的数据, 共纳入 DITP 发

生时间报告 74 151 例, DITP 发生时间中位数为 20.00 (6.00, 92.00) d。在 261 种阳性药物中, 有 TTO 数据的药物共 256 种, WSP 故障类型为“早期失效”型药物共 153 种, 报告数前 10 位药物均为“早期失效”型, 其 TTO 分析结果见表 3。WSP 故障类型为“随机失效”型的药物报告数量前 3 位分别是美罗培南、长春瑞滨和柔红霉素; “磨损失效”型的药物是头孢哌酮舒巴坦。

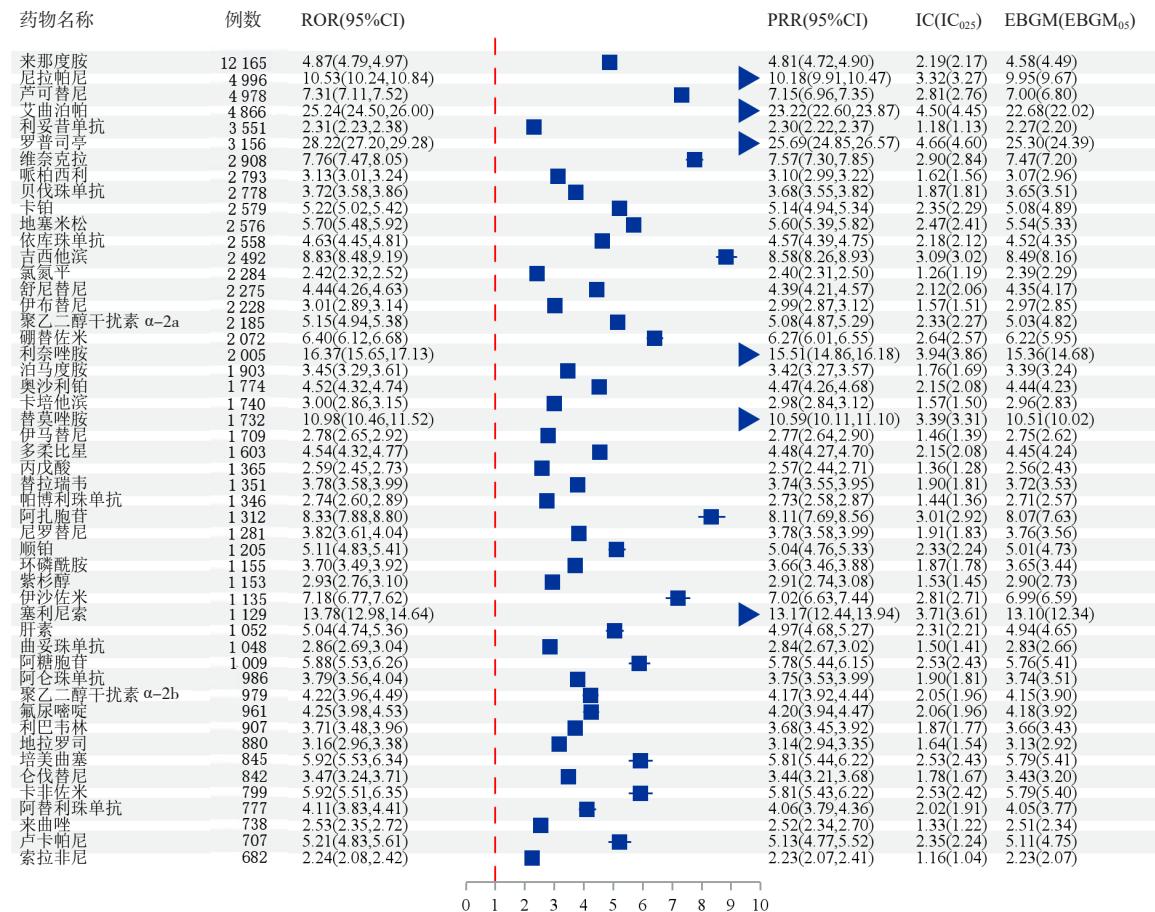


图1 与血小板减少症相关药物的信号森林图（报告数前50位）

Figure1. Forest plot of thrombocytopenia-related drug signals (top 50 reported agents)

表3 报告数前10位药物TTO分析结果

Table 3. TTO analysis results for top 10 drugs by report count

药物名称	例数	ADE发生时间 [d, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	韦伯分布				故障类型
			α	95%CI	β	95%CI	
来那度胺	3 803	56.00 (14.00, 222.00)	148.72	(140.82, 157.07)	0.63	(0.62, 0.65)	早期失效
芦可替尼	1 738	43.00 (13.00, 189.00)	153.50	(141.36, 166.67)	0.65	(0.63, 0.67)	早期失效
氯氮平	1 610	2 420.00 (517.00, 4 689.00)	2 723.87	(2 557.98, 2 900.53)	0.82	(0.78, 0.85)	早期失效
尼拉帕尼	1 463	21.00 (6.00, 53.00)	66.20	(60.59, 72.33)	0.68	(0.65, 0.71)	早期失效
吉西他滨	1 150	14.00 (7.00, 56.00)	46.72	(42.58, 51.26)	0.69	(0.66, 0.72)	早期失效
卡铂	1 023	15.00 (8.00, 44.00)	34.88	(32.24, 37.74)	0.85	(0.81, 0.89)	早期失效
硼替佐米	1 018	14.00 (7.00, 45.00)	41.83	(37.68, 46.44)	0.64	(0.62, 0.67)	早期失效
舒尼替尼	1 010	21.00 (13.00, 54.00)	54.04	(49.21, 59.35)	0.71	(0.69, 0.75)	早期失效
利奈唑胺	975	9.00 (3.00, 15.00)	15.86	(14.65, 17.17)	0.90	(0.86, 0.94)	早期失效
艾曲泊帕	973	69.00 (14.00, 307.00)	200.83	(180.22, 223.79)	0.65	(0.61, 0.68)	早期失效

3 讨论

3.1 性别与年龄风险信号

本研究观察到DITP报告中女性患者数量多于男性，这与以往的研究结果^[15]一致。可能因为多种阳性药物用于治疗女性高发疾病，因而观察

到更多女性血小板减少患者。如尼拉帕尼多用于治疗卵巢癌，哌柏西利用于治疗乳腺癌。另外，研究^[16]发现，与男性相比，女性体内药物代谢酶（如CYP450）活性较低，导致药物代谢减慢，血药浓度升高，从而增加其患病风险，女性免疫反应相关基因的多态性也可能使其更易发生不良

反应^[17]。根据患者年龄分布结果，年龄大于 65 岁是 DITP 的高危因素。多项流行病学研究^[18-19]表明，60 岁以后 DITP 的发病率升高，可能与患者多种药物联用、伴有多种基础疾病以及免疫系统变化相关^[20]。因此，临床医务人员应警惕以上高风险人群 DITP 的发生。

3.2 抗肿瘤药物和免疫调节药风险信号

过去 20 年中，抗肿瘤药物相关的血小板减少症引起广泛关注，而各种抗肿瘤药物的风险程度不同。本研究中，吉瑞替尼 [ROR=12.39, 95%CI (11.12, 13.79)] 有较高风险，而与之药理作用相似的克唑替尼 [ROR=0.65, 95%CI (0.51, 0.82)] 风险相对较低；相同情况还有恩美曲妥珠单抗 [ROR=11.36, 95%CI (9.83, 11.77)] 和德曲妥珠单抗 [ROR=3.75, 95%CI (3.30, 4.26)]、托泊替康 [ROR=10.64, 95%CI (9.70, 11.67)] 和伊立替康 [ROR=3.61, 95%CI (3.32, 3.93)] 等。因此，在治疗肿瘤疾病时，适当评估药物风险至关重要，建议对 DITP 高风险的个体，选择风险较低的抗肿瘤药物。

本研究中，检测信号阳性的免疫调节药物有来那度胺、芦可替尼和泊马度胺等。其中，来那度胺相关 DITP 报告数（12 165 例）及死亡例数（1 391 例）均居首位，其 ROR 值显著高于同类药物，提示需优先关注其风险管理。2023 年 6 月，美国 FDA 修订来那度胺处方标签，黑框警告部分重申了胚胎-胎儿毒性、血液系统毒性和血栓风险，警示来那度胺可能导致血小板减少引发严重出血造成患者死亡^[21]。此外，来那度胺具有抗肿瘤作用，可与地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤，或与利妥昔单抗联合治疗滤泡性淋巴瘤。本研究中利妥昔单抗（3 551 例）和地塞米松（2 576 例）的 ADE 报告数分别在第 5 位和第 11 位；而 FDA 曾多次警示来那度胺与地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤时深静脉血栓和肺栓塞风险显著升高，可能导致死亡^[22]。因此临床还需警惕来那度胺与其他药物联用的 DITP 风险。

3.3 血液和造血器官用药风险信号

在临床实践中，血液和造血器官用药引起血小板减少的报道也比较常见。在 III 期临床试验中，罗普司亭和艾曲泊帕的 ADE 相似，最常见的严重 ADE 是血小板计数降低^[23-24]。这类药物通过刺激血小板生成发挥治疗作用，但可能因药

物依赖性、免疫异常未控制或骨髓纤维化，导致停药后血小板计数急剧下降，甚至低于治疗前水平^[25]。本研究中，罗普司亭 [ROR=28.22, 95%CI (27.20, 29.28)] 风险信号最高，其次是艾曲泊帕 [ROR=25.24, 95%CI (24.50, 26.00)]。因此，尽管罗普司亭和艾曲泊帕是免疫性血小板减少症的一线治疗药物，仍需警惕其潜在的血小板减少风险，临床应用中应避免突然停药，推荐采用逐步减量策略，以实现治疗获益与安全风险的平衡。

3.4 其他值得注意药物风险信号

本研究中，报告数前 50 位的阳性药物中，氯氮平、环孢素、利巴韦林、地拉罗司等 4 种药物说明书中，尚未记载血小板减少的不良反应，提示可能为未被充分识别的 ADE 新危险信号。氯氮平作为非典型抗精神病药物，其严重不良反应以粒细胞缺乏症最为典型，但近年研究提示其与血小板减少存在潜在关联。有文献^[26] 报道，1 例患者接受氯氮平治疗（187.5 mg·d⁻¹，持续 17 周）后出现重度血小板减少（血小板计数 < 50 × 10⁹ · L⁻¹），值得注意的是，即使将剂量调整至推荐安全阈值（50 mg·d⁻¹），血小板减少仍持续存在，直至完全停药后 2 周才恢复至正常水平，警示该 ADE 可能具有剂量依赖性特征。进一步机制研究^[27] 推测，这一不良反应可能与免疫介导的血小板破坏及骨髓巨核细胞分化抑制有关。本研究中，根据 TTO 分析结果，氯氮平为“早期失效”型药物，提示其引起的 DITP 可能发生在治疗早期，而发生时间可能比大多数药物要长。研究^[28] 发现，地拉罗司相关血小板减少症的潜在机制与长期高剂量给药诱导的骨髓抑制密切相关。地拉罗司可能通过螯合细胞内铁离子，干扰铁依赖性酶（如细胞色素 C 氧化酶）活性，最终抑制巨核细胞成熟及血小板生成。而环孢素的血栓性微血管病是其引发血小板减少的重要机制，其血药浓度过高可诱发内皮细胞损伤及血管性血友病因子异常裂解，进而导致微血管血栓形成与血小板消耗^[29]。利巴韦林的血小板减少风险则多见于联合干扰素治疗时，其机制可能与药物直接骨髓抑制或免疫介导的巨核细胞凋亡相关^[30]。本研究尽管利用数据挖掘技术，快速识别这些药物引起的血小板减少病例，并使用 ROR 量化其风险信号，但仍需要更多临床研究证实这些药物与血小板减少之间关系。

3.5 TTO风险信号

WSP 参数可用于预测 ADE 发生时间，临床实践中可为患者药物管理提供有价值信息。研究结果显示，DITP 多发生于用药后的 20 d 内，推测可能与血小板的平均寿命约为 7~10 d，骨髓中的巨核细胞是生成血小板的前体细胞，其受到抑制后，血小板的生成减少，需要一定时间才能反映在外周血中有关^[31]。本研究中，153 种药物的故障类型是早期失效，表明大多数 DITP 发生在治疗早期，且随时间推移而减少；而美罗培南、长春瑞滨和柔红霉素等药物故障类型为随机失效，提示 DITP 可能随时间推移持续发生；同时需警惕头孢哌酮舒巴坦的故障类型为磨损失效，随时间延长其血小板减少风险可能增加。

3.6 研究的局限性

本研究仍存在一些局限性：①由于 FAERS 数据库是一个开放的 ADE 报告系统，可能因报告不准确、不完整和延迟等，导致结果偏倚；②本研究挖掘信号仅产生统计学关联，无法确定两者间的因果关系，还需通过开展基于人群的观察性研究，进一步验证风险信号；③由于篇幅限制，未能对所有 ADE 阳性信号药物进行分析，而其他阳性信号药物同样值得临床关注；④由于 FAERS 数据库所包含的数据有限，无法对药物影响血小板减少的危险因素进行深入分析，如患者本身血液系统疾病的影响等。因此，在解读本研究的数据挖掘结果时需要谨慎，还需结合循证医学证据进行综合判断。

综上，通过对 FAERS 数据库中近 20 年数据进行信号挖掘，检测到药物与血小板减少症相关信号，并描述阳性信号药物引起血小板减少症的一些风险特征，为临床使用这些药物时提供参考。同时，警示医务人员密切监测 DITP 的发生，保障患者用药安全。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498~510. [Wang JX, Zhang FC, Liu XQ, et al. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in China[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(7): 498~510.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419.
- Danese E, Montagnana M, Favoloro EJ, et al. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 264~274. DOI: 10.1055/s-0039-1697930.
- Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 576~583. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
- 聂晓璐, 马静瑶, 孙凤, 等. 药源性血小板减少症的发生机制及诊断[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(7): 829~835. [Nie XL, Ma JY, Sun F, et al. Pathogenesis and diagnosis of drug-induced thrombocytopenia[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(7): 829~835.] DOI: 10.19803/j.1678629.20240054.
- 崔振桃, 成娟. 基于 FAERS 数据库的药物相关乙型肝炎病毒再激活信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(6): 640~649. [Cui ZT, Cheng J. Signal mining and analysis of drug-related hepatitis B virus reactivation based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(6): 640~649.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411034.
- 严凡彬, 王佳, 徐鲁杰, 等. 基于 FAERS 数据库的阿尼鲁单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(6): 650~656. [Yan FB, Wang J, Xu RJ, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of anifrolumab based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(6): 650~656.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202501023.
- 程赛赛, 朱峰, 周碧. 基于 FAERS 数据库的实体器官移植患者使用巴利昔单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(5): 515~523. [Cheng SS, Zhu F, Zhou B. Signal mining and analysis of adverse events of basiliximab used in solid organ transplantation based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(5): 515~523.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412079.
- Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796~803. DOI: 10.7150/ijms.6048.
- Huang L, Guo T, Zalkikar JN, et al. A review of statistical methods for safety surveillance[J]. Ther Innov Regul Sci, 2014, 48(1): 98~108. DOI: 10.1177/2168479013514236.
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(8): 519~523. DOI: 10.1002/pds.1001.
- Hou Y, Ye X, Wu G, et al. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(7): 853~857. DOI: 10.1517/14740338.2014.915938.
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315~321. DOI: 10.1007/s002280050466.
- Mazhar F, Battini V, Gringeri M, et al. The impact of anti-TNFα agents on weight-related changes: new insights from a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting

- system (FAERS) database[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(9): 1281–1290. DOI: [10.1080/14712598.2021.1948529](https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1948529).
- 14 Nakamura M, Umetsu R, Abe J, et al. Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events[J]. J Pharm Health Care Sci, 2015, 1: 34. DOI: [10.1186/s40780-015-0035-2](https://doi.org/10.1186/s40780-015-0035-2).
- 15 邓慧杰, 刘霞, 李冰, 等. 基于 FAERS 数据库的抗体药物偶联物相关血液系统不良事件数据挖掘 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2): 158–165. [Deng HJ, Liu X, Li B, et al. Data mining of hematological adverse events related to antibody-drug conjugate based on FAERS[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(2): 158–165]. DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202304131](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202304131).
- 16 Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004, 44: 499–523. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453).
- 17 Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia(ITP)[J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 16. DOI: [10.3390/jcm6020016](https://doi.org/10.3390/jcm6020016).
- 18 Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in france[J]. Blood, 2014, 124(22): 3308–3315. DOI: [10.1182/blood-2014-05-578336](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578336).
- 19 Sokal A, De nadai T, Maquet J, et al. Primary immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management: results from the prospective CARMEN-france registry[J]. Br J Haematol, 2022, 196(5): 1262–1270. DOI: [10.1111/bjh.17935](https://doi.org/10.1111/bjh.17935).
- 20 Crickx E, Mahévas M, Michel M, et al. Older adults and immune thrombocytopenia: considerations for the clinician[J]. Clin Interv Aging, 2023, 18: 115–130. DOI: [10.2147/CIA.S369574](https://doi.org/10.2147/CIA.S369574).
- 21 U.S. Food and Drug Administration. REVLIMID (lenalidomide) information[DB/OL]. (2023-03-24) [2025-10-13]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&ApplNo=021880.html.
- 22 U.S. Food and Drug Administration. Revlimid medication guide[EB/OL]. (2015-07-16) [2025-10-13]. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/revlimid-lenalidomide-information.html>.
- 23 Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP[J]. Blood, 2009, 113(10): 2161–2171. DOI: [10.1182/blood-2004-150078](https://doi.org/10.1182/blood-2004-150078).
- 24 Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9664):641–648. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60402-5).
- 25 Cooper N, Hill QA, Grainger J, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified delphi panel[J]. Acta Haematol, 2021, 144(4): 418–426. DOI: [10.1159/000510676](https://doi.org/10.1159/000510676).
- 26 Kate N, Grover S, Aggarwal M, et al. Clozapine associated thrombocytopenia[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2013, 4(2): 149–151. DOI: [10.4103/0976-500X.110913](https://doi.org/10.4103/0976-500X.110913).
- 27 Pushpakumara J, Karunarathna P, Sivathiran S, et al. Clozapine induced pancytopenia leading to severe sepsis: an unusual early complication[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 792. DOI: [10.1186/s13104-015-1777-5](https://doi.org/10.1186/s13104-015-1777-5).
- 28 Imai T, Tsuji S, Matsubara H, et al. Deferasirox, a trivalent iron chelator, ameliorates neuronal damage in hemorrhagic stroke models[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(1): 73–84. DOI: [10.1007/s00210-020-01963-6](https://doi.org/10.1007/s00210-020-01963-6).
- 29 Teoh CW, Riedl khursigara M, Ortiz-sandoval CG, et al. The loss of glycocalyx integrity impairs complement factor H binding and contributes to cyclosporine-induced endothelial cell injury[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 891513. DOI: [10.3389/fmed.2023.891513](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.891513).
- 30 Costiniuk CT, Camacho F, Cooper CL. Erythropoiesis-stimulating agent use for anemia induced by interferon-ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus infection is not associated with increased rates of cardiovascular disease, thrombosis, malignancy, or death[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(2): 198–202. DOI: [10.1086/589243](https://doi.org/10.1086/589243).
- 31 Al-samkari H, PArnes AD, Goodarzi K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2021, 106(4): 1148–1157. DOI: [10.3324/haematol.2020.251900](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.251900).

收稿日期: 2025 年 07 月 11 日 修回日期: 2025 年 10 月 13 日

本文编辑: 洪静怡 周璐敏