·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的依诺肝素与达肝素出血不良事件信号挖掘及风险比较研究

吴　瑾，楼毅云，李昊颖

杭州市中医院中医妇科（杭州 310000）

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库，挖掘并比较依诺肝素和达肝素相关出血事件的报告特征及潜在风险差异，为临床个体化抗凝治疗及安全性监测提供参考。**方法** 提取FAERS数据库2004年第一季度至2026年第一季度以两药为首要怀疑药物的报告，采用MedDRA 29.0版对ADE进行编码，并用报告比值比法、比例报告比值法、贝叶斯置信传播神经网络法和多项伽马泊松收缩法检测信号，采用报告比值比法直接比较两药，并分析出血发生时间。**结果** 分别纳入依诺肝素和达肝素相关ADE报告19 186份和2 998份，分别检出稳健阳性出血首选术语106个和52个。依诺肝素在未特指或全身性出血、胃肠道或腹腔出血、皮肤/软组织/肌肉出血以及给药或穿刺部位出血中的相对报告比例较高；达肝素在中枢神经系统出血中的相对报告比例较高。两药出血ADE中位发生时间分别为7 d和8 d，均呈早期失效型。**结论** 依诺肝素和达肝素均存在多种出血相关安全性信号，但具体出血部位、报告频次及信号强度可能存在差异。临床使用时应结合患者年龄、肾功能、体重、基础疾病、近期手术或侵入性操作以及合并抗栓治疗等因素进行个体化风险评估，并加强对严重器官出血及治疗早期出血事件的监测。

【关键词】依诺肝素；达肝素；低分子肝素；出血；药物警戒；FAERS；信号挖掘

【中图分类号】R969.3　　**【文献标志码】**A

Signal detection and comparative risk assessment of bleeding adverse events associated with enoxaparin and dalteparin based on the FAERS database

WU Jin, LOU Yiyun, LI Haoying

Department of TCM Gynecology, Hangzhou Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310000, China
Corresponding author: WU Jin, Email: wj20251202@126.com

【Abstract】Objective To analyze the reporting characteristics and potential risk differences of bleeding events associated with enoxaparin and dalteparin in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), thereby providing evidence for individualized anticoagulant therapy and safety monitoring. **Methods** Reports submitted to FAERS from the first quarter of 2004 through the first quarter of 2026 in which enoxaparin or dalteparin was designated as the primary suspect drug were retrieved. Adverse drug events (ADEs) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 29.0. Safety signals were detected using the reporting odds ratio, proportional reporting ratio, Bayesian confidence

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202607063
基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2025KY1152）；杭州市医学重点学科建设项目（2025HZGF11）
通信作者：吴瑾，临床医学检验技术师，Email：wj20251202@126.com

propagation neural network, and multi-item gamma Poisson shrinker methods. The two drugs were directly compared using the comparative reporting odds ratio, and the time to onset of bleeding events was also analyzed. Results A total of 19,186 and 2,998 ADE reports were identified for enoxaparin and dalteparin, respectively, yielding 106 and 52 robust positive signals of bleeding preferred terms. Enoxaparin showed higher relative reporting proportions for unspecified or systemic bleeding, gastrointestinal or intra-abdominal bleeding, skin, soft tissue and muscle bleeding, and bleeding at administration or puncture sites. In contrast, dalteparin showed a higher relative reporting proportion for central nervous system bleeding. The median time to onset of bleeding ADEs was 7 days for enoxaparin and 8 days for dalteparin, and both showed an early-onset pattern. Conclusion Multiple bleeding-related safety signals were identified for both enoxaparin and dalteparin, although the specific bleeding sites, reporting frequencies, and signal strengths may differ between the two drugs. Individualized risk assessment should consider patient age, renal function, body weight, underlying diseases, recent surgery or invasive procedures, and concomitant antithrombotic therapy. Particular attention should be paid to serious organ bleeding and bleeding events occurring early after treatment initiation.

【Keywords】Enoxaparin; Dalteparin; Low-molecular-weight heparin; Bleeding; Pharmacovigilance; FAERS; Signal detection

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）包括深静脉血栓形成和肺栓塞，是恶性肿瘤、围手术期、长期制动以及其他高危患者常见的重要血栓性疾病[1]。低分子肝素（low-molecular-weight heparin，LMWH）由普通肝素经化学或酶促解聚获得，主要通过增强抗凝血酶活性抑制凝血因子Xa，并不同程度抑制凝血酶，从而发挥抗凝作用[2-3]。与普通肝素相比，LMWH具有皮下注射生物利用度较高、半衰期较长、药代动力学相对稳定及常规治疗情况下通常无需频繁进行抗凝实验室监测等特点，被广泛用于VTE预防和治疗、急性冠状动脉综合征、恶性肿瘤相关血栓以及围手术期血栓预防等临床场景[4-5]。

依诺肝素和达肝素均属于LMWH。虽然两者具有相似的基本抗凝机制，但不同LMWH因制备工艺、分子量分布、糖链组成、抗Xa/抗IIa活性比例及药代动力学特征存在制剂特异性，其安全性报告谱可能并不完全一致[5-6]。出血是LMWH治疗期间最重要的安全性问题之一，可发生于皮肤及皮下组织、胃肠道、泌尿系统、呼吸系统、中枢神经系统、腹膜后、手术部位及其他重要器官[7]。出血报告还可能受到患者年龄、肾功能、体重、给药剂量、治疗时间、基础疾病、侵入性操作及合并抗栓治疗等因素影响[8-10]。因此，本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库，对依诺肝素与达肝素的药品不良事件（adverse drug event，ADE）报告进行比较，并结合患者基本特征、严重临床结局和发生时间进行分析，以期为LMWH药物警戒提供更细化的报告谱证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源及预处理

研究数据来源于FAERS数据库，提取2004年第一季度至2026年第一季度公开发布的季度ASCII格式数据。FAERS数据库主要包括人口统计学及行政信息表、药物信息表、不良事件表、患者结局表、报告来源表、适应证表及治疗起止日期表等，各表通过报告唯一编号PRIMARYID进行关联。采用R 4.5.2软件对原始数据进行整合、清洗和标准化。根据FDA推荐方法对重复报告进行处理，对年龄、报告国家、报告者及发生时间等缺失信息不进行多重插补，相关描述性分析均采用可用病例进行，并在表格中单独列示缺失比例。发生时间分析仅纳入用药开始日期和ADE发生日期均完整且时间顺序合理的记录；鉴于FAERS缺失机制难以满足随机缺失假设，未进行基于插补值的敏感性分析。

1.2 目标药物筛选

根据药物通用名、活性成分名及常见商品名，对药物信息表中的drugname和prod_ai字段进行检索。依诺肝素的检索词包括enoxaparin、enoxaparin sodium、Lovenox；达肝素的检索词包

括 dalteparin、dalteparin sodium、Fragmin。限定药物角色编码 role_cod 为首要怀疑药物（primary suspect，PS）。

1.3 ADE标准化及出血相关事件筛选

采用《监管活动医学词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）29.0版对ADE进行标准化编码，以首选术语（preferred term，PT）作为基本分析单位，并根据系统器官分类（system organ class，SOC）进行归类。

结合MedDRA标准术语及临床意义预先建立出血相关PT词表，纳入具有明确临床出血性质的事件，包括出血、血肿、胃肠出血、颅内出血、脑出血、腹膜后出血、血尿、咯血、鼻衄、注射部位出血及手术相关出血等；排除出血时间延长、出血性贫血、失血性贫血等单纯实验室异常或继发性结果术语。

1.4 信号检测方法

采用比例失衡分析法进行ADE信号检测，同时使用报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）、比例报告比值法（proportional reporting ratio，PRR）、贝叶斯置信传播神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）及多项伽马泊松收缩法（multi-item gamma Poisson shrinker，MGPS）。ROR法的阳性信号标准为目标ADE报告数≥3，且ROR的95%置信区间（confidence interval，CI）下限>1；PRR法要求报告数≥3、PRR≥2且χ^2≥4；BCPNN法以信息成分（information component，IC）及其95%CI下限IC025作为判断指标，IC025>0提示阳性信号；MGPS法以经验贝叶斯几何平均数（empirical Bayesian geometric mean，EBGM）进行评价，当其95%CI下限EBGM05>2时判定为阳性信号[11-12]。为提高结果的稳健性，本研究将同时满足ROR、PRR、BCPNN及MGPS四种算法阈值标准的PT定义为稳健阳性信号。

1.5 依诺肝素与达肝素直接比较

为避免根据两种药物各自相对于整个FAERS数据库计算所得ROR值大小直接推断药物间风险差异，本研究进一步在依诺肝素和达肝素的目标报告中进行直接比较。计算比较报告比值比（comparative reporting odds ratio，cROR），cROR>1且95%CI下限>1时，提示该事件在依诺肝素报告中的相对报告比例较高；当cROR<1且95%CI上限<1时，提示该事件在达肝素报告中的相对报告比例较高；95%CI跨越1则认为两种药物之间的相对报告差异无统计学意义。需要强调的是，cROR反映自发报告数据库中的相对报告不均衡性，不能解释为真实发生率比或因果风险比。

以ADE发生日期与用药开始日期之差计算发生时间，仅纳入两项日期均完整且发生时间≥0 d的记录，按0~30、31~180、181~360和>360 d分组描述发生时间分布，并以中位数和四分位数间距（interquartile range，IQR）表示集中趋势。采用Weibull分布拟合发生时间，计算形状参数β及其95%CI：β及其95%CI上限<1判定为早期失效型，95%CI包含1判定为随机失效型，β及其95%CI下限>1判定为磨损失效型。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

共获得以依诺肝素为PS的独立ADE报告19 186份，以达肝素为PS的独立ADE报告2 998份。两组患者的性别及年龄构成总体相近，均以女性报告略多，且成年和老年患者占主要比例。依诺肝素和达肝素相关严重ADE分别占73.6%和77.8%，其中达肝素报告中的死亡结局构成比略高。两种药物的报告来源表现出较明显的地域差异，依诺肝素报告主要来自美国，而达肝素报告来源更加分散，以加拿大、英国和美国为主，见表1。年度变化显示，两种药物报告数量随时间呈一定波动，均在2022年达到观察期内峰值，见图1。

2.2 ADE总体信号检测结果

依诺肝素和达肝素分别涉及54 722和9 014个PT报告例次，其中分别有471个和193个PT同时满足ROR、PRR、BCPNN及MGPS四种信号检测算法的阳性判定标准。从总体信号分布看，两种LMWH均涉及较为广泛的ADE谱，但不同PT的报告频次及信号强度存在明显差异。依诺肝素报告数量较多，部分高频信号主要涉及出血及血肿相关事件；达肝素总体报告数量相对较少，但亦检出多个具有较高不均衡程度的安全性信号。根据报告频次筛选两种药物排名前20位的PT，并采用森林图展示其ROR及95%CI，见附件图1和附件图2。需要说明的是，两图展示的是两种目标药物全部ADE稳健阳性信号中的前20位PT，目的在于呈现总体安全性谱。

表 1 依诺肝素和达肝素 ADE 报告的基本特征［n（%）］

Table 1. Basic characteristics of ADE reports involving enoxaparin and dalteparin［n（%）］

项目	依诺肝素（n=19 186）	达肝素（n =2 998）
性别		
女性	9 206（48.0）	1 399（46.7）
男性	6 557（34.2）	1 020（34.0）
缺失	3 423（17.8）	579（19.3）
年龄（岁）		
<2	154（0.8）	12（0.4）
2~11	76（0.4）	4（0.1）
12~17	91（0.5）	11（0.4）
18~64	5 824（30.4）	957（31.9）
65~85	5 586（29.1）	911（30.4）
>85	869（4.5）	151（5.0）
缺失	6 586（34.3）	952（31.8）
报告者		
专业人员	10 029（52.3）	1 941（64.7）
非专业人员	5 495（28.6）	445（14.8）
缺失	3 662（19.1）	612（20.4）
ADE 结局		
先天畸形	129（0.7）	17（0.6）
死亡	2 126（11.1）	416（13.9）
残疾	247（1.3）	50（1.7）
住院	5 375（28.0）	799（26.7）
危及生命	599（3.1）	117（3.9）
其他结果	5 653（29.5）	933（31.1）
缺失	5 057（26.4）	666（22.2）
报告国家		
美国	9 749（50.8）	369（12.3）
法国	2 238（11.7）	216（7.2）
加拿大	190（1.0）	616（20.5）
英国	366（1.9）	527（17.6）
其他	4 925（25.7）	1 073（35.8）
缺失	1 718（9.0）	197（6.6）
发生时间（d）		
0~30	4 833（25.2）	673（22.4）
31~180	666（3.5）	186（6.2）
181~360	147（0.8）	30（1.0）
>360	117（0.6）	20（0.7）
缺失	13 423（70.0）	2 089（69.7）

2.3 不同类型出血事件分布

经筛选后，依诺肝素共检出 106 个同时满足 4 种算法阳性判定标准的出血相关 PT，累计 7 130 个 PT 报告例次；达肝素检出 52 个出血 PT，累计 865 个 PT 报告例次，分别占两种药物全部 PT 报告例次的 13.03% 和 9.60%。总体而言，两种 LMWH 均显示出较广泛的出血安全性信号谱。两种药物的出血信号均累及多个解剖部位，但其构成模式并不完全一致。依诺肝素主要集中于未特指或全身性出血以及胃肠道或腹腔出血，两者合计占其阳性出血 PT 报告例次的近 60%；达肝素则以胃肠道或腹腔出血为主，同时中枢神经系统出血所占比例相对突出。值得关注的是，中枢神经系统出血在达肝素相关出血报告中的构成比为 18.84%，高于依诺肝素的 11.16%；而依诺肝素在未特指或全身性出血、皮肤/软组织/肌肉及给药或穿刺部位事件中的构成比相对较高。这表明两种 LMWH 的出血报告谱可能具有不同的部位分布特征，见表 2。

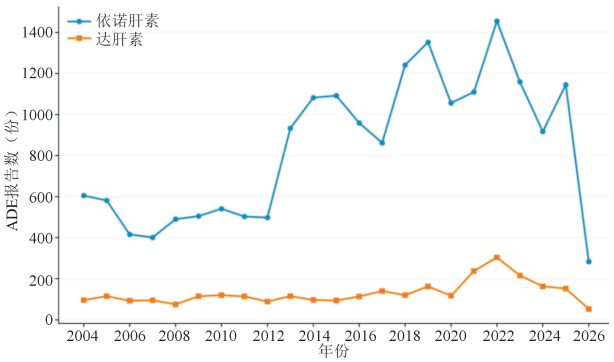


图 1 依诺肝素与达肝素 ADE 报告变化趋势

Figure 1. Temporal trends in ADE reports associated with enoxaparin and dalteparin

2.4 主要出血 PT 的报告频次及信号强度

高频 PT 与强信号 PT 并不完全一致。依诺肝素报告频次较高的事件主要为出血、血肿、胃肠出血、腹膜后出血和出血性休克；其中出血报告 1 145 例次，ROR 为 12.82［95%CI（12.08，13.59）］，血肿报告 691 例次，ROR 为 31.14［95%CI（28.86，33.60）］。从信号强度看，脊髓血肿、腹部血肿及大疱性出血性皮肤病等事件表现出较强的不均衡信号，但部分 PT 报告例数相对较少。达肝素报告频次较高的事件主要包括出血、脑出血、血肿、胃肠出血和上消化道出血。其中，脑出血和上消化道出血均表现出较为明显的信号强度。按 ROR 排序，腹部血肿、手术出血及腹壁出血位于前列。总体而言，依诺肝素的高频信号更集中于一般性出血、血肿及腹膜后相关事件，而达肝素除一般出血和胃肠道事件外，脑出血在其高频 PT 中更加突出，见附件表 1。

2.5 依诺肝素与达肝素直接比较

直接比较显示，两种 LMWH 在不同类型出血事件中的相对报告模式存在一定差异。与达肝素

相比，依诺肝素在未特指或全身性出血［cROR=2.13，95%CI（1.82，2.49）］、胃肠道或腹腔出血［cROR=1.21，95%CI（1.07，1.38）］、皮肤/软组织/肌肉出血［cROR=1.71，95%CI（1.29，2.25）］以及给药或穿刺部位出血［cROR=1.59，95%CI（1.19，2.13）］中的相对报告比例较高；中枢神经系统出血则在达肝素报告中相对突出［cROR=0.80，95%CI（0.68，0.95）］。呼吸道或胸腔、泌尿系统以及手术或操作相关出血的药物间差异未达到统计学显著性。在具体PT层面，腹膜后出血、腹膜后血肿、腹壁血肿和注射部位血肿等事件在依诺肝素报告中相对较多；而脑出血、上消化道出血、下消化道出血及手术出血等在达肝素报告中表现出相对较高的报告比例。上述结果提示，两种LMWH的差异并非简单体现为总体出血信号强弱，而更多表现为不同部位和具体临床事件的报告谱差异，见表3。

2.6 出血ADE发生时间

共有3 139个依诺肝素出血相关PT报告例次具有完整的发生时间信息，涉及2 291份独立FAERS报告；达肝素分别为361个PT报告例次和279份独立报告。两种药物相关出血ADE均表现出明显的早期聚集特征。依诺肝素中位发生时间为7（四分位数间距：4，14）d，86.0%的事件发生于治疗开始后30 d内；达肝素中位发生时间为8（四分位数间距：3，25）d，77.8%的事件发生于30 d内。随着时间延长，两种药物的出血事件构成比总体均明显下降，但达肝素在治疗30 d后的事件占比相对略高。Weibull分析显示，依诺肝素β=0.57［95%CI（0.55，0.60）］，达肝素β=0.52［95%CI（0.48，0.57）］，两者β值及其95%CI上限均<1，符合早期失效型特征，提示出血安全性监测应重点关注治疗初始阶段，见图4。

表2 依诺肝素与达肝素出血相关阳性PT的类别分布

Table 2. Distribution of positive bleeding-related PTs by category for enoxaparin and dalteparin

出血类别	依诺肝素		达肝素	
	例次	构成比（%）	例次	构成比（%）
未特指/全身性	2 191	30.7	173	20.0
胃肠道/腹腔	2 037	28.6	279	32.2
中枢神经系统	796	11.2	163	18.8
皮肤/软组织/肌肉	568	8.0	55	6.4
给药/穿刺部位	492	6.9	51	5.9
呼吸道/胸腔	394	5.5	58	6.7
泌尿系统	252	3.5	42	4.9
手术/操作相关	220	3.1	37	4.3
其他器官特异性	101	1.4	7	0.8
生殖/妊娠相关	79	1.1	0	0.0

注：本表为阳性出血相关PT报告例次的描述性构成；同一FAERS报告可对应多个PT，故未对该表例次直接进行独立样本χ^2检验。

表3 依诺肝素与达肝素出血事件的直接比较

Table 3. Direct comparison of bleeding-related reporting patterns between enoxaparin and dalteparin

层级	出血类别或PT	依诺肝素例数	达肝素例数	cROR（95%CI）	相对报告比例较高的药物
总体	总体出血相关阳性PT	7 130	865	1.41（1.31，1.52）	依诺肝素
出血类别	未特指/全身性	2 191	173	2.13（1.82，2.49）	依诺肝素
	胃肠道/腹腔	2 037	279	1.21（1.07，1.38）	依诺肝素
	中枢神经系统	796	163	0.80（0.68，0.95）	达肝素
	皮肤/软组织/肌肉	568	55	1.71（1.29，2.25）	依诺肝素
	给药/穿刺部位	492	51	1.59（1.19，2.13）	依诺肝素
	呼吸道/胸腔	394	58	1.12（0.85，1.48）	无显著性差异
	泌尿系统	252	42	0.99（0.71，1.37）	无显著性差异
	手术/操作相关	220	37	0.98（0.69，1.39）	无显著性差异
	其他器官特异性	101	7	2.38（1.11，5.12）	依诺肝素
	生殖/妊娠相关	79	0	–	–

续表3

层级	出血类别或PT	依诺肝素例数	达肝素例数	cROR（95%CI）	相对报告比例较高的药物
代表性PT	腹膜后出血	307	17	2.99（1.83，4.87）	依诺肝素
	腹膜后血肿	206	13	2.62（1.49，4.58）	依诺肝素
	腹壁血肿	245	18	2.25（1.39，3.63）	依诺肝素
	注射部位血肿	161	12	2.21（1.23，3.98）	依诺肝素
	出血性休克	283	25	1.87（1.24，2.81）	依诺肝素
	出血	1145	74	2.58（2.04，3.27）	依诺肝素
	血肿	691	67	1.71（1.33，2.20）	依诺肝素
	脑出血	190	72	0.43（0.33，0.57）	达肝素
	上消化道出血	91	43	0.35（0.24，0.50）	达肝素
	下消化道出血	24	10	0.40（0.19，0.83）	达肝素
	皮下出血	15	8	0.31（0.13，0.73）	达肝素

注：cROR为比较报告比值比；–表示因达肝素组无报告而未计算。

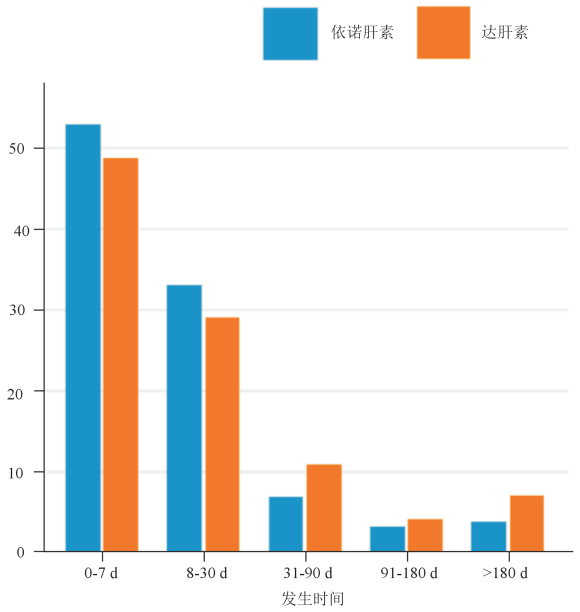


图4 依诺肝素与达肝素出血相关ADE发生时间分布

Figure 4. Time-to-onset distribution of bleeding-related ADEs associated with enoxaparin and dalteparin

3 讨论

本研究基于FAERS数据库对依诺肝素和达肝素相关出血ADE进行专项信号挖掘，在ROR、PRR、BCPNN和MGPS 4种算法交叉验证基础上，进一步采用cROR比较两种LMWH的出血报告特征。结果显示，两种药物均存在较明确的出血安全性信号，但具体信号谱存在一定差异：依诺肝素在未特指或全身性出血、腹膜后出血、腹壁血肿及部分软组织和给药部位血肿中的信号相对突出，而达肝素在脑出血等中枢神经系统出血及部分消化道出血PT中的相对报告比例较高。提示LMWH安全性监测除关注总体出血外，还应结合出血部位、临床隐匿性及潜在严重程度进行风险识别。

LMWH主要通过增强抗凝血酶活性，抑制凝血因子Xa并不同程度抑制凝血酶，因此出血是其抗凝药理作用延伸所致的重要安全性事件[13-14]。虽然依诺肝素与达肝素同属LMWH，但不同制剂并非完全同质。由于原料肝素解聚工艺不同，其糖链长度、分子量分布及末端结构存在差异，并可进一步影响抗Xa/抗ⅡⅡa活性比例、蛋白结合、体内分布及清除特征[15-17]。相较于达肝素，依诺肝素分子链整体较短，抗Xa作用相对于抗ⅡⅡa作用更为突出；而达肝素分子量分布及抗凝活性构成有所不同。这些制剂特异性可能造成药物暴露和抗凝效应持续时间的差异，并在高龄、低体重或肾功能减退患者中进一步放大。

从具体信号看，依诺肝素相关腹膜后出血、腹膜后血肿及腹壁血肿具有较高临床识别价值。此类事件早期表现往往缺乏特异性，可仅出现腹痛、腰背痛、乏力、血红蛋白下降或血流动力学异常，在高龄、恶性肿瘤及围手术期患者中容易被基础疾病掩盖。既往研究亦提示，LMWH治疗过程中手术部位及软组织出血是需要重点权衡的安全性问题[18]。此外，皮下或给药部位血肿还可能受到注射技术、局部压迫及护理因素影响，不宜全部归因于药物本身。达肝素方面，脑出血等中枢神经系统事件虽然报告频次未必最高，但潜在致残和致死后果更为严重，应列为重点药物警戒事件。需要注意的是，两种药物在适应证和实际使用人群方面可能存在差异。LMWH广泛用于围手术期血栓预防、肿瘤相关血栓、妊娠相关高凝状态等，而恶性肿瘤、既往脑血管病、血小板

减少均可影响基础出血风险。因此，本研究观察到的部位差异既可能与药物本身有关，也可能受到适应证混杂及患者构成差异的影响。

既往药物警戒研究已提示LMWH相关出血、血肿及血液学异常是临床需要重点关注的安全性问题。高佩佩等[19]基于FAERS数据库分析女性患者中的LMWH相关ADE，发现出血和血肿类事件占有重要位置；Wang等[20]基于EudraVigilance数据库分析肝素及其衍生物，也提示不同肝素制剂的不良反应报告构成存在差异。此外，肝素诱导的血小板减少、血小板异常及少见过敏样反应亦是既往研究关注的安全性问题[21-23]。与上述研究相比，本研究未对LMWH全部ADE进行宽泛筛选，而是聚焦出血相关PT，通过4种算法共同验证后进一步进行药物间直接比较，同时结合出血部位与发生时间进行分析，从而更细致地描述两种LMWH的出血报告谱。但这种比较本质上仍属于信号检测和假设生成，不能替代具有明确暴露人群和完整协变量信息的比较性临床研究。

本研究进一步发现，两种LMWH相关出血ADE均明显集中于治疗早期。依诺肝素和达肝素中位发生时间分别为7 d和8 d，治疗开始后30 d内发生的事件分别占86.0%和77.8%；Weibull分析中两种药物β值及其95%CI均小于1，符合早期失效型特征。这提示治疗初始阶段可能是LMWH出血风险管理的重要窗口。临床开始治疗前应综合评估年龄、体重、肾功能、既往出血史、近期手术或侵入性操作以及合并抗血小板或其他抗凝治疗情况，在治疗早期重点关注血红蛋白下降、血尿、消化道出血表现、持续性腹痛及新发神经系统症状；对于肾功能异常、低体重等高危患者，可结合临床情况及抗Xa活性监测进行个体化评估[24-25]。同时，应在充分评估血栓风险基础上合理把握LMWH适应证，避免不必要的抗凝暴露。

本研究仍存在一定局限性。首先，FAERS为自发报告系统，存在漏报、重复报告、刺激性报告及信息缺失，且缺乏可靠的实际暴露人数，因此无法计算真实发生率[26-28]。其次，本研究仅纳入role_cod为“PS”的报告，虽有助于提高信号归因的特异性，但可能遗漏联合用药中其他可疑药物的贡献。再次，剂量、给药频次、疗程、体重、肾功能、血小板计数及合并抗血小板/抗凝治疗等关键信息缺失较多，无法开展剂量-反应分析和充分的混杂校正。发生时间分析仅纳入日期信息完整的报告，也可能存在选择偏倚。最后，ROR、PRR、BCPNN、MGPS及cROR均反映自发报告体系中的报告不均衡程度，不能解释为发生率比、风险比或因果效应，因此两种药物具体出血谱差异仍需在具有明确暴露人数和完整临床协变量的真实世界队列中进一步验证。

综上所述，依诺肝素与达肝素均检出多种出血相关信号，依诺肝素在未特指或全身性出血、腹膜后及给药部位相关事件中的相对报告比例较高，达肝素在中枢神经系统及部分消化道出血事件中的相对报告比例较高，且两药出血事件均主要集中于治疗早期。临床应结合适应证、肾功能、体重、近期手术或侵入性操作及合并抗栓治疗开展个体化评估，并重点监测治疗早期和严重器官出血。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202607063.pdf）

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

1 Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 64-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.

2 Reardon B, Pasalic L, Lippi G, et al. Heparin anticoagulant therapy and its monitoring[J]. Biomolecules, 2026, 16(3): 425. DOI: 10.3390/biom16030425.

3 Schriner JB, Triolo F, Gill BS, et al. Low molecular weight heparin decreases pro-coagulant activity in clinical MSC products[J]. Cytotherapy, 2024, 26(2): 194-200. DOI: 10.1016/j.jcyt.2023.11.010.

4 Zhou H, Ye LL, Zhou JT, et al. Direct oral anticoagulants (DOACs) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2024, 38(3): 1131-1138. DOI: 10.1007/s00464-023-10649-y.

5 Zhang Y, Guo S, Xu J. Multifunctional applications and research advances of low-molecular-weight heparin[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1585762. DOI: 10.3389/fphar.2025.1585762.

6 Yu Y, Song Y, Zhao Y, et al. Quality control, safety assessment and preparation approaches of low molecular weight heparin[J].

Carbohydr Polym, 2024, 339: 122216. DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122216.

7 Champion ML, Blanchard CT, Lu MY, et al. A more selective vs a standard risk-stratified, heparin-based, obstetric thromboprophylaxis protocol[J]. JAMA, 2024, 332(4): 310-317. DOI: 10.1001/jama.2024.8684.

8 梁春坡, 田丹丽. 依诺肝素致药物性肝损伤1例[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(6): 473-477. [Liang CP, Tian DL. A case of drug-induced liver injury caused by enoxaparin[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(6): 473-477.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202502010.

9 Van Cutsem E, Mahé I, Felip E, et al. Treating cancer-associated venous thromboembolism: a practical approach[J]. Eur J Cancer, 2024, 209: 114263. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114263.

10 Naoum JJ. Anticoagulation management post pulmonary embolism[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2024, 20(3): 27-35. DOI: 10.14797/mdcvj.1338.

11 Song J, Dou CY, Chen XM, et al. Adverse event profiles of fenofibrate and gemfibrozil: a retrospective comparative study and literature synthesis[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2026, 399(9): 14455-14468. DOI: 10.1007/s00210-026-05302-z.

12 Almalki BA, Alamer KA. Comparative neuropsychiatric safety signals of tacrolimus versus cyclosporine in solid organ transplantation: ten-year FAERS pharmacovigilance study[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1795626. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1795626.

13 Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024, 24(1): 68. DOI: 10.1186/s12884-023-06218-9.

14 Gurumurthy G, Fan BE, Gurumurthy J, et al. Should we focus on sustainable thromboprophylaxis and avoid overuse of low-molecular-weight heparins? [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2026, 10(4): 106794. DOI: 10.1016/j.rpth.2026.106794.

15 Toschi V. Dieci quesiti in tema di trombocitopenia indotta da eparina [Ten questions related to heparin-induced thrombocytopenia][J]. G Ital Cardiol (Rome), 2023, 24(6): 424-431. DOI: 10.1714/4041.40201.

16 姚书婷, 鄢金柱, 柯玉芳, 等. 低分子肝素联合物理治疗预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的网状Meta分析[J]. 医学新知, 2022, 32(2): 108-119. [Yao ST, Yan JZ, Ke YF, et al. A network meta-analysis of low molecular weight heparin combined with physical therapy in preventing deep vein thrombosis in the lower extremities after gynecological tumor surgery[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(2): 108-119.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202109007.

17 Suen K, Westh RN, Churilov L, et al. Low-molecular-weight heparin and the relative risk of surgical site bleeding complications: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of venous thromboprophylaxis in patients after total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(9): 2911-2919.e6. DOI: 10.1016/j.arth.2017.04.010.

18 Dean CL. An overview of heparin monitoring with the anti-Xa assay[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2663: 343-353. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_22.

19 高佩佩, 张瑾. 基于美国FAERS数据库的低分子肝素在女性患者中的相关药品不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(10): 1252-1254, 1259. [Gao PP, Zhang J. Mining and analysis of adverse drug event signals related to low molecular weight heparin in female patients based on the US FAERS database[J]. China Hospital Medication Evaluation and Analysis, 2025, 25(10): 1252-1254, 1259.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.022.

20 Wang Y, Gan LY, Sui Z, et al. Comparison of adverse drug reactions of heparin and its derivates in the European Economic Area based on data from EudraVigilance between 2017 and 2021[J]. Clin Nephrol, 2025, 103(4): 290-295. DOI: 10.5414/CN111448.

21 Cross B, Turner RM, Zhang JE, et al. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? [J]. Pharmacogenomics J, 2024, 24(2): 7. DOI: 10.1038/s41397-024-00329-y.

22 Xiang T, Cheng M. Enoxaparin-induced reactive thrombocytosis: a case report[J]. Thromb J, 2021, 19(1): 34. DOI: 10.1186/s12959-021-00290-x.

23 Zhang F, Yang Y, Li L, et al. Heparin-induced thrombocytopenia after switching from unfractionated heparin to low-molecular-weight heparin: a case report and literature review[J]. Clin Nephrol, 2023, 100(1): 37-40. DOI: 10.5414/CN110947.

24 Liu F, Shi D, Jin R, et al. Clinical efficacy and adverse effects of LMWH combined with ASA in the treatment of RSA: a meta-analysis and systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(37): e39603. DOI: 10.1097/MD.0000000000039603.

25 McGahan N, Ziller C, Phipps W. Mimic of massive pulmonary embolism: heparin-induced thrombocytopaenia (HIT)-associated anaphylactoid reactions following subcutaneous low molecular weight heparin[J]. BMJ Case Rep, 2024, 17(10): e262825. DOI: 10.1136/bcr-2024-262825.

26 Morgovan C, Frum A, Stoicescu L, et al. An overview of anticoagulant drugs pharmacology, therapeutic approaches, limitations and perspectives[J]. Pharmaceutics, 2026, 18(2): 163. DOI: 10.3390/pharmaceutics18020163.

27 牛瑞, 刘炜, 赵凯, 等. 基于FAERS数据库的尼塞韦单抗上市后安全性评价[J]. 药物流行病学杂志, 2026, 35(6): 653-659. [Niu R, Liu W, Zhao K, et al. Post-marketing safety evaluation of nirsevimab based on the FAERS database[J]. Journal of Pharmaceutical Epidemiology, 2026, 35(6): 653-659.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202601045.

28 马小玲, 吴芳, 葛卫红, 等. 基于FAERS数据库的药物相关缺血性脑卒中信号挖掘[J]. 药学前沿, 2025, 29(9): 1553-1560. [Ma XL, Wu F, Ge WH, et al. Signal mining for drug-related ischemic stroke based on the FAERS database[J]. Frontiers in Pharmacy, 2025, 29(9): 1553-1560.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411056.

收稿日期：2026 年 07 月 16 日 修回日期：2026 年 08 月 13 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮