

基于FAERS数据库对未成年人群抗癫痫药相关血小板减少症的警戒信号挖掘



段迪凡^{1, 2}, 陈 燕^{2, 3}, 林高阳^{1, 2}, 钱梦莹^{2, 3}, 单 晴^{2, 3}, 郭晋敏^{2, 3}

1. 锦州医科大学药学院 (辽宁锦州 121001)
2. 山东省济南市个性化临床药物安全监测与药物警戒研究重点实验室 (济南 250000)
3. 中国人民解放军联合后勤保障部队第960医院药剂科 (济南 250000)

【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), 挖掘27种抗癫痫药在未成年人群中引起血小板减少症的警戒信号, 为减少药源性血小板减少症提供参考。**方法** 收集FAERS数据库中2013年第一季度至2026年第一季度的药品不良事件 (ADE) 报告, 筛选目标人群发生血小板减少症ADE的相关报告, 按不同年龄段分为婴儿 (≤ 1 岁)、幼儿 ($> 1 \sim < 6$ 岁)、儿童 ($6 \sim < 12$ 岁) 和少年 ($12 \sim < 18$ 岁), 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比 (PRR) 法和多项伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法进行信号挖掘。**结果** 共收集27种抗癫痫药物相关血小板减少症ADE报告1 200份, 涉及男性699例 (58.25%), 女性489例 (40.75%); 报告人群在儿童阶段占比最高, 共419例 (34.92%); 在0~18岁群体中有6种抗癫痫药呈现阳性信号, 其中拉莫三嗪的信号最强烈 (ROR=18.87); 4个年龄段中, 少年群体呈阳性信号的抗癫痫药物种类最多 (5种), 乙酰唑胺信号最强 (ROR=11.71); 儿童次之 (4种), 乙琥胺信号最强 (ROR=4.68)。**结论** 抗癫痫药物引起的血小板减少症存在明显的年龄差异和药物特异性, 以6~18岁群体最明显。临床应关注其引起目标人群血小板减少症的特点, 对相关药物风险进行识别与比较, 持续监测以降低用药风险。

【关键词】 血小板减少症; 抗癫痫药; 未成年人群; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 药品不良事件; 信号挖掘

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Identification of safety signals for antiepileptic drug-associated thrombocytopenia in minor population utilizing the FAERS database

DUAN Difan^{1,2}, CHEN Yan^{2,3}, LIN Gaoyang^{1,2}, QIAN Mengying^{2,3}, SHAN Qing^{2,3}, GUO Jinmin^{2,3}

1. School of Pharmacy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

2. Jinan Key Laboratory of Individualized Clinical Drug Safety Monitoring and Pharmacovigilance Research, Jinan 250000, China

3. Department of Pharmacy, 960th Hospital Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Jinan 250000, China

Corresponding author: GUO Jinmin, Email: gjm90h@126.com

【Abstract】Objective To identify safety signals of thrombocytopenia associated with 27 antiepileptic drugs (AEDs) in the minor population using the US Food and Drug Administration

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603016

基金项目: 山东省泰山学者青年专家项目 (tsqn202312385)

通信作者: 郭晋敏, 教授, 博士研究生导师, Email: gjm90h@126.com

Adverse Event Reporting System (FAERS), to provide references for reducing drug-induced thrombocytopenia. **Methods** Adverse event reports from the FAERS database between Q1 2013 and Q1 2026 were collected and screened for thrombocytopenia adverse drug events (ADE) in the target population. Cases were categorized by age group: infants (≤ 1 year), toddlers (>1 to <6 years), children (6 to <12 years), and adolescents (12 to <18 years). Signal mining was performed using the reporting odds ratio (ROR) method, the proportional reporting ratio (PRR) method, and the multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. **Results** A total of 1,200 ADE reports related to thrombocytopenia associated with 27 antiepileptic drugs were collected, involving 699 males (58.25%) and 489 females (40.75%). The children group had the highest proportion of cases (419, 34.92%); 6 AEDs showed positive signals in the 0-18 age cohort, with lamotrigine exhibiting the strongest signal (ROR=18.87); among the four age groups, the adolescent cohort showed the highest number of positive signals for antiepileptic drugs (5 types), with acetazolamide exhibiting the strongest signal (ROR=11.71); the children group followed (4 types), where ethosuximide (ROR=4.68) showed the strongest signal. **Conclusion** Significant age-specific and drug-specific patterns in thrombocytopenia associated with antiepileptic drugs, most pronounced in the 6-18 age group. Clinicians should pay attention to the characteristics of thrombocytopenia induced in the target population, identify and compare drug risks, and continuously monitor to reduce medication risks.

【Keywords】 Thrombocytopenia; Antiepileptic drugs; Minor population; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; Adverse drug event; Signal mining

抗癫痫药 (antiepileptic drugs, AEDs) 是一类通过调节大脑神经元的兴奋与抑制平衡, 用于预防或控制异常放电引起的癫痫发作的药物。然而, 在治疗癫痫的同时, 其作用机制、长期用药、药物相互作用等多种因素可能导致一系列相关不良事件, 临床表现主要涉及血液系统、神经系统、消化系统、代谢系统等器官系统毒性反应, 具体包括血小板减少症、共济失调、肝功能损害、低钠血症等^[1]。其中, 血小板减少症起病隐匿、进展迅速、临床后果严重而尤为值得警惕。药源性血小板减少症 (drug-induced thrombocytopenia, DITP) 是由药物引起的血小板计数 $< 100 \times 10^9 / L$, 以出血为主要临床表现的继发性疾病, 如发现或处理不及时, 可能会引起患者出血, 严重者可危及生命^[2-4]。AEDs 可通过抑制骨髓生成、引发免疫破坏或直接损害功能影响血小板, 最终导致其数量减少或质量下降, 增加出血风险。由于未成年患者肝脏药物代谢酶系统尚未完全成熟, 血脑屏障处于动态发育阶段, 且骨髓造血功能活跃对药物毒性更为敏感。因此, 与成年人相比, 未成年人更易发生药物损害, 进而导致未成年人和成年人在药物疗效、毒性及给药方案等方面的差异^[5]。这种差异在不同 AEDs 中尤为明显, 基于未成年人群器官发育与药物代

谢途径的年龄差异, 以及不同 AEDs 机制的异质性, 其诱发血小板减少症的风险、临床表现及预后均呈现显著的年龄和药物相关性。

目前我国缺乏未成年群体 AEDs 药源性疾病的流行病学数据和大规模真实世界数据的系统性评价, 不同年龄段患者间的风险特征差异尚缺乏研究。因此, 深入探究 AEDs 与血小板减少症在各个年龄段损害的关联, 明确高风险药物与人群特征, 对于指导目标人群的临床安全用药、建立针对性风险监测策略及提升长期治疗安全性具有重要的现实意义。本研究基于美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据, 探讨真实世界中 AEDs 与 DITP 风险的关联, 观察 DITP 在不同年龄段未成年人群的分布特征及临床结局, 以期为临床实践中 DITP 的早期识别、精准干预和全程管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集 FAERS 数据库 2013 年第一季度至 2026 年第一季度共 53 个季度的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告数据, 包括患者人口统计和管理信息 (DEMO)、ADE 编码

(REAC)、药物/生物信息 (DRUG)、患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、药物治疗开始和结束日期 (THER) 以及诊断/适应证 (INDI) [6]。

以 FAERS 数据库中的变量 “age” 为检索范围, 检索患者年龄 0~18 岁的 ADE 数据, 按照 WHO 年龄划分规则 [7] 进行分层分析: ≤ 1 岁为婴儿, $> 1 \sim < 6$ 岁为幼儿, $6 \sim < 12$ 岁为儿童, $12 \sim < 18$ 岁是少年, 提取相应人群的 ADE 报告记录。本研究通过 DrugBank 数据库检索, 共纳入 27 种

被明确定义为 AEDs 的药物, 包括丙戊酸钠、乙酰唑胺、乙琥胺等, 具体见表 1。

1.2 数据检索

本研究依据《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.0 版进行编码, 对目标首选术语 (preferred term, PT) “thrombocytopenia” (MedDRA 编码: 10043554) 进行查询, 得到 0~18 岁人群血小板减少症 ADE 的报告。数据筛选流程见图 1。

表 1 AEDs 种类及上市时间
Table 1. Types of AEDs and their market launch dates

中文名称	英文名称	FDA 获批时间	中文名称	英文名称	FDA 获批时间
左乙拉西坦	levetiracetam	2006 年 6 月	地西洋	diazepam	1963 年 5 月
丙戊酸钠	valproate	1978 年 2 月	苯巴比妥	phenobarbital	1948 年 1 月
拉莫三嗪	lamotrigine	1994 年 1 月	拉考沙胺	lacosamide	2008 年 6 月
托吡酯	topiramate	1996 年 2 月	吡仑帕奈	perampanel	2012 年 10 月
氯巴占	clobazam	2011 年 10 月	唑尼沙胺	zonisamide	2000 年 9 月
劳拉西泮	lorazepam	1985 年 1 月	非尔氨酯	felbamate	1993 年 7 月
加巴喷丁	gabapentin	1993 年 8 月	普瑞巴林	pregabalin	2004 年 1 月
卡马西平	carbamazepine	1965 年 1 月	芬氟拉明	fenfluramine	2020 年 6 月
氯硝西泮	clonazepam	1975 年 2 月	咪达唑仑	midazolam	1985 年 3 月
苯妥英	phenytoin	1980 年 2 月	磷苯妥英	fosphenytoin	2020 年 7 月
奥卡西平	oxcarbazepine	1999 年 1 月	布立西坦	brivaracetam	2016 年 2 月
氨己烯酸	vigabatrin	2011 年 3 月	卢非酰胺	rufinamide	2008 年 7 月
乙酰唑胺	acetazolamide	1953 年 1 月	艾司利卡西平	eslicarbazepine	2013 年 1 月
乙琥胺	ethosuximide	1993 年 7 月			

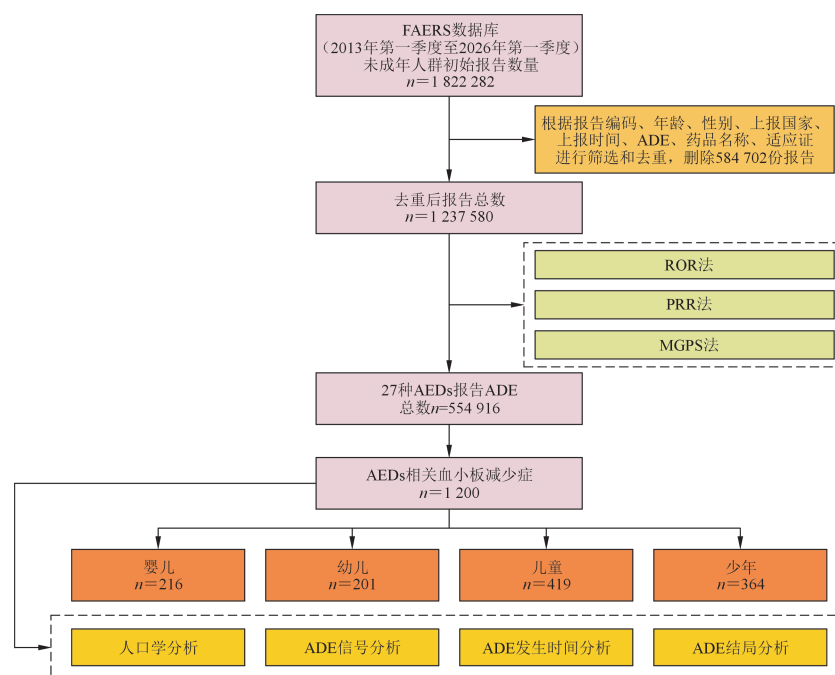


图 1 AEDs 相关的血小板减少症 ADE 报告筛选流程图

Figure 1. Screening flowchart of AEDs-induced thrombocytopenia ADE reports

1.3 信号挖掘与分析

采用FDA推荐的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法、比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）法和多项伽马泊松分布缩减（multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS）法^[8-10]进行ADE信号检测分析。阳性判定标准：ROR法要求满足报告数 ≥ 3 、ROR值的95%置信区间（confidence interval, CI）下限 ≥ 1 ；PRR法要求满足报告数 ≥ 3 ，PRR值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ ；MGPS法要求信号检测指标贝叶斯几何平均数（empirical Bayesian geometric mean, EBGM）的95%CI下限（EBGM₀₅） > 2 ^[11-12]。同时满足上述3种算法阈值要求的阳性判定标准，即为产生1个阳性信号，通过人工判别剔除干扰信号后，采用R语言软件和Microsoft Excel 2019软件进行统计分析，计数资料采用 n （%）描述。

1.4 发生时间

ADE 发生时间（time to onset, TTO）定义

为药物开始用药日期（START_DT）与 ADE 发生日期（EVENT_DT）之间的时间间隔。排除 EVENT_DT 或 START_DT 字段缺少年份或月份数据、事件发生日期早于用药开始日期等情况。

2 结果

2.1 一般情况

27 种 AEDs 相关的 ADE 报告中，目标人群血小板减少症疾病相关报告共 1 200 例。4 个年龄段中儿童（6~<12 岁）报告例数最多（419 例，34.92%），少年（12~<18）次之（364 例，30.33%）。性别方面，男性患儿（699 例，58.25%）占比略高于女性（489 例，40.75%）。病例报告来源以专业人士居多。上报国家最多为美国，其次是加拿大。报告例数前 3 位的 AEDs 为左乙拉西坦（274 例，22.83%）、丙戊酸钠（207 例，17.25%）、拉莫三嗪（87 例，7.25%）。具体见表 2。

表 2 AEDs 相关血小板减少症 ADE 报告基本情况 [n （%）]

Table 2. Basic information on ADE reports of AEDs-related thrombocytopenia [n （%）]

项目	婴儿（ $n=216$ ）	幼儿（ $n=201$ ）	儿童（ $n=419$ ）	少年（ $n=364$ ）	合计（ $n=1\ 200$ ）
性别					
男性	133（61.58）	100（49.75）	281（67.06）	185（50.82）	699（58.25）
女性	79（36.57）	95（47.26）	138（32.94）	177（48.63）	489（40.75）
未知	4（1.85）	6（2.99）	—	2（0.55）	12（0.01）
报告来源					
其他健康专业人士	84（38.89）	101（50.25）	174（41.53）	135（37.09）	494（41.17）
医学博士医师	98（45.37）	61（30.35）	111（26.49）	181（49.73）	451（37.58）
消费者	11（5.09）	13（6.46）	104（24.82）	22（6.04）	150（12.50）
药剂师	11（5.09）	17（8.46）	24（5.73）	19（5.22）	71（5.92）
未知	12（5.56）	9（4.48）	6（1.43）	7（1.92）	34（2.83）
报告国家（前 6 位）					
美国	14（6.48）	46（22.88）	100（23.86）	79（21.70）	239（19.92）
加拿大	9（4.17）	31（15.42）	117（27.92）	41（11.26）	198（16.50）
德国	56（25.92）	8（3.98）	11（2.62）	99（27.20）	174（14.50）
法国	26（12.04）	4（1.99）	37（8.83）	21（5.77）	88（7.33）
英国	4（1.85）	18（8.95）	48（11.45）	16（4.39）	86（7.17）
日本	17（7.88）	13（6.47）	8（1.91）	18（4.94）	56（4.67）
可疑药物（前 6 位）					
左乙拉西坦	71（32.87）	35（17.41）	85（20.29）	83（22.80）	274（22.83）
丙戊酸钠	36（16.67）	46（22.88）	71（16.94）	54（14.83）	207（17.25）
拉莫三嗪	24（11.11）	10（4.97）	26（6.21）	27（7.42）	87（7.25）
托吡酯	10（4.63）	15（7.46）	20（4.77）	21（5.77）	66（5.50）
乙酰唑胺	—	—	3（0.72）	21（5.77）	24（2.00）
乙琥胺	—	5（2.49）	11（2.62）	3（0.82）	19（1.58）

注：“—”表示无数据。

2.2 AEDs 相关血小板减少症信号检测结果

2.2.1 未成年人群整体信号检测结果

本研究涉及血小板减少症的 27 种 AEDs，与药品说明书比对，未明确提及血小板减少症风险的药物有 10 种（加巴喷丁、拉考沙胺、地西泮等），ADE 报告 212 例（17.67%）。报告例数前 3 位的药物分别是左乙拉西坦（274 例，ROR=6.35）、丙戊酸钠（207 例，ROR=2.82）、拉莫三嗪（87 例，ROR=18.87）。在 27 种 AEDs 中，有 6 个呈现阳性信号，按照 ROR 值排序，拉莫三嗪的信号最强烈（ROR=18.87），其次是托吡酯（ROR=7.22）和左乙拉西坦（ROR=6.35），具体见表 3。

2.2.2 未成年人群不同年龄段信号检测结果

婴儿和幼儿群体中血小板减少症阳性信号较少，其中婴儿有 2 个阳性信号，拉莫三嗪信号强

度最大（ROR=12.93）；幼儿仅有 1 个阳性信号，为唑尼沙胺（ROR=9.52）；儿童有 4 个阳性信号，分别为乙琥胺（ROR=4.68）、丙戊酸钠（ROR=3.39）、加巴喷丁（ROR=3.39）、劳拉西泮（ROR=3.08）；少年有 5 个阳性信号，分别为乙酰唑胺（ROR=11.71）、吡仑帕奈（ROR=4.52）、奥卡西平（ROR=3.98）、氯巴占（ROR=3.34）、丙戊酸钠（ROR=3.24）。图 2 可见，色阶越深，提示在该年龄组中，该 AEDs 相关 ADE 的 ROR 信号越强，关联风险越高。

2.3 DITP-TTO 分析

本研究初始纳入 1 200 例病例，经逐项筛选，排除 EVENT_DT 或 START_DT 字段缺少年份或月份等时间数据者 679 例，排除事件发生日期早于用药开始日期等日期逻辑不一致者 158 例，排除数据模糊、无法准确计算时间间隔者 57 例，最终纳入 TTO 分析的有效病例为 306 例。

表 3 AEDs 相关血小板减少症 ADE 信号检测结果

Table 3. ADE signal detection results of AEDs-induced thrombocytopenia

药物	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBCM ₀₅
左乙拉西坦	274	6.35 (3.92, 10.28) ^b	6.34 (69.98)	3.21 ^b
丙戊酸钠	207	2.82 (2.45, 3.25) ^b	2.81 (223.63)	2.35 ^b
拉莫三嗪	87	18.87 (11.74, 30.34) ^b	18.86 (274.69)	9.24 ^b
托吡酯	66	7.22 (3.16, 16.48) ^b	7.21 (24.55)	2.99 ^b
劳拉西泮	66	1.58 (1.23, 2.01)	1.57 (13.03)	1.23
氯巴占	63	2.10 (1.64, 2.70)	2.10 (35.23)	1.62
加巴喷丁 ^a	59	1.71 (1.32, 2.21)	1.71 (16.41)	1.31
卡马西平	42	1.41 (1.03, 1.92)	1.41 (4.24)	1.03
奥卡西平	39	2.11 (1.57, 2.81)	2.10 (25.06)	1.56
氯硝西泮	36	1.02 (0.25, 4.11)	1.02 (0.00)	0.25
咪达唑仑 ^a	35	3.16 (1.30, 7.66)	3.16 (5.23)	1.28
苯妥英	33	1.32 (0.93, 1.88)	1.32 (2.06)	0.92
拉考沙胺 ^a	30	1.79 (1.26, 2.55)	1.79 (9.89)	1.25
氨己烯酸 ^a	27	0.91 (0.62, 1.35)	0.91 (0.13)	0.62
乙酰唑胺	26	4.40 (2.94, 6.59) ^b	4.37 (58.8)	2.91 ^b
地西泮 ^a	20	0.55 (0.34, 0.90)	0.55 (5.30)	0.34
乙琥胺	19	3.32 (2.03, 5.45) ^b	3.31 (23.5)	2.02 ^b
苯巴比妥 ^a	18	0.59 (0.35, 1.00)	0.59 (3.54)	0.35
吡仑帕奈 ^a	13	1.73 (0.93, 3.22)	1.73 (2.37)	0.93
唑尼沙胺	11	0.99 (0.52, 1.92)	0.99 (0.00)	0.52
普瑞巴林	8	0.47 (0.24, 0.95)	0.47 (4.13)	0.24
非尔氨酯	8	3.04 (1.36, 6.78)	3.03 (6.24)	1.35
芬氟拉明 ^a	7	0.51 (0.21, 1.23)	0.51 (1.89)	0.21
磷苯妥英	3	0.30 (0.04, 2.12)	0.30 (1.02)	0.04
布立西坦 ^a	3	0.33 (0.05, 2.31)	0.32 (0.80)	0.05
卢非酰胺 ^a	—	—	—	—
艾司利卡西平	—	—	—	—

注：^a说明书中未明确提及血小板类疾病风险；^b阳性信号；“—”表示无数据。

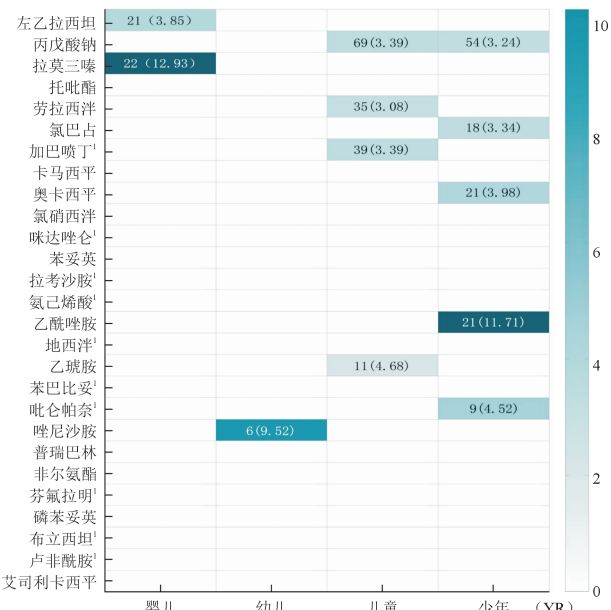


图2 AEDs相关血小板减少症各年龄段信号检测热图
Figure 2. Signal detection heatmap of AEDs-induced thrombocytopenia across different age groups
注：¹说明书中未明确提及血小板类疾病风险。

306例报告中，血小板减少症发生的中位时间为47 d，TTO≤30 d的病例占比40.20%。进一步按年龄段分层分析显示，中位TTO最长的是婴儿（108.5 d），TTO集中在180~365 d（不含180 d）（47.62%）；中位TTO最短的是幼儿和少年（14 d），TTO集中在≤30 d，分别为幼儿（58.06%）和少年（52.44%）。具体见表4。

2.4 DITP 结局分析

在有明确ADE结局记录的1 179份报告中，出现严重结局（威胁生命、死亡）的患者占24.52%（289/1 179）；住院或住院时间延长的患者例数占37.66%（444/1 179）。在不同年龄段，ADE结局存在差异性。与婴儿和幼儿患者相比，少年和儿童患者中出现严重结局的病例更多，占比分别为30.44%（109/358）和25.36%（105/414）；幼儿患者多为住院或住院时间延长（43.50%，87/200）；婴儿其他严重ADE例数占比最多（50.73%，105/207）。具体见表5。

表4 AEDs相关血小板减少症的TTO分布[n（%）]

Table 4. Distribution of TTO for AED-related thrombocytopenia [n(%)]

年龄段	报告数	≤30 d	>30~≤90 d	>90~≤180 d	>180~≤365 d	≥366 d
未成年	306	123 (40.20)	58 (18.95)	24 (7.84)	69 (22.55)	32 (10.46)
婴儿	84	34 (40.48)	2 (2.38)	8 (9.52)	40 (47.62)	—
幼儿	31	18 (58.06)	3 (9.68)	5 (16.13)	3 (9.68)	2 (6.45)
儿童	106	28 (26.42)	30 (28.30)	7 (6.60)	18 (16.98)	23 (21.70)
少年	85	43 (52.44)	23 (28.05)	4 (4.88)	8 (9.76)	7 (8.54)

注：“—”表示无数据。

表5 AEDs相关血小板减少症的结局分布[n（%）]

Table 5. Distribution of outcome for AED-related thrombocytopenia [n(%)]

结局	婴儿（n=207）	幼儿（n=200）	儿童（n=414）	少年（n=358）	未成年（n=1 179）
住院或住院时间延长	59 (28.50)	87 (43.50)	130 (31.40)	168 (46.93)	444 (37.66)
其他严重ADE	105 (50.73)	75 (37.50)	179 (43.24)	79 (22.07)	438 (37.15)
威胁生命	26 (12.56)	33 (16.50)	55 (13.28)	55 (15.36)	169 (14.34)
残疾	—	3 (1.50)	—	—	3 (0.25)
死亡	14 (6.76)	2 (1.00)	50 (12.08)	54 (15.08)	120 (10.18)
先天异常	3 (1.45)	—	—	2 (0.56)	5 (0.42)

注：“—”表示无数据。

3 讨论

本研究系统揭示了未成年人群中，AEDs相关血小板减少症的阳性信号药物谱特征，且不同年龄段的风险药物谱系存在明显差异。在0~18岁群体中左乙拉西坦、丙戊酸钠导致血小板减少症不良反应例数最多，拉莫三嗪阳性信号最强。而

在4个年龄段中，少年（12~<18岁）有5种AEDs呈阳性信号（包括氯巴占、丙戊酸钠等），其中乙酰唑胺信号最强。

基于真实世界数据发现的、具有明确年龄分层特征的药物风险谱，其背后可能由多重因素共同驱动。首先，从发育药理学的角度，各年龄段成熟度不同，直接影响药物的暴露水平和作用强

度,这可能是构成风险年龄依赖性的药代动力学基础^[13];其次,临床用药实践本身存在年龄倾向性,婴幼儿可选药物有限,而年长儿童因癫痫类型更复杂、联合用药更常见,暴露于更广谱的药物,从而增加了不良反应信号的检测范围^[14]。此外,FAERS作为自发报告系统,年长儿童的症状更易被识别和上报,也可能导致差异存在。本研究中,婴儿及幼儿年龄段患者报告数量占比较少,这可能是导致上述两年龄段共检出3种AEDs警戒信号的重要原因。因此,本研究所观测到的风险信号,实质上是多种因素共同作用形成的表现结果。为将其转化为具有临床指导意义的发现,关键在于从这些复杂信号中,有效识别并区分出与血小板减少症关联最显著的可疑药物。

DITP可能是由于某些药物致使血小板生成减少、血小板破坏或消耗过多,以及血小板分布异常而产生,其潜在机制主要涉及免疫介导的外周血小板破坏及对骨髓巨核细胞的直接抑制,破坏过多因免疫或非免疫因素导致外周“清除”加速,脾脏肿大对血小板的“扣押”增多,若不及时治疗则病死率较高^[15-16]。因此对DITP的临床表现、诊断、治疗都应该提高认识,以达到合理用药的目的^[17]。研究发现,通过采用血小板抗原的单克隆抗体固定化技术进行分析,于左乙拉西坦存在下观察到了可与血小板反应的不规则抗体,这为左乙拉西坦可能通过免疫介导的外周破坏机制诱发血小板减少症提供了直接证据^[18-19]。与左乙拉西坦所致血小板减少症可能源于免疫介导的外周破坏不同,丙戊酸钠相关的血小板减少则更常见于直接骨髓抑制等机制,且其发生率存在一定差异丙戊酸钠主要经肝脏代谢后,肾脏排出,血浆蛋白结合率为87%~95%。在已发表的文献^[20-21]中,丙戊酸钠相关的血小板减少的发生率在3%~40%,其中临床显著的血小板减少发生率约为10%。本研究中丙戊酸钠导致血小板减少症占比16.99%,说明在未成年人群中具有同样的风险性。此外,拉莫三嗪也有诱发血小板减少的病例报告,其TTO既可出现在首次用药1周内,也可发生于剂量加量阶段,例如1例10岁儿童即在增加拉莫三嗪剂量后出现DITP^[22-23]。然而,本研究未对拉莫三嗪的用药剂量进行深入探讨,未能明确剂量与血小板减少发生风险之间的量效关系,这限制了研究结论的临床指导价值。未来

需进一步量化评估不同剂量方案下血小板减少的发生率与严重程度,以建立更精准的给药方案与风险监测策略。

有研究结果显示,我国DITP发病率约为5~10例/10万人^[24],但我国目前缺乏未成年人相关药源性疾病的流行病学数据。尽管小样本研究与病例报告揭示了部分药物的风险线索,但其证据等级有限,难以进行跨药物的系统性比较与定量风险评估。本研究结果不仅在一定程度上补充了不同AEDs在各年龄阶段的疗效与安全性特征谱,还对其相关DITP的TTO及临床结局进行了初步探讨,从而为未成年人群AEDs的安全使用与风险防控提供了重要参考。

本研究发现27种AEDs中,10种药物的说明书未提及血小板减少症风险(加巴喷丁、拉考沙胺、地西泮等),报告例数共计212例,占报告总数的17.67%。这说明,药品说明书的警示信息未能完全反映真实世界的风险全景,现有对AEDs血液系统安全性的认知可能存在局限,这17.67%的病例构成了明确的用药安全隐患。未来工作应致力于完善药品安全信息的收集与沟通机制,以填补认知空白,保障用药安全。

本研究采用覆盖面广、样本量大的FAERS数据库,以期通过真实世界数据挖掘获得更具普遍性的药物警戒信号。该数据库在2004—2012年间名为LAERS,存在同一ADE多次报告的现象,重复信息较多;此后更名为FAERS,仅收录ADE最终阶段的信息,降低了数据清洗的难度。因此,本研究选取FAERS数据库2013年第1季度至2026年第1季度的数据,针对未成年人群开展AEDs相关的DITP的药物警戒信号挖掘,以识别潜在的高风险药物,为临床安全用药提供参考。本研究也存在一定的局限性。FAERS为自发呈报系统,报告偏倚与关键信息(如结局等)缺失难以避免,且儿科人群ADE自发报告率往往低于成人,可能削弱亚组信号的检测灵敏度。此外,数据库缺乏用药人群分母数据,需经设计严谨的流行病学研究进一步验证。同时,AEDs在儿科临床实践中常存在联合治疗及超说明书用药现象,使得血小板减少与单一药物之间的关系更难以准确归因。因此,上述局限性提示本研究结果应谨慎解读,其临床转化应用尚需依托多源数据验证及前瞻性观察研究予以支持。

综上,本研究利用FAERS数据库对上市药品可能诱发DITP的信号进行挖掘,探究真实世界中27种AEDs在未成年人群不同年龄段患者中的发生情况。在这些药物中发现有10种药品说明书未收载血小板减少症这一ADE,提示临床应用这些药物应予以重点关注。FAERS数据库的AEDs导致血小板减少症的风险信号挖掘可以为临床提供数据参考,通过对不同年龄段人群的数据挖掘与分析,可以帮助医务人员了解在不同年龄段用药的潜在风险,为进一步开展真实世界的药物警戒和流行病学相关研究提供参考。

参考文献

- 1 李昶,秦利芬,李惠英.抗癫痫药物所致不良反应的研究进展[J].临床合理用药杂志,2020,13(24):175-176.[Li D, Qin LF, Li HY. Research progress on adverse reactions caused by antiepileptic drugs[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2020, 13(24): 175-176.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.24.079.
- 2 周庆秋,吴云.临床药师参与1例药源性重度血小板减少症的病例分析[J].药学研究,2018,37(6):365-367.[Zhou QQ, Wu Y. Medication analysis of clinical pharmacists participating in one patient with severe drug-induced thrombocytopenia[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2018, 37(6): 365-367.] DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2018.06.015.
- 3 邓冬祥.血管紧张素Ⅱ受体阻断剂诱发免疫性血小板减少症一例[J].海南医学,2015,26(23):3581-3582.[Deng DX. A case of immune thrombocytopenia induced by angiotensin Ⅱ receptor blockers[J]. Hainan Medical Journal, 2015, 26(23): 3581-3582.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2015.23.1295.
- 4 周国威,张宏岩,矫艳艳,等.基于FAERS数据库的药物相关血小板减少症信号挖掘[J].药物流行病学杂志,2025,34(12):1382-1389.[Zhou GW, Zhang HY, Jiao YY, et al. Signal mining and analysis of drug-related thrombocytopenia based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(12): 1382-1389.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507057.
- 5 李霄,丁琮洋,赵越,等.基于评价数据库探索易致重度不良反应药品的儿童用药安全性[J].中国现代应用药学,2022,39(12):1604-1613.[Li X, Ding ZY, Zhao Y, et al. Exploration on the safety of drugs for children prone to severe adverse reactions based on the evaluation database[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(12): 1604-1613.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.015.
- 6 陈燕,李冰,刘霞,等.基于FAERS数据库对未成年人群哮喘不良事件药物警戒信号的挖掘[J].药物流行病学杂志,2024,33(1):28-36.[Chen Y, Li B, Liu X, et al. Mining pharmacovigilance signals for asthma adverse events in underage population based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(1): 28-36.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305076.
- 7 李冰,梁力,陈燕,等.基于美国FAERS数据库对未成年人群肝衰竭ADE信号的挖掘与分析[J].中国药房,2023,34(17):2144-2148.[Li B, Liang L, Chen Y, et al. Mining and analysis for adverse drug event signals of liver failure in underage population based on the FAERS database[J]. China Pharmacy, 2023, 34(17): 2144-2148.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.17.
- 8 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486. DOI: 10.1002/pds.677.
- 9 Yin Y, Shu Y, Zhu J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for simvastatin[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555. DOI: 10.1038/s41598-022-23834-1.
- 10 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.
- 11 胡扬晖,邱子妍,张炳松.基于FAERS数据库的氨氯地平不良事件信号挖掘及药物警戒数字化平台构建[J].药物流行病学杂志,2025,34(8):846-854.[Hu YH, Qiu ZY, Zhang BS. Mining of adverse reaction signals of amlodipine based on the FAERS database and the construction of a digital and intelligent pharmacovigilance platform[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(8): 846-854.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504034.
- 12 赵琦瑶,刘岩,杨天绎,等.基于FAERS数据库的艾塞那肽不良事件信号挖掘与分析[J].药物流行病学杂志,2024,33(12):1355-1364.[Zhao QY, Liu Y, Yang TY, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of exenatide based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(12): 1355-1364.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407062.
- 13 张石革,孙定人,主编.国家非处方药儿童用药指南[M].广州:广东人民出版社,2003:3-9.
- 14 雷永芳,张杨,刘东.儿童用药风险分析与建议[J].医药导报,2016,35(5):473-475.[Lei YF, Zhang Y, Liu D. Risk analysis and recommendations for pediatric medication use[J]. Herald of Medicine, 2016, 35(5): 473-475.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.05.010.
- 15 Giovanna R, Emilia P, Piero F, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children: a consensus conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology[J]. Blood Transfus, 2024, 22(3): 253-265. DOI: 10.2450/BloodTransfus.501.
- 16 邢颖,杨媛,汴婧,等.丙戊酸钠用于成年患者致血小板减少症的文献分析[J].中国药房,2015,26(3):336-338.[Xing Y, Yang Y, Bian J, et al. Literature analysis of thrombocytopenia induced by sodium valproate in adult patients[J]. China Pharmacy, 2015, 26(3): 336-338.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.16.
- 17 都丽萍,梅丹.药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J].药物不良反应杂志,2007,9(6):414-419.[Dou LP, Mei D. Drug-induced thrombocytopenia: mechanism, clinical presentation, treatment, and prevention[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2007, 9(6): 414-419.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2007.06.010.
- 18 Jonguk K, Jung-won S. Levetiracetam-induced thrombocytopenia in a patient with status epilepticus[J]. Epileptic Disord, 2017, 19(1): 2144-2148.

- 104–108. DOI: [10.1684/epd.2017.0889](https://doi.org/10.1684/epd.2017.0889).
- 19 Kimland E, Hojeberg B, Euler MV. Levetiracetam-induced thrombocytopenia[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(7): 877–878. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2004.64903.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.64903.x).
- 20 Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 98: 25–30. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019).
- 21 张静, 郝丽娜. 基于美国 FAERS 数据库儿童药源性血小板减少症的警戒信号挖掘[J]. *药物评价研究*, 2025, 48 (4): 964–970. [Zhang J, Hao LN. Risk signal mining of drug induced thrombocytopenia in children based on FAERS database[J]. *Drug Evaluation Research*, 2025, 48 (4): 964–970.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.018](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.018).
- 22 廖晋, 肖争. 丙戊酸钠缓释片联合拉莫三嗪致血小板减少一例[J]. *癫痫杂志*, 2016, 2(4): 373–374. [Liao J, Xiao Z. A case of thrombocytopenia induced by sodium valproate extended-release tablets combined with lamotrigine[J]. *Journal of Epilepsy*, 2016, 2(4): 373–374.] DOI: [10.7507/2096-0247.20160066](https://doi.org/10.7507/2096-0247.20160066).
- 23 Okur M, Kaya A, Caksen H, et al. Lamotrigine-associated thrombocytopenia and leukopenia[J]. *J Emerg Med*, 2012, 42(5): 584–585. DOI: [10.1016/j.jemermed.2010.05.060](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.05.060).
- 24 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5): 457–474. [Critical Care Medicine Committee of Chinese PLA, Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(5): 457–474.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01).
- 收稿日期: 2026 年 03 月 04 日 修回日期: 2026 年 06 月 11 日
本文编辑: 李 阳 沈静怡