

基于FAERS数据库的头孢吡肟与第三代头孢菌素神经毒性特征对比研究



韦 城¹, 黎博仁², 潘小燕³, 王英莲⁴, 韦 武¹

1. 田东县人民医院药剂科 (广西百色 531500)
2. 广西医学科学院, 广西壮族自治区人民医院药学部 (南宁 530021)
3. 田东县人民医院消化内科 (广西百色 531500)
4. 广西医学科学院, 广西壮族自治区人民医院胃肠肛肠外科 (南宁 530021)

【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) 与倾向性评分匹配 (PSM) 方法, 比较头孢吡肟与第三代头孢菌素的神经毒性警戒信号差异。**方法** 提取 FAERS 数据库 2004 年第一季度至 2026 年第一季度报告, 排除合并抗癫痫药病例, 分别纳入以头孢吡肟或第三代头孢菌素为首要怀疑药物的神经毒性药品不良事件 (ADE) 报告。采用报告比值比 (ROR) 法与贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法进行信号检测; 基于年龄、性别及报告年份行 1:1 PSM 并进行探索性敏感性分析; 构建神经毒性指纹图谱并采用 Weibull 模型分析神经毒性发生时间 (TTO) 分布。所有统计分析均使用 Python 3.11.7 软件完成。**结果** 研究共纳入 1 056 份相关神经毒性 ADE 报告, 其中头孢吡肟的相关报告 339 份, 第三代头孢菌素的相关报告 717 份; PSM 后, 头孢吡肟组纳入 313 例。头孢吡肟组人群以老年人为主 (≥ 65 岁, 64.3%), 男性占比 57.52%。头孢吡肟 [ROR=9.82, 95% 置信区间 (CI) (8.67, 11.11)] 神经毒性信号强度显著高于 PSM 后的第三代头孢菌素 [ROR=10.86, 95% CI (7.70, 15.34)]。头孢吡肟具有特征性神经毒性图谱, 核心表现为脑病、癫痫持续状态与肌阵挛; 第三代头孢菌素所致神经毒性表现较轻微、症状分布更分散。头孢吡肟诱发神经毒性的中位 TTO 为 6.0 d, 用药全程均可检出毒性信号。**结论** 头孢吡肟的神经毒性警戒信号显著强于第三代头孢菌素, ADE 多集中于用药后 1 周出现, 呈现与蓄积假说相一致的 TTO 分布特征。临床应用头孢吡肟时应加强全疗程神经系统监护, 尤其针对老年及长疗程患者。

【关键词】 头孢吡肟; 第三代头孢菌素; 神经毒性; FAERS 数据库; 倾向性评分匹配; 药物警戒

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Neurotoxicity characteristics comparison between cefepime and third-generation cephalosporins based on the FAERS database

WEI Cheng¹, LI Boren², PAN Xiaoyan³, WANG Yinglian⁴, WEI Wu¹

1. Department of Pharmacy, Tiandong County People's Hospital, Baise 531500, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Department of Pharmacy, Guangxi Academy of Medical Sciences, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604085

基金项目: 广西药品安全科研项目 (桂药监科直属 [2025] 12 号)

通信作者: 韦武, 副主任药师, Email: 584920930@qq.com

3. Department of Gastroenterology, Tiandong County People's Hospital, Baise 531500, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

4. Department of Gastrointestinal, Hernia and Intestinal Fistula Surgery, Guangxi Academy of Medical Sciences, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

Corresponding author: WEI Wu, Email: 584920930@qq.com

【Abstract】 **Objective** To conduct an exploratory comparison of the differences in neurotoxicity characteristics and onset patterns between cefepime and third-generation cephalosporins using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database and propensity score matching (PSM). **Methods** Reports were extracted from the FAERS database from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2026, cases with concomitant use of antiepileptic drugs were excluded, and reports identifying target cephalosporins as the primary suspect drug were included. Signal detection was performed using the reporting odds ratio (ROR) method and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) approach. A 1:1 propensity score matching (PSM) was conducted adjusted for age, gender and report year, followed by exploratory sensitivity analysis. A neurotoxicity fingerprint was established, and the Weibull model was applied to characterize the distribution of time-to-onset (TTO). All statistical analyses were implemented with Python 3.11.7. **Results** A total of 1,056 relevant neurotoxicity ADE reports were included, including 339 reports related to cefepime and 717 reports associated with third-generation cephalosporins. After 1:1 PSM, 313 matched cases were obtained in the cefepime group. Patients in the cefepime group were predominantly elderly (64.3% aged ≥ 65 years), with males accounting for 57.52%. The neurotoxicity signal intensity of cefepime (ROR = 9.82, 95%CI [8.67, 11.11]) was significantly higher than that of third-generation cephalosporins after PSM (ROR = 10.86, 95%CI [7.70, 15.34]). Cefepime exhibited a specific neurotoxicity fingerprint centered on encephalopathy, status epilepticus and myoclonus, whereas the neurotoxicity spectrum of third-generation cephalosporins was relatively mild and scattered. The median TTO of cefepime-induced neurotoxicity was 6.0 days, and relevant signals could be continuously detected throughout the medication period. **Conclusion** Cefepime's neurotoxicity surveillance signals are significantly stronger than those of third-generation cephalosporins, with reported events concentrated within the first week of therapy, consistent with the drug accumulation hypothesis. Enhanced neurological monitoring throughout the treatment course is warranted when prescribing cefepime, particularly for elderly patients and those receiving prolonged therapy.

【Keywords】 Cefepime; Third-generation cephalosporins; Neurotoxicity; FAERS database; Propensity score matching; Pharmacovigilance

头孢菌素因广谱抗菌、组织穿透力强及低致敏性，已成为临床抗感染治疗的常用药物。其中，第三和第四代头孢菌素在重症肺炎及中枢神经系统感染的治疗中发挥关键作用^[1]。然而，随着其广泛应用，头孢菌素相关神经毒性问题日益受到关注。该毒性临床表现谱广，轻者表现为头晕、激越，重者可致意识障碍、肌阵挛、非惊厥性癫痫持续状态甚至昏迷，严重影响患者预后并加重医疗负担^[2]。

在各类头孢菌素类药物中，头孢吡肟因其独特的两性离子结构及较高的血脑屏障通透

性，被认为具有较高的神经毒性潜能^[3]。既往研究多通过个案报道或小样本回顾性分析描述头孢吡肟相关脑病的临床特征，主要将其归因于高龄及肾功能不全导致的药物蓄积^[4]。然而，在真实世界临床实践中，头孢吡肟常用于高龄及危重症患者，这使得观察到的高神经毒性警戒信号究竟是源于药物本身的药理学特性，还是受患者基础状况的混杂干扰，始终缺乏基于大样本量的直接比较证据。此外，作为临床常用的替代方案，第三代头孢菌素的神经毒性相对较轻，且与头孢吡肟在毒性谱系、发

病时效规律上存在差异,目前尚缺乏系统性的对比研究^[5]。

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)是目前全球最大的药品不良事件(adverse drug event, ADE)自发呈报数据库之一,截至2026年第一季度已收录超过4 800万份ADE报告,涵盖处方药、非处方药及生物制品,是国际药物警戒信号挖掘的核心数据源^[6]。基于此,本研究利用FAERS数据库开展一项探索性药物警戒研究,引入倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法^[7]作为探索性敏感性分析以控制年龄、性别等人口学特征,评估头孢吡肟相对于第三代头孢菌素的调整后报告不平衡性,并构建神经毒性指纹图谱和ADE发生时间(time-to-onset, TTO)分布模型,为临床抗感染方案的选择及药学监护提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于美国FAERS数据库,检索时间为2004年第一季度至2026年第一季度。以cefepime、ceftriaxone、ceftazidime、cefotaxime、cefoperazone、cefdinir、cefpodoxime为首要怀疑(primary suspected, PS)药物在DRUG文件中检索目标药物;以17个神经毒性相关首选术语(preferred term, PT)在不良反应术语(REAC)文件中匹配ADE;从人口统计学信息(DEMO)文件提取人口学特征,从药物治疗信息(THER)文件提取用药时间信息。

本研究分析前采用Python 3.11.7软件的pandas库(v2.1.4)实施了标准化的数据清洗流程,遵循以病例为单位的原则,首先进行字段标准化,将旧版数据的报告编号与新版主索引号、旧版案例号与新版案例号进行合并及补全,剔除关键标识符同时缺失的无效记录^[8]。对所有记录按案例号分组,组内依据FDA接收日期及主索引号进行降序排列,仅保留接收日期最近且主索引号数值最大的一条记录,建立分析队列。此外,利用FDA橙皮书(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>)^[9]及Micromedex循证药物信息

数据库(<https://www.merative.com/clinical-decision-support/micromedex>)建立映射表^[10],将所有商品名及缩写统一为通用名。

1.2 ADE定义与排除标准

依据《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 27.0版的PT界定神经毒性结局,纳入包括脑病、肌阵挛、癫痫持续状态、昏迷等在内的17个特异性PT,涵盖意识与认知障碍类(脑病、中毒性脑病、意识改变、意识模糊、谵妄、昏迷、木僵、精神状态改变、定向力障碍、幻觉共10个PT)及癫痫与运动障碍类(癫痫发作、惊厥、癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态、肌阵挛、震颤、激越共7个PT)。为校正竞争性偏倚,排除合并使用抗癫痫药物(包括丙戊酸及其盐类、卡马西平/奥卡西平、苯妥英钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁/普瑞巴林、苯巴比妥及氯硝西泮)的病例,以最大限度减少基础疾病对神经毒性信号的混杂干扰。

1.3 研究对象与分组

本研究为探索性药物警戒研究,采用不平衡性分析设计。在信号检测中,暴露组纳入以目标头孢菌素为PS的神经毒性报告,非暴露背景为FAERS数据库中所有未以该目标药物为PS的报告。具体纳入的目标药物包括:第四代头孢菌素头孢吡肟,以及第三代头孢菌素头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢地尼及头孢泊肟。

1.4 统计学分析

1.4.1 信号挖掘与不平衡度分析

所有数据处理、统计分析及图表绘制均使用Python软件的pandas(v2.1.4)、statsmodels(v0.14.0)、matplotlib(v3.9.2)及seaborn(v0.13.2)等库。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法^[11]和贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法^[12]进行信号检测。以目标药物是否为PS为暴露因素,是否发生神经毒性ADE为结局构建 2×2 四格表。当满足报告数 ≥ 3 、ROR的95%置信区间(confidence interval, CI)下限 > 1 (ROR法);且信息成分(information component, IC)的95%CI下限(IC_{025}) > 0 (BCPNN

法)时,判定为阳性信号^[13-14]。研究分别对各单药进行独立分析,并对第四代与第三代头孢菌素进行汇总对比。

1.4.2 PSM

作为探索性敏感性分析,本研究采用PSM法构建由年龄、性别及报告年份等协变量组成的Logistic回归模型计算倾向性评分。匹配对象为各药物的全部ADE报告(包括神经毒性报告和非神经毒性报告)。采用最近邻匹配算法,卡钳值设为0.2倍评分标准差,参照Austin^[7]推荐的方法,以各目标药物组为暴露组,以全库中未使用任何目标头孢菌素的报告为对照组进行1:1配对。以标准化均数差(standardized mean difference, SMD) < 0.1判定协变量均衡。通过比较匹配前后ROR值变化,评估控制人口学特征差异后报告不平衡性的变化。

1.4.3 神经毒性指纹图谱

基于各药物在不同神经毒性PT层面计算出的ROR值,构建神经毒性指纹图谱^[15]。利用Python 3.11.7软件的matplotlib(v3.9.2)及seaborn(v0.13.2)库,以气泡图与堆叠柱状图的可视化方法,从信号强度和构成比两个维度直观展示头孢吡肟与第三代头孢菌素在脑病、癫痫、肌阵挛等不同毒性亚型上的信号分布特征差异,揭示不同代际头孢菌素的特异性毒性谱。

1.4.4 神经毒性ADE的TTO分析

通过提取治疗时间信息表中的药物开始时间与DEMO表中的神经毒性TTO,计算神经毒性ADE的TTO,仅纳入TTO介于0~730 d内的合理记录。采用Weibull分布模型拟合TTO数据^[16],通过1 000次Bootstrap重抽样计算形状参数 β 及其95%CI。依据 β 值判断TTO分布形态: $\beta < 1$ 且其95%CI上限 < 1为早期失效型,提示ADE发生风险随用药时间延长而降低; $\beta > 1$ 且其95%CI下限 > 1为磨损失效型,提示ADE发生风险随用药时间延长而增加; β 的95%CI包含1为随机失效型,提示ADE在用药期间随机发生。采用Kruskal-Wallis检验比较不同药物组间TTO中位数的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共提取FAERS数据库原始报告

48 779 930份。经标准化映射、改良插补及去重清洗后,获得独立病例队列17 319 723例。在此基础上提取神经毒性ADE报告696 688例,构成神经毒性背景队列。排除合并使用抗癫痫药物的127 567例病例后,获得神经毒性分析队列569 121例。其中以目标头孢菌素为PS的病例共1 056例,包括头孢吡肟339例,第三代头孢菌素717例(头孢曲松438例、头孢他啶175例、头孢噻肟46例、头孢地尼31例、头孢泊肟17例、头孢哌酮10例)。头孢唑肟以PS报告的神经毒性病例数为0,未纳入后续定量分析(图1)。

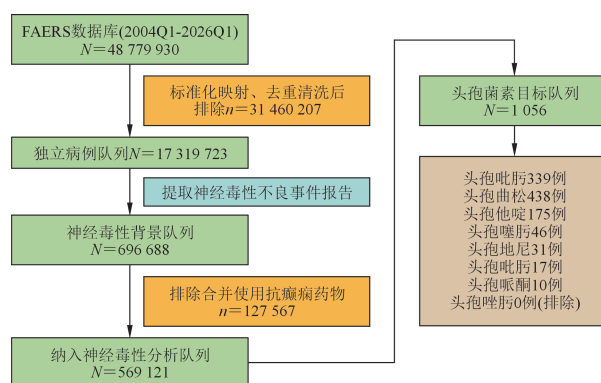


图1 头孢吡肟与第三代头孢菌素相关神经毒性ADE报告筛选流程图

Figure 1. Flowchart of ADE reports selection for neurotoxicity associated with cefepime and third-generation cephalosporins

各药物组患者的人口学特征存在异质性,头孢吡肟组65岁以上患者占64.3%,高于头孢曲松和头孢他啶;口服第三代头孢菌素(头孢地尼、头孢泊肟)则呈年轻化趋势,18岁以下患者分别占38.71%和29.41%。性别分布在各组间也存在差异,头孢吡肟组男性(57.52%)比例高于女性(38.35%);头孢曲松组女性占50.23%,略高于男性(44.98%)。

绝大多数目标药物的神经毒性报告被标记为严重事件(>90%),头孢泊肟(82.35%)和头孢地尼(54.84%)较低,与其门诊口服用药特征有关。头孢吡肟组的死亡报告占8.26%,低于头孢他啶(18.29%)和头孢噻肟(21.74%),但住院率高达53.10%。头孢吡肟组的停药后症状缓解比例最高(61.36%),高于头孢曲松(43.38%)和头孢泊肟(35.29%),提示其神经毒性在及时停药后具有较好的可逆性(表1)。

表1 头孢吡肟与第三代头孢菌素相关神经毒性报告患者的基线特征 [n (%)]

Table 1. Baseline characteristics of patients with reports of neurotoxicity associated with cefepime versus third-generation cephalosporins [n(%)]

特征	头孢吡肟 (n=339)	头孢曲松 (n=438)	头孢他啶 (n=175)	头孢噻肟 (n=46)	头孢哌酮 (n=10)	头孢地尼 (n=31)	头孢泊肟 (n=17)
性别							
男性	195 (57.52)	197 (44.98)	108 (61.71)	15 (32.61)	3 (30.00)	7 (22.58)	7 (41.18)
女性	130 (38.35)	220 (50.23)	59 (33.71)	14 (30.43)	7 (70.00)	20 (64.52)	8 (47.06)
未知或缺失	14 (4.13)	21 (4.79)	8 (4.57)	17 (36.96)	0 (0.00)	4 (12.90)	2 (11.76)
年龄 (岁)							
< 18	8 (2.36)	60 (13.70)	3 (1.71)	11 (23.91)	1 (10.00)	12 (38.71)	5 (29.41)
18~44	16 (4.72)	44 (10.05)	16 (9.14)	4 (8.70)	0 (0.00)	5 (16.13)	2 (11.76)
45~64	77 (22.71)	83 (18.95)	31 (17.71)	8 (17.39)	4 (40.00)	2 (6.45)	1 (5.88)
65~85	181 (53.39)	175 (39.95)	56 (32.00)	5 (10.87)	4 (40.00)	5 (16.13)	2 (11.76)
> 85	37 (10.91)	35 (7.99)	6 (3.43)	0 (0.00)	1 (10.00)	2 (6.45)	2 (11.76)
未知或缺失	20 (5.90)	41 (9.36)	63 (36.00)	18 (39.13)	0 (0.00)	5 (16.13)	5 (29.41)
体重 (kg)							
≤ 60	38 (11.21)	72 (16.44)	23 (13.14)	1 (2.17)	3 (30.00)	15 (48.39)	4 (23.53)
> 60~80	65 (19.17)	41 (9.36)	29 (16.57)	2 (4.35)	2 (20.00)	3 (9.68)	2 (11.76)
> 80	72 (21.24)	36 (8.22)	13 (7.43)	1 (2.17)	0 (0.00)	5 (16.13)	0 (0.00)
未知或缺失	164 (48.38)	289 (65.98)	110 (62.86)	42 (91.30)	5 (50.00)	8 (25.81)	11 (64.71)
报告年份							
2004—2009年	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
2010—2015年	80 (23.60)	137 (31.28)	16 (9.14)	3 (6.52)	0 (0.00)	7 (22.58)	8 (47.06)
2016—2020年	128 (37.76)	178 (40.64)	55 (31.43)	27 (58.70)	6 (60.00)	16 (51.61)	4 (23.53)
2021—2025年	131 (38.64)	123 (28.08)	104 (59.43)	16 (34.78)	4 (40.00)	8 (25.81)	5 (29.41)
报告者类型							
医务人员	25 (7.37)	145 (33.11)	78 (44.57)	16 (34.78)	2 (20.00)	5 (16.13)	1 (5.88)
非医务人员	40 (11.80)	31 (7.08)	24 (13.71)	1 (2.17)	2 (20.00)	14 (45.16)	9 (52.94)
未知或缺失	274 (80.83)	262 (59.82)	73 (41.71)	29 (63.04)	6 (60.00)	12 (38.71)	7 (41.18)
报告国家							
美国	282 (83.19)	123 (28.08)	13 (7.43)	3 (6.52)	0 (0.00)	28 (90.32)	6 (35.29)
日本	16 (4.72)	88 (20.09)	7 (4.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (6.45)	0 (0.00)
法国	1 (0.29)	52 (11.87)	29 (16.57)	20 (43.48)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (35.29)
中国	1 (0.29)	37 (8.45)	30 (17.14)	2 (4.35)	8 (80.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
印度	4 (1.18)	6 (1.37)	16 (9.14)	3 (6.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
其他国家	35 (10.32)	132 (30.14)	80 (45.71)	18 (39.13)	2 (20.00)	1 (3.23)	5 (29.41)
严重ADE							
是	306 (90.27)	406 (92.69)	171 (97.71)	46 (100.00)	10 (100.00)	17 (54.84)	14 (82.35)
否	33 (9.73)	32 (7.31)	4 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (45.16)	3 (17.65)
严重ADE结局							
死亡	28 (8.26)	55 (12.56)	32 (18.29)	10 (21.74)	2 (20.00)	1 (3.23)	0 (0.00)
危及生命	31 (9.14)	70 (15.98)	15 (8.57)	10 (21.74)	1 (10.00)	3 (9.68)	0 (0.00)
住院	180 (53.10)	211 (48.17)	58 (33.14)	26 (56.52)	3 (30.00)	8 (25.81)	6 (35.29)
致残	9 (2.65)	15 (3.42)	3 (1.71)	1 (2.17)	0 (0.00)	1 (3.23)	2 (11.76)
其他	159 (46.90)	244 (55.71)	129 (73.71)	29 (63.04)	9 (90.00)	13 (41.94)	10 (58.82)
再给药与停药反应							
停药后症状缓解	208 (61.36)	190 (43.38)	97 (55.43)	26 (56.52)	7 (70.00)	17 (54.84)	6 (35.29)
给药后症状再现	3 (0.88)	6 (1.37)	1 (0.57)	1 (2.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

续表 1

特征	头孢吡肟 (n=339)	头孢曲松 (n=438)	头孢他啶 (n=175)	头孢噻肟 (n=46)	头孢哌酮 (n=10)	头孢地尼 (n=31)	头孢泊肟 (n=17)
主要适应证							
肺炎	40 (11.80)	31 (7.08)	11 (6.29)	2 (4.35)	4 (40.00)	0 (0.00)	1 (5.88)
尿路感染	27 (7.96)	60 (13.70)	4 (2.29)	0 (0.00)	1 (10.00)	2 (6.45)	2 (11.76)
感染	27 (7.96)	30 (6.85)	11 (6.29)	9 (19.57)	3 (30.00)	0 (0.00)	1 (5.88)
脓毒症	14 (4.13)	15 (3.42)	7 (4.00)	4 (8.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髓炎	40 (11.80)	0 (0.00)	4 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

2.2 神经毒性信号检测结果

不同代际头孢菌素的神经毒性警戒信号强度呈现显著的分层特征。头孢吡肟 [ROR=9.82, 95%CI (8.67, 11.11), IC=2.88 (IC₀₂₅=2.72)] 信号强度超过所有纳入分析的第三代头孢菌素。第三代头孢菌素的神经毒性信号普遍较弱, 不同品种间存在一定异质性。头孢他啶、头孢噻肟及头孢曲松均检出阳性信号, 但信号强度仅为头孢吡肟的 1/5~1/6。头孢哌酮 [ROR=2.15, 95%CI (1.15, 4.03), IC=0.80 (IC₀₂₅=-0.08)] 未同时满足判定标准, 判定为可疑阳性信号。口服制剂头孢泊肟和头孢地尼 ROR 值的 95%CI 下限小于 1, 且 IC₀₂₅ 小于 0, 未检测到阳性信号 (表 2)。

2.3 PSM 分析结果

头孢吡肟匹配 313 对、头孢曲松 427 对、头孢他啶 114 对、头孢噻肟 28 对、头孢哌酮 10 对、头孢地尼 23 对、头孢泊肟 11 对, 匹配后各组年龄、性别及报告年份分布均无统计学意义 (SMD < 0.1)。匹配后, 头孢吡肟 [ROR=10.86, 95%CI (7.70, 15.34)] 较匹配前信号有所增加, 提示在减少已测量混杂的情况下, 该药物的神经毒性信号进一步增强 (表 2)。PSM 后第三代头孢菌素信号强度依旧低于头孢吡肟, 其中头孢他啶、头孢曲松仍呈现阳性信号, 而头孢噻肟和头孢哌酮的 ROR 值 95%CI 下限小于 1, 提示其原始信号可能部分受到混杂因素的影响。

表 2 PSM 前后头孢吡肟与第三代头孢菌素神经毒性警戒信号的对比

Table 2. Comparison of neurotoxicity surveillance signals associated with cefepime and third-generation cephalosporins before and after PSM

药物名称	PSM 前			PSM 后		
	n/N	ROR (95% CI)	IC (IC ₀₂₅)	n/N	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
头孢吡肟	339/1 298	9.82 (8.67, 11.11)	2.88 (2.72)	313/1 023	10.86 (7.70, 15.34)	0.82 (0.58)
头孢曲松	438/7 508	1.72 (1.56, 1.89)	0.74 (0.61)	427/6 732	1.45 (1.24, 1.70)	0.22 (0.04)
头孢他啶	175/2 679	1.94 (1.67, 2.26)	0.90 (0.68)	114/1 832	2.04 (1.48, 2.83)	0.40 (0.05)
头孢噻肟	46/733	1.88 (1.39, 2.52)	0.81 (0.40)	28/403	0.90 (0.53, 1.52)	-0.07 (-0.74)
头孢哌酮	10/145	2.15 (1.15, 4.03)	0.80 (-0.08)	10/143	1.24 (0.48, 3.15)	0.13 (-1.00)
头孢地尼	31/1 155	0.78 (0.55, 1.11)	-0.39 (-0.89)	23/635	0.81 (0.46, 1.41)	-0.15 (-0.87)
头孢泊肟	17/440	1.15 (0.71, 1.85)	0.10 (-0.57)	11/357	0.69 (0.32, 1.48)	-0.28 (-1.29)

注: n 为该药物 PS 神经毒性报告数; N 为该药物 PS 全部 ADE 报告数。

2.4 神经毒性指纹图谱与谱系特征

头孢吡肟的神经毒性指纹高度集中于脑病、癫痫持续状态及肌阵挛三大核心症状, 三者的 ROR 均居所有对比药物之首 (图 2)。具体而言, 头孢吡肟在癫痫持续状态 (status epilepticus)、肌阵挛 (myoclonus)、中毒性脑病 (toxic encephalopathy) 及代谢性脑病 (metabolic encephalopathy) 等 PT 信号极强, 均远超第三代头孢菌素。其中肌阵挛作为头孢吡肟特征性 ADE, 在大多数第三代头孢菌素中未检出或信号极弱, 可作为临床早期识别头孢吡肟神经毒性的

特异性警示信号。

第三代头孢菌素的毒性谱系相对温和且分散, 主要表现为非特异性的意识状态改变。头孢曲松的信号集中于中毒性脑病 (toxic encephalopathy) 和癫痫持续状态 (status epilepticus), 头孢他啶则以意识改变类 PT 为主, 但两者的信号强度均显著低于头孢吡肟相应 PT 的 ROR 水平, 头孢曲松和头孢他啶的癫痫持续状态 ROR 值分别为头孢吡肟的约 1/11 和 1/5。口服制剂的指纹图谱几乎空白, 未见严重癫痫或脑病信号聚集 (图 2)。

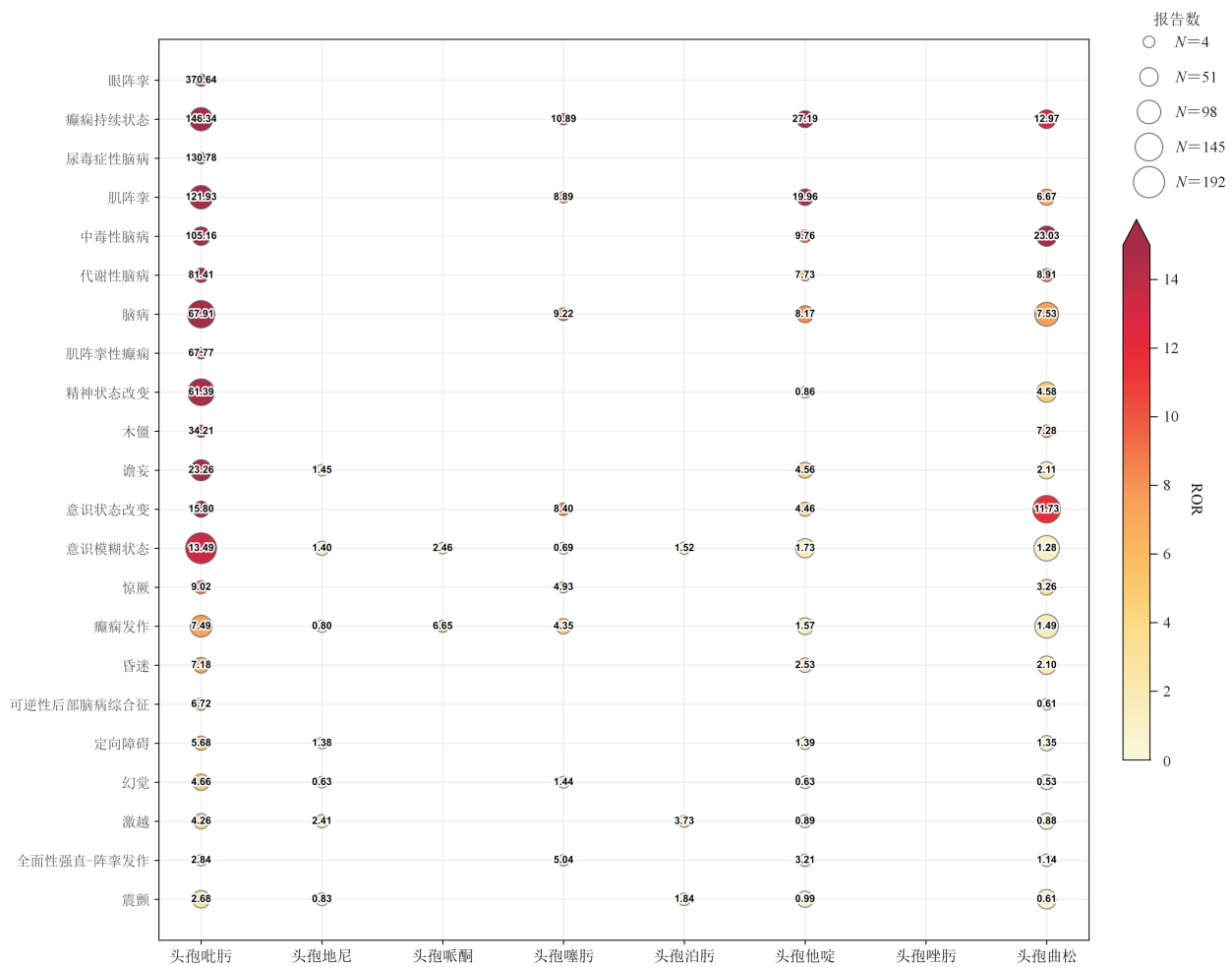


图2 FAERS数据库中头孢吡肟与第三代头孢菌素神经毒性指纹图谱对比

Figure 2. Comparison of neurotoxicity fingerprints of cefepime and third-generation cephalosporins in FAERS

2.5 TTO分布特征

研究共纳入TTO数据524条。头孢吡肟中位TTO为6.0 d，高峰集中于第3~13天。Weibull形状参数 $\beta=0.87$ [95%CI (0.76, 1.10)]， β 值95%CI包含1，表明已报告病例在用药期间随机发生（表3）。注射用第三代头孢菌素呈早期失效

型分布，头孢曲松中位TTO仅1.0 d [$\beta=0.50$, 95%CI (0.46, 0.57)]，头孢他啶和头孢噻肟的 β 值显著小于1，均提示早期失效特征。头孢地尼中位TTO为1.0 d ($\beta=1.10$)，表现为随机失效特征。头孢哌酮和头孢泊肟因数据不足未行Weibull拟合。

表3 头孢吡肟与第三代头孢菌素相关神经毒性的TTO及Weibull分布模式分析

Table 3. TTO and Weibull distribution pattern analysis of neurotoxicity associated with cefepime and third-generation cephalosporins

药物	事件数	TTO [d, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	Weibull形状参数 [β (95%CI)]	风险模式
头孢吡肟	182	6 (3, 13)	0.87 (0.76, 1.10)	随机失效型
头孢曲松	192	1 (0, 9)	0.50 (0.46, 0.57)	早期失效型
头孢他啶	95	9 (3, 32)	0.56 (0.51, 0.65)	早期失效型
头孢噻肟	22	10.5 (2, 29)	0.57 (0.50, 0.77)	早期失效型
头孢哌酮	9	1 (0, 5)	—	数据不足
头孢地尼	15	1 (0, 4)	1.10 (0.95, 1.61)	随机失效型
头孢泊肟	9	1 (0, 83)	—	数据不足

注：“—”表示数据不足，未行Weibull拟合。

3 讨论

3.1 PSM后信号变化及方法学考量

本研究采用PSM法旨在控制头孢吡肟与背景人群在人口学特征上的系统性差异。既往研究常将头孢吡肟的高信号归因于该药更多用于高龄、危重症患者所致的适应证偏倚^[17]，通过PSM平衡年龄、性别等可测量混杂因素，可检验信号在人群特征均衡后是否依然稳健。在对照组选择上，本研究采用“全库非目标药物”策略，而非将头孢吡肟与第三代头孢菌素直接匹配，主要基于以下考量：第一，药物警戒的核心是评估某药相对背景基线是否存在超额风险，而非两药间的相对差异；第二，直接与第三代头孢菌素匹配仅能得出两药的相对风险，无法回答“头孢吡肟本身是否具有超额神经毒性信号”这一研究问题。

值得注意的是，PSM后头孢吡肟的ROR值由9.82升至10.86，提示未匹配状态下的对照组包含大量低风险报告（如轻度感染、预防性用药），稀释了信号差异；PSM后人群特征趋于均衡，头孢吡肟的特异性神经毒性信号进一步凸显，论证了该信号并非由人口学差异驱动。但需指出的是，因FAERS数据库缺乏肾功能、给药剂量等关键变量，PSM仅能减少已测量混杂，本研究结果定位于探索性发现。此外，不同品种的第三代头孢菌素存在显著异质性，注射制剂（头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟）PSM后仍维持弱至中等信号，而口服制剂（头孢地尼、头孢泊肟）信号消失。这一差异可能与血脑屏障通透性及给药途径有关，可为临床根据感染部位和患者风险分层选药提供参考。

3.2 神经毒性表型差异及药理学机制

从临床识别角度，头孢吡肟的“脑病-肌阵挛-癫痫持续状态”三联征具有高度警示价值。肌阵挛作为头孢吡肟较为特征性的表现，在第三代头孢菌素报告中极为少见，可作为早期识别的特异性信号。第三代头孢菌素的毒性谱系则相对分散，以非特异性意识状态改变为主，提示2类药物在神经毒性表型上存在质的差异而非仅为量的不同。这种毒性表型的差异进一步佐证了前述药理学机制，即头孢吡肟对 γ -氨基丁酸A型受体（gamma-aminobutyric acid type A receptor, GABAA）受体的高亲和力及血脑屏障高通透性使

其更容易引发严重的兴奋性神经毒性综合征，而第三代头孢菌素的中枢浓度较低，通常仅引起轻度意识障碍^[1]。

头孢吡肟与第三代头孢菌素在毒性表型上存在质的区别，这与Payne等^[3]发现一致。头孢菌素类的神经毒性机制主要通过竞争性抑制GABAA受体导致兴奋性毒性^[18-19]。头孢吡肟C-3位季铵基团使其呈两性离子状态，增强了血脑屏障穿透能力及GABAA受体亲和力^[20-21]；而头孢曲松脑脊液游离浓度较低^[22]，口服制剂因血脑屏障通透性限制难以在中枢达到致毒浓度^[23]，这从药理学角度解释了本研究中的信号差异。

3.3 TTO分布特征与临床监护时间窗

不同头孢菌素TTO分布的异质性为临床差异化监护提供了时间窗参考。头孢曲松呈早期失效型（ $\beta = 0.50$ ），中位TTO仅1 d，提示其神经毒性可能由急性药理学机制驱动（如血药浓度达峰后对GABAA受体的急性抑制），临床应重点关注用药首日^[24]。相比之下，头孢吡肟中位TTO为6 d、 β 接近1，发病高峰滞后（3~13 d）。这一特征符合药物蓄积假说：其两性离子特性致血脑屏障通透率较高，且主要以原形经肾脏排泄，肾功能减退者若未及时调整剂量，需经数个半衰期累积方可达到神经毒性阈值。本研究中骨髓炎患者占比亦间接印证了长期用药易诱发蓄积^[25-26]。需要强调的是，Weibull形状参数仅描述TTO的分布形态，不能作为药物蓄积、剂量依赖或因果机制的直接证据。

基于上述TTO特征，头孢吡肟相关神经毒性的神经系统监护应覆盖全疗程，尤其用药1周后需保持警惕。鉴于其毒性具有高严重度及可逆性强的特点，对65岁以上高龄或需长期用药患者处方头孢吡肟时，应积极实施治疗药物监测或根据肌酐清除率调整剂量^[27]；若出现不明原因的意识模糊、肌阵挛或癫痫活动，应及时停药。

3.4 局限性

本研究还存在以下局限性：第一，FAERS基于自发呈报，存在漏报、信息缺失等固有偏倚，ROR值为报告不平衡性指标，不等同于发病风险或因果效应^[28]；第二，由于FAERS数据库不包含肾功能、给药剂量、感染严重程度等关键变量，PSM仅纳入年龄、性别及报告年份，只能减少已测量混杂；匹配后IC值缺乏清晰统计解释，

仅作参考；第三，PSM在信号挖掘研究中的应用定位为探索性敏感性分析，未来研究可考虑采用条件Logistic回归或稳健方差估计以充分考虑匹配结构；第四，本研究未能区分给药剂量和滴注速度的影响，有待前瞻性临床研究进一步验证。

综上，本研究基于FAERS数据库的探索性药物警戒分析显示，头孢吡肟的神经毒性警戒信号显著强于第三代头孢菌素，且呈现出以脑病和肌阵挛为主的特异性毒性指纹；其报告事件多集中于用药后1周左右，呈现与药物蓄积假说相一致的时间分布特征。临床应用头孢吡肟时应加强全疗程的神经系统监护，特别是对于老年及长疗程用药患者，早期识别并及时停药是改善预后的关键。

参考文献

- Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy[J]. *Neurol*, 2016, 86(10): 963–971. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002455](#).
- Hardi H, Louisa M, Widyahening IS, et al. Unveiling predisposing factors for cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2025, 91(8): 2192–2204. DOI: [10.1002/bcp.70120](#).
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 276. DOI: [10.1186/s13054-017-1856-1](#).
- Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(7): 454–459. DOI: [10.1016/j.cmi.2017.01.005](#).
- Radkowski P, Oszytko J, Sobolewski K, et al. The effect of antibiotics on the nervous system: importance for anesthesiology and intensive care[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2025, 14(6): 622. DOI: [10.3390/antibiotics14060622](#).
- Zhao B, Fu Y, Cui S, et al. A real-world disproportionality analysis of everolimus: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1333662. DOI: [10.3389/fphar.2024.1333662](#).
- Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. *Multivariate Behav Res*, 2011, 46(3): 399–424. DOI: [10.1080/00273171.2011.568786](#).
- Banda JM, Evans L, Vanguri RS, et al. A curated and standardized adverse drug event resource to accelerate drug safety research[J]. *Sci Data*, 2016, 3: 160026. DOI: [10.1038/sdata.2016.26](#).
- FDA. U.S. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations[S]. 2024.
- Wong CK, Ho SS, Saini B, et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(7): 731–737. DOI: [10.1002/pds.3805](#).
- Battini V, Carnovale C, Clementi E, et al. Ubrogapant and rimegepant: signal detection using spontaneous reports of adverse events from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(11): 1105–1112. DOI: [10.1080/14740338.2023.2223958](#).
- Liu S, Yuan Z, Rao S, et al. Adverse drug reactions related to methotrexate: a real-world pharmacovigilance study using the FAERS database from 2004 to 2024[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1586361. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1586361](#).
- 骆云霞, 李魏峰, 陈新玉, 等. 基于FAERS数据库的多西环素不良事件信号挖掘与分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(8): 851–859. [Luo YX, Li WL, Chen XY, et al. Signal mining and analysis of adverse drug events of doxycycline based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(8): 851–859.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202405028](#).
- 谢金莲, 汪清, 张行飞, 等. 基于FAERS数据库分析扎维吉洋的安全性特征并比较其与CGRP靶向药物的安全性[J]. *药学前沿*, 2026, 30(3): 455–465. [Xie JL, Wang Q, Zhang XF, et al. Analysis of the safety profile of zavegepant based on the FAERS database and comparison with CGRP-targeted drugs[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2026, 30(3): 455–465.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202511062](#).
- Gan Y, Liu J, Xia C. Adverse event profile differences between eliglustat and miglustat: a pharmacovigilance study using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Drug Res*, 2026, 76(2–3): 82–90. DOI: [10.1055/a-2791-0972](#).
- Ogura T, Shiraishi C. Parameter estimation of Weibull distribution for the number of days between drug administration and early onset adverse event[J]. *J Biopharm Stat*, 2022, 33(3): 386–399. DOI: [10.1080/10543406.2022.2154940](#).
- Maan G, Keitoku K, Kimura N, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(11): 2908–2921. DOI: [10.1093/jac/dkac271](#).
- Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(3): 381–393. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x](#).
- Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(3): 304–314. DOI: [10.1016/s0028-3908\(03\)00188-6](#).
- Saini T, Gaines MN, Sohal A, et al. Cefepime-induced neurotoxicity[J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e17831. DOI: [10.7759/cureus.17831](#).
- Wang JF, Wang Q, Zhao LH, et al. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(13): 1176–1178. DOI: [10.1097/00029330-200707010-00012](#).
- Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. Free concentration and protein-binding ratio of ceftriaxone in cerebrospinal fluid in paediatric patients with purulent meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(5): 512–513. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2010.01.001](#).

- 23 Nau R, Sörgel F, Eifert H. Penetration of drugs through the blood–cerebrospinal fluid/blood–brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4): 858–883. DOI: [10.1128/CMR.00007-10](https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10).
- 24 Lacroix C, Bera-Jonville AP, Montastruc F, et al. Serious neurological adverse events of ceftriaxone[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(5): 540. DOI: [10.3390/antibiotics10050540](https://doi.org/10.3390/antibiotics10050540).
- 25 Khan A, DeMott JM, Varughese C, et al. Effect of cefepime on neurotoxicity development in critically ill adults with renal dysfunction[J]. *Chest*, 2020, 158 (1): 157–163. DOI: [10.1016/j.chest.2020.01.051](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.051).
- 26 Faden D, Faden HS. The high rate of adverse drug events in children receiving prolonged outpatient parenteral antibiotic therapy for osteomyelitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(6): 539–541. DOI: [10.1097/INF.0b013e318193ef38](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318193ef38).
- 27 Engalenc X, Monchaud C, Tafzi N, et al. Neurotoxicity despite a renal function-adjusted cefepime regimen: a case study[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(5): 655–657. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000786](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000786).
- 28 Wang M, Chen X, Liu Z, et al. Exploring potential associations between GLP-1RAs and depressive disorders: a pharmacovigilance study based on FAERS and Vigibase data[J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 86: 103385. DOI: [10.1016/j.eclinm.2025.103385](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103385).

收稿日期: 2026 年 04 月 22 日 修回日期: 2026 年 06 月 28 日
本文编辑: 李 阳 洗静怡