

血小板生成素受体激动剂致血栓栓塞不良事件的真实世界药物警戒研究[△]

谷文睿*, 枉 前, 郎晓琴# (陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

中图分类号 R969.3;R973

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)06-0755-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.023



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,探讨血小板生成素受体激动剂相关药品不良事件(ADE),并挖掘与血栓栓塞相关 ADE 的关联性及其临床特征,为临床安全用药提供参考。方法:从 FAERS 数据库中提取 2004 年 1 月至 2024 年 9 月血小板生成素受体激动剂相关 ADE 报告,并挖掘与血栓栓塞相关的病例报告,采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)评价血管栓塞相关 ADE 与血小板生成素受体激动剂的相关性,并分析其发病规律及临床特征。结果:共筛选出 997 例以血小板生成素受体激动剂为首要怀疑药物导致血栓栓塞的相关报告,主要药品为罗普司亭(492 例,占 49.35%),其次为艾曲泊帕(434 例,占 43.53%)、阿伐曲泊帕(71 例,占 7.12%)。在关联性评价中,罗普司亭与动脉栓塞(ROR=54.93,95%CI=37.11~81.29;PRR=54.77)信号最强,艾曲泊帕与门静脉血栓(ROR=15.31,95%CI=10.14~23.11;PRR=15.28)信号最强,阿伐曲泊帕与肾静脉血栓(ROR=111.12,95%CI=41.43~298.01;PRR=110.74)信号最强,芦曲泊帕未检测到与血栓栓塞相关的阳性信号。罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕相关血栓栓塞平均发病年龄分别为(58.05±19.54)、(58.88±20.02)、(61.77±19.84)岁,3 种药物高发年龄段均为≥70 岁的老年患者。罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕的发病时间中位数分别为 82(0~2 101)、49(0~3 045)、73(11~335)d。结论:本研究通过对 FAERS 数据库进行药物警戒研究,揭示了不同血小板生成素受体激动剂导致血栓栓塞 ADE 的发病风险及临床特征。药师应对该类药物导致血栓栓塞相关 ADE 的药学监护提出建议,以提高临床治疗安全性。

关键词 血小板生成素受体激动剂; FAERS 数据库; 血栓栓塞事件; 药物警戒

Thrombopoietin Receptor Agonists-Induced Thromboembolic Events: a Real-World Pharmacovigilance Study[△]

GU Wenrui, WANG Qian, LANG Xiaoqin (Dept. of Pharmacy, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the adverse drug events (ADE) related to thrombopoietin receptor agonists based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and investigate the correlation and clinical characteristics of ADE associated with thromboembolism, so as to provide reference for safe clinical drug use. **METHODS:** Thrombopoietin receptor agonists-related ADE reports were extracted from the FAERS database from Jan. 2004 to Sept. 2024, and case reports related to thromboembolism were mined. Correlation between thrombopoietin receptor agonists and thromboembolic-related ADE was evaluated by the the reporting odds ratio (ROR) method and the proportional reporting ratio (PRR) method, pathogenesis and clinical characteristics were analyzed. **RESULTS:** A total of 997 reports of thromboembolic events caused by thrombopoietin receptor agonists were screened. The main drugs were romiplostim (492 cases, 49.35%), followed by eltrombopag (434 cases, 43.53%) and avatrombopag (71 cases, 7.12%). Romiplostim was strongly correlated with embolism arterial (ROR=54.93, 95%CI=37.11-81.29; PRR=54.77), eltrombopag was strongly correlated with portal vein thrombosis (ROR=15.31, 95%CI=10.14-23.11; PRR=15.28), avatrombopag was strongly correlated with renal vein thrombosis (ROR=111.12, 95%CI=41.43-298.01; PRR=110.74), and no effective signals were detected in lusutrombopag. Average age of onset in thromboembolic events for romiplostim, eltrombopag and avatrombopag was (58.05±19.54), (58.88±20.02) and (61.77±19.84) years, respectively. The high-risk age were ≥ 70 years. The median onset time of thromboembolic events for romiplostim, eltrombopag and avatrombopag was 82 (0-2 101), 49 (0-3 045), 73 (11-335) d, respectively. **CONCLUSIONS:** Through the pharmacovigilance study of the FAERS

△ 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2021]52号)

* 副主任药师,硕士。研究方向:血液系统疾病的合理用药。E-mail:guwr49@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:langxiaoqin@tmmu.edu.cn

database, the risk and clinical characteristics of thromboembolic ADE caused by thrombopoietin receptor agonists are revealed. Pharmacists should make suggestions on pharmaceutical care of thromboembolism-related ADE to improve the safety of clinical treatment.

KEYWORDS Thrombopoietin receptor agonist; FAERS database; Thromboembolic events; Pharmacovigilance

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种以无明确诱因的孤立性的血小板计数降低 (外周血血小板计数 $<100 \times 10^9/L$) 为主要特点的获得性自身免疫性出血性疾病^[1]。ITP 的发病机制目前尚未完全阐明,已有研究发现抗血小板自身抗体和 T 细胞介导的血小板破坏、巨核细胞功能受损导致血小板产生不足是关键过程^[2]。ITP 的传统治疗包括输注血小板及免疫调节治疗。进入 21 世纪后,随着对血小板生成的关键调节因子血小板生成素 (TPO) 功能的进一步研究,数种血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA) 陆续上市,标志着 ITP 治疗的新的里程碑。TPO-RA 可选择性结合并激活 TPO 受体,促进巨核细胞的增殖、分化与成熟。目前,在我国获批上市的 TPO-RA 包括艾曲泊帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕及罗普司亭,被广泛用于治疗多种原因引起的血小板减少。自上市以来,大量研究证明 TPO-RA 具有良好的安全性^[3,4]。然而,随着该类药物获得临床广泛应用,其诱发血栓栓塞事件时有报道^[5,6]。为了探索血栓栓塞事件与 TPO-RA 的相关性,为临床应用中预防药品不良事件 (ADE) 提供参考,本研究基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库,运用数据挖掘技术,分析 TPO-RA 类药物上市后的 ADE 发生情况,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究使用 OpenVigil 2.1 在线工具^[7]对 2004 年 1 月至 2024 年 9 月 FAERS 数据库中的 ADE 报告进行回顾性研究,以目前临床常用的 TPO-RA 艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、海曲泊帕、罗普司亭作为药物检索词,仅选取其作为“首要怀疑药物”的报告,根据国际医学词典 (MedDRA) 23.0 版的首选术语 (PT) 对 ADE 报告进行分类,并对同一 PT 进行合并。同时,提取 Frequentist_methods 及 Raw_data 数据。Raw_data 提取患者的基本信息,包括“ISR”“Case_ID”“Drug name”“Event”“Outcome”“Indication”“Gender”“Reporter country”“Age_in_Report”“Role_Code”和“Date received”。根据美国 FDA 推荐的方法进行去重处理 (具有相同的 Case_ID,选择最新的 FDA_DT; Case_ID 和 FDA_DT 均相同时,选择较大的 ISR)^[8]。

1.2 信号挖掘

采用报告比值比 (ROR) 和比例报告比 (PRR) 2 种方法对 TPO-RA 类药物的 ADE 信号进行挖掘与分析。ROR 与 95%CI、PRR 与 χ^2 的计算方法均基于比例失衡测量法四格表。信号评价标准:ROR 法中,目标药物的目标 ADE 报告数 ≥ 3 份且 95%CI 下限 >1 ,表示 1 个阳性信号;RPP 法中,目标药物的目标 ADE 报告数 ≥ 3 份,同时 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$,定义为 1 个阳性

信号;当 ROR 法、PRR 法 2 项检测结果均为阳性时,则判定为可疑信号,ROR、PRR 值越大,则信号关联度越高^[9-10]。筛选所有与 TPO-RA 类药物相关的阳性信号,按 95%CI (ROR) 下限排序,筛选前 25 位 ADE,剔除其中明显错误的 PT (如产品供应问题、产品剂量遗漏问题等) 以及与治疗目的一致的 PT (如血小板计数升高)。提取所有阳性信号中与血栓栓塞不良事件相关的 PT,根据相应 PT 提取 Raw_data 数据中相关 ADE 报告,通过“ISR”搜索原始病例报告,逐一核对报告内容,进一步去除重复病例,记录原始病例报告中患者发病时间 (EVENT_DT 和 START_DT 之差),剔除其中数据缺失和录入错误 (EVENT_DT 早于 START_DT) 的信息^[8]。

1.3 统计方法

采用 SPSS 25.0 统计软件描述性分析“1.2”步骤中 TPO-RA 类药物相关血栓栓塞患者的临床特征,其中年龄、上报国家、适应证等分类变量用频数和百分比表示,发病时间符合偏态分布以中位数和范围表示。

2 结果

2.1 TPO-RA 类药物的 ADE 信号筛选结果

获取 2004 年 1 月至 2024 年 9 月 FAERS 数据库中 TPO-RA 类药物作为“首要怀疑药物”的 ADE 报告共 21 246 例,其中艾曲泊帕 11 232 例,阿伐曲泊帕 1 171 例,芦曲泊帕 25 例、罗普司亭 8 818 例,海曲泊帕未见相关 ADE 报告。根据 ROR 法及 PRR 法,共得到艾曲泊帕相关阳性信号 227 个,阿伐曲泊帕相关阳性信号 58 个,罗普司亭相关阳性信号 230 个,芦曲泊帕未检测到阳性信号。将罗普司亭、艾曲泊帕及阿伐曲泊帕的 ADE 信号按照 ROR 的 95%CI 下限进行排序,前 25 位 ADE 见表 1。

2.2 TPO-RA 类药物导致血栓栓塞不良事件的信号强度

TPO-RA 类药物与血栓栓塞相关的 ADE 报告共 997 例,阳性信号共 54 个,其中罗普司亭 30 个、艾曲泊帕 17 个、阿伐曲泊帕 7 个,芦曲泊帕未检测到与血栓栓塞相关的阳性信号。罗普司亭与动脉栓塞 (ROR = 54.93, 95%CI = 37.11 ~ 81.29; PRR = 54.77) 信号最强,其次为血栓性痔疮 (ROR = 32.59, 95%CI = 10.38 ~ 102.34; PRR = 32.58)、视网膜动脉血栓 (ROR = 32.59, 95%CI = 10.38 ~ 102.34; PRR = 32.58);艾曲泊帕与门静脉血栓 (ROR = 15.31, 95%CI = 10.14 ~ 23.11; PRR = 15.28) 信号最强,其次为横窦血栓形成 (ROR = 12.65, 95%CI = 4.05 ~ 39.47; PRR = 12.65)、肠系膜静脉血栓 (ROR = 12.25, 95%CI = 5.48 ~ 27.39; PRR = 12.24);阿伐曲泊帕与肾静脉血栓 (ROR = 111.12, 95%CI = 41.43 ~ 298.01; PRR = 110.74) 信号最强,其次为门静脉血栓 (ROR = 44.50, 95%CI = 21.13 ~ 93.68; PRR = 44.24)、脑静脉血栓 (ROR = 32.29, 95%CI = 10.38 ~ 100.42; PRR = 32.21),见表 2。

表 1 TPO-RA 类药物各品种信号强度排序居前 25 位的 ADE

排序	罗普司亭				艾曲泊帕				阿伐曲泊帕			
	PT	ADE 报告/例	95%CI (ROR) 下限	PRR(χ^2)	PT	ADE 报告/例	95%CI (ROR) 下限	PRR(χ^2)	PT	ADE 报告/例	95%CI (ROR) 下限	PRR(χ^2)
1	骨髓网状纤维化	67	754.13	1 023.17 (39 695.95)	骨髓网状纤维化	30	175.05	259.57 (6 095.60)	血小板计数异常	61	158.89	195.37 (11 403.60)
2	网织蛋白增加	13	640.64	1 361.32 (8 470.61)	网织蛋白增加	6	132.75	328.78 (1 280.51)	血小板计数升高	100	137.23	154.34 (14 882.41)
3	骨髓活检异常	76	383.15	493.00 (27 558.98)	血小板计数升高	590	98.54	101.84 (54 056.99)	肾静脉血栓形成	4	41.43	110.74 (328.88)
4	血小板计数异常	640	322.62	326.92 (169 814.03)	血小板计数异常	196	59.89	68.06 (12 167.16)	血小板计数降低	173	33.69	33.89 (5 497.54)
5	脾切除术	86	175.45	218.13 (15 992.40)	血小板计数降低	2 137	52.98	45.19 (89 208.27)	血小板紊乱	7	24.27	50.80 (292.46)
6	非中性抗体阳性	5	159.13	431.19 (1 342.27)	阵发性夜间血红蛋白尿	13	43.80	76.72 (841.11)	门静脉血栓形成	7	21.13	44.24 (253.17)
7	血小板增多	208	133.03	150.07 (27 809.02)	骨髓纤维化	78	42.68	53.24 (3 771.88)	血小板增多	8	19.86	39.59 (262.69)
8	黏膜出血	9	96.88	194.03 (1 360.53)	幼粒幼红细胞性贫血	3	41.70	138.09 (252.33)	抗磷脂综合征	3	12.68	39.36 (76.80)
9	血小板破坏增加	4	88.20	254.96 (659.07)	血小板紊乱	64	39.33	50.27 (2 914.55)	脑静脉血栓	3	10.38	32.21 (62.01)
10	巨核细胞增多	8	76.47	158.49 (992.09)	再生障碍性贫血	97	35.61	43.28 (3 821.39)	栓塞	8	8.75	17.44 (107.96)
11	骨髓纤维化	95	68.52	83.45 (7 245.01)	克隆演变	4	31.44	86.85 (240.78)	瘀斑	8	8.48	16.89 (104.14)
12	血涂片检查异常	5	66.08	166.60 (597.72)	瘀斑	137	26.36	30.9 (3 832.53)	药物效果低于预期	8	6.29	12.53 (73.69)
13	血小板形态异常	7	64.77	140.58 (762.36)	免疫性血小板减少	129	25.37	29.90 (3 485.93)	牙龈出血	7	5.62	11.75 (58.46)
14	中和抗体	7	62.29	135.03 (734.34)	鼓泡细胞增殖	3	24.91	80.28 (151.66)	移植术抗宿主疾病	4	4.44	11.81 (29.50)
15	巨核细胞异常	5	50.71	126.38 (462.91)	肝脏感染	19	20.80	32.78 (538.7)	全血细胞计数异常	6	4.40	9.78 (38.89)
16	血小板计数升高	228	42.69	47.55 (10 025.18)	血小板增多	48	19.00	25.20 (1 068.15)	头痛	132	3.86	4.22 (329.61)
17	中和抗体阳性	12	42.49	75.83 (772.85)	有核红细胞	3	18.05	57.54 (109.41)	挫伤	23	3.49	5.19 (73.93)
18	骨髓增生	15	39.30	65.84 (855.64)	眼睛颜色改变	13	15.65	27.10 (294.27)	ITP	4	3.26	8.68 (20.04)
19	动脉栓塞	26	37.11	54.77 (1 271.68)	出血性疾病	13	14.77	25.57 (276.71)	畏光	3	3.06	9.48 (15.06)
20	有核红细胞	4	36.11	99.39 (278.49)	骨髓造血异常	3	14.52	46.03 (87.43)	深静脉血栓	16	2.82	4.57 (41.18)
21	巨核细胞减少	3	33.22	107.27 (203.56)	巨核细胞增多	3	13.80	43.70 (82.93)	肺栓塞	21	2.72	4.14 (47.01)
22	慢性粒细胞白血病	14	33.19	56.54 (682.94)	粒细胞计数升高	12	13.71	24.27 (239.89)	血栓形成	18	2.56	4.03 (38.21)
23	免疫性血小板减少	128	32.13	37.80 (4 435.85)	抽取骨髓异常	3	13.63	43.15 (81.87)	肝硬化	5	2.37	5.69 (14.92)
24	附脾	3	31.74	102.28 (194.49)	抗磷脂综合征	16	13.56	22.21 (297.47)	脑出血	8	2.13	4.26 (16.82)
25	血小板计数降低	973	26.86	25.67 (22 743.08)	慢性粒细胞白血病	8	12.39	24.94 (157.31)	疲劳	94	2.12	2.48 (84.54)

表 2 TPO-RA 类药物各品种发生血栓栓塞不良事件的阳性信号

PT	罗普司亭			艾曲泊帕			阿伐曲泊帕		
	ADE 报告/例	ROR (95%CI)	PRR(χ^2)	ADE 报告/例	ROR (95%CI)	PRR(χ^2)	ADE 报告/例	ROR (95%CI)	PRR(χ^2)
动脉栓塞	26	54.93 (37.11~81.29)	54.77 (1 271.68)	—	—	—	—	—	—
门静脉血栓	21	17.80 (11.57~27.38)	17.76 (311.75)	23	15.31 (10.14~23.11)	15.28 (289.05)	7	44.50 (21.13~93.68)	44.24 (253.17)
血栓性痔疮	3	32.59 (10.38~102.34)	32.58 (61.58)	—	—	—	—	—	—
视网膜动脉血栓形成	3	32.59 (10.38~102.34)	32.58 (61.58)	—	—	—	—	—	—
脑静脉血栓	12	17.27 (9.77~30.52)	17.25 (165.83)	7	7.86 (3.74~16.54)	7.86 (35.08)	3	32.29 (10.38~100.42)	32.21 (62.01)
动脉血栓形成	13	16.85 (9.75~29.11)	16.82 (175.94)	9	9.12 (4.73~17.57)	9.11 (56.66)	—	—	—
肾静脉血栓	5	18.43 (7.63~44.53)	18.42 (65.04)	—	—	—	4	111.12 (41.43~298.01)	110.74 (328.88)
栓塞	35	10.22 (7.32~14.26)	10.18 (278.83)	24	5.48 (3.67~8.18)	5.47 (82.84)	8	17.55 (8.75~35.20)	17.44 (107.96)
外周动脉血栓	9	12.97 (6.73~25.01)	12.96 (86.97)	4	4.50 (1.69~12.02)	4.50 (7.64)	—	—	—
静脉血栓	16	10.88 (6.65~17.80)	10.87 (132.64)	10	5.32 (2.86~9.90)	5.32 (30.71)	—	—	—
脾静脉血栓	3	17.81 (5.70~55.62)	17.81 (31.87)	—	—	—	—	—	—
肠系膜静脉血栓	5	12.98 (5.38~31.32)	12.97 (43.54)	6	12.25 (5.48~27.39)	12.24 (50.66)	—	—	—
深静脉血栓形成	162	6.26 (5.35~7.31)	6.16 (694.13)	82	2.45 (1.97~3.05)	2.44 (68.46)	16	4.62 (2.82~7.56)	4.57 (41.18)
脑静脉窦血栓形成	8	10.42 (5.20~20.90)	10.42 (58.59)	6	6.12 (2.75~13.66)	6.12 (20.73)	—	—	—
横窦血栓形成	3	16.12 (5.16~50.29)	16.11 (28.43)	3	12.65 (4.05~39.47)	12.65 (21.34)	—	—	—
上矢状窦血栓形成	4	12.40 (4.64~33.19)	12.40 (31.02)	4	9.74 (3.64~26.05)	9.73 (23.01)	—	—	—
肢体静脉血栓	7	8.87 (4.22~18.65)	8.86 (41.03)	6	5.96 (2.67~13.30)	5.96 (19.94)	—	—	—
锁骨下静脉血栓	4	11.20 (4.19~29.95)	11.19 (27.42)	—	—	—	—	—	—
腔静脉血栓形成	5	8.73 (3.62~21.04)	8.73 (26.75)	—	—	—	—	—	—
外周栓塞	4	9.34 (3.49~24.97)	9.34 (21.88)	—	—	—	—	—	—
肺栓塞	154	4.09 (3.49~4.80)	4.03 (348.92)	117	2.42 (2.02~2.90)	2.40 (94.75)	21	4.19 (2.72~6.46)	4.14 (47.01)
血栓性脑卒中	3	9.84 (3.16~30.64)	9.84 (15.69)	—	—	—	—	—	—
脑血栓形成	7	6.11 (2.91~12.85)	6.11 (24.91)	11	7.56 (4.18~13.68)	7.55 (55.79)	—	—	—
血栓形成	113	3.40 (2.82~4.09)	3.37 (185.90)	163	3.86 (3.30~4.50)	3.82 (336.01)	18	4.08 (2.56~6.50)	4.03 (38.21)
栓塞性脑卒中	8	5.52 (2.75~11.05)	5.51 (25.11)	—	—	—	—	—	—
器械相关血栓	3	8.16 (2.62~25.39)	8.16 (12.30)	—	—	—	—	—	—
颈静脉血栓形成	4	6.86 (2.57~18.33)	6.86 (14.52)	—	—	—	—	—	—
心房血栓	5	5.55 (2.31~13.35)	5.55 (14.30)	—	—	—	—	—	—
静脉栓塞	6	4.93 (2.21~10.98)	4.92 (14.99)	—	—	—	—	—	—
盆腔静脉血栓	3	5.40 (1.74~16.78)	5.40 (6.77)	—	—	—	—	—	—
肺血栓形成	—	—	—	20	3.78 (2.44~5.87)	3.78 (37.99)	—	—	—
心室血栓形成	—	—	—	3	5.94 (1.91~18.48)	5.94 (7.84)	—	—	—

注：“—”表示无相关 PT。

2.3 TPO-RA 类药物导致血栓栓塞不良事件的临床特征

在 FAERS 数据库中,TPO-RA 类药物与血管栓塞相关 ADE 报告共 997 例,其中罗普司亭 492 例(占 49.35%)、艾曲泊帕 434 例(占 43.53%)、阿伐曲泊帕 71 例(占 7.12%)。报告主要来自北美洲(481 例,占 48.24%),其次为欧洲(333 例,占 33.40%)、亚洲(101 例,占 10.13%)、大洋洲(17 例,占 1.71%)、南美洲(8 例,占 0.80%)、非洲(2 例,占 0.20%),未知(55 例,占 5.52%)。TPO-RA 类药物与血管栓塞相关 ADE 报告的临床特征中,罗普司亭(40.45%)、艾曲泊帕(55.99%)及阿伐曲泊帕(66.20%)的 ADE 报告中女性患者占比较高;罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕相关血栓栓塞平均发病年龄分别为(58.05±19.54)、(58.88±20.02)、(61.77±19.84)岁,3 种药品的高发病年龄段均为 ≥70 岁的老年患者;在临床结局方面,罗普司亭的死亡率最高(62/492,12.60%),其次为艾曲泊帕(40/434,9.22%),阿伐曲泊帕的死亡率最低(1/71,1.41%),见表 3。罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕相关血栓栓塞发病时间中位数分别为 82(0~2 101)、49(0~3 045)、73(11~335)d;罗普司亭及艾曲泊帕的高发病时间段为 21~50 d,阿伐曲泊帕的高发病时间段为 51~100 d,见图 1。

表 3 TPO-RA 类药物相关血栓栓塞不良事件的临床特征[例(%)]				
项目	特征	艾曲泊帕 (n=434)	阿伐曲泊帕 (n=71)	罗普司亭 (n=492)
性别	男性	142 (32.72)	21 (29.58)	179 (36.38)
	女性	243 (55.99)	47 (66.20)	199 (40.45)
	未知	49 (11.29)	3 (4.23)	114 (23.17)
年龄/岁	<18	11 (2.53)	1 (1.41)	5 (1.02)
	18~30	19 (4.38)	4 (5.63)	31 (6.30)
	>30~55	65 (14.98)	9 (12.68)	78 (15.85)
	>55~<70	69 (15.90)	10 (14.08)	74 (15.04)
	≥70	80 (18.43)	21 (29.58)	93 (18.90)
	未知	190 (43.78)	26 (36.62)	211 (42.89)
发病时间/d	0~10	28 (6.45)	0 (0)	21 (4.27)
	>10~20	20 (4.61)	4 (5.63)	14 (2.85)
	>20~50	39 (8.99)	6 (8.45)	38 (7.72)
	>50~100	30 (6.91)	8 (11.27)	33 (6.71)
	>100~150	13 (3.00)	3 (4.23)	15 (3.05)
	>150~200	5 (1.15)	0 (0)	12 (2.44)
	>200~360	14 (3.23)	5 (7.04)	25 (5.08)
	>360	24 (5.53)	0 (0)	36 (7.32)
	不明	261 (60.14)	45 (63.38)	298 (60.57)
	死亡	40 (9.22)	1 (1.41)	62 (12.60)
	危及生命	51 (11.75)	5 (7.04)	30 (6.10)
结局/例(%)	致残	3 (0.69)	0 (0)	3 (0.61)
	住院	158 (36.41)	26 (36.62)	162 (32.93)
	其他	176 (40.55)	39 (54.93)	231 (46.95)
	未知	6 (1.38)	0 (0)	4 (0.81)

3 讨论

作为以血小板减少为主要表现的疾病,ITP 的治疗目标既往集中于提高血小板计数和降低出血风险。但近年来流行病学研究发现,ITP 患者具有更高的血栓风险^[11]。目前的研究表明,ITP 患者可能处于轻度血栓形成倾向的状态,患者的内源性凝血途径激活、抗磷脂抗体谱异常、血管内皮损伤、血流动力学改变等均可导致血栓风险升高^[12-13]。ITP 治疗过程中出血事件和血栓形成事件之间的治疗矛盾给临床带来许多挑战。

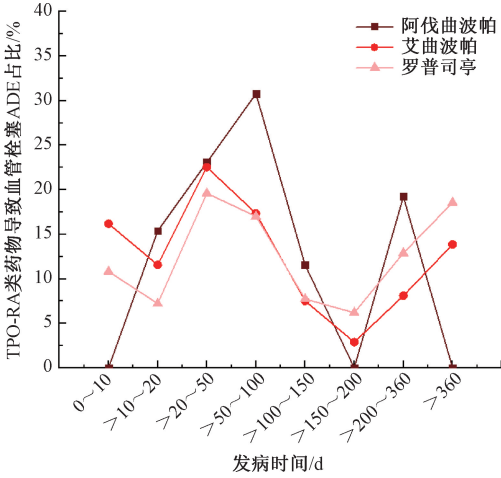


图 1 TPO-RA 类药物相关血栓栓塞 ADE 的发病时间分布

TPO-RA 因其良好的疗效和安全性,在 ITP、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等多种血液系统疾病中获得了广泛应用^[14]。然而,该类药物在临床实践中的血栓栓塞不良事件引起了血液学专家的关注。Kuter 等^[15]开展了一项为期 5 年的开放标签试验,结果提示,接受罗普司亭治疗的患者血栓发生率为 6.5%。2017 年艾曲泊帕的Ⅲ期 EXTEND 试验中,302 例患者中共有 19 例发生 24 次血栓栓塞事件,年化发生率为 2.69/100 人^[16]。海曲泊帕的Ⅲ期临床试验结果提示,共有 2 例患者在治疗期间发生血栓栓塞事件,1 例为血栓栓塞性急性心肌梗死,1 例为锁骨下静脉血栓^[17]。但有观点认为,由于严格的临床试验监管程序,血栓栓塞事件的发生率实际在临床试验中被高估。因此,本研究使用真实世界数据分析 TPO-RA 导致血栓栓塞的风险,为临床用药提供参考。

本研究采用比例失衡法,对 FAERS 数据库中 TPO-RA 的安全性数据进行挖掘与分析。比例失衡法的原理是比较目标药物的 ADE 发生频率在选定时间段内与背景频率是否出现比例失衡^[18]。如目标药物的 ADE 出现频率明显高于背景频率且达到设定阈值,就认为产生了 1 个信号。信号越强,目标药物与 ADE 的联系就越强。

在已知性别的报告中,发生血栓栓塞事件的女性患者多于男性患者,可能与 2 个原因相关:ITP 在女性中的发病数多于男性^[1];由于女性在月经周期、妊娠期、哺乳期、绝经期等特殊生理过程阶段激素水平不断波动,各类血栓性疾病的发病率均高于男性^[19-20]。在已知年龄的报告中,罗普司亭、艾曲泊帕和阿伐曲泊帕的血栓栓塞高发年龄段均为 ≥70 岁。由于既往研究已证实年龄是 ITP 患者血栓形成的独立危险因素,因此,老年、女性是否是 TPO-RA 导致血栓性事件的危险因素还有待进一步验证^[21]。由图 1 可见,血栓栓塞事件发生有 2 个高峰期,分别是使用 TPO-RA 6 个月内及>360 d 后。2023 年,1 篇 Meta 分析发现,长期使用 TPO-RA 与血栓形成风险增加有关,提示治疗暴露时间可能也是血栓形成的危险因素^[22]。由于 TPO-RA 作为维持治疗药物通常要求长期甚至终身服用,因此对血栓风险的持续监测至关重要。

本研究挖掘的血栓栓塞事件阳性信号中,报告例数最多的分别为血栓形成(294例)、肺栓塞(292例)及深静脉血栓形成(260例), 占有血栓栓塞报告(997例)的84.85%,是ITP治疗中最需要密切关注的ADE。在TPO-RA类药物的具体品种方面,临床需要关注的血栓栓塞事件类型略有差别,使用罗普司亭时需特别关注动脉栓塞影响肢体远端供血导致的肢体麻木、疼痛和皮肤发凉、发绀等表现,还需警惕视网膜动脉血栓引起的视力下降、眼球充血和眼部疼痛等症状;使用艾曲泊帕时更需关注腹痛、恶心呕吐、脾肿大等门静脉血栓及肠系膜静脉血栓的临床表现;服用阿伐曲泊帕的患者则需要对血栓造成的肿胀、疼痛等症状广泛关注。已有研究表明,ITP患者的动脉血栓多发生于颅脑和心脏部位,主要表现为缺血性脑卒中和急性心肌梗死。脾切除术后,肠系膜静脉、门静脉血栓发生风险增加^[23]。对于ITP合并血栓栓塞事件,预防重于治疗。目前关于ITP患者进行血栓栓塞防治的安全性数据有限,《原发免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识(2023年版)》推荐在使用TPO-RA治疗前即需评估发生动脉/静脉血栓的风险,并根据血小板数量的分级采取个体化的抗凝/抗血小板策略^[24]。

本研究的分析数据来源于FAERS数据库,该数据库的报告均来自患者、医务人员及生产企业的自发报告,是药品上市后安全性监测的关键手段^[25]。由于使用回顾性分析方法处理FAERS数据库的ADE报告,因此本研究存在以下局限性:(1)无法在数据库报告中排除一些血栓事件的危险因素,如吸烟、肥胖、血脂异常以及血栓栓塞事件家族史等;另外,未考虑会影响TPO-RA生物利用度的食物和其他联合用药(如抗凝血药、抗血小板药、他汀类药物、激素类药物)。(2)芦曲泊帕由于适应证为计划接受手术的慢性肝病伴血小板减少症的成年患者,限制了其在ITP治疗上的使用,因此在数据库中报告数量较少,未能挖掘到阳性信号;海曲泊帕作为我国自主研发的TPO-RA,2022年才获得美国FDA的孤儿药资格认定,同样在FAERS数据库中ADE报告有限。(3)FAERS数据库采用自发式呈报,报告质量不统一,且存在漏报风险,无法直接证明目标药物与目标ADE的因果关系。因此,TPO-RA与血栓栓塞发生风险的因果关系及具体机制仍需结合更多的临床试验深入研究。

综上所述,本研究基于FAERS数据库,对罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕3种TPO-RA的血栓栓塞事件进行了数据挖掘。其中,罗普司亭的动脉栓塞风险最高,艾曲泊帕应警惕门静脉血栓风险,阿伐曲泊帕需关注肾静脉血栓风险。在临床治疗中,血栓相关不良事件在初期常会被患者及医护人员所忽略,但病情进展会对患者的生活质量造成严重威胁。因此,在使用TPO-RA前,需彻底评估患者血栓风险因素,并在用药过程中持续监护血栓相关的临床症状及检验指标。一旦发生血栓栓塞事件,需及时进行个体化治疗。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小

板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.

[2] ZUFFEREY A, KAPUR R, SEMPLÉ J W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 16.

[3] HUANG A, CHEN J F, WU J Z, et al. Effectiveness and safety of avatrombopag in liver cancer patients with severe thrombocytopenia: real-world data and challenges [J]. J Oncol, 2022, 2022: 9138195.

[4] LOZANO M L, RODEGHIERO F. Thrombopoietin receptor agonist in chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(3): e168-e169.

[5] LAMOREAUX B, BARBAR-SMILEY F, ARDOIN S, et al. Two cases of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies during treatment of immune thrombocytopenia with romiplostim, a thrombopoietin receptor agonist[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 45(4): e10-e12.

[6] 陶红, 陈侃侃, 陈秋妮, 等. 原发免疫性血小板减少症发生艾曲泊帕治疗相关动脉血栓形成1例并文献复习[J]. 中国医药科学, 2023, 13(2): 185-188.

[7] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - inspection of U. S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.

[8] 赵喆, 王涛, 唐彦, 等. 质子泵抑制剂导致的急性泛发性疹性脓疱病: 基于真实世界的药物警戒研究[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 965-971.

[9] VAN PUJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3-10.

[10] EVANS S J, WALLER P C, 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.

[11] NØRGAARD M, CETIN K, MÆGBÆK M L, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study[J]. Br J Haematol, 2016, 174(4): 639-642.

[12] RODEGHIERO F. Is ITP a thrombophilic disorder? [J]. Am J Hematol, 2016, 91(1): 39-45.

[13] 葛星瑶, 张超, 鄢金柱, 等. 原发性免疫性血小板减少症患者抗磷脂抗体与血栓形成相关风险性的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(7): 788-791.

[14] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(7): 535-542.

[15] KUTER D J, BUSSEL J B, NEWLAND A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. Br J Haematol, 2013,

- 161(3): 411-423.
- [16] WONG R S M, SALEH M N, KHELIF A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study[J]. *Blood*, 2017, 130(23): 2527-2536.
- [17] MEI H, LIU X F, LI Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 37.
- [18] 王凤蝶, 王静, 陈力. 基于 FAERS 数据库的神经激肽-1 受体拮抗剂不良事件信号挖掘与分析[J]. *中南药学*, 2023, 21(12): 3337-3344.
- [19] BAJKO Z, MOTATAIANU A, STOIAN A, et al. Gender differences in risk factor profile and clinical characteristics in 89 consecutive cases of cerebral venous thrombosis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1382.
- [20] RENDA G, PATTI G, LANG I M, et al. Thrombotic and hemorrhagic burden in women: gender-related issues in the response to antithrombotic therapies[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 286: 198-207.
- [21] LAFAURIE M, MAQUET J, BARICAULT B, et al. Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(3): 456-465.
- [22] DONG Y, XIA Z N, ZHOU J, et al. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb J*, 2023, 21(1): 69.
- [23] ADELBORG K, KRISTENSEN N R, NØRGAARD M, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population - based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(6): 912-924.
- [24] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 原发免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识(2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 6-11.
- [25] HENNESSY S, STROM B L. Improving postapproval drug safety surveillance: getting better information sooner [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 75-87.

(收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-01-13)

(上接第 754 页)

- [16] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [17] ZHAO B, GAO M L, ZHAO H, et al. Efficacy and safety profile of avelumab monotherapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 166: 103464.
- [18] UHARA H, KIYOHARA Y, ISEI T, et al. Safety and effectiveness of avelumab in patients with Merkel cell carcinoma in general clinical practice in Japan: post-marketing surveillance [J]. *J Dermatol*, 2024, 51(4): 475-483.
- [19] ASCIERTO P A, ORLOVA K, GRIGNANI G, et al. Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(11): 1926-1934.
- [20] HATA K, NAKAMURA K, MAEDA S, et al. Infusion-related reactions subsequent to avelumab, durvalumab, and atezolizumab administration: a retrospective observational study[J]. *Clin Pract*, 2024, 14(2): 377-387.
- [21] AZIZ K, SHAHBAZ A, UMAIR M, et al. Avelumab inducing hypothyroidism and hypoadrenalism: a case report and review of literature[J]. *EXCLI J*, 2018, 17: 526-530.
- [22] POWLES T, PARK S H, VOOG E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1218-1230.
- [23] WEI D M, ZHOU D J, DATTA P, et al. Recognizing encephalopathy in immune checkpoint inhibitor therapy: a single-center experience[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(9): 2978-2986.
- [24] Grabska S, Grabski H, Makunts T, et al. Co-occurring infections in cancer patients treated with checkpoint inhibitors significantly increase the risk of immune-related adverse events [J]. *Cancers* (Basel), 2024, 16(16): 2820.
- [25] RAPOPORT B L, SHANNON V R, COOKSLEY T, et al. Pulmonary toxicities associated with the use of immune checkpoint inhibitors: an update from the immuno-oncology subgroup of the neutropenia, infection & myelosuppression study group of the multinational association for supportive care in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 743582.
- [26] WAQAS A, ZAFFAR J, JALIL A, et al. Nivolumab-induced isolated neutropenia[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45675.
- [27] PETRELLI F, ARDITO R, BORGONOVO K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 7-16.
- [28] KRATZSCH D, SIMON J C, PÖNITZSCH I, et al. Lethal thrombocytopenia in a patient treated with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019, 17(1): 73-75.
- [29] TANAKA T, ASAKURA S, HISAMATSU K, et al. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(7): 100351.
- [30] MOORE D C, ELMES J B, ARNALL J R, et al. PD-1/PD-L1 inhibitor-induced immune thrombocytopenia: a pharmacovigilance study and systematic review [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111606.
- [31] KOSHIISHI T, NISHIOKA N, YOSHIMOTO K. Immune-related adverse events due to concomitant use of immune checkpoint inhibitors and Chinese herbal medicines: a study based on a Japanese adverse event database [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(7): 2291-2295.

(收稿日期:2024-11-25 修回日期:2025-01-08)