基于美国FAERS数据库的相关药物免疫性血小板减少症警戒信号挖掘研究Δ

孙晓利[1*],白万军[2],霍丽曼[1],刘　红[1],冯　锐[1],梁　平[1#](1.河北医科大学第四医院药学部,石家庄　050011;2.河北省人民医院药学部,石家庄　050051)

中图分类号　R969.3;R97　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2025)06-0761-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.024

摘　要　目的:基于OpenVigil 2.1药物警戒数据分析网站检索和评价引起免疫性血小板减少症(ITP)的药品不良事件(ADE)信号,为相关药物的临床安全应用提供一定参考。方法:在OpenVigil 2.1药物警戒数据分析网站对美国食品药品监督管理不良事件报告系统(FAERS)2004年第1季度至2024年第3季度的数据进行分析,提取首选术语为"Immune thrombocytopenia"的数据,利用RxNav网站查询将药品通用名和商品名合并为相同通用名药物,然后重新计算合并后的ADE相关数据及报告比值比和比例报告比值比,对相关药物按照解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类形成旭日图。结果:经筛选后合并后得到1 400种药品,判定为有效信号的药物有230种;按ATC分类,引发ITP的药品种类最多的依次为抗肿瘤药物和免疫机能调节药(L)、抗感染药物(J)、消化道和代谢系统药物(A);引发ITP信号最强的前3位药品为阿仑珠单抗、盐酸头孢替安和多索茶碱。结论:通过OpenVigil 2.1药物警戒数据分析网站对FAERS中的ADE信号进行挖掘,可为临床做好预警工作,积极采取干预措施,从而降低药源性不良反应危害。

关键词　免疫性血小板减少症;数据挖掘;药品不良事件信号

Drug Risks Signals Associated with Immune Thrombocytopenia Based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System DatabaseΔ

SUN Xiaoli[1], BAI Wanjun[2], HUO Liman[1], LIU Hong[1], FENG Rui[1], LIANG Ping[1](1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To retrieve and evaluate the adverse drug events (ADE) signals associated with immune thrombocytopenia (ITP) based on the OpenVigil 2.1 pharmacovigilance data analysis website, so as to provide certain reference for the clinical safe application of related drugs. METHODS: Data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database on the OpenVigil 2.1 pharmacovigilance data analysis website from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2024 were analyzed. Data with preferred terms (PT) as "Immune thrombocytopenia" were extracted, and the RxNav website was queried for brand name and generic name searches. Duplicate generic drug names were merged, and values of proportional reporting ratio (PRR) and reporting odds ratio (ROR) were recalculated for the ADE data. Relevant drugs were classified according to the anatomical, therapeutic and chemical classification system (ATC) to form the sunburst diagram. RESULTS: After screening and merging, 1 400 drugs were obtained, and 230 drugs were judged as effective signals. According to the classification of ATC, the most common drugs of ITP were antineoplastic and immunomodulating drugs (L), anti-infective drugs (J), and drugs of gastrointestinal system and metabolic system (A). The top three drug that caused the strongest ITP signals were alemtuzumab, cefotaxime hydrochloride, and doxofylline. CONCOLUSIONS: By using the OpenVigil 2.1 pharmacovigilance data analysis website to mine ADE signals in the FAERS database, it is possible to provide early warnings for clinical practice and take active intervention measures, thereby reducing the harm caused by drug-induced adverse drug reactions.

KEYWORDS　Immune thrombocytopenia; Data mining; Adverse drug event signals

Δ 基金项目:2022年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(No.20221338)
* 副主任药师。研究方向:静脉药物配置中心药物配置、医院药学。E-mail:xiaolisun2008@163.com
# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:hbykdxlp@163.com

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)属于获得性自身免疫性疾病,主要以血小板减少、出血时间延长、血块收缩不良、产板型巨核细胞减少为特征,主要病因为机体免疫功能紊乱引起血小板破坏增加及生成受损,临床常表现为反复的皮肤黏膜出血、外伤后出血不止[1]。ITP 在成人中的年发病率为 3.3/10 万~3.9/10 万[2]。ITP 患者出现血栓栓塞的风险有所增加,此外成人 ITP 患者因出血发作、感染和心血管事件的死亡率较一般人群会增加 1.3~2.2 倍[3]。药物引起 ITP 进而引起潜在出血性疾病,其临床表现如瘀斑、牙龈出血、皮下出血、紫癜等,严重时可能出现大出血,甚至危及患者生命[4]。然而,基于药物引起 ITP 尚未得到广泛研究,亟待探究真实世界中 ITP 不良事件的临床特征,在数据库中挖掘潜在的药物风险信号是目前研究的热点。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)为收集药品上市后药品不良事件(adverse drug event,ADE)信息的自发上报数据库,可在一定程度上反映真实世界中 ADE 的发生情况。OpenVigil 药物警戒数据分析网站已完成 FAERS 原始数据的规范化处理。本研究通过 OpenVigil 2.1 药物警戒数据分析网站对 FAERS 数据库中可能引起 ITP 的药物进行分析,为临床安全用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

OpenVigil 2.1 是一种基于网络的药物警戒(ADE)分析工具,其网站(https://openvigil.sourceforge.net)包含 FAERS 药物警戒数据库,本研究通过该网站挖掘原始数据。

1.2 数据提取

OpenVigil 2.1 网站包含有 FAERS 中 2004 年第 1 季度至 2024 第 3 季度的数据,在对应网页中的“Role of drug”选择“primary suspect”,表明发生 ITP 的首先怀疑用药;“Adverse event”搜索模块选择首选语“PT”,输入“Immune thrombocytopenia”,数据展示和计算分别选择“Frequency”和“Frequentist_ methods”,“Output format of query result”选择“Excel_CSV”,点击搜索。

1.3 数据处理

本研究采用比例失衡法对 ADE 进行信号挖掘。报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法是最常用的 2 种方法,其计算方法简单,结果一致性良好。根据 OpenVigil 2.1 网站提供的信息,本研究将信号生成的判定条件设定为 ADE 报告例数 a≥3 例,ROR 的 95%*CI* 下限>1;PRR≥2,χ^2≥4。如果药物与 ADE 满足以上条件,则提示二者具有统计学关联[5]。ROR 法、PRR 法的相关计算公式和信号生成条件见表 1。

1.4 数据筛选

通过“1.2”项选择“Frequentist_methods”后得到的“Excel_CSV”结果进行数据分列处理,得到原始数据,在 RxNav 网站中进行药品通用名和商品名查询,合并相同通用名的药品,重新计算合并后的药品 a、b、c、d 及 PRR 值、χ^2 值,ROR 的 95%*CI* 上限、下限,筛选 a≥3 例、ROR 的 95%*CI* 下限>1,PRR≥2、χ^2≥4 的条目,将符合条件的药物在 WHO ATC/DDDindex 网站中查询药物的解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)码,根据药物 ATC 码进行分类,依据药物 PRR 值大小

表 1 ROR 法、PRR 法的相关计算公式和信号生成条件

方法	计算公式	信号生成条件
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	ROR 的 95%*CI* 下限>1;a≥3
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$	PRR>2;a≥3;χ^2≥4
	$\chi^2 = \frac{\left(\lvert ad-bc\rvert - \frac{n}{2}\right)^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	

用 Microsoft excel 2016 软件绘制旭日图。

2 结果

2.1 可疑致 ITP 不良事件上报频率较高的药品

提取到 2004 年第 1 季度至 2024 第 3 季度 FAERS 数据库中首要引起 ITP 不良事件的药品共 2 093 条原始记录,进行商品名和药品通用名查询,合并后得到 1 400 种药品记录,首要引起 ITP 不良事件上报例数排序居前 20 位的药品见表 2。

表 2 首要引起 ITP 不良事件上报例数排序居前 20 位的药品

序号	药品英文名称	药品中文名称	上报例数	PRR(χ^2)
1	rituximab	利妥昔单抗	705	11.023(5 382.980)
2	alemtuzumab	阿仑珠单抗	634	98.631(44 510.989)
3	eltrombopag	艾曲波帕	512	42.059(14 693.699)
4	romiplostim	罗米司亭	408	39.655(11 965.780)
5	dexamethasone	醋酸地塞米松	354	4.174(683.771)
6	pembrolizumab	帕博利珠单抗	334	8.545(1 824.023)
7	nivolumab	纳武利尤单抗	322	8.369(1 390.930)
8	prednisone	泼尼松	294	2.517(221.518)
9	acetaminophen	对乙酰氨基酚	273	0.915(1.206)
10	prednisolone	泼尼松龙	261	4.750(611.051)
11	cyclophosphamide	环磷酰胺	239	4.659(601.898)
12	adalimumab	阿达木单抗	222	0.696(23.195)
13	aspirin	阿司匹林	213	1.837(14.310)
14	oxaliplatin	奥沙利铂	209	9.251(1 258.370)
15	bevacizumab	贝伐珠单抗	198	4.083(365.340)
16	levothyroxine	左甲状腺素钠	195	1.136(2.377)
17	methylprednisolone	甲泼尼龙	195	3.977(358.763)
18	amlodipine	氨氯地平	184	1.616(30.742)
19	tacrolimus	他克莫司	181	3.789(326.562)
20	fludarabine	氟达拉滨	181	19.870(2 742.562)

2.2 数据挖掘结果

使用 OpenVigil 2.1 网站进行数据挖掘提取得到的结果,经判定条件设定为 ADE 报告例数 a≥3 例、ROR 的 95%*CI* 下限>1,PRR≥2 χ^2>4,符合条件的有 230 种药物。将符合条件的药物根据其 ATC 码进行分类,涉及的 ATC 类别包括“L”抗肿瘤药物和免疫机能调节药(77 种)、“J”抗感染药物(40 种)、“A”消化道和代谢系统药物(26 种)、“C”心血管系统用药(24 种)、“B”血液与造血器官药物(17 种)、“D”皮肤病用药(10 种)、“M”肌肉骨骼系统药物(9 种)、“N”神经系统药物(8 种)、“R”呼吸系统用药(8 种)、“P”抗寄生虫药与杀虫药和驱虫药(4 种)、“V”杂类药物(3 种)、“H”除性激素和胰岛素外的全身激素制剂(2 种)、“G”泌尿生殖系统用药和激素制剂(2 种)。将以上药物按照 ATC 类别和 PRR 值形成可视化旭日图,图中内圈显示代码的第 1 级,即解剖主要组(例如,“B”代表血液与造血器官药物),中间的圆圈显示根据第 3 级治疗/药理学亚组进行的分组,外圈显示属于该组的单

个药物，每个切片的宽度是相对的 PRR 值，可直观反映各类药物引发 ITP 的可能性大小，见图 1。

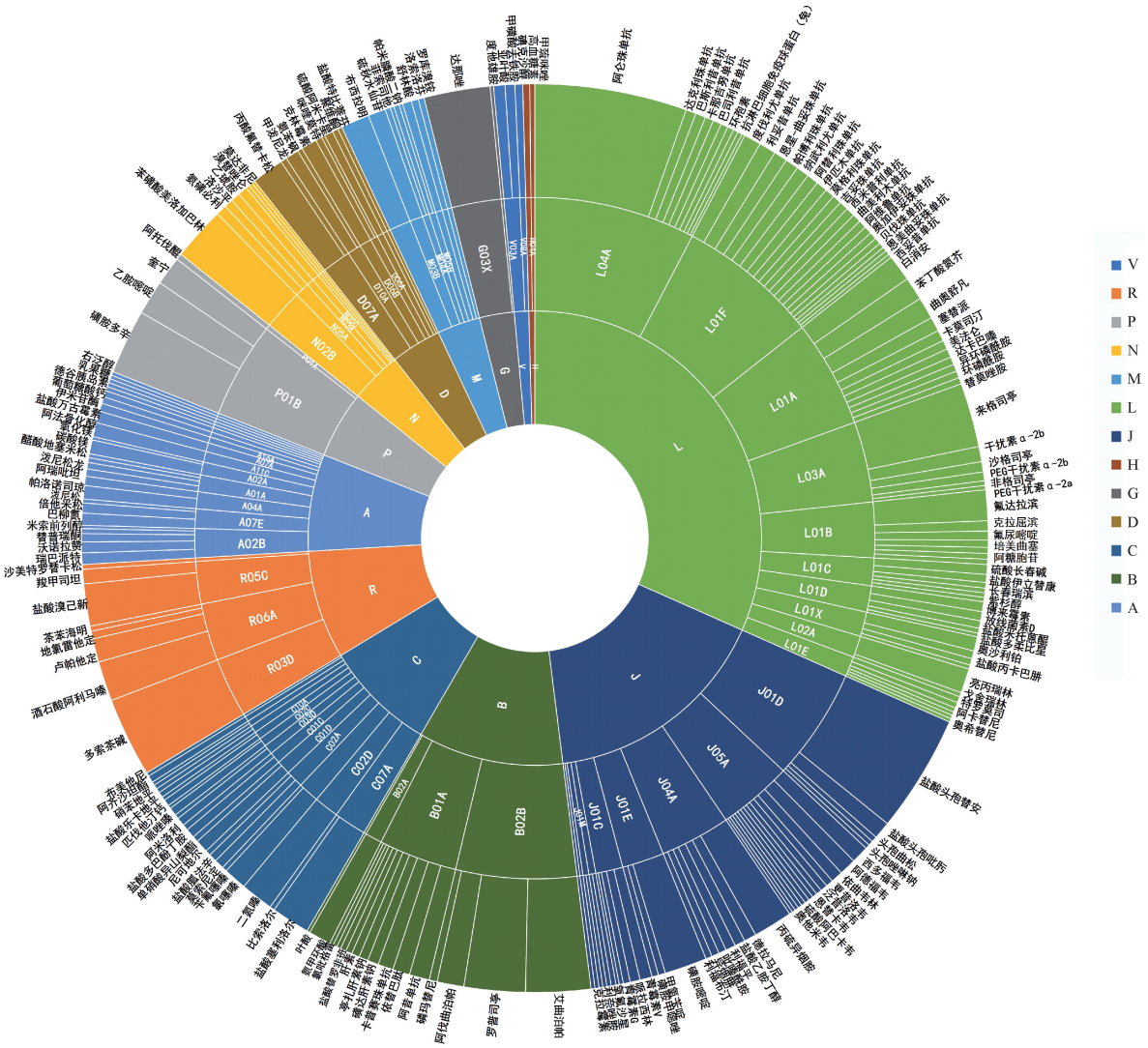

图 1　按照 ATC 类别和 PRR 值的可疑引发 ITP 药物的旭日图

2.3　信号评估结果

根据数据挖掘的 PRR 值排序，得到可疑引发 ITP 信号最强的前 20 种药品，见表 3。根据 OpenVigil 2.1 数据挖掘结果，参考丁香园用药助手药品说明书查询结果，数据挖掘信号有统计学意义并且药品说明书中也明确提及引起 ITP 不良事件的药品共 149 种，引发 ITP 信号最强的前 3 位药品为阿仑珠单抗、盐酸头孢替安和艾曲泊帕。数据挖掘信号有统计学意义但药品说明书中没有明确提及引起 ITP 不良事件的药品共 81 种，引发 ITP 信号最强的前 3 位药品为多索茶碱、达那唑、苯磺酸美洛加巴林。

3　讨论

ITP 是一种获得性自身免疫性疾病，多由巨核细胞分化成熟功能性障碍以及血小板受到抗体损伤而发生，严重时可造成致命性出血，危及生命。表 2 中列出了 ITP 上报例数排序居前 20 位的药品，根据比例失衡法检测标准（ADE 报告例数 a≥3 例，ROR 的 95%*CI* 下限>1；PRR≥2，χ^2≥4），可排除其中的对乙酰氨基酚、阿达木单抗、阿司匹林、左甲状腺素钠和氨氯地平等药品。上报例数最高的药品为利妥昔单抗（705 例），其次为阿仑珠单抗（634 例），居第 3 位的为艾曲泊帕（512 例）。

表 3 综合引发 ITP 不良事件的数据挖掘信号强度和药品说明书，罗列出了最有可能引发 ITP 的前 20 种药品，其中抗肿瘤药物 3 种，抗感染药物 3 种，抗寄生虫药与杀虫药和驱虫药 3 种，呼吸系统用药 3 种，血液与造血器官药物 2 种，心血管系统用药 2 种，神经系统药物 1 种，肌肉骨骼系统药物 1 种，泌尿生殖系统用药和激素制剂 1 种，皮肤病用药 1 种。按照 ATC 分类结果，引发 ITP 前 5 位的药物分别为抗肿瘤药物和免疫机能调节药（L）、抗感染药物（J）、呼吸系统用药（R）、泌尿生殖系统用药和激素制剂（G）、血液与造血器官药物（B）。抗肿瘤药物引起的 ITP 是抗肿瘤药物常见的不良反应之一，在抗肿瘤治疗患者中的发生率高达 21.8%，其不仅会增加出血风险、延长住院时间、增加医疗费用，还会影响抗肿瘤治疗效果，甚至导致患者死亡[6]。本研究统计的抗肿瘤药物和免疫机能调节药引发 ITP 种类最多，信号强度最高。肿瘤化疗相关性血小板减少症的发病机制主要是因使用化疗药破坏骨髓微环境、抑制造

表 3　引发 ITP 信号强度排序居前 20 位的可疑药品

药品英文名称	药品中文名称	PRR(χ^2)	ROR	lower	ATC 分类	药品说明书中是否提及
alemtuzumab	阿仑珠单抗	98.631 (44 510.989)	108.743	98.807	L04A	是
cefotiam	盐酸头孢替安	76.245 (153.852)	78.572	24.896	J01D	是
doxofylline	多索茶碱*	51.517 (102.364)	52.562	16.750	R03D	否
danazol	达那唑*	42.902 (733.790)	43.620	27.693	G03X	否
eltrombopag	艾曲泊帕	42.059 (14 693.699)	45.294	40.724	B02B	是
sulfadoxine	磺胺多辛	41.893 (82.331)	42.578	13.598	P01B	是
lenograstim	来格司亭	41.583 (355.968)	42.257	22.607	L03A	是
romiplostim	罗米司亭	39.655 (11 965.780)	42.264	37.722	B02B	是
mirogabalin	苯磺酸美洛加巴林*	34.815 (67.603)	35.284	11.287	N02B	否
sulfadiazine	磺胺嘧啶	27.573 (304.037)	27.636	15.636	J01E	是
bromhexine	盐酸溴己新*	27.230 (51.829)	27.514	8.817	R05C	否
alimemazine	酒石酸阿利马嗪*	25.879 (213.102)	25.923	13.436	R06A	否
protionamide	丙硫异烟胺*	25.547 (71.366)	25.796	9.630	J04A	否
celiprolol	盐酸塞利洛尔*	24.982 (69.640)	25.220	9.416	C07A	否
pyrimethamine	乙胺嘧啶	22.462 (143.123)	22.653	11.288	P01B	是
diazoxide	二氮嗪*	21.316 (58.444)	21.488	8.028	C02D	否
flixotide	丙酸氟替卡松*	20.878 (57.108)	21.043	7.863	D07A	否
fludarabine	氟达拉滨	19.870 (2 742.562)	20.459	17.417	L01B	是
quinine	奎宁*	18.624 (496.835)	18.728	13.063	P01B	否
bucillamine	布西拉明*	18.596 (33.896)	18.726	6.012	M01C	否

注:“*”表示药品说明书中没有明确提及引起 ITP 不良事件的药品。

血功能,从而导致外周血中血小板减少[7]。值得注意的是化疗药奥沙利铂诱导的 ITP,奥沙利铂对巨核细胞的影响大于其他药物的原因机制不明,一些研究者推测,对巨核细胞祖细胞的直接毒性可能导致接受奥沙利铂化疗的人群以一种药物过敏的方式产生细胞凋亡;奥沙利铂依赖性抗体作用于糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 复合物是最常见的,也发现了奥沙利铂与其他抗血小板表面糖蛋白如 GP Ⅰa/Ⅱa 和 GP Ⅰb/Ⅸ的作用,这些抗体在奥沙利铂暴露后数小时内即可引发急性和严重的血小板下降,导致临床出血或瘀伤;奥沙利铂诱发的窦损伤为窦屏障破坏,也可能导致后续在窦周隙的胶原降解以及静脉阻塞纤维化,导致长期的血小板减少和脾肿大[8-9]。本研究结果显示,阿仑珠单抗是引发 ITP 信号最强的药物,该药是一种针对单核细胞和淋巴细胞表面 CD52 的单克隆抗体,阿仑珠单抗结合 CD52 后可启动抗体依赖细胞介导的细胞毒效应和补体依赖的细胞毒效应,导致淋巴细胞裂解,使机体很快进入严重淋巴细胞减少状态[10]。使用阿仑珠单抗治疗的复发缓解型多发性硬化患者发生 ITP 的频率[0.4 例/(100 例·年)]高于普通人群原发性 ITP。美国 FDA 中的阿仑珠单抗最新修订说明书中也提及 ADE,如中性粒细胞减少、血小板减少等[11]。免疫检查点抑制剂(ICI)诱导血小板减少的发病机制主要是由于免疫系统被异常激活后机体免疫因子数量出现异常,具体表现为 T、B 淋巴细胞的生成、编辑、诱导及清除等功能紊乱引起血小板破坏增多[12]。帕博利珠单抗引起的血小板减少症是由药物依赖性血小板反应性抗体加速血小板(罕见情况下是巨核细胞)破坏所致[13]。多数研究认为,ICI 所致 ITP 的发生率<1%,死亡率约为 0.45%。ICI 所致 ITP 一般见于用药后的 12~173 d,大多发生于治疗开始的 12 周内,中位发病时间为 41 d[14]。一项涉及 125 项临床研究和 20 128 例患者的 Meta 分析结果显示,ICI 所致 ITP 的发生率为 1.16%,其中有 82 例患者出现相关性死亡(0.45%)[15]。研究结果显示,单独使用程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂,血小板减少的发生率为 0.2%[16];当与其他化疗药或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 抑制剂联合治疗时,ICI 所致 ITP 的发生更早,血小板计数降低更加严重[17-18]。

本研究发现,作为 ITP 的治疗药物,利妥昔单抗、艾曲泊帕和罗米司亭发生 ITP 的上报例数较高,且艾曲泊帕和罗米司亭引发 ITP 的信号也较强,与文献报道类似[19]。利妥昔单抗通过 $CD20^+$ B 淋巴细胞的快速消耗和 T 细胞的调节发挥治疗作用,大剂量使用可治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等恶性肿瘤,会有血小板减少的不良反应,该药导致血小板计数降低的机制主要是通过免疫介导的过程,该药可能引导免疫系统错误地攻击含有 CD20 的血小板,导致血小板减少;此外,利妥昔单抗对骨髓有直接的细胞毒性效应,还可能直接对骨髓中的巨核细胞产生抑制作用,从而影响血小板的生成[20-21]。在用于治疗 ITP 时,小剂量使用利妥昔单抗可以杀伤体内 B 细胞,阻断 ITP 发病,从而使患者的血小板计数升高;但因 B 细胞只是 ITP 发病环节的一部分因素,因此,利妥昔单抗治疗 ITP 的有效率约为 60%[22]。罗米司亭为唯一上市的肽类受体激动剂,由 1 个 G1Fc 肽类片段和 4 个血小板生成素(TPO)受体结合域组成,可与 TOP 受体的胞外区结合,且结合位点与内源性 TPO 一致[23-24]。罗米司亭过度刺激血小板生成,可能导致血小板计数超过正常范围;患者对罗米司亭产生的免疫反应导致抗体形成,这些抗体可以与药物结合,影响药物的生物活性,甚至可能导致血小板的破坏[25-26];罗米司亭还易诱发骨髓纤维化,可能干扰骨髓中其他血细胞的生成,导致骨髓环境失衡,影响血小板的正常生成,纤维化程度与用药时间和患者年龄有关,因此建议临床对使用罗米司亭的患者 1 年或 6 个月进行 1 次骨髓活检随访[27]。艾曲泊帕为 TOP 受体激动剂,主要用于治疗 ITP、慢性丙型肝炎合并血小板减少、重型再生障碍性贫血等疾病,可刺激正常血小板的生成,从而缓解 ITP 患者的症状;可通过激动巨噬细胞的 TPO 受体,促使骨髓祖细胞的增殖及分化,提升巨核细胞水平,加速血小板生成,提升血小板水

平[28]。但使用艾曲泊帕时如果有关于血小板水平下降的情况,可能是疾病本身或者其他并发症的原因,而不是由药物引起的。值得注意的是,艾曲泊帕受食物影响较大,应空腹服用,若进餐与服药时间间隔不够,胃内残留的食物可能会与药物发生反应,影响药物的吸收与疗效[29]。在使用艾曲泊帕时,患者应遵循医师的指导,并监测任何异常反应。

综上所述,本研究从 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度的 ADE 报告中挖掘出可能导致 ITP 的药物信号,但值得注意的是 FAERS 数据库是一个全球性自发报告系统,并非所有发生的严重不良反应报告都被收集,且 ADE 报告仅关注单一药物,没有考虑药物的相互作用,而实际的报告中,药物相互作用和 ADE 的种类繁多,因此,信号挖掘结果可能会在一定程度上受到影响。本研究未能对所有 ADE 的阳性信号进行分析,仅分析了报告例数较多和信号强度较大的可疑药品,而报告例数或信号强度排序居 20 位以后的药品同样值得临床关注,医务人员应警惕这些药物引起 ITP 的可能性,并加强用药中、用药后的监测,尽早识别,及时干预,从而降低 ITP 相关的发病率和病死率。

参考文献

[1] 徐小凡, 李一鸣, 徐小虎, 等. 免疫调节机制在免疫性血小板减少症中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1332-1335, 1340.

[2] ALTHAUS K, FAUL C, BAKCHOUL T. New developments in the pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Hamostaseologie, 2021, 41(4): 275-282.

[3] LIU X G, HOU Y, HOU M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 4.

[4] 蔡乐, 汤智慧, 邱子涵, 等. 药源性血小板减少症的危险因素分析与风险预测模型的构建[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(8): 22-28.

[5] 李长龙, 舒家华, 李国兴, 等. 4 个进口 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国药房, 2022, 33(7): 873-878.

[6] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579-2590.

[7] 张璐宁, 谢长生. 恶性肿瘤免疫相关血小板减少的发生机制及中西医治疗对策[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(3): 191-196.

[8] JARDIM D L, RODRIGUES C A, NOVIS Y A S, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia[J]. Ann Oncol, 2012, 23(8): 1937-1942.

[9] MITTAL K, MCNAMARA M J, CURTIS B R, et al. Antiplatelet antibodies in oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia[J]. JRSM Open, 2014, 5(6): 2054270414531126.

[10] 王静. 阿仑单抗治疗多发性硬化的系统评价[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.

[11] 赵尹瑜, 谢昊, 曹明浩, 等. 基于 FAERS 数据库的阿仑单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1706-1710.

[12] WU D, LIU Y, PANG N N, et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and Treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(43): e17608.

[13] ARNOLD D M, NAZI I, WARKENTIN T E, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3): 137-145.

[14] MICHOT J M, LAZAROVICI J, TIEU A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage?[J]. Eur J Cancer, 2019, 122: 72-90.

[15] WANG Y C, ZHOU S H, YANG F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1008-1019.

[16] NISHIJIMA T F, SHACHAR S S, NYROP K A, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis[J]. Oncologist, 2017, 22(4): 470-479.

[17] ZHOU X X, YAO Z R, BAI H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1265-1274.

[18] 弓勋, 杨芳. 免疫检查点抑制剂血液系统不良事件[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(10): 1147-1150.

[19] 邵鑫, 蒋先虹, 尤俊, 等. 基于 FAERS 的罗米司亭和艾曲泊帕 ADE 信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2391-2395.

[20] XIAO Z R, MURAKHOVSKAYA I. Rituximab resistance in ITP and beyond[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1215216.

[21] 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.

[22] LUCCHINI E, ZAJA F, BUSSEL J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019?[J]. Haematologica, 2019, 104(6): 1124-1135.

[23] 李洋洋, 高明洁, 田飞, 等. 罗普司亭治疗再生障碍性贫血的机制与临床应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 504-508.

[24] 陈露, 陈玥晞, 张玉洁, 等. 血小板生成素受体激动剂治疗化疗相关性血小板减少症的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(10): 1912-1917.

[25] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会. 罗普司亭临床合理应用专家共识(2024 年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33(9): 519-527.

[26] SEMPLE J W, SCHIFFERLI A, COOPER N, et al. Immune thrombocytopenia: pathophysiology and impacts of romiplostim treatment[J]. Blood Rev, 2024, 67: 101222.

[27] GHANIMA W, GEYER J T, LEE C S, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up[J]. Haematologica, 2014, 99(5): 937-944.

[28] 金珍琳, 金婷, 庄强. 艾曲泊帕治疗原发免疫性血小板减少症患者的回顾性研究[J]. 中国现代医生, 2024, 62(11): 69-72.

[29] KIM T O, DESPOTOVIC J, LAMBERT M P. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2018, 2(4): 454-461.

(收稿日期:2024-10-31 修回日期:2025-01-03)