

抗菌药物致儿童血小板减少症的真实世界研究

蔡璨, 杨剑辉*, 陈瑶* [厦门大学附属妇女儿童医院(厦门市妇幼保健院), 福建 厦门 361003]

摘要: 目的 基于 10 年真实世界数据探索不同品类抗菌药物所致儿童药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DIT)的发生率及血小板计数下降特征。方法 采用回顾性队列研究方法, 选取 2013 年 1 月—2022 年 12 月厦门大学附属妇女儿童医院(厦门市妇幼保健院)使用抗菌药物的住院患儿(98 301 例次), 基于中国医院药物警戒系统(Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS)筛选其中发生 DIT 的例次。以不同抗菌药物品类为暴露分组, 比较不同分组 DIT 发生率、血小板计数开始下降时间、血小板计数下降至最低点时间以及严重程度差异。结果 所有品类抗菌药物中, DIT 发生率前 3 位为喹诺酮类(19.61%)、碳青霉烯类(16.59%)及糖肽类(14.34%)。碳青霉烯类引起血小板计数开始下降的时间最短[0.59(0.18, 1.27) d], 而硝基咪唑类时间最长[2.71(0.80, 4.06) d]。血小板计数下降至最低点不同分组时间类似, 但糖肽类和硝基咪唑类严重不良反应占比较高(>28%)。结论 儿童 DIT 为喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类抗菌药物的常见不良反应。不同品类抗菌药物血小板计数下降时间特征不同, 将其转化为 CHPS 触发规则嵌入日常诊疗, 对 DIT 的预防具有重要意义。

关键词: 抗菌药物; 儿童; 药源性血小板减少症; 中国医院药物警戒系统; 真实世界研究

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)22-3185-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232516

引用本文: 蔡璨, 杨剑辉, 陈瑶. 抗菌药物致儿童血小板减少症的真实世界研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3185-3191.

Antimicrobial-induced Thrombocytopenia in Children: A Real-world Study

CAI Can, YANG Jianhui*, CHEN Yao* (Women's and Children's Hospital, Affiliated to Xiamen University, Xiamen Maternal and Child Health Hospital, Xiamen 361003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the incidence and platelet count decline characteristics of drug-induced thrombocytopenia (DIT) in children caused by different categories of antibacterial drugs based on 10 years of real-world data. **METHODS** A retrospective cohort study was used to select pediatric inpatients(98 301 samples) who used antibiotics at Women's and Children's Hospital, Affiliated to Xiamen University, Xiamen Maternal and Child Health Hospital from January 2013 to December 2022. The DIT samples were screened by the Chinese Hospital Pharmacovigilance System(CHPS). The incidence of DIT, the onset time of platelet count decline, the time when platelet count drops to the bottom, and differences in the severity were compared among groups of different types of antibacterial drugs. **RESULTS** Among all categories of antibacterial drugs, the top three incidence rates of DIT were quinolones(19.61%), carbapenems(16.59%) and glycopeptides(14.34%). The shortest time for the onset of platelet count decrease caused by carbapenems[0.59(0.18, 1.27) d], while the longest time for nitroimidazoles[2.71(0.80, 4.06) d]. The time of decrease in platelet count to the bottom was similar among different groups, but the proportion of severe adverse reactions was higher in glycopeptides and nitroimidazoles(>28%). **CONCLUSION** DIT is a common adverse reaction of quinolones, carbapenems, and glycopeptide antibiotics in children. The time characteristics of platelet count decrease vary among different antibacterial drugs converting this information into CHPS triggering rules and embedding that in daily clinical practice may be of great significance for the prevention of DIT.

KEYWORDS: antimicrobial; children; drug-induced thrombocytopenia; Chinese Hospital Pharmacovigilance System; real-world study

药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DIT)是由某些药物引起的周围血液中血小板计数减少而导致的出血性疾病, 可能导致危及生命的出血、瘀斑、紫癜或黏膜出血,

其中大出血和致命出血的发生率分别为 9.0%和 0.8%^[1-2]。据统计, DIT 发病率可达每年每百万人中 10 例, 住院患者中其发病率达 5%, 重症患者中发病率高达 25%^[3-4]。既往研究多关注成年人特

基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199076)

作者简介: 蔡璨, 女, 博士, 助理研究员 E-mail: ccfdz1023@163.com
陈瑶, 女, 主任药师 E-mail: chenyaom@126.com

*通信作者: 杨剑辉, 男, 硕士, 主管药师 E-mail:

814328154@qq.com

别是老年人,所报告的 DIT 病例数是儿童的 10 倍,但这并不表示 DIT 在儿童中不常见^[5],儿童 DIT 的流行病学特征亟待研究。

已知>300 种药物会引起 DIT,其中大部分为抗菌药物,既往基于电子病历的儿童 DIT 信号研究中,确定的 18 个与 DIT 存在关联的药品中有 15 个属抗菌药物^[6]。根据《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》,成人 DIT 发生率>0.1%的抗菌药物包括利奈唑胺、头孢曲松、头孢他啶、头孢唑肟、头孢吡肟、万古霉素、替考拉宁、达托霉素、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星、磺胺异噁唑、氨曲南和氯霉素^[7]。DIT 的特征为在接触药物后约 5~10 d 发生,停止使用药物后,血小板计数通常在药物或药物代谢物的 4 个或 5 个半衰期后开始恢复^[2]。但这些研究主要基于成人个案报告研究,儿童人群中 DIT 的特征数据较为缺乏。鉴于在儿童群体开展大规模确证性临床试验的现状,真实世界研究能为药物警戒及上市后药物安全性评价提供重要证据支持^[8]。

中国医院药物警戒系统(Chinese hospital pharmacovigilance system, CHPS)由国家药品不良反应监测中心于 2016 年开始建立,便于实施主动监测,可弥补被动监测系统的局限性。厦门大学附属妇女儿童医院(厦门市妇幼保健院)于 2018 年 8 月成为全省首批国家药品不良反应监测哨点医院,同时作为全省唯一一家哨点妇儿医院,多年来保持高水准的药品不良反应/事件上报数量质量,为本研究开展提供有力支撑。

本研究基于 CHPS 对抗菌药物所致儿童药源性 DIT 的发生率、血小板计数下降特征及严重程度进行探索,以期为 CHPS 用于临床抗菌药物不良反应预警奠定理论基础,为儿童抗菌药物的安全使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2022 年 12 月厦门市妇幼保健院使用抗菌药物的住院患儿。纳入标准:①年龄<18 周岁;②住院患儿;③接受≥1 种抗菌药物治疗。排除标准:①入院时血小板计数低于正常范围下限的患儿,依据《WS/T 405-2012 血细胞分析参考区间》^[9],血小板计数 $<125.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$;②接受化疗的患儿。本研究经笔者所在医院医学伦理委员会审核批准(批件号:KY-2023-052-K01)。

1.2 研究方法

本研究为回顾性队列研究,依据使用抗菌药物种类分组,包括喹诺酮类、碳青霉烯类、糖肽类、青霉素类、头孢类、大环内酯类、硝基咪唑类、林可霉素类、唑烷酮类以及四环素类,比较不同品类抗菌药物 DIT 的发生情况、血小板计数下降时间特征及严重程度等。

1.3 数据提取

使用 CHPS 2.0 版,按照“1.1”项下纳入和排除标准编辑检索条件,获得住院患儿每种抗菌药物总使用例次,并收集每个使用例次的人口学与基线资料,包括性别、年龄。年龄分组依据人用药品技术要求国际协调理事会(International Council for Harmonization, ICH)指导原则^[10],分为足月新生儿(0~27 d),婴幼儿(28 d~23 个月),儿童(2~11 岁)和青少年(12~17 岁)。此外,本研究进一步利用 CHPS 构建阳性例次的主动监测方案,初步筛选出用药前最近一次血小板计数检测结果落在正常范围内($125.0\times 10^9\sim 350.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$)^[9]且用药后低于正常值下限($<125.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$)的系统报警例次。由药师和药品不良反应监测员对这些报警例次进行审查,判断其与抗菌药物使用的关联性,关联性评价依据国家药品不良反应监测中心出版的《药品不良反应术语使用指南》^[11]中的 5 条标准,若评价意见不一致,则由第 3 位药师来定夺。关联性评价结果为“肯定”“很可能”以及“可能”的例次定义为阳性例次,收集其对应用药及血小板计数情况,包括抗菌药物的类别和名称、用药时间、血小板计数开始下降的血小板计数及时间、血小板计数下降至最低点的血小板计数及时间等。

1.4 结局指标

主要结局指标为①不同品类抗菌药物致 DIT 的发生情况(发生率=某品类抗菌药物关联评价阳性例次/该品类抗菌药物用药总例次 $\times 100\%$);②不同品类抗菌药物致血小板计数开始下降时间[开始服用抗菌药物和首次出现血小板计数 $<125.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 之间的时间间隔(d)];③不同品类抗菌药物血小板计数下降至最低点时间:开始服用抗菌药物和血小板计数达到最低值之间的时间间隔(d);④不同品类抗菌药物血小板计数下降至最低点严重程度:依据《不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版》^[12],将严重程度根据血小板计数

范围分为 4 个级别(1 级:轻度,无症状或轻微,仅为临床或诊断所见,无需治疗,<正常值下限~ $75.0\times 10^9\cdot L^{-1}$; 2 级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗,与年龄相当的工具性日常生活活动受限,< $50.0\times 10^9\sim 75.0\times 10^9\cdot L^{-1}$; 3 级:严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或者延长住院时间,致残,自理性日常生活活动受限,< $25.0\times 10^9\sim 50.0\times 10^9\cdot L^{-1}$; 4 级:危及生命,需要紧急治疗,< $25.0\times 10^9\cdot L^{-1}$)。

次要结局指标为①儿科人群常用抗菌药物致 DIT 的发生情况;②不同儿科人群常用抗菌药物致血小板计数开始下降时间;③不同儿科人群常用抗菌药物血小板计数下降至最低点时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 版本 25 统计软件进行数据分析,采用 GraphPad Prism 版本 9.3.1 绘图,计数资料采用例次(百/千分比)表示,组间发生率比较采用 χ^2 检验,组间不良反应分级分布比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计量资料采用中位数(M)(P25, P75)表示,组间差异采用 Kruskal-Wallis 检验;多重比较采用 Bonferroni 法,检验水准 $\alpha'=0.05/m$, m 表示比较次数。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学与基线特征

本研究纳入抗菌药物使用例次合计 98 301 例次,其中男性 61 318 例次(62.38%),女性 36 983 例次(37.62%)。纳入足月新生儿、婴幼儿、儿童、青少年分别 40 300 例次(41.00%), 33 803 例次(34.39%), 23 393 例次(23.80%)和 805 例次(0.82%)。不同类别抗菌药物性别及年龄分布见表 1。

2.2 不同品类抗菌药物血小板减少发生情况

2.2.1 发生率 经 CHPS 主动监测及关联性评价,

合计发现阳性例次 416 例次,不同品类抗菌药物致 DIT 的发生率存在显著性差异($P<0.001$),见表 2。其中,发生率排名前 3 位的抗菌药物为喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类,他们致 DIT 的发生率依次为 19.61%, 16.59%及 14.34%。林可霉素类、唑烷酮类以及四环素类抗菌药物的使用例次中未发现阳性例次。

2.2.2 血小板计数下降时间 在阳性 416 例次中,本研究从血小板计数开始下降时间及下降至最低点时间的角度,进一步探索抗菌药物所致 DIT 的特征。结果发现,不同品类抗菌药物引起血小板计数开始下降的时间存在显著性差异($P=0.001$),见图 1。其中,碳青霉烯类抗菌药物引起血小板计数下降的时间最短,仅需<1 d[M(P25, P75):0.59(0.18, 1.27)d]时间,青霉素类以及头孢类抗菌药物引起血小板计数下降大约需要 1 d,大环内酯类则需要 2 d。硝基咪唑类抗菌药物引起血小板计数下降的时间最长,为 2~3 d,其对应时间 M(P25, P75)为 2.71(0.80, 4.06)d。在多重比较中,大环内酯类与碳青霉烯类之间;大环内酯类与青霉素类之间的差异达到 Bonferroni 法校正后的统计学显著性($P<0.003$)。

此外,不同品类抗菌药物引起血小板计数下降至最低点的时间差异未达到统计学显著性($P=0.517$),见图 2。数值上,糖肽类抗菌药物所需时间最长,需要>5 d 时间,硝基咪唑类所需时间最短,需接近 3 d 时间,其他品类抗菌药物均需 3~4 d 时间使血小板计数下降至最低点。

2.2.3 血小板减少的严重程度 虽然不同品类抗菌药物引起血小板计数降至最低点的时间相似,但该时间点不良反应分级的分布不完全相同($P=0.015$),见图 3。结果发现,糖肽类和硝基咪唑类

表 1 人口学与基线特征

Tab. 1 Demography and baseline characteristics

例次(%)

特征	总体 (n=98 301)	喹诺酮类 (n=102)	碳青霉烯类 (n=2 652)	糖肽类 (n=976)	青霉素类 (n=50 560)	头孢类 (n=34 445)	大环内酯类 (n=5 986)	硝基咪唑类 (n=3 464)	林可霉素 类(n=108)	唑烷酮类 (n=5)	四环素类 (n=3)
性别											
男	61 318(62.38)	70(68.63)	1 672(63.05)	609(62.40)	30 587(60.5)	22 756(66.06)	3 457(57.75)	2 093(60.42)	68(62.96)	5(100.00)	1(33.33)
女	36 983(37.62)	32(31.37)	980(36.95)	367(37.60)	19 973(39.5)	11 689(33.94)	2 529(42.25)	1 371(39.58)	40(37.04)	0(0.00)	2(66.67)
年龄											
足月新生儿	40 300(41.00)	76(74.51)	2 045(77.11)	658(67.42)	29 001(57.36)	6 653(19.31)	315(5.26)	1 542(44.52)	8(7.41)	2(40.00)	0(0.00)
婴幼儿	33 803(34.39)	18(17.65)	427(16.10)	257(26.33)	13 994(27.68)	15 701(45.58)	2 820(47.11)	543(15.68)	40(37.04)	3(60.00)	0(0.00)
儿童	23 393(23.80)	7(6.86)	172(6.49)	60(6.15)	7 472(14.78)	11 553(33.54)	2 817(47.06)	1 260(36.37)	51(47.22)	0(0.00)	1(33.33)
青少年	805(0.82)	1(0.98)	8(0.30)	1(0.10)	93(0.18)	538(1.56)	34(0.57)	119(3.44)	9(8.33)	0(0.00)	2(66.67)

注:年龄分组依据人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)指导原则,足月新生儿定义为 0~27 d,婴幼儿定义为 28 d~23 个月,儿童定义为 2~11 岁,青少年定义为 12~17 岁。

Notes: According to guideline of International Council for Harmonization(ICH), term newborn infants were defined as 0 to 27 d; infants and toddlers were defined as 28 d to 23 month old, children were defined as 2 to 11 years old and adolescents were defined as 12 to 17 years old.

表 2 不同品类抗菌药物所致血小板减少症发生情况
Tab. 2 Incidence of drug-induced thrombocytopenia caused by different types of antibacterial drugs

分组	总例次	阳性例次	发生率/%
喹诺酮类	102	2	19.61
碳青霉烯类			
美罗培南	2 652	44	16.59
糖肽类			
万古霉素	976	14	14.34
青霉素类	50 560	256	5.06
头孢类	34 445	99	2.87
大环内酯类	5 986	14	2.34
硝基咪唑类			
甲硝唑	3 464	7	2.02
林可霉素类			
克林霉素	108	0	0.00
唑烷酮类			
利奈唑胺	5	0	0.00
四环素类			
多西环素	3	0	0.00

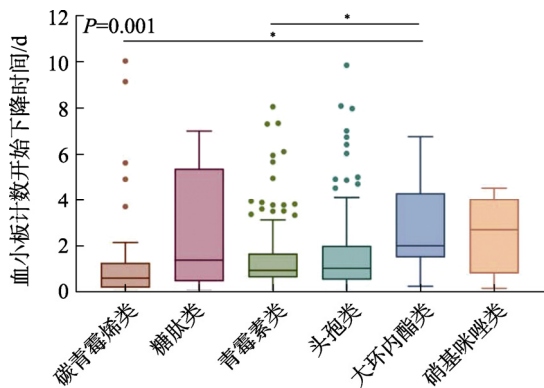


图 1 不同品类抗菌药物血小板计数开始下降时间比较

*-Bonferroni 法校正后组间差异有统计学意义($\alpha=0.003$)。

Fig. 1 Comparison of the onset time of platelet count decline among different categories of antibacterial drugs

*-Difference between groups achieve statistical significance after multiple comparisons by the Bonferroni method($\alpha=0.003$).

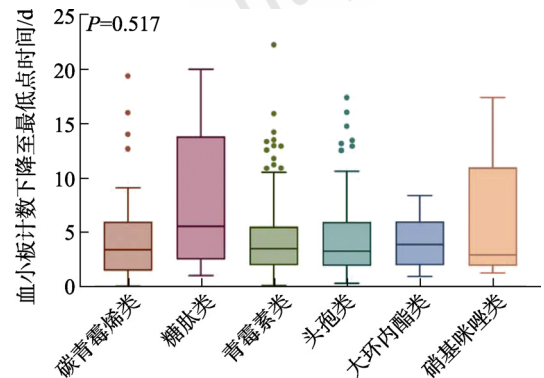


图 2 不同品类抗菌药物血小板计数降至最低点时间比较

Fig. 2 Comparison of the time when platelet count drops to the bottom among different categories of antibacterial drugs

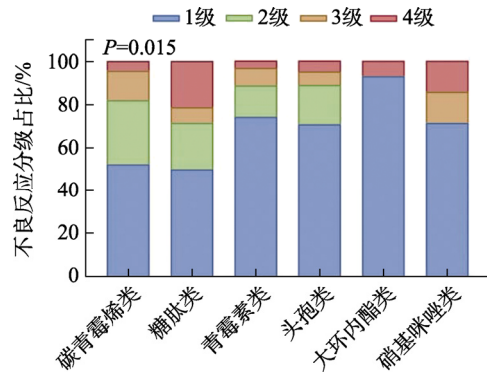


图 3 不同品类抗菌药物血小板计数降至最低点严重程度比较

血小板减少症分级依据《不良事件通用术语标准 5.0 版》。1 级-轻度, $< \text{正常值下限} - 75.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 2 级-中度, $< 50.0 \times 10^9 \sim 75.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 3 级-严重, $< 25.0 \times 10^9 \sim 50.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 4 级-危及生命, $< 25.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Fig. 3 Comparison of the severity of drug-induced thrombocytopenia when platelet count drops to the bottom among different categories of antibacterial drugs

Drug-induced thrombocytopenia was ranked according to *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*. Grade 1-mild, $< \text{lower limits of normal} - 75.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; Grade 2-moderate, $< 50.0 \times 10^9 \sim 75.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; Grade 3-severe, $< 25.0 \times 10^9 \sim 50.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; Grade 4: life-threatening consequences, $< 25.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$.

抗菌药物引起的 DIT, 其血小板计数最低点 3~4 级不良反应占比较高, 均 $>28\%$ 。

2.3 儿科人群常用抗菌药物品种血小板减少发生情况

2.3.1 发生率 β 内酰胺类抗菌药物为儿科人群常用抗菌药物, 本研究中碳青霉烯类、青霉素类以及头孢类抗菌药物的使用合计 87 657 例次, 占总用药例次的 89.17%, 其中阳性例次合计 379 例次。按类别分析发现, 3 种抗菌药物致血小板减少症的发生率由高到低分别为碳青霉烯类、青霉素类及头孢类, 其发生率分别为 16.59%, 5.06%和 2.87%($P<0.001$), 结果见表 2~3。多重比较结果显示, 三者发生率两两比较时均达 Bonferroni 法校正后的统计学显著性($P<0.001$)。按品种分析发现, 在本研究涉及的 β 内酰胺类抗菌药物中, 血小板减少症发生率前 5 位分别为头孢他啶、美罗培南、哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠和氨苄西林。此外, 苄星青霉素、头孢泊肟、头孢地尼、头孢唑林、头孢克洛、头孢拉定和头孢美唑使用例次中未发现阳性例次。

2.3.2 血小板计数下降时间 针对儿科人群常用抗菌药物品种中阳性例次 >3 例次者, 进一步分析其致 DIT 的特征。一方面, 不同品种抗菌药物引起血小板计数开始下降的时间存在显著性差异($P<0.001$), 见图 4。其中, 美罗培南、头孢替安、

表 3 儿科人群常用抗菌药物品种所致血小板减少症发生情况

Tab. 3 Incidence of drug-induced thrombocytopenia caused by common used pediatric antibacterial drugs

分组	总例次	阳性例次	发生率/%
碳青霉烯类			
美罗培南	2 652	44	16.59
青霉素类			
哌拉西林钠他唑巴坦钠	3 988	62	15.55
氨苄西林	4 733	38	8.03
哌拉西林钠舒巴坦钠	18 057	115	6.37
阿莫西林舒巴坦	4 227	5	1.18
阿莫西林克拉维酸钾	12 147	14	1.15
青霉素	7 345	2	0.27
苄星青霉素	63	0	0.00
头孢类			
头孢他啶	96	2	20.83
头孢唑肟	256	1	3.91
头孢哌酮舒巴坦钠	1 668	14	8.39
头孢替安	2 655	15	5.65
头孢噻肟	11 659	51	4.37
头孢曲松	3 782	9	2.38
头孢西丁	1 745	2	1.15
头孢呋辛	3 567	2	0.56
头孢克肟	5 899	3	0.51
头孢泊肟	1 639	0	0.00
头孢地尼	682	0	0.00
头孢唑林	664	0	0.00
头孢克洛	124	0	0.00
头孢拉定	8	0	0.00
头孢美唑	1	0	0.00
χ^2 值		110.91	
P 值		<0.001	

注: χ^2 值和 P 值为碳青霉烯类、青霉素类及头孢类类别间发生率比较结果。

Notes: χ^2 value and P value meant comparison of incidence rates among carbapenems, penicillins, and cephalosporins.

哌拉西林钠他唑巴坦钠、哌拉西林钠舒巴坦钠引起血小板计数下降的时间 <1 d; 氨苄西林和头孢噻肟需要 1 d 左右; 头孢曲松、阿莫西林克拉维酸钾及阿莫西林舒巴坦则需要 2 d 左右血小板计数才开始下降。在多重比较中, 阿莫西林克拉维酸钾分别与美罗培南、哌拉西林钠他唑巴坦钠、氨苄西林、头孢替安之间, 血小板计数开始下降时间的差异达 Bonferroni 法校正后的统计学显著性($P<0.001$)。

另一方面, 不同儿科人群常用抗菌药物品种引起血小板计数下降至最低点的时间差异未达到统计学显著性($P=0.863$), 见图 5。数值上, 头孢曲松所需时间最长, 需要接近 6 d; 阿莫西林舒巴坦所需时间最短, 仅需 <3 d; 其他抗菌药物品种均需 3~4 d 使血小板计数下降至最低点。

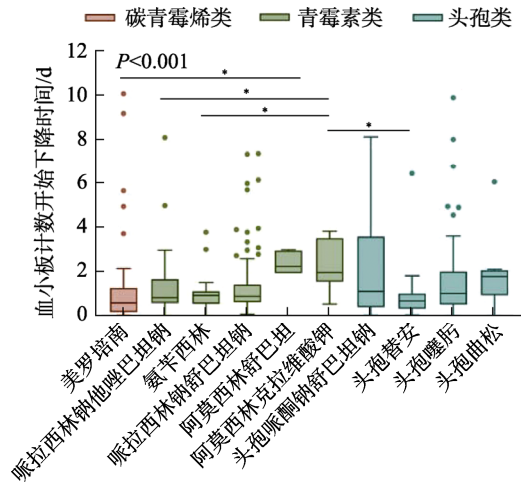


图 4 儿科人群常用抗菌药物品种血小板计数开始下降时间比较

*-Bonferroni 法校正后组间差异有统计学意义($\alpha'=0.001$)。

Fig. 4 Comparison of the onset time of platelet count decline among different categories of common used pediatric antibacterial drugs

*-Difference between groups achieve statistical significance after multiple comparisons by the Bonferroni method($\alpha'=0.001$).

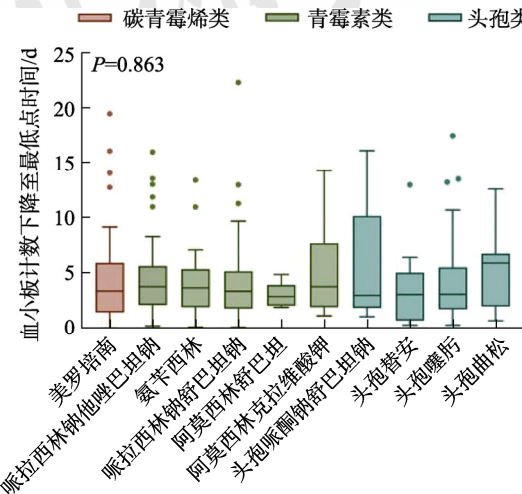


图 5 儿科人群常用抗菌药物品种血小板计数降至最低点时间比较

Fig. 5 Comparison of the time when platelet count drops to the bottom among different categories of common used pediatric antibacterial drugs

3 讨论

本研究是一项基于 CHPS 系统数据开展的不同品类抗菌药物所致儿童 DIT 的真实世界研究。研究采用回顾性队列设计, 分析了过去 10 年间在住院患儿(合计 98 301 用药例次)中不同品类抗菌药物引起 DIT 的发生情况, 血小板计数减少时间特征以及严重程度差异, 结果发现喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类引起儿童 DIT 的发生率较高; 碳青霉烯类(美罗培南)抗菌药物引起血小板计数

下降的时间最短;硝基咪唑类(甲硝唑)抗菌药物所需时间最长;不同品类抗菌药物引起血小板计数下降至最低点的时间接近。

本研究发现喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类抗菌药物致儿童 DIT 的发生率较其他品类抗菌药物更高,见表 2,三者不良反应发生频率均达到常见($\geq 1\%$ 至 $<10\%$)^[13]。其中,喹诺酮类抗菌药物致 DIT 的发生频率(19.61%)略高于说明书(0.1%~1%)。由于幼年动物试验发现喹诺酮类药物可引起软骨和关节损害^[14],多数该类药品说明书中均标注 <18 岁患儿禁用,但临床在耐药以及威胁生命等特殊情况下会超说明书使用该类药物^[15]。一方面,使用该类药物患儿可能疾病较严重,本身发生 DIT 的风险可能较高;另一方面,喹诺酮类抗菌药物在儿童人群中具有较好的药动学特征,但儿童人群与成年人对该品类药物的反应不同^[16],安全性数据的监测人群为成年人。本研究结果提示,儿童用该类药物时相比成年人可能更应警惕 DIT 的发生。说明书中,碳青霉烯类抗菌药物(美罗培南)及糖肽类抗菌药物(万古霉素)致 DIT 的发生频率分别为 0.1%~5%和 0.1%~2%,本研究结果与其相符。提示此二类药物儿童和成年人发生 DIT 的风险可能接近。

关于不同品类抗菌药物引起 DIT 的时间特征,本研究发现碳青霉烯类抗菌药物(美罗培南)引起血小板计数下降仅需要 <1 d 的时间。对既往个案报告进行文献分析发现,在美罗培南用药期间,平均用药 3 d 后血小板计数开始下降,并于 4.77 d 时达最低点^[17],均超过本研究的结果。可能由于文献分析中纳入的多为成年人,平均年龄接近 60 岁,与本研究人群不同。目前尚缺乏大样本研究探索美罗培南致儿童 DIT 特征的研究,临床医师对此认识可能尚不全面,个案报告中多未在用药当天监测血小板计数,发现 DIT 的时候已经达 4 级不良反应标准^[18-19]。有理由推测,在报告的时间节点之前,血小板计数已经开始下降。本研究美罗培南的合计用药例次为 2 652 例次,为美罗培南致儿童 DIT 特征提供真实世界的证据,提示在用药当天监测血小板计数,避免后续严重不良反应的出现。本研究还发现硝基咪唑类抗菌药物(甲硝唑)虽然需较长时间使血小板计数开始下降,但进展较快,从出现血小板计数降低到最低点时间间隔很短,且较易出现 3~4 级不良反应。虽然既

往报道成年人中血小板开始下降的时间较本研究长,但与本研究类似,仅用了 2 d 血小板计数从正常降至 $17.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (4 级不良反应)^[20]。本研究提示儿童人群使用甲硝唑后可能在更短的时间内发生 DIT,且和成人一样进展较快,更为凶险,临床用药时一旦发现应及时干预避免短期内进一步恶化。其他品类抗菌药物用药 1~2 d 后血小板计数开始下降,3~4 d 后降至最低,可在合适的时间监测血小板计数,防止 DIT 发生。

临床实践中, β 内酰胺类为儿科人群常用抗菌药物。本研究评价了包括碳青霉烯类、青霉素类和头孢类抗菌药物的所有使用品种,这些品种抗菌药物致 DIT 风险达常见不良反应标准的为头孢他啶、美罗培南和哌拉西林钠他唑巴坦钠,说明书中头孢他啶致 DIT 的发生频率为 0.1%~1%,本研究结果为其 2 倍。既往关于儿童人群中头孢他啶致儿童 DIT 的证据较为缺乏,本研究头孢他啶的使用例次较为有限,不排除存在一定的偶然性,将来可联合多中心不良反应监测数据,从而扩大样本量得到更为稳健的结论。后两者说明书中所述发生频率分别为 0.1%~5%和 1%~10%,本研究结果与其相符。对于有 DIT 风险或用药后已经出现 DIT 的患儿,可考虑将上述药品替换为同类型其他药品,以减少血小板计数进一步下降的风险。此外,本研究还探索了不同品种抗菌药物致 DIT 的时间特征,其中美罗培南、头孢替安、哌拉西林钠他唑巴坦钠、哌拉西林钠舒巴坦钠引起血小板计数下降的时间较短,用药当天即可发生,而头孢曲松用药后血小板计数开始下降以及下降至最低点的时间均较长,为 2~6 d。既往成年人个案报告中美罗培南致 DIT 的时间高于本研究^[17];头孢替安既往相关证据较为缺乏;哌拉西林钠他唑巴坦钠致 DIT 的时间从用药 0~13 d 均有报道^[21-22];哌拉西林钠舒巴坦钠相关 DIT 的主动监测研究发现,用药后 2 d 内发生 DIT 的人群占比 $>1/3$ ^[23];头孢曲松用药 3~12 d 血小板计数开始下降的情况均有报道^[24-25]。上述证据多数来源于个案报告,使用同种药品的不同案例个体差异较大,其 DIT 的特征差异巨大,且多为成人病例,目前儿童人群的汇总数据尚缺乏,本研究基于 10 年儿童人群真实世界用药数据为此提供证据补充。

笔者所在团队计划将这些证据转化为 CHPS 触发规则,嵌入日常诊疗,医师处方进行预警、

提示和限制,有助于临床实践中预防 DIT 的出现,为儿童抗菌药物的安全使用提供依据。但本研究也具有一定的局限,如因诊疗实际所限,门诊患者及用药前后未检测血小板计数者因无法判断结局情况无法纳入分析;本研究的单中心研究,外推可能受限,有必要进一步联合多中心进行大规模队列研究,进一步探讨不同品类抗菌药物致 DIT 的高危因素和高危人群,为细化 CHPS 触发规则、指导临床用药以及 DIT 精准预防提供更充分的证据。

综上所述,儿童 DIT 为喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类抗菌药物的常见不良反应,儿童用该类药物时相比成年人可能更应警惕 DIT 的发生。不同品类抗菌药物血小板计数下降时间特征不同,未来将这些证据转化为 CHPS 触发规则,嵌入日常诊疗,对 DIT 的预防具有重要意义。

REFERENCES

- [1] AL-HARBI D, ALTURAIKI A, ALSHNGEETEE A, et al. Linezolid vs vancomycin in induced thrombocytopenia[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(4): 1649-1660.
- [2] BAKCHOUL T, MARINI I. Drug-associated thrombocytopenia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 576-583.
- [3] DANESI E, MONTAGNANA M, FAVALORO E J, et al. Drug-induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 264-274.
- [4] TEN BERG M J, VAN SOLINGE W W, VAN DEN BEMT P M, et al. Platelet measurements versus discharge diagnoses for identification of patients with potential drug-induced thrombocytopenia: A cross-sectional study in the Netherlands[J]. Drug Saf, 2009, 32(1): 69-76.
- [5] REESE J A, NGUYEN L P, BUCHANAN G R, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(12): 1975-1981.
- [6] NIE X L, JIA L L, PENG X X, et al. Detection of drug-induced thrombocytopenia signals in children using routine electronic medical records[J]. Front Pharmacol, 2021(12): 756207.
- [7] WANG J X, ZHANG F C, LIU X Q, et al. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in China[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2020, 59(7): 498-510.
- [8] WANG G P. Research on knowledge system of pharmacovigilance system[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(13): 1755-1761.
- [9] WS/T 405-2012, 血细胞分析参考区间[S]. 2012: 1-7.
- [10] International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline-Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11(R1) [EB/OL]. (2017-08-18) [2023-08-30]. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/E11_R1_Addendum.pdf.
- [11] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[M]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2016.
- [12] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2023-08-30]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [13] 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2005.
- [14] MACHIDA M, KUSAJIMA H, AIJIMA H, et al. Toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1990, 105(3): 403-412.
- [15] JACKSON M A, SCHUTZE G E, DISEASES C O I. The use of systemic and topical fluoroquinolones[J]. Pediatrics, 2016, 138(5): e20162706.
- [16] WIRTH S, EMIL S G S, ENGELIS A, et al. Moxifloxacin in pediatric patients with complicated intra-abdominal infections: Results of the MOXIPEDIA randomized controlled study[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(8): e207-e213.
- [17] PAN J, LI Z Y, ZHOU L Z, et al. Literature analysis of platelet count abnormality induced by meropenem[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2022, 37(9): 2128-2134.
- [18] CACHIA J, TORPIANO P, PACE D. Meropenem-induced thrombocytopenia: A paediatric case[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(9): e243443.
- [19] HUSSAIN K, SALAT M S, MOHAMMAD N, et al. Meropenem-induced pancytopenia in a preterm neonate: A case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 25.
- [20] LEW J, BERENBERG J. Metronidazole caused profound drug-induced immune thrombocytopenia[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(1): 206-208.
- [21] CHEN H, FAN Z, GUO F, et al. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: A case report[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1223-1226.
- [22] QAYUM I, NAEEM A, KHAN U I, et al. Tazobactam-piperacillin associated transient neutropenia and thrombocytopenia[J]. Am J Ther, 2022, 29(6): e712-e714.
- [23] LI X Y, GUO D H, LIU S Y, et al. Automatic surveillance of cases of cefoperazone sodium and sulbactam sodium-related thrombocytopenia[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2020, 17(12): 890-893, 903.
- [24] SHARMA A, MANNURU D, MATT A, et al. Rare complication of ceftriaxone therapy: Drug-induced thrombocytopenia(DITP)[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(9): e245228.
- [25] 喻红英, 刘伟斯, 郑锦坤. 注射用头孢曲松钠致血小板减少 1 例[J]. 医药导报, 2022, 41(7): 1057-1058.

收稿日期: 2023-08-30
(本文责编: 陈怡心)