

基于 FAERS 数据库的米诺环素相关色素沉着不良事件的数据挖掘研究



张维伟¹, 赵欣², 田薇³, 刘楠楠⁴

1. 北京市平谷区妇幼保健计划生育服务中心药剂科 (北京 101200)

2. 北京市平谷区妇幼保健计划生育服务中心口腔科 (北京 101200)

3. 北京市平谷区妇幼保健计划生育服务中心放射科 (北京 101200)

4. 中日友好医院药学部 (北京 100029)

【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) 数据库评估米诺环素所致色素沉着药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 的关联强度、临床特征及人口统计学特点。**方法** 通过 OpenVigil 2.1 平台检索 2004 年 1 月至 2025 年 6 月 FAERS 数据库中米诺环素相关色素沉着 ADE 报告, 采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法进行信号挖掘, 采用单因素 Logistic 回归分析色素沉着相关首选术语 (preferred terms, PT) 与年龄、性别的相关性。**结果** 共纳入米诺环素相关色素沉着 ADE 报告 500 份, 45 岁以上患者占比 61.60%, 性别分布均衡。根据系统器官分类 (system organ class, SOC), 色素沉着相关 PT 主要涉及 5 类系统, 分别为皮肤及皮下组织疾病 (58.90%)、眼器官疾病 (17.66%)、胃肠系统疾病 (11.29%)、各类肌肉骨骼及结缔组织疾病 (8.83%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (3.33%)。信号强度最强的 PT 为骨色素沉着 (ROR=24 105.559, 95%CI: 11 528.410 ~ 50 403.992)、其次为结膜色素沉着 (ROR=7 433.703, 95%CI: 3 252.440 ~ 16 990.303), 信号强度最弱的 PT 为舌变色 (ROR=9.493, 95%CI: 4.518 ~ 19.948)。骨色素沉着、牙齿变色、巩膜脱色、皮肤色素沉着、巩膜色素沉着与年龄具有相关性 ($P < 0.05$), 骨色素沉着、皮肤变色、结膜色素沉着、牙齿变色与性别具有相关性 ($P < 0.05$)。**结论** 米诺环素所致色素沉着与年龄、性别相关, 老年患者用药期间需密切监测巩膜及皮肤等部位的色素沉着风险。

【关键词】 米诺环素; 药品不良事件; 色素沉着; FAERS 数据库; 数据挖掘; 报告比值比法

【中图分类号】 R 978.1

【文献标识码】 A

Data mining on the minocycline-related pigmentation adverse events based on the FAERS database

ZHANG Weiwei¹, ZHAO Xin², TIAN Wei³, LIU Nannan⁴

1. Department of Pharmacy, Beijing Pinggu Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101200, China

2. Department of Stomatology, Beijing Pinggu Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101200, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202511031

基金项目: 中日友好医院 IIT 研究项目 (2024-ZF-5)

通信作者: 刘楠楠, Email: lnn_mail@126.com

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

3. Department of Radiology, Beijing Pinggu Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101200, China

4. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: LIU Nannan, Email: lnn_mail@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the association strength, clinical characteristics and demographic features of adverse drug events (ADE) of minocycline-induced pigmentation based on the Adverse Event Reporting System database of the US Food and Drug Administration (FAERS). **Methods** Reports of minocycline-related pigmentation ADEs in the FAERS database from January 2004 to June 2025 were retrieved via the OpenVigil 2.1 platform. Signal mining was conducted using the reporting odds ratio (ROR) method, and univariate Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between pigmentation-related preferred terms (PT) with age and gender. **Results** A total of 500 reports of minocycline-related pigmentation ADEs were included. The proportion of patients over 45 years old was 61.60%, and the gender distribution was balanced. According to the system organ class (SOC), the pigmentation-related PT mainly involved five systems: skin and subcutaneous tissue disorders (58.90%), eye disorders (17.66%), gastrointestinal disorders (11.29%), musculoskeletal and connective tissue disorders (8.83%), and general disorders and administration site conditions (3.33%). The PT with the strongest signal intensity was bone pigmentation (ROR = 24 105.559, 95%CI: 11 528.410–50 403.992), followed by conjunctival pigmentation (ROR = 7 433.703, 95%CI: 3 252.440–16 990.303), and the PT with the weakest signal intensity was tongue discoloration (ROR = 9.493, 95%CI: 4.518–19.948). Bone pigmentation, tooth discoloration, scleral depigmentation, skin pigmentation and scleral pigmentation were correlated with age ($P < 0.05$); bone pigmentation, skin discoloration, conjunctival pigmentation and tooth discoloration were correlated with gender ($P < 0.05$). **Conclusion** Minocycline-related pigmentation is related to age and gender. During the medication period of elderly patients, the risk of pigmentation in the sclera and skin needs to be closely monitored.

【Keywords】 Minocycline; Adverse drug event; Pigmentation; FAERS database; Data mining; Reporting odds ratio method

米诺环素是第二代四环素类抗菌药物，通过可逆性结合细菌核糖体 30S 亚基 A 位点，可抑制细菌蛋白质合成。该药抗菌谱较广，主要适用于由需氧革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及非典型病原体等敏感菌株所致的呼吸系统、泌尿系统及皮肤软组织等感染^[1]。米诺环素所致色素沉着的不利反应发生率为 3%~50%，可累及神经系统、胃肠道、肌肉骨骼系统、呼吸系统、皮肤及泌尿生殖系统等多个系统，引发相应区域的灰蓝色色素沉着，多数皮肤色素沉着可在停药后数月至数年内缓慢消退^[2-3]。我国《寻常痤疮基层诊疗指南》^[4]关于四环素类药品的不良反应中，明确表示该类药品可导致色素沉着。但国内关于米诺环素导致各器官色素沉着的相关研究较少，且多为个案报道，样本量小，缺乏全身多器官、大样本的临床特征及风险因素研究。美国食品药品监督

管理局不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库是美国针对上市药品及生物制品药物不良事件的自发性报告系统，报告主体涵盖医师、药师、医疗机构人员及患者等，因其样本量大、覆盖人群广，可弥补单中心研究局限性，已被广泛应用于药物不良反应相关真实世界研究^[5-6]。本研究基于 FAERS 数据库对米诺环素所致全身各器官色素沉着的不利反应进行信号挖掘，分析米诺环素所致色素沉着的临床特征及风险因素，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于 FAERS 数据库，提取该数据库 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度米诺环素

相关色素沉着的报告数据。采用德国基尔大学开发并验证的药物警戒工具 OpenVigil 2.1 进行数据提取、清理、挖掘及分析。该工具已被多项研究采纳，其数据提取的标准化程度已获验证^[7-9]。检索词设定为米诺环素通用名“minocycline”，并将其作为首要怀疑药物进行数据清洗。所得药品不良事件（adverse drug event, ADE）报告的相关名称均依据《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）28.0 版的首选术语（preferred terms, PT）进行编码，同时进行系统器官分类（system organ class, SOC）、排序及汉化处理。目标 ADE 为所有与“色素沉着”“变色”“色素异常”相关的 PT，其对应 MedDRA 术语为“discolouration”“pigmentation”。通过上述标准筛选数据后，将 Case ID 重复及与色素沉着无关的报告予以剔除，最终获得排除干扰因素的 ADE 报告，提取 ADE 报告中患者基本信息和用药等相关数据。

1.2 信号挖掘与分析方法

采用报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法进行信号挖掘。该方法隶属于比例失衡法（表 1）范畴，已被广泛应用于药物警戒信号检测领域。阳性信号判定标准为 ROR 法中 ADE 相关报告数 ≥ 3 例，且 ROR 的 95% 置信区间（confidence interval, CI）下限 > 1。ROR 法计算公式如下：

$$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{(ad)}{(bc)}$$
$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$
$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$$

当 a ≥ 3 且 95% CI 下限 > 1，则提示生成 1 个信号。采用单因素 Logistic 回归对色素沉着相关 PT 与年龄及性别的相关性进行关联性分析。统计分析采用 SPSS 31.0 软件。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1. Fourfold table of disproportionality measures

药品	色素沉着不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
米诺环素	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

2004 年 1 月至 2025 年 6 月，FAERS 数据库共收录米诺环素相关 ADE 报告 10 347 份，其中以米诺环素为首要怀疑药物的 ADE 报告 4 668 份，经过逐步筛选，最终得到目标 ADE 即米诺环素所致色素沉着相关 ADE 报告 500 份。男性与女性患者比例相当，45 岁以上人群占比 61.60%；报告主要来源于美国（64.80%）；米诺环素的适应证主要为皮肤类疾病（痤疮、酒渣鼻等），排名前 5 位的适应证占色素沉着相关 ADE 报告的 56.40%。见表 2。

表 2 米诺环素相关色素沉着药品不良事件报告
基本信息（n, %）

Table 2. Basic information on minocycline-related
pigmentation adverse drug event reports (n, %)

特征	报告数	构成比
性别		
男	228	45.60
女	229	45.80
未知	43	8.60
年龄		
< 18 岁	16	3.20
18 ~ 44 岁	96	19.20
45 ~ 64 岁	147	29.40
≥ 65 岁	161	32.20
未知	80	16.00
报告来源（前 10 位）		
美国	324	64.80
未知	47	9.40
日本	44	8.80
法国	19	3.80
英国	18	3.60
澳大利亚	10	2.00
加拿大	6	1.20
台湾	5	1.00
德国	5	1.00
韩国	5	1.00
米诺环素适应证（前 5 位）		
痤疮	124	24.80
酒渣鼻	64	12.80
感染性疾病	57	11.40
关节炎	31	6.20
类天疱疮、坏疽性脓皮病	6	1.20

2.2 信号检测结果

如表 3 所示，共检测出米诺环素所致色素沉着

相关PT 21种, PT 累计频次691次, 涉及5个系统, 分别为皮肤及皮下组织疾病 (58.90%)、眼器官疾病 (17.66%)、胃肠系统疾病 (11.29%)、各类肌肉骨骼及结缔组织疾病 (8.83%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (3.33%)。信号较强的前5位PT分别为骨色素沉着、结膜色素沉着、巩膜色素沉着、牙龈色素沉着、组织变色。

2.3 米诺环素所致色素沉着相关PT与年龄及性别的关系

如图1所示, 骨色素沉着 (OR = 0.548, 95%CI: 0.399 ~ 0.751, $P < 0.001$)、牙齿变色 (OR = 0.579, 95%CI: 0.377 ~ 0.891, $P = 0.013$)、巩膜脱色 (OR = 2.814, 95%CI: 1.569 ~ 5.048, $P < 0.001$)、皮肤色素沉着 (OR = 1.942, 95%CI: 1.497 ~ 2.521, $P < 0.001$)、巩膜色素沉着 (OR = 1.571, 95%CI: 1.042 ~ 2.368, $P = 0.031$)与年龄有关, 提示年龄越大, 发生骨色素沉着和牙齿变色的风险越低, 发生巩膜脱色、皮肤色素沉着和巩膜色素沉着的风险越高。

如图2所示, 骨色素沉着 (OR = 2.044, 95%CI: 1.161 ~ 3.599, $P = 0.013$)、皮肤变色 (OR = 1.843, 95%CI: 1.081 ~ 3.141, $P = 0.025$)、结膜色素沉着 (OR = 0.190, 95%CI: 0.540 ~ 0.666, $P = 0.009$)、牙齿变色 (OR = 0.227, 95%CI: 0.097 ~ 0.532, $P < 0.001$)与性别有关, 提示男性发生骨色素沉着和皮肤变色的风险高于女性, 发生结膜色素沉着和牙齿变色的风险则低于女性。

2.4 米诺环素所致色素沉着ADE报告中的剂量情况

明确记录药物日使用剂量的米诺环素所致色素沉着相关ADE报告共计171份, 占报告总数的34.20%。日给药剂量范围为10 ~ 400 mg。日给药剂量低于100 mg的报告共8份, 涉及PT 5种, PT 累计频次为12次; 日给药剂量为100 ~ 200 mg的报告共155份, 涉及PT 20种, PT 累计频次为231次; 日给药剂量大于200 mg的报告共8份, 涉及PT 9种, PT 累计频次为19次。

表3 信号检测结果
Table 3. Results of signal detection

系统器官分类	首选术语	报告数 (n)	ROR (95%CI)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤色素沉着	163	167.529 (142.702 ~ 197.675)
	皮肤色素障碍	132	127.065 (106.495 ~ 151.607)
	皮肤变色	74	10.030 (7.967 ~ 12.626)
	指甲变色	19	27.694 (17.612 ~ 43.549)
	甲色素沉着	11	264.342 (142.744 ~ 489.526)
	炎症后色素改变	5	63.406 (26.145 ~ 153.773)
	皮肤色素脱失	3	11.620 (3.738 ~ 36.119)
眼器官疾病	巩膜色素沉着	45	4 724.013 (2 973.362 ~ 7 505.407)
	巩膜脱色	36	333.721 (236.372 ~ 471.163)
	视网膜色素沉着	22	83.318 (54.500 ~ 127.375)
	结膜色素沉着	19	7 433.703 (3 252.440 ~ 16 990.303)
胃肠系统疾病	牙齿变色	36	74.471 (53.438 ~ 103.783)
	牙龈变色	17	189.265 (115.895 ~ 309.084)
	牙龈色素沉着	8	1 664.99 (705.540 ~ 3 929.178)
	舌变色	7	9.493 (4.518 ~ 19.948)
	口腔黏膜变色	6	56.562 (25.214 ~ 126.884)
	口腔黏膜色素沉着	4	259.909 (93.679 ~ 721.109)
各类肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨色素沉着	61	24 105.559 (11 528.410 ~ 50 403.992)
全身性疾病及给药部位各种反应	外用药物部位变色	13	20.405 (11.817 ~ 35.233)
	组织变色	6	780.095 (318.715 ~ 1 909.384)
	黏膜色素沉着	4	656.613 (223.283 ~ 1 930.915)

注: ROR, reporting odds ratio, 报告比值比; CI, confidence interval, 置信区间。

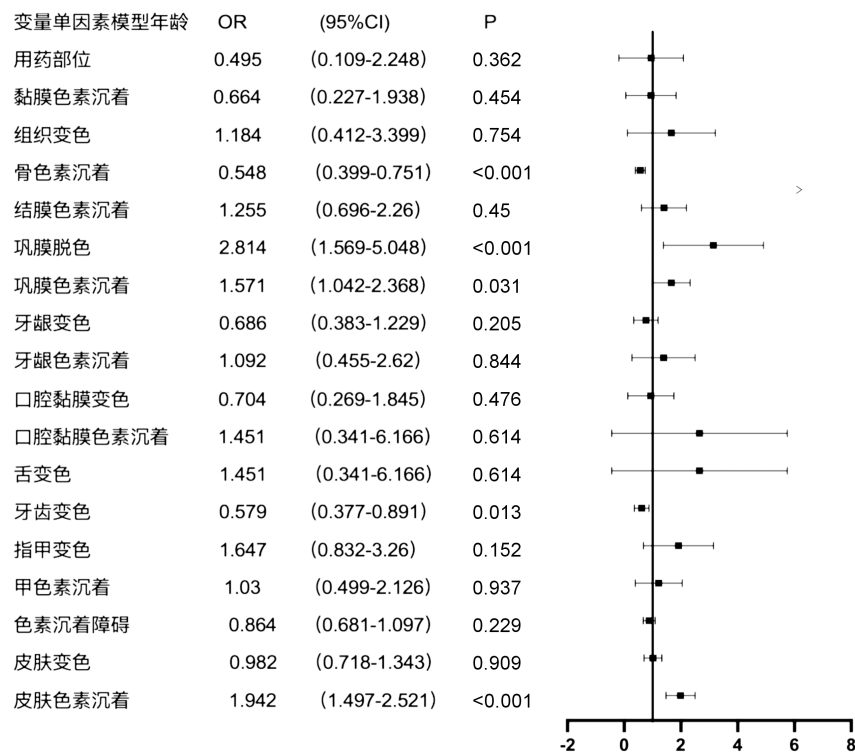


图1 米诺环素所致色素沉着相关首选术语与年龄的相关性

Figure 1. Correlation between preferred terms of minocycline-induced pigmentation and age

注：OR，odds ratio，比值比；CI，confidence interval，置信区间。

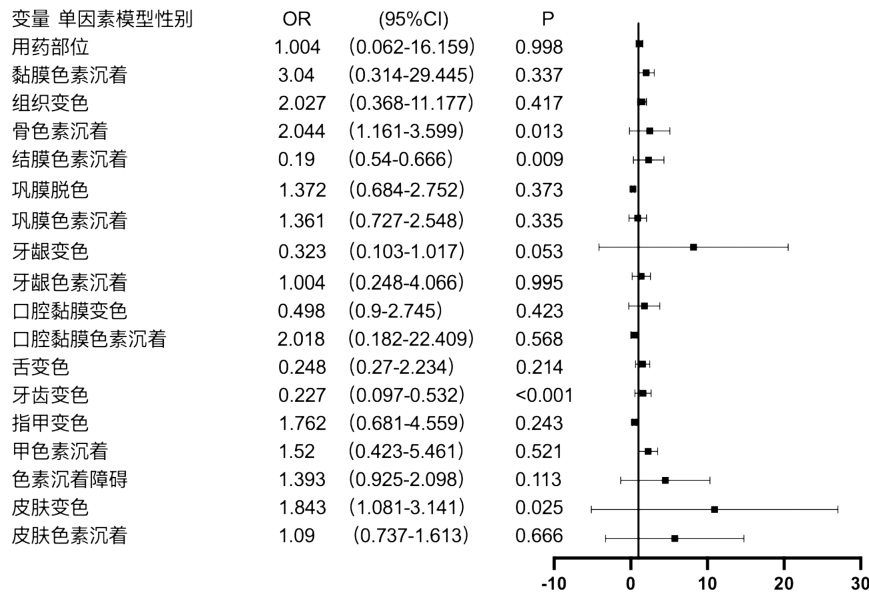


图2 米诺环素所致色素沉着相关首选术语与性别的相关性

Figure 2. Correlation between preferred terms of minocycline-induced pigmentation and gender

注：二分类变量哑变量编码（女性=0，男性=1）；OR，odds ratio，比值比；CI，confidence interval，置信区间。

3 讨论

目前，米诺环素所致色素沉着的确切机制尚未明确。有研究认为，该现象与色素沉着部位黑色素同米诺环素或其代谢产物形成的复合物相

关^[1,10]。此类复合物在体内可与含铁血黄素、铁蛋白或铁螯合物等物质结合，难以被机体及时清除，可能促进药物在色素组织中的沉积，最终导致色素沉着^[1]。分子生物学研究表明，米诺环素可诱导人正常黑色素细胞生成黑色素，并干扰黑

素体的形成、成熟及分布过程。

米诺环素所致眼器官色素沉着部位包括巩膜、结膜、视网膜等^[2, 11-14]。米诺环素适应证多为痤疮及酒渣鼻等，部分患者用药时间长达数十年^[12]。患者出现眼器官色素沉着后，部分病例在停用米诺环素后巩膜色素沉着程度减轻，也有病例停药后眼器官色素沉着未得到改善^[2, 14]。研究表明，米诺环素所致眼部色素沉着通常不影响视力^[2]。有文献指出，米诺环素导致眼器官色素沉着为其已知药物不良反应^[12]。但查阅我国米诺环素药品说明书，未发现该项不良反应记载。同时，本研究发现，眼器官色素沉着与年龄具有相关性，但鉴于未能剔除老年人群本身眼科疾病发病率较高^[15]这一混杂因素，故对于该结论需审慎看待。

皮肤色素沉着是米诺环素最典型的不良反应之一，发生率为3%~50%^[10]。米诺环素所致色素沉着主要发生于四肢及头颈部^[16-17]。其所致皮肤色素沉着主要包括四种类型，1型为蓝黑色变色，可能由米诺环素的铁螯合物所致；2型为米诺环素代谢产物沉积引发的蓝灰色色素沉着；3型为日光暴露相关色素沉着，与黑色素增加有关；4型与3型相似，累及既存瘢痕区域，可能由米诺环素代谢产物与钙螯合蛋白形成复合物沉积所致^[1]。研究显示，日光暴露可能加剧色素沉着^[18]，这也间接阐释了色素沉着好发于四肢及头颈部的原因。本研究显示，米诺环素所致皮肤色素沉着与年龄相关，这可能与随年龄增长黑色素含量增加有关，且在老年群体面颊区域，黑色素含量升高更为显著^[19]。

米诺环素所致骨色素沉着常归因于其与钙离子或短多肽的螯合作用。该药物可与血浆蛋白结合，并在富含胶原蛋白的组织（如骨骼）中广泛分布。长期使用米诺环素引发的骨质色素沉着称为黑骨病^[20]。据一项包含活检报告的文献记载，病理学检查显示皮质骨与滑膜衬里中均存在大量含色素的巨噬细胞，这些色素被证实含铁血黄素存在，提示其为米诺环素相关色素沉着^[21]。骨骼良性变色对骨代谢的潜在长期不良影响尚不明确。骨色素沉着通常被视为永久性改变，但有研究显示，尽管患者停药两年后骨色素沉着未见显著变化，但骨周软组织色素沉着程度有所减轻^[22]。本研究发现，米诺环素所致骨色素沉着呈

现最为显著的PT信号，表明骨色素沉着与米诺环素使用具有高度相关性。

关于米诺环素所致色素沉着与剂量的相关性，目前尚存在争议。有研究显示，米诺环素相关色素沉着存在剂量依赖性^[23]。也有研究表明，当日给药剂量超过200 mg时，这种相关性减弱^[24]。一项关于米诺环素致色素沉着的回顾性研究显示，患者发生色素沉着的日均剂量为 (125.0 ± 74.1) mg，累计剂量为 (120.3 ± 226.5) g，从开始用药至发现色素沉着的平均时间为12.6个月^[16]。一项要求患者持续使用米诺环素至少3个月的研究中，色素沉着发生率为41%，从用药至发现色素沉着的平均时间为12个月，日均剂量为100~200 mg^[3]。由于FAERS数据库中关于用药剂量及用药时长的记载缺失较多，本研究未能对用药剂量或时长与色素沉着的相关性进行深入分析。

米诺环素所致色素沉着的高发人群为中老年群体^[16, 24-25]。有研究证实，色素沉着与年龄存在显著关联^[26]，与本研究结果一致。尽管并非所有色素沉着均与年龄相关，但皮肤及巩膜组织的色素异常发生率随年龄增长而升高，可能与中老年人群易患的老年性疾病及机体黑色素代谢变化相关。药师在配发米诺环素时，须向患者详细说明防晒措施，如在用药期间使用高SPF防晒霜、遮阳伞，避免日晒高峰时段外出等，从而预防皮肤色素沉着，避免引发焦虑和抑郁等心理问题。本研究发现，老年群体的骨色素沉着发生率低于中青年群体，其原因尚不明确，有待进一步研究。此外，骨色素沉着、巩膜脱色、皮肤色素沉着、巩膜色素沉着、牙齿变色与年龄存在关联性。但以上结果均基于FAERS已有数据，未能排除药物相互作用、吸烟等其他混杂因素的影响。因此，对于该结论的解读应慎重。

本研究发现，牙齿变色、结膜色素沉着、骨色素沉着、皮肤变色与性别具有相关性。由于FAERS数据库未能剔除相关混杂因素，如吸烟、口腔状况异常，故该结论仍需更多大样本、多中心的研究予以验证。此外，由于年轻男性发生骨外伤的概率更高，出现骨色素沉着的可能性更大，这可能是影响骨色素沉着与年龄及性别相关性的原因。

综上，米诺环素所致色素沉着PT主要集中于

皮肤及皮下组织类疾病,其次为眼器官疾病,全身性疾病及给药部位各种反应占比最低。信号最强的PT为骨色素沉着,其次为结膜色素沉着。米诺环素所致色素沉着相关PT与年龄及性别有一定相关性,其中巩膜脱色、皮肤色素沉着和巩膜色素沉着好发于高龄人群,骨色素沉着、皮肤变色好发于男性,结膜色素沉着、牙齿变色好发于女性。由于FAERS数据库为自发性报告,存在报告内容不全面、数据缺失等局限性,且未能排除药物相互作用、疾病等混杂因素影响,无法使用WHO-UMC评定法、卫生部评定法和诺氏评估量表等方法评估药物不良反应,同时ROR法存在一定数据偏倚性,故所得结论需审慎看待,未来有待进一步研究加以验证。

参考文献

- 1 卢翠翠,李伟哲,沈姗,等.米诺环素相关皮肤色素沉着的研究进展[J].药物不良反应杂志,2021,23(4):196-201.[Lu CC, Li WZ, Shen S, et al. Research progress of minocycline-induced skin hyperpigmentation[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2021, 23(4): 196-201.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201119-01153.
- 2 Al Hussein Al Awamlh S, Taubenslag KJ, Gangaputra S. Minocycline-induced scleral pigmentation[J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2022, 26: 101386. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101386.
- 3 Roberts G, Capell HA. The frequency and distribution of minocycline induced hyperpigmentation in a rheumatoid arthritis population[J]. J Rheumatol, 2006, 33(7): 1254-1257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758512/>.
- 4 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤性病学分会,等.寻常痤疮基层诊疗指南(2023年)[J].中华全科医师杂志,2023,22(2):138-145.[Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Chinese Society of Dermatology, et al. Guideline for primary care of acne vulgaris (2023) [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2023, 22(2): 138-145.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20221121-01095.
- 5 周晏曲,费皓天,汪成亮,等.基于FAERS的未成年人使用四环素类药物的安全性评价[J].医药导报,2025,44(5):801-811.[Zhou YQ, Fei HT, Wang CL, et al. Safety evaluation of tetracyclines in children based on the FAERS database[J]. Herald of Medicine, 2025, 44(5): 801-811.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2025.05.021.
- 6 郭晓龙,见海超,张志琪,等.基于FAERS的头孢他啶/阿维巴坦致神经系统异常的不良反应信号挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(19):2046-2050.[Guo XL, Jian HC, Zhang ZQ, et al. Signal mining and analysis of adverse drug reactions associated with nervous system disorders induced by ceftazidime/avibactam based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(19): 2046-2050.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.19.14.
- 7 孙一鑫,刘小会,杨梅,等.基于FAERS数据库对儿童用喹诺酮类抗菌药物的不良反应信号挖掘[J].中国医院药学杂志,2023,43(17):1943-1948.[Sun YX, Liu XH, Yang M, et al. Data mining for adverse reaction signals of fluoroquinolones in children based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(17): 1943-1948.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.17.10.
- 8 关笑婵,耿东丽,钱奇芳,等.基于美国FAERS数据库的儿童应用米诺环素发生药品不良事件的信号挖掘与分析[J].中国医院用药评价与分析,2025,25(2):244-246,252.[Guan XC, Geng DL, Qian QF, et al. Signal mining and analysis of adverse events induced by minocycline in children based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Drug Event Reporting System Database[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2025, 25(2): 244-246, 252.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.026.
- 9 方振威,张泽华,林阳.基于原始数据和OpenVigil 2.1对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行数据分析的对比研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(9):1331-1335.[Fang ZW, Zhang ZH, Lin Y. Comparison of data analysis of Food and Drug Administration adverse event reporting system based on raw data and OpenVigil 2.1[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(9): 1331-1335.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.09.024.
- 10 Rok J, Rzepka Z, Kowalska J, et al. Molecular and biochemical basis of minocycline-induced hyperpigmentation—the study on normal human melanocytes exposed to UVA and UVB radiation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3755. DOI: 10.3390/ijms22073755.
- 11 Arshad J, Sayegh R. Scleral discoloration from minocycline treatment[J]. N Engl J Med, 2018, 378(16): 1537. DOI: 10.1056/NEJMicm1702031.
- 12 Yu MD, Bommakanti N, Yonekawa Y, et al. Minocycline-induced retinal pigment epithelium hyperpigmentation masquerading as age-related macular degeneration: case presentation and proposed mechanism[J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2024, 36: 102154. DOI: 10.1016/j.ajoc.2024.102154.
- 13 Law S. Minocycline-induced blue sclera and skin hyperpigmentation[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(11): e245508. DOI: 10.1136/bcr-2021-245508.
- 14 Khan TT, Reddy UP. Conjunctival pigmentation following minocycline therapy[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2016, 32(6): e129-e130. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000315.
- 15 Jager MJ, Ho L, Ly LV. 炎症和老化在年龄相关性黄斑变性和葡萄膜黑色素瘤中的作用[J].中华实验眼科杂志,2013,31(1):1-7.[Jager MJ, Ho L, Ly LV. The role of inflammation and aging in age-related macular degeneration and uveal melanoma[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2013, 31(1): 1-7.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- 16 Axler E, Malik S, Lu A, et al. Nail pigmentation may be an early sign of minocycline-associated cutaneous pigmentation: a systematic review[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 91(6): 1278-1281. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.08.041.
- 17 Hanada Y, Berbari EF, Steckelberg JM. Minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation in an orthopedic patient population[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1): ofv107. DOI: 10.1093/ofid/

- ofv107.
- 18 Katayama S, Ota M. Minocycline-induced hyperpigmentation[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(26): 2463. DOI: [10.1056/NEJMicm2111130](https://doi.org/10.1056/NEJMicm2111130).
- 19 王雪, 祁永华, 徐艳明, 等. 黑龙江地区健康女性不同年龄和不同部位对黑色素和血红素值影响的初步分析[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(15): 1974–1976. [Wang S, Qi YH, Xu YM, et al. Study on the relationship between age and skin's melanin, protoheme[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2012, 21(15): 1974–1976.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-6455.2012.15.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-6455.2012.15.035).
- 20 Thiam D, Teo TY, Malhotra R, et al. Black bone disease in a healing fracture[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2015211915. DOI: [10.1136/bcr-2015-211915](https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211915).
- 21 Vermeijden HD, van der List JP, Chen YT, et al. Minocycline-induced black bone disease with synovial pigmentation in a patient undergoing revision anterior cruciate ligament surgery: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2021, 81: 105819. DOI: [10.1016/j.ijscr.2021.105819](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105819).
- 22 Cornejo A, Kerbleski GJ. Black bone disease of the foot: a two-year follow-up case study[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57(6): 1259–1262. DOI: [10.1053/j.jfas.2018.03.032](https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.03.032).
- 23 Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne[J]. *Br J Dermatol*, 1996, 134(4): 693–695. DOI: [10.1111/j.1365-2133.1996.tb06972.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb06972.x).
- 24 Howard R, Zubko O, Bradley R, et al. Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2): 164–174. DOI: [10.1001/jamaneurol.2019.3762](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3762).
- 25 Keenan TDL, Bailey C, Abraham M, et al. Phase 2 trial evaluating minocycline for geographic atrophy in age-related macular degeneration: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2024, 142(4): 345–355. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2024.0118](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.0118).
- 26 Fay BT, Whiddon AP, Puumala S, et al. Minocycline-induced hyperpigmentation in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2008, 14(1): 17–20. DOI: [10.1097/RHU.0b013e31816356d1](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31816356d1).
- 收稿日期: 2025 年 11 月 13 日 修回日期: 2026 年 08 月 30 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 张维伟, 赵欣, 田薇, 等. 基于 FAERS 数据库的米诺环素相关色素沉着不良事件的数据挖掘研究[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(9): 637–644. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202511031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202511031).
Zhang WW, Zhao X, Tian W, et al. Data mining on the minocycline-related pigmentation adverse events based on the FAERS database[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(9): 637–644. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202511031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202511031).