

基于 FAERS 数据库的儿童应用新型口服抗凝药物的不良反应信号挖掘



周 舟, 蒋琳萍

广西医科大学第二附属医院药学部 (南宁 530007)

【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 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库挖掘儿童使用新型口服抗凝药物利伐沙班和达比加群酯的不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 信号, 重点关注精神与神经系统相关反应, 为儿童用药安全提供依据。**方法** 通过 OpenVigil 2.1 平台提取 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 3 季度 18 岁及以下儿童使用新型口服抗凝药物的不良事件报告数据, 采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 和比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法进行 ADR 信号检测。为评估信号稳定性, 将报告数阈值从 $a \geq 3$ 提高至 $a \geq 5$ 进行敏感性分析。**结果** 共纳入 481 440 份报告, 其中利伐沙班相关报告 395 例、达比加群酯相关报告 45 例。ROR 和 PRR 法检测到利伐沙班 79 个 ADR 信号 (含 5 个精神与神经系统相关信号)、达比加群酯 7 个 ADR 信号。在 $a \geq 5$ 的阈值下, 利伐沙班检出 5 个精神与神经系统 ADR 信号, 包括自杀企图、意识混乱状态、自杀死亡、疑似自杀及感觉异常, 这些信号的 ROR 值及其 95% 置信区间均大于 1, 且均未在当前药品说明书中记载; 达比加群酯则无阳性信号检出。**结论** 儿童使用利伐沙班和达比加群酯时, 需警惕可能存在精神与神经系统的潜在 ADR。鉴于数据来源于自发报告系统, 上述结果需谨慎解读。

【关键词】 儿童; 静脉血栓栓塞症; 新型口服抗凝药物; 利伐沙班; 达比加群酯; 不良反应信号; FAERS 数据库

【中图分类号】 R 973.2 **【文献标识码】** A

Mining of adverse drug reaction signals of novel oral anticoagulants in children based on the FAERS database

ZHOU Zhou, JIANG Linping

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

Corresponding author: JIANG Linping, Email: jianglinpingjlp@163.com

【Abstract】Objective To mine adverse drug reaction (ADR) signals of the novel oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran etexilate used in children based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, with a focus on mental and neurological-related reactions, in order to provide a basis for safe pediatric medication use. **Methods** The adverse event

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202603013

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题 (Z-A20240649)

通信作者: 蒋琳萍, Email: jianglinpingjlp@163.com

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

report data of children aged 18 and under using novel oral anticoagulants from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2025 in the FAERS database were extracted by the OpenVigil 2.1 platform. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used for ADR signal detection. To assess the robustness of the signals, a sensitivity analysis was conducted by raising the case count threshold from $a \geq 3$ to $a \geq 5$. **Results** A total of 481 440 reports were included, including 395 cases of rivaroxaban related reports and 45 cases of dabigatran etexilate related reports. ROR and PRR methods detected 79 ADR signals for rivaroxaban (including 5 mental and neurological-related signals) and 7 ADR signals for dabigatran etexilate. At the threshold of $a \geq 5$, 5 mental and neurological ADR signals were detected for rivaroxaban, including suicidal attempt, confusion state, suicide death, suspected suicide and sensory abnormality. The ROR values and 95% confidence intervals of these signals were all greater than 1, and none of them were recorded in the current drug instructions; no positive signals were detected for dabigatran etexilate. **Conclusion** When children use rivaroxaban and dabigatran etexilate, potential ADR related to the mental and neurological systems should be vigilant. Given that the data are derived from a spontaneous reporting system, the above results should be interpreted with caution.

【Keywords】 Children; Venous thromboembolism; Novel oral anticoagulants; Rivaroxaban; Dabigatran etexilate; Adverse drug reactions signals; FAERS database

近年来, 儿童静脉血栓栓塞症发病率持续上升, 其中先天性心脏病、恶性肿瘤等是主要危险因素^[1]。传统抗凝药物(如肝素和华法林)存在需注射给药或频繁监测等局限性。新型口服抗凝药物(novel oral anticoagulants, NOACs)因其服用方便、药代动力学稳定等特点, 已成为成人静脉血栓栓塞症的一线治疗选择^[2]。然而, 儿童肝肾功能、药物代谢酶系统及血脑屏障发育尚不完善, 药物在体内的代谢过程与成人存在差异, 因此成人用药安全性数据无法直接外推至儿童群体^[3]。随着NOACs在儿童静脉血栓栓塞症治疗中逐步获批, 其在儿科患者中的应用日益增多。研究显示, 利伐沙班与达比加群酯在儿童中具有一定疗效与安全性^[4-5]。但现有临床试验样本量较小、随访时间较短, 对罕见或迟发性不良反应(尤其是神经系统及精神类不良事件)的识别能力有限。

基于自发报告系统的数据挖掘可为药物安全性评价提供重要参考。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)数据库能够广泛收集不良事件报告, 有助于发现潜在风险信号, 适用于儿童等特殊人群的用药监测^[6-7]。本研究通过分析该系统中儿童使用利伐沙班与达比加群酯的不良事件报告, 重点检测神经及精神系统不良事件的风险信号, 以揭示其在儿科人群中的潜在用药安全,

为临床合理用药与风险监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与清洗

OpenVigil 2.1是由德国基尔大学开发与验证的药物警戒工具, 已被用于多项药物警戒研究^[8]。本研究数据来源于FAERS数据库, 使用OpenVigil 2.1在线数据平台(<http://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据提取、清洗与初步分析。在OpenVigil 2.1界面中, 将目标药物“Rivaroxaban”(利伐沙班)和“Dabigatran Etexilate”(达比加群酯)的通用名作为检索词。检索时间范围设定为2004年第1季度至2025年第3季度。同时, 在患者筛选条件中设置年龄 ≤ 18 岁, 以精准提取儿童病例报告。

数据处理步骤如下: ①去重与清洗, 利用工具内置算法, 基于病例唯一标识自动去重。随后人工排除年龄 > 18 岁、缺失或无效的报告; ②术语标准化, 所有不良事件描述均由工具依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 24.0版自动映射为标准化的首选术语及系统器官分类(system organ class, SOC); ③年龄分层, 根据儿科标准将年龄细分为 $0 \sim < 2$ 岁、 $2 \sim < 6$ 岁、 $6 \sim < 12$ 岁及 $12 \sim 18$ 岁^[9], 以分析年龄差异; ④缺失值处理, 对性别、上报国家等信息中的缺失值, 保留并归

类为“未知”，在描述性分析中未进行插补。

1.2 不良反应信号检测

本研究使用比例失衡法进行风险信号检测。基于比例失衡法四格表（表1），同时运用报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）和比例报告比值法（proportional reporting ratio, PRR）计算风险信号。ROR 计算公式： $ROR=ad/bc$ ，95% 置信区间（confidence interval, CI）= $e^{\ln ROR \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ ；PRR 计算公式： $PRR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ ， $\chi^2 = [(ad-bc)^2 / (a+b+c+d)] / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ 。ROR 法阳性信号判定标准为 $a \geq 3$ ，且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 ；PRR 法阳性信号判定标准为 $a \geq 3$ ， $PRR \geq 2$ ，且 $\chi^2 \geq 4$ 。当两种方法均满足阳性信号判定标准时，则提示产生 1 个不良反应（adverse drug reaction, ADR）信号；ROR 和 PRR 值越大，表明信号强度越高^[10]。

为评估低频报告对信号稳定性可能产生的影响，在主要分析（报告数 $a \geq 3$ ）的基础上进行敏感性分析。将信号检测的报告数阈值提高至 $a \geq 5$ ，并保持 ROR 法（ROR 的 95% CI 下限 > 1 ）与 PRR 法（ $PRR \geq 2$ ， $\chi^2 \geq 4$ ）的判定标准不变。重新计算所有信号，以检验排除低频偶然关联后的信号稳定性。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1. Fourfold table of disproportional method

药物	目标不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
非目标药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

1.3 数据分类与验证

根据 MedDRA 24.0 版对 ADR 信号进行 SOC，重点关注精神与神经系统相关反应。通过文献回溯（PubMed/Embase 数据库检索至 2026 年 4 月）验证信号的已知性。对未在药品说明书中标注的信号，由临床药师与儿科医师采用 WHO-UMC 标准评估因果关系。

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

共纳入 481 440 份年龄 ≤ 18 岁的儿童不良事件报告，其中利伐沙班相关报告 395 例、达比加

群酯相关报告 45 例。两组报告的性别分布相近；利伐沙班相关不良事件报告集中于 12~18 岁青少年，达比加群酯相关不良事件报告在 < 2 岁婴幼儿及 12~18 岁青少年中占比较高；上报国家以美国为主，其次为欧洲国家。利伐沙班相关严重不良事件（包括死亡、住院或住院时间延长等）占 86.33%，达比加群酯相关严重不良事件占 84.44%，其中住院或住院时间延长为最常见结局。见表 2。

表 2 儿童应用新型口服抗凝药物的不良事件报告
基本信息（*n*, %）

Table 2. Basic information of adverse drug event reports of novel oral anticoagulants in children (*n*, %)

项目	利伐沙班 (<i>n</i> =395)	达比加群酯 (<i>n</i> =45)
性别		
男性	178 (45.06)	24 (53.33)
女性	188 (47.59)	18 (40.00)
未知	29 (7.34)	3 (6.67)
年龄		
0~<2 岁	60 (15.19)	17 (37.78)
2~<6 岁	48 (12.15)	5 (11.11)
6~<12 岁	48 (12.15)	7 (15.56)
12~18 岁	239 (60.51)	16 (35.56)
上报国家		
美国	191 (48.35)	12 (26.67)
法国	53 (13.42)	0 (0.00)
德国	34 (8.61)	3 (6.67)
加拿大	18 (4.56)	1 (2.22)
澳大利亚	16 (4.05)	2 (4.44)
巴西	10 (2.53)	0 (0.00)
中国	8 (2.03)	0 (0.00)
欧盟	7 (1.77)	0 (0.00)
意大利	7 (1.77)	0 (0.00)
日本	6 (1.52)	0 (0.00)
瑞士	6 (1.52)	0 (0.00)
英国	6 (1.52)	6 (13.33)
其他	33 (8.35)	19 (42.22)
缺失	0 (0.00)	2 (4.44)
结局		
死亡	33 (8.35)	4 (8.89)
危及生命	45 (11.39)	3 (6.67)
残疾	2 (0.51)	0 (0.00)
住院或住院时间延长	136 (34.43)	14 (31.11)
其他事件 ^a	125 (31.65)	17 (37.78)
缺失	54 (13.67)	7 (15.56)

注：^a其他事件包括先天异常、需干预以防止永久性损伤与损害，以及其他事件。

2.2 不良反应信号的系统器官分布

对所有 ADR 进行信号检测, 筛选同时符合 ROR 法与 PRR 法信号判定标准的 ADR 信号, 共获得利伐沙班可疑 ADR 阳性信号 79 个、达比加群酯可疑信号 7 个。ADR 信号共涉及 19 个 SOC, 见图 1。从信号检出数量来看, 利伐沙班的 ADR 信号广泛分布于各系统, 其中各类损伤、中毒及操作并发症的信号数最多 (13 个), 其次为血管与淋巴管类疾病 (7 个), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (7 个) 及精神类疾病 (6 个)。达比加群酯的 ADR 信号主要集中在血管与淋巴管类疾病 (3 个), 各类损伤、中毒及操作并发症 (1 个) 和精神类疾病 (1 个)。

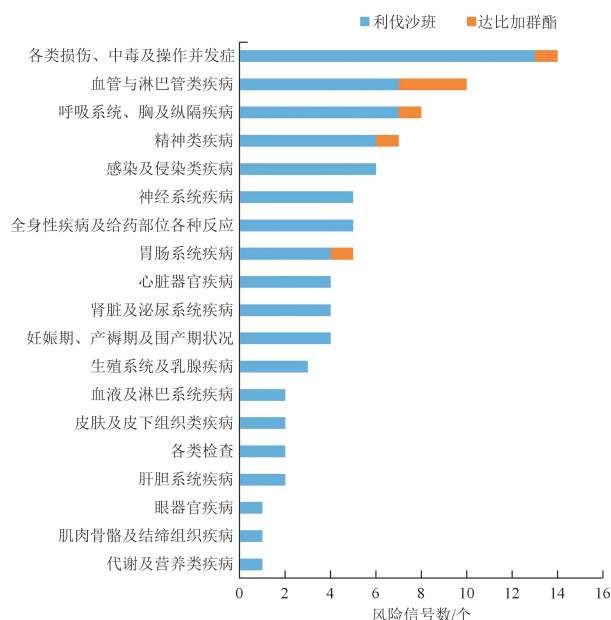


图 1 儿童应用新型口服抗凝药物不良反应信号数的系统器官分布

Figure 1. System organ distribution of adverse drug reaction signals of novel oral anticoagulants in children

结合 ADR 报告数进行深入分析, 在利伐沙班组, 各类损伤、中毒及操作并发症的信号数最多 (13 个), 对应报告数高达 159 例, 平均每个信号承载约 12.2 例报告。此外, 血管与淋巴管类疾病 (57 例、7 个信号) 和呼吸系统、胸及纵隔疾病 (55 例、7 个信号) 报告数也较多, 风险分布广泛。达比加群酯的 ADR 信号较少, 7 个信号仅集中在少数几个 SOC 中, 这与其总体报告数极少 (45 例) 有关, 从而限制了信号检出。见图 2。

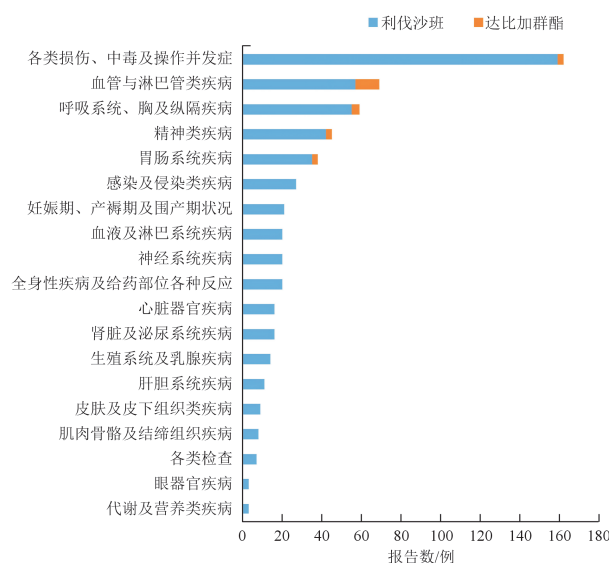


图 2 儿童应用新型口服抗凝药物不良反应报告数的系统器官分布

Figure 2. System organ distribution of adverse drug reaction reports of novel oral anticoagulants in children

2.3 不良反应信号检测结果

筛选并排除与 ADR 无关的不良事件报告后, 将检出的 ADR 按报告数进行排序, 报告数排名前 10 位的利伐沙班相关 ADR 见表 3, 其中报告数排名前 2 位的 ADR 信号为多种药物毒性和过量服药; 报告数排名前 10 位的达比加群酯相关 ADR 见表 4, 其中报告数排名前 2 位的 ADR 信号为出血和故意过量服药。

2.4 敏感性分析

为评估低频报告对信号稳定性的影响, 将信号检测的报告数阈值从 $a \geq 3$ 提高至 $a \geq 5$ 进行敏感性分析。结果显示, 对于总体报告数较少的达比加群酯 (45 例), 提高阈值后, 阳性信号消失; 利伐沙班相关 ADR 信号在敏感性分析中则保持相对稳定。

2.5 精神与神经系统不良反应信号挖掘

根据敏感性分析结果, 对精神与神经系统 ADR 信号进行总结, 见表 5。在提高报告数阈值后, 利伐沙班共检出 5 个精神与神经系统 ADR 信号, 包括自杀企图、意识混乱状态、自杀死亡、疑似自杀及感觉异常, 其中精神系统疾病信号 4 个、神经系统疾病信号 1 个。这些信号均未被当前药品说明书收录, 属于潜在的新安全信号。值得注意的是, “疑似自杀” 信号的 ROR 值最高 [85.64 (34.41 ~ 213.17)], 但报告数相对较少 (5 例)。

表3 报告数排名前10位的儿童应用利伐沙班不良反应
Table 3. Top 10 adverse drug reactions of rivaroxaban in children

首选术语	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	是否为ADR信号
超说明书用药	58	1.86 (1.40 ~ 2.45)	1.73 (18.69)	否
多种药物毒性	31	4.11 (2.85 ~ 5.94)	3.87 (64.18)	是
过量服药	27	3.96 (2.68 ~ 5.86)	3.76 (52.82)	是
肠梗阻	22	95.47 (61.19 ~ 148.96)	90.21 (1 725.99)	是
药物无效	19	0.81 (0.51 ~ 1.28)	0.82 (0.64)	否
产品使用问题	19	2.28 (1.44 ~ 3.62)	2.22 (11.80)	是
呕吐	19	1.25 (0.79 ~ 1.99)	1.24 (0.70)	否
故意过量服药	17	2.76 (1.70 ~ 4.49)	2.69 (16.55)	是
自杀企图	15	3.33 (1.99 ~ 5.59)	3.24 (21.28)	是
发热性中性粒细胞减少症	13	3.71 (2.13 ~ 6.46)	3.62 (22.27)	是
头痛	13	1.28 (0.74 ~ 2.23)	1.27 (0.52)	否

注：ROR，reporting odds ratio，报告比值比；PRR，proportional reporting ratio，比例报告比值；CI，confidence interval，置信区间；ADR，adverse drug reaction，药物不良反应。

表4 报告数排名前10位的儿童应用达比加群酯不良反应
Table 4. Top 10 adverse drug reactions of dabigatran etexilate in children

首选术语	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	是否为ADR信号
出血	4	13.64 (4.88 ~ 38.09)	12.51 (31.83)	是
头痛	3	2.69 (0.83 ~ 8.68)	2.58 (1.58)	否
故意过量服药	3	4.38 (1.36 ~ 14.13)	4.15 (4.45)	是
胰腺炎	3	29.55 (9.15 ~ 95.46)	27.64 (52.69)	是
自杀企图	3	6.02 (1.87 ~ 19.43)	5.69 (7.46)	是
焦虑	2	3.41 (0.83 ~ 14.08)	3.30 (1.34)	否
抑郁	2	4.05 (0.98 ~ 16.74)	3.92 (1.94)	否
瘀斑	2	133.23 (32.02 ~ 554.42)	127.35 (138.68)	否
勃起功能障碍	2	109.71 (26.40 ~ 455.90)	104.88 (113.93)	否
跌倒	2	9.03 (2.19 ~ 37.28)	8.67 (7.01)	否

注：ROR，reporting odds ratio，报告比值比；PRR，proportional reporting ratio，比例报告比值；CI，confidence interval，置信区间；ADR，adverse drug reaction，药物不良反应。

表5 精神与神经系统主要不良反应信号
Table 5. Main adverse drug reactions signals for the mental and neurological disorders

药品名称	系统器官分类	首选术语	报告数	ROR (95%CI)	潜在新信号
利伐沙班	精神系统疾病	自杀企图	15	3.33 (1.99 ~ 5.59)	是
	精神系统疾病	意识混乱状态	8	3.97 (1.97 ~ 8.00)	是
	精神系统疾病	自杀死亡	7	3.47 (1.64 ~ 7.33)	是
	精神系统疾病	疑似自杀	5	85.64 (34.41 ~ 213.17)	是
	神经系统疾病	感觉异常	6	4.43 (1.98 ~ 9.94)	是

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

3 讨论

本研究基于FAERS数据库对儿童应用NOACs的不良事件报告进行数据挖掘，重点关注了精神与神经系统不良反应。在采用更严格标准（报告

数 $a \geq 5$ ）的敏感性分析后，仍检测到利伐沙班存在5个精神与神经系统潜在安全信号，且均为当前药品说明书未记载的新信号。这提示，除已知的出血风险外，精神与神经系统不良反应可能是儿童使用NOACs时需高度警惕的潜在安全问题。

本研究通过数据挖掘与敏感性分析比较了利伐沙班与达比加群酯在儿童及青少年群体中精神与神经系统 ADR 信号的差异。研究表明,利伐沙班在该人群中呈现出明确且相对稳健的精神与神经系统风险信号;而达比加群酯相关 ADR 信号因报告数量少,存在高度不确定性。具体而言,利伐沙班显示了多个值得关注的精神与神经系统不良反应信号。即使将报告数阈值提高 ($a \geq 5$),其与“自杀”相关的信号链仍完整,包括“自杀企图”、“自杀死亡”及“疑似自杀”信号。另外,“意识混乱状态”与“感觉异常”等信号也被检出。这些信号目前均未被收录于药品说明书中,且在更严格的标准下仍稳定,这表明其在统计学上较为稳健,揭示了利伐沙班对儿童及青少年中枢神经系统的潜在影响。相较而言,达比加群酯的风险特征凸显了数据量对信号解读的限制。在初步分析中,达比加群酯的 ADR 信号包括“故意过量服药”“自杀企图”等,但这些信号均仅基于 3 例报告。在后续敏感性分析中,由于未达到新的报告数阈值,这些阳性信号消失。但是阳性信号的消失并不能确认该药绝对无此风险,而是表明在总报告数极少(45 例)的情况下,基于个位数病例计算的信号较脆弱,主要反映了数据稀疏导致的统计效力不足,而非药理上的绝对安全。因此,现有数据既无法确认也无法排除达比加群酯在儿童中的相关风险。两种药物信号的差异在很大程度上源于现有报告数量的差异,目前对达比加群酯在儿童群体中精神与神经系统安全性的认知存在显著的数据缺口,需在未来的临床使用与监测中获得更多证据。

既往研究显示,成人应用利伐沙班的主要不良反应为出血,其他常见不良反应包括恶心、 γ -谷酰胺转氨酶升高和转氨酶升高^[11]。针对儿童的临床试验中,EINSTEIN-Jr I 期研究报告了 4 例(7%)可能与利伐沙班治疗有关的不良事件,分别为腹部不适、消化不良、过敏性皮炎和荨麻疹^[12]。EINSTEIN-Jr II 期研究报道了 61 例(66%)儿童应用利伐沙班的不良事件,4 例出现临床相关的非大出血事件,其中 3 例 12~17 岁儿童出现月经过多,1 例 6~11 岁儿童出现牙龈出血;此外,最常见的不良事件为发热,最常见的 3 级或更严重的事件为贫血、中性粒细胞减少或发热性中性粒细胞减少^[13]。EINSTEIN-Jr III 期研

究显示,利伐沙班 1 例儿童患者因癌症进展死亡,10 例(3%)发生非大出血事件,其余不良事件包括血液及淋巴系统疾病,胃肠道疾病,丙氨酸转氨酶升高,呼吸、胸腔及纵膈疾病等^[4],其绝对和相对安全性数据与成人研究相似。根据达比加群酯说明书,其临床试验中最常报告的不良反应为出血,其他常见不良反应为胃肠道系统不适,如恶心、腹痛、腹泻及消化不良等。一项研究达比加群酯预防儿童复发性静脉血栓栓塞症效果的开放性、单臂、III 期前瞻性队列研究结果显示,试验组 203 例儿童中有 2 例(1.0%)出现了静脉血栓栓塞症复发,3 例(1.5%)发生大出血,2 例(1.0%)报告了临床相关的非大出血事件,37 例(18.2%)出现轻微出血,无患者死亡;总不良事件发生率为 74.9%,其中严重不良事件发生率为 12.3%;常见的不良事件为鼻咽炎(26.7%)、头痛(16.3%)和腹痛(10.3%)^[14]。目前 NOACs 说明书及重要临床试验主要聚焦于出血、胃肠道反应等常见不良反应,对精神与神经系统事件的关注较少。本研究发现的“意识混乱状态”“感觉异常”等信号,在既往儿童研究中较少被系统报告。关于抗凝药物与精神症状的关联,尤其是自杀倾向,其机制尚不明确。有假说认为,这可能与药物透过发育中的血脑屏障影响中枢神经递质有关^[15],或与长期疾病和治疗过程导致的心理困扰有关。达比加群酯作为直接凝血酶抑制剂,利伐沙班作为 Xa 因子抑制剂,其作用靶点在中枢神经系统的表达与功能是否为介导此类效应的潜在途径,有待基础研究进一步探索。此外,药物代谢酶活性差异也可能是该不良反应发生的机制之一。CYP3A4 酶在胎儿和新生儿期几乎无法被检测到,出生后逐渐增加。研究显示,胎儿十二指肠中 CYP3A4 几乎完全缺失,新生儿期表达水平显著低于 5 岁以上儿童^[16]。也有研究显示,儿童 CYP3A4 活性在 6 岁前仅为成人的 30%~50%^[17],这可能延缓药物代谢,从而增加神经毒性风险。上述机制探讨仅为基于生物学合理性的推测,有待更多研究加以证实。

本研究利用国际大型自发报告数据库,较为系统地报告了儿童应用 NOACs,特别是利伐沙班,在精神与神经系统方面的潜在风险信号谱,并通过对达比加群酯的敏感性分析,展示了在数据稀疏情况下解读信号的方法学考量。本研究结

果对儿科临床实践与药物警戒体系的完善具有一定启示。首先,对于临床医生与药师而言,在儿童(尤其是青少年)应用利伐沙班时,应意识到其存在诱发精神与神经系统不良反应的潜在风险,需在用药指导及长期随访中加强对患者情绪、认知及行为变化的关注与评估。鉴于达比加群酯在儿童中的安全性数据极为有限,临床应用时应更加审慎,需充分告知家长相关风险。其次,本研究结果凸显了在我国儿童群体中进行针对性药物警戒的紧迫性与特殊性。值得注意的是,本研究的信号主要来源于欧美国家的报告,我国数据占比较低。这反映出我国在该领域面临的现实挑战:第一,国内目前尚较缺乏专门针对儿童使用 NOACs 的大规模安全性研究;第二,我国缺乏公开可及的全国性儿童药品不良反应数据库,研究者难以系统获取本土数据;第三,从本机构的诊疗实践来看,相关不良反应报道也极少,这提示此类事件可能被低估或未被充分识别。此外,用药现状的复杂性也值得关注,例如达比加群酯在国内用于 18 岁以下儿童在很大程度上仍属于超说明书用药范畴,这可能影响对其不良反应的报告与认知。因此,药物警戒部门与药品监管机构有必要将儿童使用 NOACs 的精神与神经系统事件,尤其是自伤、自杀倾向等相关报告列为重点监测内容。需尽快建立健全我国儿童药物警戒系统,鼓励和规范本土真实世界安全性数据的收集与共享,并启动前瞻性的监测研究,从而准确评估这些源于国际数据的风险信号在我国儿童应用中的实际意义,制定基于本土证据的临床用药指南与风险管控策略,保障我国儿童的用药安全。

本研究存在一定局限性:首先,FAERS 作为被动监测数据库,存在漏报、报告偏倚(如媒体关注度的影响)、信息不全等固有缺陷^[18];其次,未能计算不良反应发生率,也无法控制混杂因素(如合并疾病、合并用药)以验证因果关系,所有信号仅代表统计学上的“不成比例报告”;第三,达比加群酯相关报告的样本量过小,进行敏感性分析后,ADR 信号消失;第四,数据分析依赖于 MedDRA 术语编码,可能存在编码不一致或信息损失等局限。

综上,本研究基于对 FAERS 数据库的挖掘分析,发现利伐沙班与达比加群酯在儿童患者中可

能存在包括自杀倾向在内的精神与神经系统潜在 ADR 信号,这些信号在现有说明书中尚未被充分记载,因此在儿童使用 NOACs 时需加强对精神神经症状的监测。值得注意的是,利伐沙班显示出相对多元和稳定的信号谱。上述研究结果仅基于自发报告数据的假设生成,尤其是达比加群酯的 ADR 信号高度不稳定。未来需通过开展设计严谨的流行病学研究,特别是包含中国儿童的前瞻性队列研究,以验证结果的可靠性。

参考文献

- 1 O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, et al. The continued rise of venous thromboembolism across US children's hospitals[J]. *Pediatrics*, 2022, 149(3): e2021054649. DOI: [10.1542/peds.2021-054649](https://doi.org/10.1542/peds.2021-054649).
- 2 Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3292-3316. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018024786](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786).
- 3 Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(19): 1472-1480. DOI: [10.1093/ajhp/zxz161](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz161).
- 4 Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(1): e18-e27. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30219-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30219-4).
- 5 Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(1): e22-e33. DOI: [10.1016/S2352-3026\(20\)30368-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30368-9).
- 6 Fukazawa C, Hinomura Y, Kaneko M, et al. Significance of data mining in routine signal detection: analysis based on the safety signals identified by the FDA[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(12): 1402-1408. DOI: [10.1002/pds.4672](https://doi.org/10.1002/pds.4672).
- 7 US Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database [EB/OL]. (2025-09-30) [2026-05-12]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers>.
- 8 Tian XX, Zheng SF, Wang J, et al. Cardiac disorder-related adverse events for aryl hydrocarbon receptor agonists: a safety review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(12): 1505-1510. DOI: [10.1080/14740338.2022.2078301](https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2078301).
- 9 Hopf YM, Francis J, Helms PJ, et al. Linking NHS data for pediatric pharmacovigilance: results of a Delphi survey[J]. *Res Social Adm Pharm*, 2016, 12(2): 267-280. DOI: [10.1016/j.sapharm.2015.06.006](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.06.006).
- 10 Jiao XF, Li HL, Jiao XY, et al. Ovary and uterus related adverse

- events associated with statin use: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11955. DOI: [10.1038/s41598-020-68906-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68906-2).
- 11 杜晓明, 朱美婷, 菅凌燕. 利伐沙班临床应用调查分析[J]. *中国药*
学杂志, 2019, 54(6): 494-500. [Du XM, Zhu MT, Jian LY. Investigation and analysis of clinical application of rivaroxaban[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2019, 54(6): 494-500.] DOI: [10.11669/cpj.2019.06.012](https://doi.org/10.11669/cpj.2019.06.012).
- 12 Kubitz D, Willmann S, Becka M, et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study[J]. *Thromb J*, 2018, 16: 31. DOI: [10.1186/s12959-018-0186-0](https://doi.org/10.1186/s12959-018-0186-0).
- 13 Monagle P, Lensing AWA, Thelen K, et al. Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e500-e509. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30161-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30161-9).
- 14 Brandão LR, Albisetti M, Halton J, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children[J]. *Blood*, 2020, 135(7): 491-504. DOI: [10.1182/blood.2019000998](https://doi.org/10.1182/blood.2019000998).
- 15 Kumar A, Sudevan ST, Nair AS, et al. Current and future nano-carrier-based approaches in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 213. DOI: [10.3390/brainsci13020213](https://doi.org/10.3390/brainsci13020213).
- 16 Ince I, Knibbe CA, Danhof M, et al. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(5): 333-345. DOI: [10.1007/s40262-013-0041-1](https://doi.org/10.1007/s40262-013-0041-1).
- 17 Cvetković M, Zivković M, Bundalo M, et al. Effect of age and allele variants of CYP3A5, CYP3A4, and POR genes on the pharmacokinetics of cyclosporin A in pediatric renal transplant recipients from Serbia[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(6): 589-595. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000442](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000442).
- 18 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).

收稿日期: 2026 年 03 月 05 日 修回日期: 2026 年 09 月 01 日

本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 周舟, 蒋琳萍. 基于 FAERS 数据库的儿童应用新型口服抗凝药物的不良反应信号挖掘[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(10): 725-732. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202603013](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202603013).
Zhou Z, Jiang LP. Mining of adverse drug reaction signals of novel oral anticoagulants in children based on the FAERS database[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(10): 725-732. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202603013](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202603013).