

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)19-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.024



基于 FAERS 的四环素类药物致凝血功能障碍信号挖掘*

淡重辉¹, 吴燕燕^{2△}

(1. 重庆市急救医疗中心·重庆市第四人民医院, 重庆 400014; 2. 重庆市妇幼保健院·重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆 401147)

摘要:目的 探讨四环素类药物致凝血功能障碍的相关性。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度中四环素类药物(替加环素、米诺环素、多西环素、奥马环素、依拉环素)致凝血功能障碍的药品不良事件(ADE)报告,采用《监管活动医学词典(23.0 版)》(MedDRA 23.0)的首选语(PT)对凝血功能障碍事件进行编码,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法进行信号挖掘。结果 共检索到以四环素类药物为首要怀疑药物的相关 ADE 报告 1 336 份,涉及患者 1 336 例。剔除信息缺失报告后,男性占比高于女性(48.88% 比 31.51%);65 岁及以上老年患者占比高于其他年龄段患者(70.58% 比 10.18%);5 种四环素类药物均有死亡事件报告。替加环素、多西环素、依拉环素相关 PT 中报告数最多的均为血小板减少症(28.75%, 58.56%, 37.50%),奥马环素、米诺环素分别为纤维蛋白原降低(100.00%)、抗磷脂综合征(100.00%)。依拉环素相关 PT 中纤维蛋白原降低[ROR = 1 877.19, 95%CI(1 026.16, 3 433.99), BCPNN = 10.81, IC₀₂₅ = 9.96]的信号最强。结论 四环素类药物致凝血功能障碍主要表现为纤维蛋白原降低。替加环素检测到的致凝血功能障碍信号数最多;米诺环素检测到抗磷脂综合征信号;奥马环素、依拉环素因上市时间较短,其凝血功能障碍风险需进一步验证。

关键词:四环素类药物;凝血功能障碍;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;信号挖掘

Signal Mining of Coagulation Dysfunction Induced by Tetracycline - Class Antibiotics Based on FAERS Database

DAN Chonghui¹, WU Yanyan²

(1. Chongqing Emergency Medical Center · Chongqing Fourth People's Hospital, Chongqing, China 400014; 2 Chongqing Health Center for Women and Children · Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401147)

Abstract : Objective To investigate the correlation between tetracycline - class antibiotics and coagulation dysfunction. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports on coagulation dysfunction induced by tetracycline - class antibiotics (tigecycline, minocycline, doxycycline, omadacycline, or eravacycline) from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database were searched. The preferred term (PT) of MedDRA 23.0 was used to encode coagulation dysfunction events, and the Reporting Odds Ratio (ROR) method and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method were used for signal mining. **Results** A total of 1 336 ADE reports were retrieved with tetracycline - class antibiotics as the primary suspected drug, involving 1 336 patients. After removing reports with missing information, the proportion of males was higher than that of females (48.88% vs. 31.51%); the proportion of elderly patients aged ≥ 65 years old (70.58%) was higher than that of patients in other age groups (70.58% vs. 10.18%); all five types of tetracycline - class antibiotics had reported death events. The most frequently reported ADEs was thrombocytopenia in PT related to tigecycline (28.75%), doxycycline (58.56%), and eravacycline (37.50%), while ADE reports for omadacycline and minocycline were decreased fibrinogen (100.00%) and antiphospholipid syndrome (100.00%), respectively. The signal of decreased fibrinogen was the strongest

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目[2024MSXM126, 2025MSXM091]。

第一作者:淡重辉,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)283290643@qq.com。

△通信作者:吴燕燕,女,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)271206049@qq.com。

- [39] 周鹏翔,沙莉,刘玲,等. 奥马珠单抗治疗儿童中重度支气管哮喘的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(3): 31-37.
- [40] 史桂泽,林腾飞,张田甜,等. 3 种含有双歧杆菌的三联活菌剂治疗腹泻的临床综合评价[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(4): 397-408.
- [41] 赵紫楠,赵飞,李婷,等. 注射用甘氨酸双唑钠的药品临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1357-1360.
- [42] 赵晓晓,张旭明,席俊羽,等. 都梁软胶囊治疗偏头痛风寒瘀阻证的药品临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 223-232.
- [43] 李梅芳,胡思源,牛丽青,等. 小儿肺热咳嗽口服液治疗小儿急性支气管炎(风热犯肺证)的临床综合评价[J]. 药物评价研究, 2024, 47(6): 1326-1336.

(收稿日期:2025-01-14;修回日期:2025-05-23)

in PT related to tigecycline [$ROR = 1\,877.19, 95\%CI (1\,026.16, 3\,433.99), BCPNN = 10.81, IC_{025} = 9.96$]. **Conclusion** The main manifestation of coagulation dysfunction induced by tetracycline - class antibiotics is decreased fibrinogen. Tigecycline had the highest detected number of coagulation dysfunction signals. A signal for antiphospholipid syndrome was detected with minocycline. The coagulation dysfunction risks of omadacycline and eravacycline need further verification due to their recent market entry.

Key words: tetracycline - class antibiotics; coagulation dysfunction; FAERS; signal mining

四环素类药物为广谱抗菌药物,其抗菌谱覆盖非典型病原体(如支原体、衣原体、军团菌)及多重耐药菌株。其中,替加环素已成为治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌感染的主要药物。随着奥马环素、依拉环素等新型四环素类衍生物的广泛使用,其凝血功能障碍风险逐渐显现^[1-2]。在重症监护领域,抗凝治疗属基础性干预措施。当多重耐药菌感染患者出现凝血功能障碍时,临床亟需明确抗菌药物与凝血功能障碍间的关系。但目前尚缺乏针对四环素类药物凝血功能障碍风险的系统性评价,这直接影响临床决策的精准性。本研究中基于美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)评价了替加环素、米诺环素、多西环素、奥马环素、依拉环素 5 种临床常用四环素类药物致凝血障碍的风险。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选择 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度的美国信息交换标准代码 II (ASC II) 格式数据包,先将 ASC II 格式数据包导入 MySQL 8.0 数据库管理系统,再利用 Python 3.8.2 与 R 4.1.0 软件进行数据清理与分析。

1.2 数据收集

以“Tigecycline”“Tygacil”“Minocycline”“Doxycycline”“Vibramycin”“Omadacycline”“Nuzyna”“Eravacycline”“Xerava”为检索词,筛选以以上药物为首要怀疑(PS)药物的药品不良事件(ADE)报告,剔除重复报告。利用《监管活动医学词典(23.0 版)》(MedDRA 23.0)的首选语(PT)对凝血功能障碍事件进行编码,研究主要终点为总体凝血功能 ADE,次要终点为聚焦于高频报告的凝血功能障碍事件,并结合标准 MedDRA 23.0 查询(SMQ),确定凝血功能障碍的 PT。

1.3 数据分析

为提高结果的稳健性和可靠性,更有效地提示药物与特定 ADE 间的潜在关联,本研究中采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法^[3]和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法挖掘信号,若同时满足上述 2 种算法的阈值标准,则判定为 1 个阳性信号,表明该药与目标 ADE 间存在显著的统计学关联。所有算法均基于比例失衡法四格表(表 1),计算公式与判断标准见表 2。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表 2 计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and evaluation criteria

分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	ROR 的 95%CI 下限 > 1 且 $a \geq 3$
BCPNN 法	$IC = \log_e(a + b + c + d) / [(a + c)(a + b)]$ $IC_{025} = e^{\ln IC - 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$IC_{025} > 0$

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到 5 种四环素类药物致凝血功能障碍相关 ADE 报告 1 336 份,涉及患者 1 336 例,包括替加环素 654 份(48.95%)、多西环素 613 份(45.88%)、依拉环素 32 份(2.40%)、奥马环素 21 份(1.57%)、米诺环素 16 份(1.20%)。奥马环素与依拉环素于 2018 年才获 FDA 批准上市,其 ADE 报告数显著少于其他药物($P < 0.01$)。性别方面,剔除 262 份性别信息缺失报告,男性占比显著高于女性(48.88% 比 31.51%, $P < 0.05$);年龄方面,剔除 257 份年龄信息缺失报告,65 岁及以上老年患者占比高于其他年龄段(70.58% 比 10.18%),值得注意的是,替加环素、奥马环素、依拉环素用于未成年患者均为超药品说明书用药;报告来源方面,上报主体主要为技师(31.74%)和职业治疗师(31.51%);5 种四环素类药物均有死亡事件报告。详见表 3。

2.2 四环素类药物与凝血功能障碍 PT 的相关性分析

通过分析四环素类药物致凝血功能障碍相关 PT 发现,主要为血小板减少症;通过信号检测发现,依拉环素致纤维蛋白原(Fib)降低 [$ROR = 1\,877.19, 95\%CI (1\,026.16, 3\,433.99), BCPNN = 10.81, IC_{025} = 9.96$] 的信号最强,表现出显著关联性。详见表 4。

3 讨论

3.1 分析四环素类药物致凝血功能障碍的意义

四环素类药物的总体安全性良好,其常见药品不良反应(ADR)为胃肠道反应,临床表现为上腹部不适、恶心等。目前,四环素类药物与凝血功能障碍相关性的

表 3 5 种四环素类药物致凝血功能障碍 ADE 报告基本信息
[例(%)]

Tab. 3 Basic information of ADE reports on coagulation dysfunction induced by five tetracycline - class antibiotics [case (%)]

项目	替加环素 (n=654)	米诺环素 (n=16)	多西环素 (n=613)	奥玛环素 (n=21)	依拉环素 (n=32)	合计 (n=1336)
性别						
女	198(30.28)	7(43.75)	195(31.81)	10(47.62)	11(34.38)	421(31.51)
男	396(60.55)	9(56.25)	223(36.38)	11(52.38)	14(43.75)	653(48.88)
未知	60(9.17)	0(0)	195(31.81)	0(0)	7(21.88)	262(19.61)
年龄						
<18 岁	17(2.60)	1(6.25)	23(3.75)	2(9.52)	0(0)	43(3.22)
18~64 岁	56(8.56)	11(68.75)	12(1.96)	1(4.76)	13(40.62)	93(6.96)
65~84 岁	212(32.42)	0(0)	296(48.29)	14(66.67)	12(37.50)	534(39.97)
≥85 岁	262(40.06)	1(6.25)	144(23.49)	2(9.52)	0(0)	409(30.61)
未知	107(16.36)	3(18.75)	138(22.51)	2(9.52)	7(21.88)	257(19.24)
报告者						
护士长	72(11.01)	0(0)	157(25.61)	8(38.10)	0(0)	237(17.74)
职业						
技师	245(37.46)	3(18.75)	150(24.47)	5(23.81)	21(65.62)	424(31.74)
医师	0(0)	0(0)	1(0.16)	0(0)	0(0)	1(0.07)
职业治疗师	194(29.66)	5(31.25)	206(33.61)	7(33.33)	9(28.12)	421(31.51)
药剂师	89(13.61)	3(18.75)	61(9.95)	0(0)	0(0)	153(11.45)
未知	54(8.26)	5(31.25)	38(6.20)	1(4.76)	2(6.25)	100(7.48)
结局						
死亡	158(24.16)	1(6.25)	76(12.40)	1(4.76)	8(25.00)	244(18.26)
致残	2(0.31)	1(6.25)	4(0.65)	0(0)	0(0)	7(0.52)
住院或住院时间延长	167(25.54)	6(37.50)	120(19.58)	8(38.10)	8(25.00)	309(23.13)
永久性损伤	235(35.93)	6(37.50)	344(56.12)	10(47.62)	14(43.75)	609(45.58)
危及生命	56(8.56)	1(6.25)	67(10.93)	0(0)	1(3.13)	41(3.07)
其他	35(5.35)	1(6.25)	2(0.33)	2(9.52)	1(3.13)	125(9.36)
未知	1(0.15)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.07)
报告						
2004 年至 2015 年	121(18.50)	0(0)	66(10.77)	0(0)	0(0)	187(14.00)
年份						
2016 年至 2020 年	178(27.22)	4(25.00)	127(20.72)	0(0)	0(0)	309(23.13)
2021 年至 2024 年	355(54.28)	12(75.00)	420(68.52)	21(100.00)	32(100.00)	840(62.87)

研究较少^[4]。为此,本研究中基于 FAERS 挖掘相关 ADE 信号,探讨了四环素类药物与凝血功能障碍的关联性,为临床用药决策提供参考。

3.2 四环素类药物致凝血功能障碍分析

替加环素:可致显著的凝血功能障碍,且常呈剂量依赖性。ZHANG 等^[5]的研究显示,予推荐剂量的替加环素 100 mg / d 仍可能发生凝血功能障碍,主要表现为凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)呈剂量依赖性地延长,Fib 水平显著降低,停药后可逆。同时,白蛋白水平及给药剂量与 PT 延长显著相关,且治疗持续时间为 APTT 延长的独立危险因素^[6]。GUO 等^[7]的队列研究发现,替加环素可通过抑制信使脱氧核糖核酸(mRNA)转录或细胞因子网络干扰 Fib 合成,且约有 80.72% 的患者在用药后 2 周内出现凝血功能障碍,中位发生时间为 10 d,通常在给药后 6 d 出现低 Fib 血症^[8],且治疗周期超 14 d 为独立预测因素^[9-11]。本研究

表 4 四环素类药物与凝血功能障碍 PT 的相关性分析
Tab. 4 Correlation between PT of coagulation dysfunction and tetracycline - class antibiotics

药品通用名	PT	报告数[例(%)]	ROR(95%CI)	BCPNN(IC ₀₂₅)
替加环素 (n=654)	血小板减少症	188(28.75)	8.75(7.58,10.11)	3.11(2.90)
	凝血功能障碍	160(24.46)	49.31(42.15,57.68)	5.59(5.36)
	血小板计数降低	103(15.75)	4.92(4.05,5.98)	2.29(2.00)
	低纤维蛋白原血症	86(13.15)	516.51(413.03,645.92)	8.85(8.52)
	纤维蛋白原降低	70(10.70)	363.24(284.60,463.60)	8.39(8.03)
	凝血酶原时间延长	25(3.82)	19.75(13.33,29.26)	4.29(3.73)
	伤口出血	10(1.53)	13.39(7.20,24.92)	3.74(2.87)
	呼吸道出血	5(0.76)	41.6(17.24,100.37)	5.37(4.18)
	下消化道出血	4(0.61)	2.64(0.99,7.02)	1.4(0.11)
	腹内出血	3(0.46)	6.24(2.01,19.36)	2.64(1.20)
多西环素 (n=613)	血小板减少症	359(58.56)	1.68(1.51,1.86)	0.74(0.59)
	直肠出血	134(21.86)	1.59(1.34,1.89)	0.67(0.42)
	凝血功能障碍	45(7.34)	1.38(1.03,1.85)	0.46(0.04)
	溃疡出血	43(7.01)	3.30(2.45,4.46)	1.72(1.28)
	胃溃疡出血	23(3.75)	2.04(1.36,3.08)	1.03(0.44)
	低纤维蛋白原血症	6(0.98)	3.29(1.47,7.34)	1.71(0.62)
	胸部出血	3(0.49)	7.85(2.51,24.58)	2.95(1.49)
依拉环素 (n=32)	血小板减少症	12(37.50)	19.42(10.92,34.54)	4.23(3.42)
	纤维蛋白原降低	11(34.38)	1877.19(1026.16,3433.99)	10.81(9.96)
	低纤维蛋白原血症	5(15.62)	744.77(277.29,2000.34)	9.52(8.21)
	凝血酶原时间延长	4(12.50)	108.55(40.49,290.99)	6.74(5.44)
奥马环素 (n=21)	纤维蛋白原降低	21(100.00)	55.13(17.74,171.32)	5.78(4.33)
米诺环素 (n=16)	抗磷脂综合征	16(100.00)	10.58(6.46,17.32)	3.39(2.68)

结果显示,替加环素致血小板减少、凝血功能障碍频次高、Fib 水平降低、低 Fib 血症的信号强度较强。替加环素替换为依拉环素时,低 Fib 血症仍持续存在,而替换为奥马环素后凝血功能逐渐恢复^[12]。这种差异可能与 C7 氟取代基有关,即依拉环素的氟代结构可通过全氟化合物特有的肝毒性途径抑制 Fib 生成^[13],其具体作用机制及与四环素类药物的构效关系尚需进一步验证。

米诺环素:相关凝血功能障碍主要归因于其诱发抗磷脂综合征(APS)的风险^[14-16]。APS 为获得性自身免疫性疾病,核心病理特征为血栓形成,临床表现为血小板减少、动脉和静脉血栓形成、病态妊娠等。同时,米诺环素用药 1~2 周后可致药物诱发性免疫性血小板减少症(DITP),临床表现为血小板急剧下降伴出血倾向^[17-18]。故临床使用米诺环素时应严密监测血小板计数。

其他:本研究结果显示,多西环素致凝血功能障碍相关 ADE 报告例数较多(613 例),主要表现为血小板

减少症。但与过敏反应和肝脏毒性相比^[19],其相关报道较有限。ZHU 等^[20]报道了 1 例 83 岁合并多种基础疾病的重症肺炎患者,在使用头孢哌酮联合多西环素后出现 PT、APTT 及凝血酶原时间 / 国际化标准比值均升高 (PT / INR),停用多西环素后恢复正常。奥马环素相关的 ADE 信号集中于 Fib 降低,推测可能与其不经肝脏代谢,肝毒性较低有关。已有文献主要关注其胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹部不适等。李聚仓等^[21]的研究显示,奥马环素致全血细胞减少可能与骨髓抑制相关,其凝血功能障碍风险仍需更多的临床研究证实。依拉环素则显示出最强的 Fib 降低信号,这和文献^[22]的报道一致。

3.3 局限性

1) 因重症感染患者的混杂因素较多,包括感染、肾功能异常、恶性肿瘤、合用抗凝 / 抗栓药物等,导致凝血功能障碍事件的归因困难,基于 FAERS 自发呈报系统的数据存在固有报告数据源偏倚,可能引发漏报(药物相关 ADR 被低估)或误报(将混杂因素错误归因于药物)。2) 本研究为回顾性研究设计,病例报告无法确定药物与凝血功能障碍的因果关系,信号强度指标 95%CI 和 IC_{025} 仅能提示潜在关联,而非确证性风险证据。

3.4 小结

四环素类药物诱发的凝血功能障碍存在差异。米诺环素的主要风险为 APS 和 DITP,多西环素、替加环素分别主要引起血小板减少、Fib 降低 / 低 Fib 血症,依拉环素的 Fib 降低信号最强。此外,由于奥马环素、依拉环素的上市时间较短,其 ADE 报告数量有限,其安全性特征有待临床应用时间的延长进一步明确。后续研究将通过前瞻性、大样本研究,控制混杂因素,并监测暴露剂量,进一步验证四环素类药物致凝血功能障碍的风险与作用机制。

参考文献

- [1] 蒋孟函,李富梅,姚晓蝶,等. 替加环素致重度低纤维蛋白原血症 1 例分析[J]. 临床合理用药,2024,17(22):160 - 162.
- [2] 李巧,倪敏,颜玉颖,等. 替加环素致凝血功能异常的临床回顾分析[J]. 药物流行病学杂志,2024,33(10):1099 - 1106.
- [3] 吴文宇,唐碧雨,吴建茹,等. FAERS 数据库建设与应用启示[J]. 中国药业,2023,32(17):1 - 4.
- [4] CUI N, CAI H, LI Z, et al. Tigecycline - induced coagulopathy: a literature review[J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(6):1408 - 1413.
- [5] ZHANG Q, ZHOU S, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3):1650 - 1655.
- [6] WANG D, LIN C, GU C, et al. Tigecycline - Associated Coagulopathy: A Single - Center Retrospective Analysis[J]. Pharmacology, 2022, 107(9 / 10):524 - 536.
- [7] GUO M, LIANG J, LI D, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a real - world study from FDA

- adverse event reporting system (FAERS) database [J]. Thrombosis Journal, 2022, 20(1):12.
- [8] HU J, XIAO YH, ZHENG Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline - associated hypofibrinogenemia in critically ill patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(7):913 - 922.
 - [9] HAKEAM HA, AL DUHAILIB Z. Tigecycline - induced coagulopathy: a literature review [J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2020, 42(3):846 - 847.
 - [10] CAMPANY - HERRERO D, LARROSA - GARCIA M, LALUEZA - BROTO P, et al. Tigecycline - associated hypofibrinogenemia in a real - world setting [J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(4):1184 - 1189.
 - [11] LI M, HE J, DONG G, et al. Serum concentration threshold and risk factors of tigecycline - induced hypofibrinogenemia in critically ill patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(1):200 - 208.
 - [12] RAUSCH E, VEMURI K, ANDERMAN TM, et al. Eravacycline Associated Hypofibrinogenemia: A Case Series of Transplant Patients with Mycobacterium Abscessus Infections and Review of Literature [J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(12):ofac591.
 - [13] 王畅,张雨欣. 全氟及多氟化合物暴露致肝脏毒性研究进展[J]. 生物化工, 2022, 8(3):146 - 148.
 - [14] RISSE J, VIEIRA M, BEURET F, et al. Reversible drug - induced antiphospholipid syndrome [J]. Lupus, 2018, 27(2):333 - 335.
 - [15] GRAHAM LE, BELL AL. Minocycline - associated lupus - like syndrome with ulnar neuropathy and antiphospholipid antibody [J]. Clin Rheumatol, 2001, 20(1):67 - 69.
 - [16] GÉRARDIN C, BIHAN K, SALEM JE, et al. Drug - induced antiphospholipid syndrome: Analysis of the WHO international database [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(5):103060.
 - [17] D'ADDARIO SF, BRYAN ME, STRINGER WA, et al. Minocycline - induced immune thrombocytopenia presenting as Schamberg's disease [J]. Journal of Drugs in Dermatology: JDD, 2003, 2(3):320 - 323.
 - [18] TOMITA S, FUJII R, IMAI Y, et al. A Case of Thrombocytopenia Following Minocycline Administration [J]. Yakugaku Zasshi, 2023, 143(5):477 - 479.
 - [19] 邹青,卜艳丽,腾洪松. 多西环素不良反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2016, 22(6):366 - 367.
 - [20] ZHU XQ, GUO CF, WEN YG, et al. Elevated PT, APPT and PT/INR possibly associated with doxycycline and cefoperazone co - administration: A case report [J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2018, 43(1):141 - 144.
 - [21] 李聚仓,轩素娟,姜山,等. 奥马环素致全血细胞减少 1 例[J]. 中国乡村医药, 2024, 31(21):34 - 35.
 - [22] ZHANG X, PAN J, ZHANG X, et al. Safety profiles of tetracycline - class drugs: a pharmacovigilance analysis of the FAERS database [J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 4:1 - 10.

(收稿日期:2025 - 04 - 28;修回日期:2025 - 07 - 15)