基于FAERS数据库对儿童使用四环素类药物警戒分析

赵雅妮，吕敏仪，邓少洁，樊丹怡，王黎娜，常宏*（南方医科大学妇女儿童医学中心，深圳市妇幼保健院药剂科，广东 深圳 518000）

摘要：目的 挖掘与分析儿童使用3种四环素类药物（多西环素、米诺环素、替加环素）不良事件（ADE）信号，为该类药物在儿童群体中的安全使用提供参考依据。**方法** 检索美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2004年第一季度至2025年第二季度儿童使用多西环素、米诺环素及替加环素的ADE报告，采用报告比值比法（ROR）和贝叶斯置信区间递进神经网络法（BCPNN）进行数据挖掘与分析。**结果** 共检出1 653例儿童ADE报告，其中多西环素664例、米诺环素926例、替加环素63例。确定19个重要系统器官分类（SOC）信号。<2岁仅发现多西环素相关不良反应，主要为血液/淋巴系统、代谢营养及损伤/中毒类；2~7岁多西环素集中于神经系统和眼部疾病，替加环素集中于胃肠系统；8~17岁三药均有信号，多西环素以精神病和胃肠疾病为主，米诺环素以神经、眼部及皮肤疾病为主，替加环素以损伤/中毒为主。**结论** 不同的未成年年龄段中，3种四环素类药物的药物不良反应表现出一定的差异，多西环素易导致神经损伤、霍纳综合征及精神类不良反应；米诺环素可能诱发长期自身免疫紊乱，进而增加Ⅰ型糖尿病的风险；替加环素可引起说明书未列明的高甘油三酯血症，临床使用时需加强血脂监测。

关键词：多西环素；米诺环素；替加环素；儿童；FAERS数据库；数据挖掘

中图分类号：R978.14；R969.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0523-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.006

Pharmacovigilance Analysis of Tetracycline Use in Children Based on the FAERS Database

ZHAO Yani, LV Minyi, DENG Shaojie, FAN Danyi, WANG Lina, CHANG Hong*（*Department of Pharmacy, Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Women and Children's Medical Center, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong* 518000, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To mine and analyze adverse drug event (ADE) signals associated with the use of three tetracycline antibiotics (doxycycline, minocycline, and tigecycline) in children, providing evidence for the safe use of tetracyclines in pediatric populations. **METHODS** ADE reports of doxycycline, minocycline, and tigecycline in children from Q1 2004 to Q2 2025 were extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Data mining and analysis were performed using the Reporting Odds Ratio (ROR) method and the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). **RESULTS** A total of 1 653 pediatric ADE reports were identified, involving doxycycline (664 reports), minocycline (926 reports), and tigecycline (63 reports). Significant signals were detected across 19 important System Organ Classes (SOCs). In children under 2 years old, only doxycycline was found to be associated with adverse reactions, primarily affecting the Blood/Lymphatic System, Metabolism/Nutrition, and Injury/Poisoning categories. In the 2–7 years age group, doxycycline-related events concentrated in Nervous System and Eye disorders, while tigecycline-related events concentrated in Gastrointestinal System disorders. For children aged 8–17 years old, signals were detected for all three drugs: doxycycline was primarily associated with Psychiatric and Gastrointestinal disorders; minocycline was mainly associated with nervous system, eye, and skin and subcutaneous tissue disorders. Tigecycline was primarily associated with injury and poisoning. **CONCLUSION** Adverse drug reactions (ADRs) of the three tetracyclines are varied across different pediatric age groups. Doxycycline is associated is neurological damage, Horner syndrome, and psychiatric adverse reactions. Minocycline will induce long-term autoimmune disorders, increasing the risk of type 1 diabetes. Tigecycline is found to induce unlabeled hypertriglyceridemia not stated in the drug labeling, necessitating enhanced lipid monitoring during clinical use.

KEYWORDS: doxycycline; minocycline; tigecycline; children; FAERS database; data mining

四环素类药物是临床常用的一类抗菌药物，具有广泛的抗菌谱，对多种革兰氏阴性菌、阳性菌以

基金项目：广东省药学会科学研究基金（2024EKHX05）

作者简介：赵雅妮，主管药师，研究方向：临床药学　　***通信作者：**常宏，主任药师，研究方向：临床药学，E-mail：1419809135@qq.com

及多种非典型病原体如支原体、衣原体、军团菌及立克次体均有很强的抗菌活性，主要用于治疗非典型病原体、耐药菌引起的各种感染，是对抗非典型病原体引起的儿童社区获得性肺炎（Community acquired pneumonia，CAP）的一线治疗药物[1]。但因其导致牙齿永久性变色、牙釉质发育不全并抑制骨骼生长发育的不良反应（adverse drug reaction，ADR），使其在儿童的应用受限。但在中国，支原体对大环内酯类耐药率一直很高（81%）[2]，近年来，新型四环素类药物可作为治疗肺炎支原体肺炎的替代疗法[3]，但其安全性备受家长和临床医师关注，针对这一特殊人群的安全性数据仍相对缺乏，本研究利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库，对<2岁，2~7岁，8~17岁3个年龄段的儿童使用四环素类药物的药物不良反应（ADR）信号进行挖掘分析，旨在为儿科临床用药安全提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库，该数据库自2004年第1季度开始对外公开，数据每季度更新发布1次，包含7个数据集，分别是患者人口统计和管理信息（DEMO）、药品信息（DRUG）、药品不良事件信息（REAC）、患者结局信息（OUTC）、报告来源（RPSR）、药物治疗开始和结束日期（THER）、给药适应证（INDI）。根据FDA推荐的去重方法，选取DEMO表的PRIMARYID、CASEID和FDA_DT字段，按照CASEID、FDA_DT以及PRIMARYID排序，对具有相同CASEID的报告，保留FDA_DT值最大的，对于CASEID和FDA_DT均相同的保留PRIMARYID值最大的。

1.2 数据处理

限定检索时间为2004年第1季度~2025年第2季度，以美国FDA批准药品及不良反应公众数据库（public dashboard）中的药品名称为标准，限定目标药物名称为“DOXYCYCLINE”“MINOCYCLINE”“TIGECYCLINE”，设定年龄范围为“<2岁”“2~7岁”“8~17岁”，根据年龄组分别检索出各组所有的ADE报告。按《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）28.0版中的首选术语（preferred terms，PT）及系统/器官分类（system organ class，SOC）对筛选得到的ADE报告进行标准化处理。

1.3 数据分析

本研究基于比值失衡测量法的四格表。采用了2种统计方法识别这种潜在关联：报告比值比法（ROR）和贝叶斯置信度递进神经网络法（BCPNN）。ROR通过四格表来计算，见表1~2。ROR法阳性信号判定标准：目标药物目标ADE报告数≥3，ROR值95%的置信区间（confidencein terval，*CI*）下限>1；BCPNN法阳性信号判定标准：目标药物目标ADE报告数≥3，信息成分（information component，IC）值的下限（IC-2SD）>0，同时，IC-2SD可作为评估信号强弱的指标，0<IC-2SD<1.5为弱信号，1.5≤IC-2SD<3.0为中强信号，IC-2SD大于等于3为强信号[4,5]。

表1 比值失衡法四格表

类别	目标不良事件例次	其他不良事件例次	合计
目标药物	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

从FAERS数据库共提取多西环素、米诺环素、替加环素的ADE报告496 953份，其中18岁以下儿童共1 653例，多西环素664例，米诺环素926例，替加环素63例。性别方面男性占比44.71%，女性占比53.78%，还有1.51%未明确。3种四环素类抗生素在0~2岁年龄段的报告较少，主要集中8~17岁年龄段。病例来源于美国，基本信息见表3。

2.2 不良事件信号分析结果

通过ROR和BCPNN联用检测信号法，未成年人群共检测出43个ADE信号，其中多西环素、米诺环素、替加环素分别检出16、22、5个信号，各年龄段按照检测结果按信号强度（ROR值的95%*CI*下限）对前30位的PT进行展示，见表4~6。

2.3 ADR累及SOC

本研究基于ROR法和BCPNN法的信号判定标准，确定了19个重要SOC，见附图1~3。2岁以下年龄段儿童仅有多西环素检测相关信号，主要集中在血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病及各类损伤、中毒及操作并发症等。2~7岁年龄段儿童，多西

表2　ROR法和BCPNN法公式及阈值

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	a≥3且95% *CI*（下限）>1则提示生成1个信号
BCPNN法	$IC = \log_2\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $E(IC) = \log_2\frac{(a+\gamma 11)(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$ $V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2}\left\{\left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma 11}{(a+\gamma 11)(1+a+b+c+d+\gamma)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha 1}{(a+b+\alpha 1)(1+a+b+c+d+\alpha)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta 1}{(a+c+\beta 1)(1+a+b+c+d+\beta)}\right]\right\}$ $\gamma = \gamma 11\frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha 1)(a+c+\beta 1)}$ $IC-2SD = E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$ 其中α1=β1=1；α=β=2；γ11=1。	可信区间下限（IC-2SD）大于0，则提示生成1个信号

表3　不同年龄段儿童服用多西环素、米诺环素及替加环素的ADE基本情况[*n*(%)]

项目	多西环素（*n*=664）	米诺环素（*n*=926）	替加环素（*n*=63）
性别			
男	321(48.34)	385(56.91)	33(52.38)
女	334(50.30)	527(41.58)	28(44.44)
未知	9(1.36)	14(1.51)	2(3.17)
年龄/岁			
<2	34(5.12)	7(0.76)	10(15.87)
2~7	46(6.03)	2(0.22)	13(20.63)
8~17	584(87.95)	917(99.03)	40(63.49)
报告国家			
美国	335(50.45)	654(70.63)	13(20.63)
英国	79(11.90)	34(3.67)	
加拿大	46(6.93)	50(5.40)	
法国	42(6.33)	36(3.89)	4(6.35)
德国	22(3.31)		
冰岛		11(1.19)	
中国			13(20.63)
荷兰			6(9.52)
希腊			4(6.35)

环素主要集中在各类神经系统疾病和眼器官疾病，替加环素集中胃肠系统疾病。8~17岁儿童，多西环素、米诺环素和替加环素均检测了相关信号，其中多西环素主要集中在精神病类和胃肠系统疾病等，米诺环素主要集中在各类神经系统疾病、眼器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病等。替加环素主要集中在各类损伤、中毒及操作并发症。

3　讨论

本研究利用FAERS数据库，对使用多西环素、米诺环素和替加环素的儿童进行ADR比较，分析了<2岁，2~7岁，8~17岁儿童的不良反应情况，填补了四环素类药物在儿童使用安全性研究的空白。

3.1　ADE报告基本情况分析

经整理和筛选，本研究提取儿童使用西环素、米诺环素、替加环素相关ADE报告1 653份，其中多西环素664例，米诺环素926例，替加环素63例，病例主要集中在多西环素和米诺环素上。3种四环素类抗生素在<2岁年龄段的报告较少，报告主要集中在8~17岁年龄段儿童。这可能与婴幼儿语言表达能力有限、难以准确描述不良反应有关，亦与药品说明书中“四环素类药物禁用于8岁以下儿童”的规定吻合。

3.2　多西环素相关ADR信号分析

多西环素说明书列出的常见不良反应涉及胃肠、皮肤、免疫和神经系统等SOC，本研究的17项SOC结果与说明书基本一致，表明其ADE可涉及全身多个系统，提示在未成年人使用时需全面监测并及时干预。

3.2.1　<2岁儿童分析　本研究发现，<2岁儿童中多西环素相关的喉部损伤ADE信号最为显著。与多西环素在口服后在胃酸环境中产生局部酸性，黏附在食管黏膜上形成化学性刺激[6]，幼儿吞咽功能尚未成熟，常在坐姿或半卧姿下服药，药片容易卡在食管中段，因此幼儿在使用多西环素过程中，应选用液体剂型、足量水、服药后保持直立至少30 min，并加强对家长的用药指导。

表4　不同年龄段儿童多西环素相关不良事件强度前30位PT信号

年龄段	序号	器官系统分类(SOC)	首选语(PT)	*n*	ROR(95%*CI*)	IC(IC-2SD)
<2岁	1	各类损伤、中毒及操作并发症	喉部损伤	3	11 185.71(1 148.44~108 948.2)	11.38(0.03)
	2	各类损伤、中毒及操作并发症	神经损伤[a]	5	4 808.61(1 261.89~18 323.97)	10.95(1.05)
	3	各类神经系统疾病	霍纳综合征[a]	5	1 131.38(405.01~3 160.43)	9.66(1.21)
	4	血液及淋巴系统疾病	高铁血红蛋白血症	6	225.42(95.41~532.58)	7.60(1.59)
	5	血液及淋巴系统疾病	溶血性贫血	5	136.34(54.03~344.00)	6.93(1.27)
	6	胃肠系统疾病	吞咽困难	8	96.62(45.84~203.62)	6.38(2.00)
	7	代谢及营养类疾病	代谢性酸中毒	5	29.88(11.98~74.53)	4.78(1.11)
	8	代谢及营养类疾病	低血糖	4	23.17(8.41~63.81)	4.44(0.73)
2~7岁	1	各种先天性家族性遗传性疾病	色盲	5	1 344.86(444.78~4 066.40)	9.70(1.16)
	2	各类神经系统疾病	颅神经性瘫痪	4	1 201.27(357.42~4 037.44)	9.60(0.78)
	3	各类神经系统疾病	视神经炎	4	234.37(82.78~663.53)	7.70(0.91)
	4	胃肠系统疾病	糜烂性胃炎	3	162.57(49.87~529.99)	7.22(0.45)
	5	胃肠系统疾病	牙齿变色	7	159.26(72.75~348.66)	7.15(1.85)
	6	各类神经系统疾病	神经病学症状	4	91.50(33.23~251.94)	6.42(0.91)
	7	眼器官疾病	失明	7	73.16(33.84~158.20)	6.08(1.79)
	8	各类神经系统疾病	颅内压力增高	6	62.23(27.19~142.47)	5.86(1.53)
	9	眼器官疾病	视神经乳头水肿	4	57.52(21.03~157.31)	5.77(0.89)
	10	眼器官疾病	视物模糊	5	48.19(19.56~118.70)	5.51(1.22)
	11	眼器官疾病	眼部疾病	4	44.26(16.22~120.73)	5.40(0.86)
	12	全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展	3	8.63(2.74~27.15)	3.08(0.09)
	13	肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	3	7.00(2.23~22.01)	2.78(0.01)
	14	全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化	6	5.50(2.42~12.46)	2.40(0.59)
8~17岁	1	皮肤及皮下组织类疾病	嗜中性皮肤病	20	1 135.90(530.81~2 430.77)	8.55(3.50)
	2	免疫系统疾病	雅里希-赫克斯海默反应	27	810.84(449.88~1 461.21)	8.36(4.00)
	3	胃肠系统疾病	食管溃疡	25	374.88(225.73~622.58)	7.80(3.87)
	4	肝胆系统疾病	硬化性胆管炎	25	169.58(108.19~265.79)	7.01(3.81)
	5	胃肠系统疾病	食管炎	21	60.26(38.32~94.76)	5.75(3.33)
	6	皮肤及皮下组织类疾病	光敏性反应	20	31.37(19.94~49.34)	4.88(2.99)
	7	内分泌系统疾病	甲状腺功能亢进症	10	23.60(12.51~44.52)	4.50(2.04)
	8	各类神经系统疾病	特发性颅内压增高	14	15.80(9.27~26.94)	3.93(2.21)
	9	胃肠系统疾病	溃疡性结肠炎	21	15.09(9.76~23.35)	3.86(2.54)
	10	肝胆系统疾病	急性肝衰竭	10	9.77(5.22~18.30)	3.26(1.54)
	11	精神病类	惊恐发作[a]	11	8.19(4.50~14.88)	3.01(1.50)
	12	胃肠系统疾病	吞咽困难	21	7.94(5.14~12.25)	2.95(1.94)
	13	各类神经系统疾病	颅内压力增高	9	7.39(3.82~14.29)	2.86(1.24)
	14	精神病类	实施自杀行为[a]	18	6.35(3.98~10.14)	2.64(1.62)
	15	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛	15	5.50(3.30~9.17)	2.44(1.35)
	16	精神病类	心情波动[a]	11	4.34(2.40~7.88)	2.10(0.91)
	17	精神病类	抑郁[a]	29	4.10(2.83~5.93)	2.01(1.33)
	18	皮肤及皮下组织类疾病	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	10	3.43(1.84~6.39)	1.76(0.60)
	19	精神病类	自杀想法[a]	23	3.25(2.15~4.91)	1.68(0.96)
	20	胃肠系统疾病	上腹痛	20	2.60(1.67~4.05)	1.36(0.62)
	21	全身性疾病及给药部位各种反应	胸痛	12	2.46(1.39~4.35)	1.29(0.33)
	22	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	15	2.34(1.40~3.89)	1.21(0.37)
	23	精神病类	焦虑[a]	16	2.15(1.31~3.53)	1.09(0.30)
	24	肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	13	2.11(1.22~3.64)	1.07(0.18)
	25	全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱[a]	11	2.01(1.11~3.64)	1.00(0.04)
	26	精神病类	失眠	10	1.92(1.03~3.57)	0.93(−0.06)
	27	全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化	23	1.87(1.24~2.83)	0.89(0.25)
	28	呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	19	1.87(1.19~2.95)	0.90(0.18)
	29	代谢及营养类疾病	食欲减退	14	1.81(1.07~3.07)	0.85(0.02)
	30	胃肠系统疾病	呕吐	35	1.50(1.08~2.10)	0.58(0.07)

注：[a]说明书中未收录的不良反应。

表5　不同年龄段儿童米诺环素相关不良事件强度前30位PT信号

年龄段	序号	器官系统分类(SOC)	首选语(PT)	*n*	ROR(95%*CI*)	IC(IC-2SD)
8~17岁	1	内分泌系统疾病	甲状腺炎	50	244.49(165.28~361.65)	6.93(4.68)
	2	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	狼疮样综合征	58	94.13(69.47~127.55)	6.08(4.56)
	3	肝胆系统疾病	自身免疫性肝炎	38	81.4(56.35~117.60)	5.93(4.06)
	4	内分泌系统疾病	甲状腺功能亢进症	53	67.48(49.73~91.57)	5.72(4.31)
	5	内分泌系统疾病	自身免疫性甲状腺炎	23	62.53(39.53~98.93)	5.64(3.38)
	6	各类神经系统疾病	特发性颅内压增高	73	41.45(32.28~53.21)	5.13(4.22)
	7	血管与淋巴管类疾病	血管炎	20	40.52(25.23~65.10)	5.12(3.06)
	8	肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤	61	22.56(17.32~29.38)	4.35(3.57)
	9	皮肤及皮下组织类疾病	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	134	22.5(18.79~26.79)	4.32(3.87)
	10	眼器官疾病	视神经乳头水肿	39	17.98(12.97~24.92)	4.06(3.11)
	11	代谢及营养类疾病	I型糖尿病[a]	25	16.59(11.05~24.90)	3.95(2.73)
	12	血液及淋巴系统疾病	嗜酸性粒细胞增多症	22	12.56(8.17~19.30)	3.58(2.40)
	13	各类神经系统疾病	颅内压力增高	32	11.96(8.38~17.09)	3.51(2.59)
	14	眼器官疾病	复视	20	10.36(6.62~16.23)	3.31(2.15)
	15	肝胆系统疾病	肝炎	25	9.47(6.34~14.14)	3.19(2.21)
	16	血液及淋巴系统疾病	淋巴结病	31	7.41(5.17~10.60)	2.84(2.07)
	17	各类神经系统疾病	周围神经病变	19	6.69(4.24~10.57)	2.70(1.69)
	18	全身性疾病及给药部位各种反应	多器官功能不全综合征	36	5.69(4.08~7.93)	2.47(1.82)
	19	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	67	4.69(3.68~5.99)	2.19(1.76)
	20	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛	23	3.71(2.45~5.60)	1.87(1.12)
	21	皮肤及皮下组织类疾病	Stevens-Johnson综合征	17	3.24(2.01~5.23)	1.68(0.82)
	22	各类检查	天门冬氨酸氨基转移酶升高	22	3.22(2.11~4.91)	1.67(0.93)
	23	各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高	25	3.11(2.09~4.61)	1.62(0.93)
	24	眼器官疾病	视物模糊	18	2.57(1.62~4.10)	1.35(0.57)
	25	皮肤及皮下组织类疾病	荨麻疹	36	1.85(1.33~2.58)	0.88(0.37)
	26	全身性疾病及给药部位各种反应	发热	76	1.82(1.45~2.29)	0.85(0.50)
	27	各类检查	体重降低	26	1.73(1.17~2.55)	0.78(0.18)
	28	肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	24	1.71(1.14~2.56)	0.76(0.14)
	29	各类神经系统疾病	头痛	72	1.45(1.15~1.83)	0.52(0.17)
	30	全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳	42	1.4(1.03~1.90)	0.48(0.02)

注:[a]说明书中未收录的不良反应。

表6　不同年龄段儿童替加环素相关不良事件强度前30位PT信号

年龄段	序号	器官系统分类(SOC)	首选语(PT)	*n*	ROR(95%*CI*)	IC(IC-2SD)
2~7岁	1	代谢及营养类疾病	高甘油三酯血症[a]	4	230.27(81.07~654.05)	7.66(0.91)
	2	肝胆系统疾病	肝脏毒性	4	127.40(45.10~359.90)	6.83(0.89)
	3	胃肠系统疾病	恶心	4	17.50(6.23~49.13)	3.99(0.62)
	4	胃肠系统疾病	呕吐	5	6.53(2.56~16.64)	2.55(0.42)
8~17岁	1	各类检查	脂肪酶升高	3	110.03(34.66~349.30)	6.72(0.48)
	2	胃肠系统疾病	急性胰腺炎	4	39.96(14.69~108.73)	5.26(0.85)
	3	胃肠系统疾病	胰腺炎	3	19.46(6.17~61.42)	4.24(0.31)
	4	全身性疾病及给药部位各种反应	发热	5	3.96(1.61~9.71)	1.93(0.16)
	5	胃肠系统疾病	恶心	4	2.92(1.08~7.93)	1.51(-0.27)

注:[a]说明书中未收录的不良反应。

神经损伤和霍纳综合征未在多西环素药品书中提及,但本研究显示较强信号。关于神经损伤,Friedman等[7]报告了7例在多西环素治疗期间出现伪脑肿瘤综合征,停药后部分患者视功能永久受损;亦有婴儿在低剂量硬化剂使用后出现颅内压升高,提示即使短期、低剂量亦可能触发[8]。其机制可

能涉及药物对脑脊液吸收通道、血管内皮功能及脑血流调节的影响[7]。霍纳综合征为交感神经传出通路中任一部分中断所造成，主要的临床表现为同侧瞳孔缩小、上睑下垂、眼球内陷、半侧面部汗分泌减少、泪液分泌障碍等[9,10]。1名6周大的患儿因大囊性淋巴畸形，接受多西环素硬化剂治疗后，呼吸道症状缓解，但患儿出现了无声误吸和霍纳综合征。在干预后1年内症状未再复发，仅遗留轻度上睑下垂[11]。机制尚不明确，可能与颈部淋巴结炎或软组织肿胀有关。因此，2岁以下使用多西环素应密切观察头痛、呕吐、视力变化、视乳头水肿以及眼面部症状（如上睑下垂、瞳孔异常、出汗改变）。一旦出现疑似神经损伤或霍纳综合征，应立即停药并进一步评估，以防永久性损害。

3.2.2 2~7岁儿童分析 本研究发现，2~7岁儿童中多西环素相关ADE信号主要为色盲、颅神经性瘫痪、视神经炎。其中色盲、视神经炎可能与多西环素诱发颅内高压有关[12]。已有文献报道两例患者长期（≥3周）服用多西环素后出现头痛、视力模糊并被诊断为颅内高压；1例停药并使用乙酰唑胺后视盘恢复，另1例用药4个月后出现不可逆的视神经萎缩和色觉下降，导致永久视功能受损[13]。在评估多西环素相关神经损伤风险时，还需警惕原发感染（如莱姆病、布鲁氏菌病、恙虫病）所致的并发症，因为多西环素是这些感染的常规治疗方案（美国儿科学会推荐其用于8岁以下儿童的莱姆病治疗[14]，并在布鲁氏菌病、恙虫病的联合治疗[1]中常与其他抗生素合用）。因此，判断神经损伤风险时应综合考虑药物的潜在毒性和原发感染的并发症。

牙齿变色与牙釉质发育不全是多西环素已确认的不良反应，本研究进一步发现牙齿变色这项不良反应信号强度和报告频率均居于较高水平。但现有的研究提示，多西环素的钙亲和力较低，短期使用导致牙齿染色的风险较低[15]。因此，在临床必须使用且经过风险收益评估后，可对各年龄段的儿童使用该药，但疗程应控制在21 d以内[1]。

3.2.3 8~17岁儿童分析 本研究发现，8~17岁儿童中，多西环素相关的嗜中性皮肤病ADE信号最为显著。多西环素在该年龄段常用于治疗痤疮、莱姆病，但可能通过药物超敏、光毒性或与其他药物的协同作用，诱发急性发热性嗜中性皮肤病（Sweet综合征或类似的溃疡性中性粒细胞皮炎）[16,17]。临床上应高度警惕皮肤异常，及时停药、进行组织学检查，并在必要时采用免疫抑制治疗，以防止病情进展和瘢痕形成。

本研究发现，8~17岁青少年使用多西环素后，精神类不良反应（自杀想法、抑郁、焦虑、实施自杀行为等）信号占比最高，且未在药品说明书中列出。已有文献报道3例青少年（14~16岁）在服用多西环素治疗皮肤疾病后出现自杀念头、抑郁、焦虑、幻觉等症状，停药后症状快速缓解[18]。多西环素诱发自杀行为的机制尚不明确。临床上应在使用前评估精神史，严格控制剂量和疗程，密切监测情绪变化；一旦出现精神异常，应立即停药并进行精神科干预。

3.3 米诺环素相关ADR信号分析

根据米诺环素说明书，其常见不良反应主要涉及胃肠、肝胆、皮肤及神经系统等SOC。研究结果与米诺环素说明书基本一致，说明结果可信度较高。本次研究共涉及12种SOC，仅8~17岁儿童段产生了ADE信号。

本研究发现，8~17岁儿童中米诺环素相关ADE信号主要有甲状腺炎、狼疮样综合征、自身免疫性肝炎等。多篇病例报告米诺环素可在青少年中诱发非自身免疫性甲状腺炎、狼疮样综合征，停药后大多数患者在数月内自行恢复[19-21]。

Ⅰ型糖尿病未在多西环素药品书中提及，但本研究显示较强信号。Rebecca等[22]报道1名15岁女孩因痤疮使用米诺环素4周后出现药物过敏综合征，7周后继发自身免疫性甲状腺功能亢进，停药7个月后又出现自身免疫性Ⅰ型糖尿病，并伴有多种自身抗体滴度升高。提示米诺环素诱导的药物超敏可能触发长期免疫紊乱，最终导致Ⅰ型糖尿病。因此，有自身免疫疾病家族史或既往药物超敏史的青少年使用米诺环素时需格外慎重。

3.4 替加环素相关ADR信号分析

本次研究共涉及5种SOC，2~7岁、8~17岁儿童段产生了ADE信号。

3.4.1 2~7岁儿童分析 在2~7岁儿童中，替加环素相关ADE信号中，高三酰甘油血症的关联性最为显著，但说明书未提及。替加环素在成人中已被报道可导致胰腺炎[23]，而高三酰甘油血症是急性胰腺炎的重要危险因素。

3.4.2 8~17岁儿童分析 在8~17岁儿童中，替加环素相关ADE信号主要为脂肪酶升高、急性胰腺炎、胰腺炎等。与2~7岁年龄段发掘信号相同。因

此未成年在使用替加环素时，建议在治疗前后测定空腹血脂（尤其是三酰甘油）、胰淀粉酶、脂肪酶等。若患儿已有高危因素（肥胖、家族性高三酰甘油血症、既往胰腺炎），应慎重使用或选用替代抗生素。

3.5 局限性

本研究存在一定的局限性。首先，FAERS数据库是一个自发呈报的系统，医疗工作者、患者以及药品生产企业均可向该系统提交不良事件报告。因此，部分ADE报告可能存在错报、漏报、信息模糊的情况。其次，本研究所识别的阳性信号仅表明药物与不良事件之间存在统计学关联，是否构成因果关系仍需结合临床实际进行全面评估。最后，该数据库的数据主要来源于欧美地区，研究结果与我国实际使用四环素类药物的情况可能存在差异。

4 结论

综上所述，本研究利用FEARS数据库，对多西环素、米诺环素、替加环素3个年龄段未成年人的ADE报告数据进行挖掘分析，发现新的ADE。如多西环素，<2岁应警惕神经系统疾病，8~17岁应警惕精神病类不良反应发生风险，使用米诺环素应警惕诱发自身免疫性疾病。2~17岁使用替加环素应定期监测血脂，以防止高甘油三酯血症及其可能引发的急性胰腺炎。

参考文献

[1] 张海邻，陈瑞杰，董晓艳，等. 四环素类抗菌药物儿科临床应用专家共识（2024年版）[J]. 中国实用儿科杂志，2024，39(9)：641-651.

[2] Wang G T，Wu P，Tang R，*et al*. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*：a systematic review and meta-analysis[J].J Antimicrob Chemother，2022，77(9)：2353-2363.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，中华儿科杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南（2023）[J]. 中华儿科杂志，2024，62(12)：1137-1144.

[4] 周冰花，魏平平，张磊，等. 基于FAERS数据库对儿童使用贝林妥欧单抗的药物警戒分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志，2024，29(6)：424-430.

[5] 胡玉，张海伟，张瑞，等. 基于FAERS数据库对药源性帕金森综合征不良事件药物警戒信号的挖掘[J]. 中国现代应用药学，2025，42(16)：2821-2829.

[6] Al-Mofarreh M A. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy[J].World J Gastroenterol，2003，9(3)：609.

[7] Friedman D I，Gordon L K，Egan R A，*et al*. Doxycycline and intracranial hypertension[J].Neurology，2004，62(12)：2297-2299.

[8] Lee A C，Vellody R，Kaplan R，*et al*. Intracranial hypertension after doxycycline sclerotherapy of a large macrocystic lymphatic malformation in an infant[J].J Pediatr Surg Case Rep，2021，69：101854.

[9] 黄轶刚，张世民. Horner综合征[J]. 中国临床解剖学杂志，2008，26(6)：696-699.

[10] Lazar I，Cavari Y，Rosenberg E，*et al*. Horner's syndrome in patients admitted to the paediatric intensive care unit：epidemiology，diagnosis and clinical practice[J]. Anaesth Intensive Care，2013，41(1)：20-23.

[11] Wang K L，Chun R H，Kerschner J E，*et al*. Sympathetic neuropathy and dysphagia following doxycycline sclerotherapy[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2013，77(9)：1613-1616.

[12] Tabibian J H，Gutierrez M A. Doxycycline-induced pseudotumor cerebri[J].South Med J，2009，102(3)：310-311.

[13] Lochhead J，Elston J S. Doxycycline induced intracranial hypertension[J].BMJ，2003，326(7390)：641-642.

[14] Lantos P M，Rumbaugh J，Bockenstedt L K，*et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America（IDSA），American academy of neurology（AAN），and American college of rheumatology（ACR）：2020 guidelines for the prevention，diagnosis，and treatment of Lyme disease[J]. Arthritis Care Res，2021，73(1)：1-9.

[15] Todd S R，Dahlgren F S，Traeger M S，*et al*. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever[J].J Pediatr，2015，166(5)：1246-1251.

[16] Nguyen T A，Krakowski A C. The "heart sign"：an early indicator of dose-dependent doxycycline-induced phototoxicity[J].Pediatr Dermatol，2016，33(2)：69-71.

[17] Bahman S，Paul K，Alain B，*et al*. Disfiguring ulcerative neutrophilic dermatosis secondary to doxycycline and isotretinoin in an adolescent boy with acne conglobata[J].Cutis，2017，100(6)：23-26.

[18] Atigari O V，Hogan C，Healy D. Doxycycline and suicidality[J]. BMJ Case Rep，2013，2013：bcr2013200723.

[19] Millington K，Charrow A，Smith J. Case series：minocycline-associated thyroiditis[J].Horm Res Paediatr，2020，92(4)：276-283.

[20] Pollock A J，Seibert T，Allen D B. Severe and persistent thyroid dysfunction associated with tetracycline-antibiotic treatment in youth[J].J Pediatr，2016，173：232-234.

[21] Akin E，Miller L C，Tucker L B. Minocycline-induced lupus in adolescents[J].Pediatrics，1998，101(5)：926-928.

[22] Brown R J，Rother K I，Artman H，*et al*. Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae[J].Arch Dermatol，2009，145(1)：63-66.

[23] Wang P F，Zou H，Zhu J H，*et al*. Acute pancreatitis caused by tigecycline：a case report and literature review[J].Medicine，2021，100(51)：e28245.

（收稿日期：2025-11-11；在线出版日期：2026-05-09）