吡拉西坦相关血小板减少症的危险因素分析及其风险预测模型建立Δ

黄天敏[1*]，陆星名[2]，郑　媚[1]，郭贵宗[3]，陆　欣[4]，罗艺林[1]，杨映霞[1#]（1.广西医科大学第一附属医院药学部，南宁 530021；2.广西壮族自治区宾阳县人民医院药学部，南宁　530400；3.广西医科大学教务处，南宁　530021；4.百色市食品药品认证审评中心，广西 百色　533000）

中图分类号　R969.3；R979.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）10-1226-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.13

摘　要　目的　分析吡拉西坦相关血小板减少症的危险因素，并建立其风险预测模型。**方法**　回顾性收集广西医科大学第一附属医院2021年1月－2023年12月使用吡拉西坦治疗住院患者的电子病历信息，汇总性别、年龄、基础疾病、联合用药、实验室数据等临床资料。根据是否发生血小板减少症将患者分为发生组和未发生组，比较两组患者临床资料的差异。通过单因素/多因素Logistic回归分析确定独立危险因素，以列线图可视化展示，并构建风险预测模型；采用受试者工作特征（ROC）曲线、Bootstrap内部验证、校准曲线评估模型的预测效能。**结果**　共纳入224例患者，其中未发生组196例、发生组28例，血小板减少症发生率为12.50%。单因素Logistic回归分析结果显示，发生组联用三联及以上抗菌药物的患者比例和血肌酐水平均显著高于未发生组，血红蛋白水平显著低于未发生组（$P<0.05$）。多因素Logistic回归分析结果显示，联用三联及以上抗菌药物、低血红蛋白水平、高血肌酐水平是吡拉西坦相关血小板减少症的独立危险因素（$P<0.05$）。所构建的风险预测模型为Logit$P$＝－1.114+1.256×联用三联及以上抗菌药物－0.017×血红蛋白水平+0.009×血肌酐水平。该模型ROC曲线的曲线下面积（AUC）为0.757，最佳截断值为0.474；Bootstrap内部验证的ROC曲线的AUC为0.733；未校准曲线、偏倚校准曲线均与参考曲线接近。**结论**　联用三联及以上抗菌药物、低血红蛋白水平、高血肌酐水平是吡拉西坦相关血小板减少症的独立危险因素；所建风险预测模型具有良好的预测效能。

关键词　吡拉西坦；血小板减少症；危险因素；风险预测模型；合理用药

Analysis of risk factors for piracetam-associated thrombocytopenia and the establishment of risk prediction model

HUANG Tianmin[1], LU Xingming[2], ZHENG Mei[1], GUO Guizong[3], LU Xin[4], LUO Yilin[1], YANG Yingxia[1] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Dept. of Pharmacy, Binyang County People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530400, China; 3. Office of Academic Affairs, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. Food and Drug Certification Evaluation Center of Baise, Guangxi Baise 533000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the risk factors contributing to piracetam-associated thrombocytopenia and develop a predictive model for risk prediction. **METHODS** The electronic medical record information of inpatients treated with piracetam was collected retrospectively from the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2021 to December 2023, including gender, age, underlying diseases, combined medication, and laboratory data, etc. Patients were divided into the occurrence group and the non-occurrence group according to whether thrombocytopenia occurred, and the differences in clinical data between the two groups were compared. The independent risk factors were determined through univariate/multivariate Logistic regression analysis. A nomogram was drawn to visually present the independent risk factors, and a risk prediction model was constructed. The predictive efficacy of the model was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve, Bootstrap internal validation and calibration curve. **RESULTS** A total of 224 patients were included, among which 196 cases were in the non-occurrence group and 28 cases in the occurrence group. The incidence of thrombocytopenia was 12.50%. The results of the univariate Logistic regression analysis showed that the proportion of patients using three or more combined antibiotics and the level of serum creatinine in the occurrence group were significantly higher than those in the non-occurrence group, while the level of hemoglobin was significantly lower ($P<0.05$). The results of the multivariate Logistic regression

Δ **基金项目** 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题（No.Z20191021）

＊ **第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：46327916@qq.com

\# **通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：19830727@qq.com

analysis revealed that the use of three or more combined antibiotics, low hemoglobin level and high serum creatinine level were independent risk factors for piracetam-associated thrombocytopenia ($P<0.05$). The constructed risk prediction model was Logit$P$=−1.114+1.256×three or more combined antibiotics−0.017×hemoglobin level+0.009×serum creatinine level. The AUC of the ROC curve of this model was 0.757, and the optimal cut-off value was 0.474; the AUC of the ROC curve of the Bootstrap internal validation was 0.733; the apparent curve and the bias-corrected curve were close to the ideal curve. **CONCLUSIONS** The use of three or more antibiotics, along with low hemoglobin level and high serum creatinine level, are identified as independent risk factors for piracetam-associated thrombocytopenia. The developed risk prediction model demonstrates good predictive value.

KEYWORDS piracetam; thrombocytopenia; risk factors; risk prediction model; rational drug use

血小板减少症指血液中血小板计数低于正常范围（$<100\times10^9$ L^{-1}）[1]的一种常见血液系统疾病，由药物、感染、骨髓抑制、直接或免疫介导的血小板受损以及遗传等多种因素引起，可造成出血高风险或引发不同程度的出血并发症，甚至可导致患者死亡；此外，血小板减少症发生时，血小板聚集功能会代偿性增高，进而导致患者血小板性血栓的发生风险增加，严重威胁患者的生命安全[2]。

吡拉西坦是γ氨基丁酸衍生物，于1963年由比利时UCB公司率先合成，并于20世纪70年代获批上市。鉴于其对患者认知功能的有益影响，该药被临床广泛用作益智药物，但其对血小板的影响及具体机制尚不明确。2004－2023年，国家药品不良反应监测数据库中吡拉西坦致不良反应相关病例报告的统计结果显示，其口服和注射制剂引发的不良反应排前2位的分别为胃肠系统疾病（70.2%）、各类神经系统疾病（12.6%）和全身性疾病及给药部位各种反应（30.1%）、皮肤及皮下组织类疾病（19.1%），但并未提及血小板减少相关临床表现[3]。然而，国家药品监督管理局在《关于修订吡拉西坦制剂说明书的公告（2023年第53号）》中提到，鉴于该药对血小板聚集的不良影响，有出血性脑血管病史、使用抗凝药或抗血小板聚集药的患者应谨慎使用[4]。吡拉西坦临床应用广泛，其是否会增加患者血小板减少症不良事件的发生风险，对其安全应用具有重要意义。为此，本研究拟分析吡拉西坦相关血小板减少症的发生情况及危险因素，并借助因素分析结果绘制列线图并构建预测模型，以期为该药的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集广西医科大学第一附属医院2021年1月－2023年12月使用吡拉西坦治疗住院患者的电子病历信息。

本研究的纳入标准包括：（1）年龄≥18岁；（2）接受吡拉西坦口服或注射制剂治疗时间≥2 d；（3）参照我国药品不良反应监测管理办法，相关血小板减少症与吡拉西坦的因果关系为“可能”“很可能”“肯定”[5]。本研究的排除标准包括：（1）手术治疗、创伤或大出血（>300 mL/次或>500 mL/d）者；（2）有血液系统疾病、风湿系统疾病或接受化疗者；（3）基线血小板计数$<100\times10^9$ L^{-1}者；（4）血常规检查等信息缺失者。本研究方案经广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准（伦理编号2024-E714-01）。

1.2 数据收集与分组

回顾性收集纳入患者的临床资料，如性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、基础疾病、联合用药、机械通气、实验室数据、吡拉西坦方案、相关血小板减少症发生情况等。其中，实验室数据包括血小板计数、白细胞计数、白蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐等；吡拉西坦方案包括其剂型、治疗时长、日剂量、给药途径等。本研究涉及的剂型包括吡拉西坦片（国药准字H21021775，规格0.4 g，东北制药集团沈阳第一制药有限公司）和吡拉西坦氯化钠注射液（国药准字H20053791，规格250 mL∶吡拉西坦8 g与氯化钠2.25 g，山东威高药业股份有限公司），分别用于认知改善和脑水肿治疗。本研究将吡拉西坦相关血小板减少症定义为用药前血小板计数正常（$\geq100\times10^9$ L^{-1}）、用药后血小板计数$<10\times10^9$ L^{-1}或较基线值下降25%[1]，并根据患者治疗期间（开始使用吡拉西坦≥2 d至停用吡拉西坦≤2 d）是否发生相关血小板减少症将其分为发生组和未发生组。

1.3 数据处理、模型建立与预测效能评估

采用Excel软件进行数据收集，SPSS 26.0软件进行数据统计分析，R 4.4.2软件进行列线图、校准曲线、受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线绘制和Bootstrap内部验证。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。所有检验均为双侧检验，检验水准$\alpha=0.05$。

比较发生组和未发生组患者的临床资料，并进行单因素Logistic回归分析；将单因素Logistic回归分析中

$P<0.05$的变量纳入多因素Logistic回归分析以确定独立危险因素，根据上述因素绘制列线图并构建风险预测模型。列线图中，各因素对应线段上的刻度表示该因素的分值范围，线段长短对应各因素对结局变量发生概率的贡献大小；各独立因素分值之和即为总分值，对应吡拉西坦相关血小板减少症发生的风险概率。随后，对模型效能进行评估——（1）绘制ROC曲线，以其曲线下面积（area under the curve，AUC）评估模型的预测价值（<0.7为预测价值较低，0.7～<0.9为预测价值良好，≥0.9为预测价值较高）；同时，取约登指数最大时的对应值作为预测指标的最佳截断值[6]。（2）采用Bootstrap内部验证法重复抽样1 000次，再次计算ROC曲线的AUC（预测价值评估方法同前），以进行内部验证。（3）绘制校准曲线，评估预测结果与实际结果的一致性。若未校准曲线（apparent曲线）或偏倚校准曲线（bias-corrected曲线）越接近参考曲线（ideal曲线），说明预测结果与实测结果的一致性越好，反之则一致性越差[6]。

2 结果

2.1 一般情况

本研究总共提取出1 925例患者的病历信息，根据纳入与排除标准获得224例，其中未发生组196例、发生组28例，吡拉西坦相关血小板减少症的发生率为12.50%。224例患者的年龄为（58.61±16.62）岁，男性占68.30%；吡拉西坦的日剂量为40.00（20.00，40.00）g，用药时长为7.00（4.00，12.00）d。

发生组联用三联及以上抗菌药物的患者比例和血肌酐水平均显著高于未发生组，血红蛋白水平均显著低于未发生组（$P<0.05$）；而性别、年龄等其余临床资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

表1 纳入患者的一般资料比较

项目	总例数（n=224）	未发生组（n=196）	发生组（n=28）	$\chi^2/t/U^a$	P^a
性别/例（%）				0.144	0.704
男	153（68.30）	133（67.86）	20（71.43）		
女	71（31.70）	63（32.14）	8（28.57）		
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	58.61±16.62	58.84±17.05	56.96±13.32	−0.560	0.577
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	23.31±3.78	23.42±3.92	22.52±2.39	−1.711	0.093
用药时长[$M(P_{25},P_{75})$]/d	7.00（4.00，12.00）	7.00（4.25，11.00）	9.00（4.00，15.75）	−1.054	0.166
日剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/g	40.00（20.00，40.00）	40.00（20.00，40.00）	40.00（20.00，40.00）	−0.438	0.668
给药途径/例（%）				0.035	0.579
口服	18（8.04）	15（7.65）	3（10.71）		
注射	206（91.96）	181（92.35）	25（89.29）		
基础疾病[b]/例（%）					
冠心病	38（16.96）	33（16.84）	5（17.86）	0.001	1.000
高血脂	26（11.61）	25（12.76）	1（3.57）	1.218	0.214
高血压	116（51.79）	105（53.57）	11（39.29）	2.003	0.157
糖尿病	66（29.46）	58（29.59）	8（28.57）	0.012	0.911
联合用药[b]/例（%）					
抗凝药	42（18.75）	34（17.35）	8（28.57）	2.026	0.155
一联抗血小板药	59（26.34）	55（28.06）	4（14.29）	2.396	0.122
二联抗血小板药	38（16.96）	34（17.35）	4（14.29）	0.018	0.795
一联抗癫痫药	33（14.73）	28（14.29）	5（17.86）	0.046	0.576
二联及以上抗癫痫药	29（12.95）	26（13.27）	3（10.71）	0.006	1.000
一联抗菌药物	65（29.02）	58（29.59）	7（25.00）	0.251	0.617
二联抗菌药物	40（17.86）	35（17.86）	5（17.86）	0.001	1.000
三联及以上抗菌药物	43（19.20）	31（15.82）	12（42.86）	11.549	<0.001
接受其他治疗[b]/例（%）					
机械通气	28（12.50）	21（10.71）	7（25.00）	1.739	0.059
血管活性药	11（4.91）	6（3.06）	5（17.86）	3.586	0.122
透析	3（1.34）	2（1.02）	1（3.57）	0.048	0.331
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/×10^9 L^{-1}	8.87（6.97，11.37）	8.82（6.97，11.48）	9.21（6.98，10.95）	−0.700	0.980
血小板计数[$M(P_{25},P_{75})$]/×10^9 L^{-1}	244.50（197.08，297.58）	243（197.43，289.13）	289.00（157.05，385.75）	−1.499	0.098
血红蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	124.00（105.32，140.38）	126.70（108.78，142.65）	106.00（86.83，126.38）	−3.178	0.001
白蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	35.60（32.80，38.80）	35.50（33.03，38.80）	35.95（31.05，38.75）	−0.444	0.524
总胆红素[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	12.60（7.63，15.98）	12.87（7.83，17.05）	8.70（6.10，13.38）	−1.597	0.105
直接胆红素[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	3.80（2.60，5.18）	3.90（2.73，5.28）	3.20（2.23，5.03）	−1.490	0.494
谷丙转氨酶[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	21.00（13.00，37.00）	21.00（13.00，37.00）	21.00（14.00，54.00）	−0.348	0.319
谷草转氨酶[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	28.00（20.00，40.75）	28.00（21.00，40.75）	29.00（19.25，43.50）	−0.019	0.963
血肌酐[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	67.00（54.00，86.00）	67.00（54.00，84.00）	82.00（51.25，125.75）	−2.248	<0.001

a：发生组与未发生组比较；b：同一患者可能没有基础疾病，或同时存在多种基础疾病，或同时使用多种治疗方案，故合计值不一定等于患者总例数。

2.2 单因素、多因素Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析结果显示，发生组联用三联及以上抗菌药物的患者比例、血肌酐水平均显著高于未发生组，血红蛋白水平显著低于未发生组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 吡拉西坦相关血小板减少症的单因素Logistic回归分析结果

变量	OR	95%CI	P
性别（男/女）	1.184	0.495～2.835	0.707
年龄	0.993	0.970～1.017	0.574
BMI	0.929	0.823～1.049	0.232
用药时长	1.035	0.985～1.087	0.170
日剂量	0.993	0.963～1.024	0.667
给药途径（口服/注射）	1.448	0.391～5.357	0.579
基础疾病			
冠心病	1.074	0.381～3.029	0.893
高血脂	0.253	0.033～1.947	0.187
高血压	0.561	0.250～1.259	0.161
糖尿病	0.952	0.397～2.284	0.912
联合用药			
抗凝药	1.906	0.775～4/685	0.160
一联抗血小板药	0.427	0.142～1.288	0.131
二联抗血小板药	0.891	0.509～1.561	0.687
一联抗癫痫药	1.304	0.458～3.715	0.619
二联及以上抗癫痫药	0.886	0.470～1.669	0.707
一联抗菌药物	0.793	0.320～1.968	0.617
二联抗菌药物	1.000	0.356～2.812	1.000
三联及以上抗菌药物	3.992	1.722～9.263	0.001
接受其他治疗			
机械通气	2.273	0.828～6.239	0.111
血管活性药	4.631	0.946～9.238	0.125
透析	3.593	0.315～40.971	0.303
白细胞计数	1.001	0.907～1.105	0.980
血小板计数	1.004	0.999～1.008	0.102
血红蛋白	0.976	0.961～0.991	0.002
白蛋白	0.973	0.896～1.058	0.523
总胆红素	0.931	0.866～1.002	0.055
直接胆红素	0.945	0.800～1.116	0.505
谷丙转氨酶	1.006	0.998～1.015	0.134
谷草转氨酶	1.000	0.992～1.008	0.963
血肌酐	1.010	1.003～1.017	0.004

OR：比值比；CI：置信区间。

进一步的多因素Logistic回归分析结果显示，联用三联及以上抗菌药物、低血红蛋白水平、高血肌酐水平是吡拉西坦相关血小板减少症的独立危险因素（OR分别为3.511、0.983、1.009，95%CI分别为1.407～8.741、0.973～0.997、1.004～1.022，$P<0.05$）。结果见表3。

表3 吡拉西坦相关血小板减少症的多因素Logistic回归分析结果

变量	β	OR	95%CI	P
三联及以上抗菌药物	1.256	3.511	1.407～8.741	0.007
血红蛋白	−0.017	0.983	0.973～0.997	0.048
血肌酐	0.009	1.009	1.004～1.022	0.011
常数	−1.114			0.037

2.3 吡拉西坦相关血小板减少症的风险预测模型建立及其预测效能评估

基于上述独立危险因素绘制列线图：通过多因素Logistic回归系数对每个独立危险因素赋予0～100的连续分值，再对各独立危险因素分值求和得总分值，最后再将总分值转化为吡拉西坦相关血小板减少症的风险概率，具体见图1。

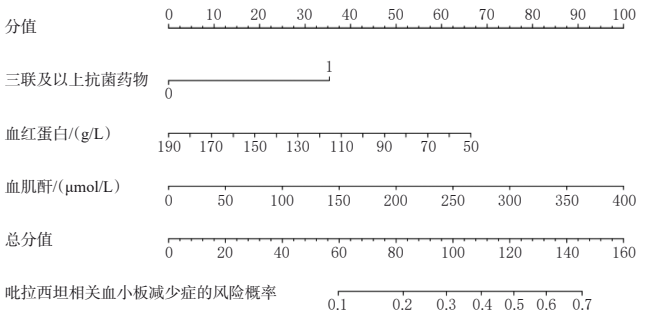


图1 吡拉西坦相关血小板减少症风险预测的列线图

根据多因素Logistic回归分析结果，建立吡拉西坦相关血小板减少症风险概率（P）的预测模型：Logit$P$=−1.114+1.256×联用3联及以上抗菌药物−0.017×血红蛋白水平+0.009×血肌酐水平（若联用三联及以上抗菌药物则赋值1，反之则赋值0）。ROC曲线分析结果（图2）显示，其AUC为0.757（95%CI为0.653～0.860），最大约登指数为0.106，此时Logit$P$的最佳截断值为0.474，模型的灵敏度为82.1%、特异度为65.3%，提示该模型的预测效能良好[6]。Bootstrap内部验证结果显示，ROC曲线的AUC为0.733，同样提示该模型的预测效能良好[6]。校准曲线分析结果（图3）显示，bias-corrected曲线和apparent曲线与ideal线接近，表明模型预测结果与实测结果的一致性良好[6]。

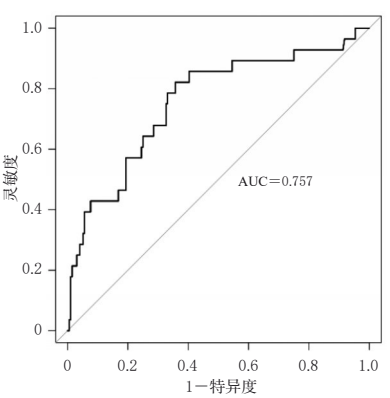


图2 吡拉西坦相关血小板减少症风险预测模型的ROC曲线图

3 讨论

3.1 吡拉西坦相关血小板减少症的危险因素分析

药物相关血小板减少症与多种因素相关且发生情况不明，如何准确预测和识别对于临床安全用药非常重

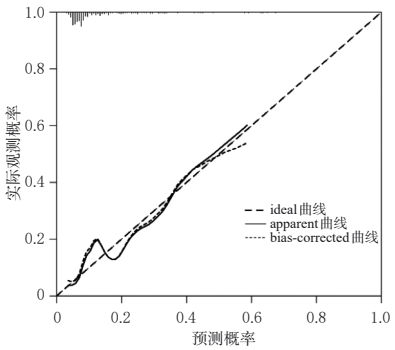


图3　吡拉西坦相关血小板减少症风险预测模型的校准曲线图

要。本研究通过单因素/多因素Logistic回归分析确定了吡拉西坦相关血小板减少症的独立危险因素，分别为联用三联及以上抗菌药物、低血红蛋白水平和高血肌酐水平。

抗菌药物有致血小板减少的风险，其机制可能与药物致骨髓抑制、免疫异常相关[7]。笔者在研究过程中发现，纳入患者联用抗菌药物最常见的品种为β-内酰胺类，该类药物的常见不良反应就包括血小板减少症，且多药联用可能导致血小板减少症的发生风险大幅增加[7]。此外，联用抗菌药物间接反映了患者的感染较重，而严重感染已被证实与血小板减少的发生高度相关[8]。研究表明，联用抗菌药物是药源性血小板减少的危险因素（OR=1.759，95%CI为1.391～2.226；OR=2.998，95%CI为1.57～5.711）[9－10]，与本研究结果基本一致。为此笔者建议，在联用多种抗菌药物治疗期间，临床应加强对患者血小板计数的监测，必要时停止或更换其他品种的抗菌药物治疗。

血红蛋白水平降低可能使血小板聚集和激活增加，从而影响患者血液的凝固[11]。研究指出，低血红蛋白水平的患者常常伴有血小板减少的症状，这可能与骨髓功能受损、营养缺乏或贫血有关[12－13]。此外，血小板减少症患者的血红蛋白水平与其临床预后密切相关，低血红蛋白水平可能预示着更差的治疗反应和预后[14]。以上文献提示较高的血红蛋白水平可能是血小板减少症发生的保护因素，与本研究结果基本一致。

吡拉西坦主要通过肾脏排泄，其药动学行为符合线性分布特征，个体间变异较小[15]。研究指出，肾功能不全者使用吡拉西坦时进行剂量调整是必要的[16]。这一调整可降低患者肾功能不全的相关风险，如减少由体内药物蓄积过多而引发的不良反应[16]。一项系统评价和荟萃分析纳入了40项观察性研究，共涉及接受利奈唑胺治疗的患者6 454例，该研究指出，血肌酐水平升高与患者血小板减少相关（OR=3.02，95%CI为2.32～3.92）[17]。也有研究指出，肾功能不全可能导致血小板生成减少或寿命缩短，是药物致血小板减少症的危险因素（OR=2.01，95%CI为1.08～3.75）[18－19]。上述研究结果与本研究结果基本一致，提示血肌酐水平升高等肾功能异常可能是吡拉西坦相关血小板减少症发生的危险因素。

3.2　吡拉西坦相关血小板减少症的风险预测模型分析

本研究首先依据3个独立危险因素构建了吡拉西坦相关血小板减少症的列线图，其作为可量化的临床评分系统，可直观展示各独立危险因素的相对重要性；同时，本研究根据这3个独立危险因素构建了多因素Logistic回归风险预测模型，模型方程为Logit$P$=－1.114+1.256×联用三联及以上抗菌药物－0.017×血红蛋白水平+0.009×血肌酐水平，可准确计算吡拉西坦相关血小板减少症的具体风险概率值。该模型的最佳截断值为0.474，即当患者的Logit$P$≥0.474时，临床应警惕其吡拉西坦相关血小板减少症的发生，加强对患者血小板计数的监测，并根据监测结果及时给予相应处理，如停用吡拉西坦、减少抗菌药物使用数量或更换抗菌药物品种、保护肾功能、必要时予输注血制品等。此外，本研究未发现用药剂量、用药时长、联用抗凝药和抗血小板药等与血小板减少症之间的相关性。笔者分析原因，一方面可能与纳入患者数量较少有关，另一方面可能与吡拉西坦影响血小板的机制有关。吡拉西坦的抗血小板作用较弱，主要通过使过度活跃的血小板聚集正常化、抑制血小板因子4和血栓素B2的释放、拮抗血栓素A2或作为血栓素A2合成酶抑制剂等多种途径来抑制血小板功能[20]。吡拉西坦弱抗血小板作用的临床相关性已在一系列研究中得到证实，如在急性脑卒中、短暂性脑缺血发作、糖尿病和雷诺现象等多种临床情况下，该药可使患者的高反应性血小板正常化[20]。然而有报道指出，1例既往有血小板减少症的患者，在服用吡拉西坦12 d后出现了严重的免疫性血小板减少症，并伴有紫癜及黏膜出血，停用吡拉西坦和输注免疫球蛋白后患者症状得到改善[21]。尽管吡拉西坦相关抗血小板作用的临床研究有限，但临床仍应谨慎应用。

3.3　本研究的局限性

首先，回顾性研究无法控制发生组和未发生组的暴露情况，潜在未被识别的混杂因素可能会影响结局；其次，本研究未对数据进行外部验证，可能影响结果的外推性；再者，本研究未排除同时使用抗血小板药的患者，可能使统计结果受到影响；最后，单中心研究纳入的样本量有限，结果可能存在一定偏倚，后续仍需进一步收集多中心、大样本的前瞻性数据以验证模型的准确性、普遍性和稳定性，并适时对危险因素进行调整。

综上所述，联用三联及以上抗菌药物、低血红蛋白水平、高血肌酐水平是吡拉西坦相关血小板减少症的独立危险因素；所建风险预测模型具有良好的预测价值，有助于临床识别吡拉西坦相关血小板减少症发生的潜在风险。

参考文献

[1] DONATO H. Neonatal thrombocytopenia: a review: Ⅰ: definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia[J]. Arch Argent Pediatr, 2021, 119(3): e202-e214.

[2] 全军重症医学专业委员会，中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. 解放军医学杂志，2020，45(5)：457-474.

[3] 刘翠丽，吴晨，王涛. 吡拉西坦制剂安全性风险分析及思考[J]. 中国药物警戒，2024，21(5)：563-566.

[4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于修订吡拉西坦制剂说明书的公告：2023年第53号[EB/OL]. (2023-04-24)[2024-10-10]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmshxdgg/20230424170058104.html.

[5] 王欣，刘琛，张艳红，等. 国内外药品不良反应报告质量评价方法的研究进展[J]. 药物不良反应杂志，2023，25(11)：683-689.

[6] ALBA A C, AGORITSAS T, WALSH M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1377-1384.

[7] 周柳君，李晓玲，张青霞. 抗菌药物致老年人凝血功能异常/血小板减少严重不良反应文献病例分析[J]. 实用药物与临床，2023，26(3)：241-246.

[8] 宋景春，丁仁彧，吕奔，等. 脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识：2024版[J]. 解放军医学杂志，2024，49(11)：1221-1236.

[9] 蔡乐，汤智慧，邱子涵，等. 药源性血小板减少症的危险因素分析与风险预测模型的构建[J]. 临床药物治疗杂志，2024，22(8)：22-28.

[10] 王萧，贺艳，邬闻文，等. 肺部感染患者美罗培南相关血小板减少症的影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志，2024，44(5)：564-569.

[11] JIANG D, HOUCK K L, MURDIYARSO L, et al. RBCs regulate platelet function and hemostasis under shear conditions through biophysical and biochemical means[J]. Blood, 2024, 144(14): 1521-1531.

[12] XU D Z, HU X Y, ZHANG R J, et al. Effect of sunlight on vitamin D and hemoglobin levels among the residents of Ningbo, China[J]. Nutr Hosp, 2024, 41(4): 850-857.

[13] HANAI Y, MATSUO K, OGAWA M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8): 536-542.

[14] ABDULLAH S H, DYARY H O, SAEED N M. Molecular detection of *Theileria* spp. in native sheep and estimation of hemato-biochemical parameters from Sulaimani province/Iraq[J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 1059599.

[15] BARKAT K, AHMAD M, MINHAS M U, et al. Development of a simple chromatographic method for the determination of piracetam in human plasma and its pharmacokinetic evaluation[J]. Drug Res (Stuttg), 2014, 64(7): 384-388.

[16] GOUHIE F A, BARBOSA K O, CRUZ A B R, et al. Cognitive effects of piracetam in adults with memory impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 243: 108358.

[17] ZHANG D, XU Y S, WANG X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(10): 1303-1314.

[18] 郭晓明，王莹，刘娜，等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析，2021，21(10)：1273-1276，1280.

[19] GOULDEN R, ROWE B H, ABRAHAMOWICZ M, et al. Association of intravenous radiocontrast with kidney function: a regression discontinuity analysis[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(6): 767-774.

[20] EVERS S, GROTEMEYER K H. Piracetam and platelets: a review of laboratory and clinical data[J]. Pharmacopsychiatry, 1999, 32(Suppl. 1): 44-48.

[21] DEEREN D, DELEU L. Piracetam-induced immune thrombocytopenia[J]. Epileptic Disord, 2011, 13(2): 226.

（收稿日期：2024-10-31　修回日期：2025-03-19）

（编辑：张元媛）