

【 临床评价 】

地塞米松磷酸钠注射剂上市后安全性研究

张燕芬¹, 张 玲¹, 刘 莹², 张宇宾³, 马丹华⁴, 王 晶⁵, 胡小崧¹, 戴 震^{1*}

1. 南京市药品监督管理局, 江苏 南京 211198
2. 镇江市药品监督管理局, 江苏 镇江 212000
3. 南京市市场监督管理局, 江苏 南京 210007
4. 江苏省药品不良反应监测中心, 江苏 南京 210002
5. 南京市中医院, 江苏 南京 210001

摘要: **目的** 对地塞米松磷酸钠注射剂开展上市后安全性研究, 为临床合理用药和保障公众健康提供参考。**方法** 使用《Medical Dictionary for Regulatory Activities》(MedDRA, 中文名称监管活动医学词典) 对药品不良反应 (ADR) 进行编码; 参考“Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE”5.0 版 (常见不良事件评价标准) 并结合病例描述对 ADR 按严重程度进行级别划分; 采用回顾分析法从合理用药、ADR 特征、人口学特征、ADR 严重程度、风险提示等方面开展上市后安全性研究。**结果** 本研究纳入的病例无超说明书用药情况; 地塞米松磷酸钠注射剂占比较高的系统器官分类 (SOC) 包括各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、血液及淋巴系统疾病, 例次数较高的首选语 (PT) 包括血葡萄糖升高、失眠、白细胞计数升高、呃逆、皮疹; 不同 SOC 应重点关注的年龄段和不同年龄段应重点关注的 SOC 均不尽相同; ADR 严重程度主要为 1 级和 2 级, 但监测到部分 3 级和 4 级 ADR; FDA 数据库的风险提示与本研究结果基本契合。**结论** 建议关注地塞米松磷酸钠注射剂 50 岁以上用药人群、未成年患者皮肤及皮下组织类疾病和血液及淋巴系统疾病、各年龄段患者相关检查项目; 建议结合 ADR 风险提示对该品种实施分类监测。

关键词: 地塞米松磷酸钠; 药品不良反应; 安全性研究; 上市后监测; 血葡萄糖升高; 白细胞计数升高

中图分类号: R977.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0708-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.017

Post-marketing safety of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

ZHANG Yanfen¹, ZHANG Ling¹, LIU Ying², ZHANG Yubin³, MA Danhua⁴, WANG Jing⁵, HU Xiaosong¹, DAI Zhen¹

1. Nanjing Institute for Food and Drug Supervision and Inspection, Nanjing 211198, China
2. Zhenjiang City Food and Drug Supervision and Inspection Center, Zhenjiang 212000, China
3. Nanjing Market Supervision Administration, Nanjing 210007, China
4. Jiangsu Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanjing 210002, China
5. Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China

Abstract: **Objective** To conduct a post-marketing safety study on Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, in order to provide a reference for the rational use of drugs in clinical practice and the protection of public health. **Methods** Adverse drug reactions (ADRs) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), and the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (Common Adverse Events Criteria for Adverse Events, CTCAE) was used as a reference. ADRs were coded in MedDRA, the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 was used to categorize ADRs according to their severity, and a retrospective analysis was used to conduct the post-marketing safety study in terms of the rational use of medication, the characteristics of ADRs, the demographic characteristics, the severity of ADRs, and the risk indication. **Results** There was no overdose in the cases included in the study, the system-organ classifications (SOC) with a higher percentage of

收稿日期: 2024-07-29

基金项目: 江苏省市场监督管理局 2023 年度科技计划项目 (KJ2023037)

作者简介: 张燕芬, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品不良反应监测与评价。E-mail: yanfen.cpu@163.com

*通信作者: 戴 震, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为药品质量控制。E-mail: 373763896@qq.com

Dexamethasone Sodium Phosphate Injection included all types of examinations, all types of neurological disorders, skin and subcutaneous tissue-like disorders, gastrointestinal disorders, and hematological and lymphatic disorders, and the preferred terms (PT) with a higher number of cases included elevated blood glucose, insomnia, elevated white blood cell count, ergochromatosis, and skin rashes. The age groups that should be focused on for different SOC and the SOC that should be focused on for different age groups varied. The severity of ADRs was mainly grades 1 and 2, but some grade 3 and 4 ADRs were monitored, and the risk alerts in the FDA database were generally compatible with the results of this study. **Conclusion** It is recommended to pay attention to Dexamethasone Sodium Phosphate Injection over 50 years of age medication population, minor patients with skin and subcutaneous tissue diseases and blood and lymphatic system diseases, patients of all ages related to the examination program. It is recommended to combine with the risk of ADR prompts for the implementation of the classification of this variety of monitoring.

Key words: Dexamethasone Sodium Phosphate Injection; adverse drug reaction; safety study; post-marketing monitoring; elevated blood glucose; elevated white blood cell count

地塞米松磷酸钠注射剂作为常见的糖皮质激素类药物,具有抗过敏、抗炎、抗病毒、抑制免疫功能、抗休克等作用^[1],适用于治疗过敏性与自身免疫性炎症性疾病,属于基础公共卫生体系中临床必备的急救抢救药品之一。该制剂最早由 Merck & Co.公司于 20 世纪五六十年代研发生产,目前我国获得上市许可的地塞米松磷酸钠注射剂批准文号共 256 个,均为国内生产企业持有。随着国家药品集中带量采购政策在医疗机构的常态化推进,各企业都在积极参与并努力争取其重点品种中选。根据上海阳光医药采购网发布的《关于公布全国药品集中采购(GY-YD2023-2)中选结果的通知》,地塞米松磷酸钠注射液于 2023 年首次纳入国家第 9 批药品集中带量采购范畴,涉及河南润弘制药股份有限公司等 7 家企业,首年约定采购基数约为 20 000 万支。而近 2 年的销售数据也显示,该制剂院内销售额已突破亿元大关。由此可见,地塞米松磷酸钠注射剂虽为医药领域的“老品种”,但其临床使用“热度”却从未衰减。2019 年 12 月,新修订的《药品管理法》颁布实施,首次提出我国建立药物警戒制度,开启了由原先药品不良反应监测向药物警戒的跨域^[2]。同期,国家卫生健康委员会发布《关于进一步做好国家组织药品集中采购中选药品配备使用工作的通知》(国卫办医函[2019]889 号),第五项“加强中选药品临床使用情况监测”中明确提出要“对中选药品临床使用安全性、有效性、合理性和经济性进行监测、分析和评估”。因此,无论是立足于国家对集中带量采购品种安全监管要求的角度,还是根据该制剂临床急救用途的医学属性,以及遵照其临床广泛使用的客观事实,都值得学界和业界对地塞米松磷酸钠注射剂在新监管要求和新使用环境下的临床安全性予以关注。本研究拟基于南京地区地塞米松磷酸钠注射剂风险监

测信息,参考国际上该品种的风险警示,对其上市后安全性深入开展再分析、再评价,为促进临床合理用药、保障公众健康提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日国家药品不良反应监测系统中南京地区监测到的地塞米松磷酸钠注射剂不良反应(ADR)病例报告,含地塞米松磷酸钠注射液 227 例和注射用地塞米松磷酸钠 7 例,涉及 13 家药品生产企业,其中 4 家为全国第 9 批药品集中带量采购中选企业,报告占比为 63.68%。选取 2020 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库中地塞米松磷酸钠注射剂不良事件结局为死亡的病例报告。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)怀疑药品为地塞米松磷酸钠注射剂的病例报告;(2)患者性别、年龄、原患疾病、用药原因、用药时间、ADR 发生时间、ADR 名称、ADR 过程描述、转归情况等信息较完整的病例报告;(3)关联性评价为可能、很可能或肯定的病例报告。排除标准:(1)同一病例的重复报告;(2)仅并用药品为地塞米松磷酸钠注射剂的病例报告。

1.3 方法

使用《Medical Dictionary for Regulatory Activities》(MedDRA,中文名称监管活动医学词典)对药品不良反应按系统器官分类(SOC)和首选语(PT)进行编码;参考“Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE”5.0 版(常见不良事件评价标准)并结合病例描述对地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 按严重程度进行级别划分;采用回顾分析法从合理用药、ADR 特征、人口学特征、

ADR 严重程度、风险提示等方面对地塞米松磷酸钠注射剂开展上市后安全性研究。

2 结果

2.1 合理用药分析

2.1.1 适应证 地塞米松磷酸钠注射剂适应证均记载为“主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。多用于结缔组织病、活动性风湿病、类风湿性关节炎、红斑狼疮、严重支气管哮喘、严重皮炎、溃疡性结肠炎、急性白血病等，也可用于某些严重感染及中毒、恶性淋巴瘤的综合治疗”。本研究中地塞米松磷酸钠注射剂用药原因主要包括肿瘤辅助治疗以提高自身免疫力、炎症性疾病治疗和过敏性疾病治疗，无超适应证用药情况。

2.1.2 用法用量 对纳入本研究的地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 病例用法用量进行统计分析，其给药途径和给药剂量均符合说明书要求，见表 1。

本研究纳入的病例报告无超适应证或超剂量用药对地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 发生情况的影响。

表 1 地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 病例用法用量分析

Table 1 Analysis on the usage and dosage of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection in ADR cases

给药途径	剂量/ mg	ADR 病例数	是否符合要求
静脉滴注	2	1	是
	3	6	是
	4	2	是
	5	49	是
	6	8	是
	7	1	是
	7.5	5	是
	10	70	是
	15	1	是
	20	1	是
	40	2	是（肿瘤辅助治疗 首剂给药）
静脉注射	5	39	是
	10	34	是
	15	1	是
肌内注射	5	2	是
	6	9	是
	10	1	是
鞘内注射	5	1	是
腔内注射	5	1	是
合计		234	

2.2 ADR 临床表现

采用 MedDRA 术语对纳入的地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 临床表现按 PT 进行统计分析，并归类至对应累及 SOC，结果表明，234 例 ADR 病例共累及 13 个 SOC，排名前 5 的分别为各类检查（26.04%）、各类神经系统疾病（18.06%）、皮肤及皮下组织类疾病（16.67%）、胃肠系统疾病（15.62%）、血液及淋巴系统疾病（9.72%）；涉及 47 个 PT，排名前 5 的分别为血葡萄糖升高（66 例次）、失眠（33 例次）、白细胞计数升高（23 例次）、呃逆（19 例次）、皮疹（17 例次），见表 2。

2.3 人口学特征

对地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 病例累及的 13 个 SOC 人口学特征进行分析，根据国际年龄划分标准，18 周岁以下认定为未成年人^[3]，本研究将 0~≤18 岁病例作为整体考量，18 岁以上基本以 10 岁为 1 个年龄分层考察是否存在 ADR 累及 SOC 较为集中的年龄段。综合评估各累及 SOC 总 ADR 例次数和各年龄段占比情况，筛选 ADR 总例次数大于 20 的 SOC 且其中占比大于 10% 的年龄段予以重点关注。结果表明，各类检查涉及 >51~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁 3 个年龄段；各类神经系统疾病涉及 >30~≤40 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁 4 个年龄段；皮肤及皮下组织类疾病涉及 0~≤18 岁、>30~≤40 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁 5 个年龄段；胃肠系统疾病涉及 >30~≤40 岁、>40~≤50 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁 4 个年龄段；血液及淋巴系统疾病涉及 0~≤18 岁、>50~≤60 岁、>70~≤80 岁、>80 岁 4 个年龄段。以 SOC 例次数 ≥5 为划分标准，对各年龄段拟重点关注的累及 SOC 进行考察，结果表明，未成年用药人群建议重点关注皮肤及皮下组织类疾病和血液及淋巴系统疾病，各类检查在成年用药人群中均应重点关注。见表 3~5。

2.4 ADR 严重程度

对本研究监测到的地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 按严重程度进行等级划分，结果显示，1 级 ADR 134 例次，涉及 30 个 PT；2 级 ADR 111 例次，涉及 26 个 PT；3 级 ADR 39 例次，涉及 3 个 PT；4 级 ADR 4 例次，涉及 3 个 PT；无 5 级 ADR；其中严重程度为 3 级的 PT 包括血葡萄糖升高、血压升高和胸部不适，严重程度为 4 级的 PT 包括意识水平下降、十二指肠溃疡穿孔和过敏性休克，见表 6、7。

表 2 地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 临床表现分析

Table 2 Clinical analysis of adverse reactions of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection				
序号	SOC	ADR 临床表现 PT (例次)	总例次	占比/%
1	各类检查	血葡萄糖升高 (66)、眼内压增高 (4)、血压升高 (2)、C 反应蛋白升高 (1)、转氨酶升高 (1)、血小板计数升高 (1)	75	26.04
2	各类神经系统疾病	失眠 (33)、感觉减退 (5)、头晕 (5)、激越 (3)、头痛 (2)、震颤 (2)、意识水平下降 (1)、婴儿哭闹 (1)	52	18.06
3	皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 (17)、瘙痒 (15)、潮红 (15)、红斑 (1)	48	16.67
4	胃肠系统疾病	呃逆 (19)、恶心 (8)、呕吐 (6)、腹部不适 (4)、嗝气 (3)、腹痛 (1)、消化不良 (1)、口干 (1)、口腔念珠菌病 (1)、十二指肠溃疡穿孔 (1)	45	15.62
5	血液及淋巴系统疾病	白细胞计数升高 (23)、中性粒细胞计数升高 (5)	28	9.72
6	全身性疾病及给药部位各种反应	多汗 (4)、面部水肿 (3)、虚弱 (2)、寒战 (2)、不适 (1)、疼痛 (1)	13	4.51
7	呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸部不适 (6)、呼吸困难 (3)	9	3.12
8	心脏器官疾病	心悸 (7)	7	2.43
9	代谢及营养类疾病	低钾血症 (3)、食欲减退 (1)	4	1.39
10	精神病类	烦躁不安 (1)、幻觉 (1)	2	0.69
11	免疫系统疾病	过敏性休克 (2)	2	0.69
12	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痉挛 (1)、关节痛 (1)	2	0.69
13	眼器官疾病	眼睛不适 (1)	1	0.35
合计			288	100.00

表 3 地塞米松磷酸钠注射剂各 SOC 人口学特征

Table 3 Demographic characteristics of each involved system organ of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection									
SOC	例次 (占比%)								合计
	0~≤18 岁	>18~≤30 岁	>30~≤40 岁	>40~≤50 岁	>50~≤60 岁	>60~≤70 岁	>70~≤80 岁	>80 岁	
各类检查	4 (5.33)	5 (6.67)	6 (8.00)	7 (9.33)	15 (20.00)	12 (16.00)	21 (28.00)	5 (6.67)	75 (100.00)
各类神经系统疾病	2 (3.85)	2 (3.85)	7 (13.46)	4 (7.69)	11 (21.15)	15 (28.85)	9 (17.31)	2 (3.85)	52 (100.00)
皮肤及皮下组织类疾病	9 (18.75)	1 (2.08)	8 (16.67)	4 (8.33)	11 (22.92)	7 (14.58)	6 (12.50)	2 (4.17)	48 (100.00)
胃肠系统疾病	1 (2.22)	1 (2.22)	7 (15.56)	5 (11.11)	18 (40.00)	9 (20.00)	4 (8.89)	0 (0.00)	45 (100.00)
血液及淋巴系统疾病	11 (39.29)	0 (0.00)	2 (7.14)	0 (0.00)	5 (17.86)	2 (7.14)	5 (17.86)	3 (10.71)	28 (100.00)
全身性疾病及给药部位各种反应	0 (0.00)	1 (7.69)	2 (15.38)	2 (15.38)	5 (38.46)	2 (15.38)	1 (7.69)	0 (0.00)	13 (100.00)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 (11.11)	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0.00)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (100.00)
心脏器官疾病	0 (0.00)	1 (14.29)	1 (14.29)	1 (14.29)	1 (14.29)	2 (28.57)	1 (14.29)	0 (0.00)	7 (100.00)
代谢及营养类疾病	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (100.00)
精神病类	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	2 (100.00)
免疫系统疾病	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)
眼器官疾病	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)

表 4 地塞米松磷酸钠注射剂重点关注年龄段

Table 4 Age groups of focus for Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

SOC	年龄段
各类检查	>51~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁
各类神经系统疾病	>30~≤40 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁
皮肤及皮下组织类疾病	0~18 岁、>30~≤40 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁、>70~≤80 岁
胃肠系统疾病	>30~≤40 岁、>40~≤50 岁、>50~≤60 岁、>60~≤70 岁
血液及淋巴系统疾病	0~≤18 岁、>50~≤60 岁、>70~≤80 岁、>80 岁

表 5 地塞米松磷酸钠注射剂各年龄段重点关注 SOC

Table 5 Dexamethasone Sodium Phosphate Injection SOC of focus for all ages

年龄段	SOC
0~≤18 岁	皮肤及皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病
>18~≤30 岁	各类检查
>30~≤40 岁	各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病
>40~≤50 岁	各类检查、胃肠系统疾病
>50~≤60 岁	各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、血液及淋巴系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应
>60~≤70 岁	各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病
>70~≤80 岁	各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病
>80 岁	各类检查

表 6 地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 严重程度等级划分标准

Table 6 Standard for grading severity of adverse reactions of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

分级	划分标准
1 级	无症状或轻微症状；仅为临床所见；无需治疗
2 级	中度症状；需要较小、局部或非侵入性治疗
3 级	严重或具有重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或延长住院时间；致残
4 级	危及生命；需要紧急治疗
5 级	与 ADR 相关的死亡

2.5 FDA 数据库风险提示

2.5.1 信号检测 运用 OpenVigil2.1 药物警戒数据分析工具考察本研究监测到的地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 在 FDA 数据库中是否提示与该药物存在强相关性，是否生成信号。根据埃文斯 (Evans) 标准，当目标不良事件报告数 $n > 2$ ， $\text{chi-sq} > 4$ ，比例报告比 (PRR) 值 > 2 同时满足时，则提示检出 1 个信号。结果表明，本研究监测到的 47 个 ADR 有 8 个在 FDA 数据库中提示与地塞米松磷酸钠注射剂存在强相关，PT 分别为低钾血症、C 反应蛋白升高、眼内压增高、过敏性休克、转氨酶升高、口腔念珠菌病、呃逆、十二指肠溃疡穿孔，见表 8。

2.5.2 死亡病例分析 本研究未监测到地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 死亡病例。查询 FAERS 数据库，

2020—2023 年 FDA 共监测到地塞米松磷酸钠注射剂不良事件结局为死亡的病例 295 例，其中 70 余例病例存在超说明书用药情况。在人口学分布方面，男性患者的数量约为女性患者的 2 倍，60 岁以上患者占比约为 40%。上述病例共涉及近 200 种临床表现，例次数排名前 10 的分别为病情恶化、药物无效、呼吸道炎症、细菌性感染、脑病、血小板计数降低、神经毒性、病毒感染、贫血以及多器官功能不全综合征，其中药物无效主要为因超说明书用药未达到治疗效果，见表 9~11。

3 讨论

3.1 人口学特征分析

对药品 ADR 人口学特征进行分析能够反映相关品种在不同用药人群中的好发情况，有助于对特

表 7 地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 严重程度等级划分情况

Table 7 Classification of severity of adverse reactions of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

SOC	ADR (PT)	1 级/例次	2 级/例次	3 级/例次	4 级/例次	5 级/例次	合计/例次
各类检查	血葡萄糖升高	10	21	35	0	0	66
	眼内压增高	1	3	0	0	0	4
	血压升高	0	0	2	0	0	2
	C 反应蛋白升高	1	0	0	0	0	1
	转氨酶升高	0	1	0	0	0	1
	血小板计数升高	0	1	0	0	0	1
各类神经系统疾病	失眠	11	22	0	0	0	33
	感觉减退	4	1	0	0	0	5
	头晕	5	0	0	0	0	5
	激越	1	2	0	0	0	3
	头痛	2	0	0	0	0	2
	震颤	1	1	0	0	0	2
	意识水平下降	0	0	0	1	0	1
	婴儿哭闹	1	0	0	0	0	1
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	7	10	0	0	0	17
	瘙痒	15	0	0	0	0	15
	潮红	15	0	0	0	0	15
	红斑	1	0	0	0	0	1
胃肠系统疾病	呃逆	4	15	0	0	0	19
	恶心	8	0	0	0	0	8
	呕吐	2	4	0	0	0	6
	腹部不适	1	3	0	0	0	4
	嗝气	0	3	0	0	0	3
	腹痛	1	0	0	0	0	1
	消化不良	1	0	0	0	0	1
	口干	1	0	0	0	0	1
	口腔念珠菌病	0	1	0	0	0	1
	十二指肠溃疡穿孔	0	0	0	1	0	1
血液及淋巴系统疾病	白细胞计数升高	22	1	0	0	0	23
	中性粒细胞计数升高	5	0	0	0	0	5
全身性疾病及给药部位各种反应	多汗	0	4	0	0	0	4
	面部水肿	3	0	0	0	0	3
	虚弱	2	0	0	0	0	2
	寒战	0	2	0	0	0	2
	不适	1	0	0	0	0	1
	疼痛	0	1	0	0	0	1
	胸部不适	0	4	2	0	0	6
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	0	3	0	0	0	3
	心悸	4	3	0	0	0	7
心脏器官疾病	心悸	4	3	0	0	0	7
	低钾血症	2	1	0	0	0	3
代谢及营养类疾病	食欲减退	0	1	0	0	0	1
	烦躁不安	1	0	0	0	0	1
精神病类	幻觉	0	1	0	0	0	1
	过敏性休克	0	0	0	2	0	2
免疫系统疾病	过敏性休克	0	0	0	2	0	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痉挛	0	1	0	0	0	1
关节痛	关节痛	0	1	0	0	0	1
眼器官疾病	眼睛不适	1	0	0	0	0	1
合计		134	111	39	4	0	288

表 8 地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 在 FDA 数据库的信号检测情况

Table 8 Signal detection of adverse reactions of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection in FDA database				
序号	PT	<i>n</i>	Chi-Squared with Yates' correction	PRR
1	低钾血症	790	1 294.12	3.41
2	C 反应蛋白升高	395	310.43	2.39
3	眼内压增高	385	981.42	4.47
4	过敏性休克	326	249.13	2.37
5	转氨酶升高	274	150.98	2.09
6	口腔念珠菌病	223	424.07	3.73
7	呃逆	209	557.73	4.62
8	十二指肠溃疡穿孔	44	41.76	2.64

表 9 FAERS 数据库中地塞米松磷酸钠注射剂死亡病例性别分布

Table 9 Gender distribution of deaths from Dexamethasone Sodium Phosphate Injections in FAERS database				
年份	男/例（占比/%）	女/例（占比/%）	不详/例（占比/%）	合计/例（占比/%）
2020 年	35（11.86）	21（7.12）	11（3.73）	67（22.71）
2021 年	47（15.93）	15（5.08）	30（10.17）	92（31.19）
2022 年	39（13.22）	19（6.44）	20（6.78）	78（26.44）
2023 年	27（9.15）	20（6.78）	11（3.73）	58（19.66）
合计	148（50.17）	75（25.42）	72（24.41）	295（100.00）

表 10 FAERS 数据库中地塞米松磷酸钠注射剂死亡病例年龄段分布

Table 10 Age distribution of deaths from Dexamethasone Sodium Phosphate Injections in FAERS database										
年份	例次（占比/%）								不详	合计
	0~≤18 岁	>18~≤30 岁	>30~≤40 岁	>40~≤50 岁	>50~≤60 岁	>60~≤70 岁	>70~≤80 岁	>80 岁		
2020 年	10（3.39）	0（0.00）	2（2.03）	5（1.69）	5（1.69）	15（5.08）	16（5.42）	2（0.68）	12（4.07）	67（22.71）
2021 年	12（4.07）	1（0.34）	1（0.34）	5（1.69）	9（3.05）	11（3.73）	16（5.42）	0（0.00）	37（12.54）	92（31.19）
2022 年	6（2.03）	3（1.02）	5（1.69）	8（2.71）	5（1.69）	21（7.12）	6（2.03）	2（0.68）	22（7.46）	78（26.44）
2023 年	2（0.68）	2（0.68）	2（2.03）	0（0.00）	7（2.37）	17（5.76）	12（4.07）	2（0.68）	14（4.75）	58（19.66）
合计	30（10.17）	6（2.03）	10（3.39）	18（6.10）	26（8.81）	64（21.69）	50（16.95）	6（2.03）	85（28.81）	295（100.00）

表 11 FAERS 数据库中地塞米松磷酸钠注射剂死亡病例前 10 位的临床表现

Table 11 Top 10 clinical manifestations of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection deaths in FAERS database						
序号	临床表现（PT）	例次				合计
		2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	
1	病情恶化	16	22	24	17	79
2	药物无效	13	8	23	13	57
3	呼吸道炎症	19	8	10	6	43
4	细菌性感染	8	11	11	10	40
5	脑病	10	15	7	5	37
6	血小板计数降低	9	14	8	5	36
7	神经毒性	2	14	7	3	26
8	病毒感染	7	10	3	4	24
9	贫血	7	11	4	0	22
10	多器官功能不全综合征	4	6	8	2	20

定用药人群开展临床监测,减少或减轻 ADR 对患者安全 and 健康的影响。本研究在对地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 进行归类的基础上对其累及 SOC 具体涉及的患者年龄分布进行分析,能够更有针对性地体现不同 ADR 累及 SOC 中各年龄段病例的占比,有助于临床更清晰地对相关年龄段患者予以重点关注,明确的指向性对提升临床安全用药监测工作成效有一定的参考价值。本研究结果显示,地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 大部分累及 SOC 在 50 岁以上用药人群中的占比高于其他年龄段,可能与随着年龄增长患者器官功能的逐步衰退影响药物代谢排泄有关^[4],也不排除如高血压、糖尿病等基础疾病患病率的增加随之产生的长期用药、联合用药等因素促使用药风险的增加^[5-8],潜移默化中更易出现药品 ADR。

对未成年患者,本研究监测出皮肤及皮下组织类疾病和血液及淋巴系统疾病占比较高。有报道指出,皮肤为最易发生变态反应的器官^[9],皮肤及皮下组织类疾病属于较为常见的免疫相关不良事件^[10],可能与儿童的免疫系统发育尚未完全成熟有一定的相关性。血液及淋巴系统疾病在本研究涉及的 ADR 临床表现主要为白细胞计数升高和中性粒细胞计数升高,血象的升高提示机体存在感染或炎症反应^[11]。糖皮质激素通过增加骨髓释放来减少白细胞的消除及向血管外的游走使循环中白细胞的数目增加^[12]。程君等^[13]也曾报道过患者使用糖皮质激素导致血象升高的病例分析。地塞米松磷酸钠注射剂属于糖皮质激素的一种,本研究结果能够与先前的研究结论相契合。关于各类检查,各年龄段患者都应予以重视,特别是对血葡萄糖升高的 ADR 临床表现,本研究监测到各类检查中近 90% 的 ADR 均为血葡萄糖升高,有报道指出,地塞米松磷酸钠注射剂可升高血糖^[14],作为糖皮质激素如长期使用会增加糖尿病的发生风险^[15]。因此,建议临床在使用该品种的过程中做好血糖监测,对长期用药患者做到定期监测。

3.2 ADR 分析

药品 ADR 是安全性研究的一项重要内容,对临床使用阶段 ADR 的深入研究能够对相关品种在真实世界的安全风险起到一定的提示作用,有助于医护人员对特定 ADR 特别是严重 ADR 做到心中有解、应对有方,遇到类似情况能够及时采取救治措

施以减少对患者安全的影响。本研究共监测到地塞米松磷酸钠注射剂 13 个 SOC,涉及 47 个 PT,其中排名靠前的 SOC 包括各类检查、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病和血液及淋巴系统疾病,排名靠前的 PT 包括血葡萄糖升高、失眠、白细胞计数升高、呃逆和皮疹。阮嘉莉^[16]在对地塞米松毒性效应和作用机制的研究中发现,地塞米松对秀丽隐杆线虫具有潜在的生殖毒性和神经毒性,并呈现剂量-浓度相关性。在人用药方面,有报道指出,大脑是糖皮质激素的主要靶器官,长期大剂量使用可能会导致海马萎缩造成神经系统受损^[17];有研究显示早产儿全身性使用地塞米松后可能会增加脑瘫的风险^[18]。因此,建议临床在长期使用或大剂量使用地塞米松磷酸钠注射剂时应密切关注患者神经系统的相关症状。关于呃逆等胃肠系统症状,可能与地塞米松促进胃酸、胃蛋白酶分泌增加,刺激迷走神经导致膈肌阵发性痉挛有关^[19]。

对地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 严重程度的分级分析结果显示,该制剂 3 级 ADR 包括血葡萄糖升高、血压升高和胸部不适,4 级 ADR 包括意识水平下降、十二指肠溃疡穿孔和过敏性休克。4 级 ADR 的例次数虽相对较少,但从风险评估和安全警示的角度综合考量,有必要建议临床予以重点关注。本研究监测到 1 例十二指肠溃疡穿孔病例,纪凤娟等^[20]在对早产儿使用糖皮质激素的研究中也发现试验组肠穿孔的发生率高于对照组,且差异具有统计学意义。关于过敏性休克,该 ADR 属于速发型超敏反应,通常在用药 30 min 内出现^[1],文献研究中也并不乏地塞米松磷酸钠注射剂致过敏性休克的报道,建议医护人员在用药前询问患者过敏史,用药早期阶段密切监测,一旦患者出现皮肤潮红、皮疹、肿胀、呼吸困难、紫绀、烦躁等疑似休克症状时应及时停药处理。

3.3 风险关注

我国从 2018 年开始组织实施药品集中带量采购,延续至今已执行 6 年,集采制度是我国医改落地的一项重要惠民举措,有助于药价回归合理水平,降低患者经济负担。根据《国家卫生健康委办公厅关于 2021 年度全国三级公立医院绩效考核国家监测分析情况的通报》(国卫办医函[2022]386 号)数据显示,2021 年国家组织药品集中采购中选药品使

用比例为 75.67%，较 2020 年增加 10.25 个百分点，由此可见，集采药品在临床的使用占比较高，且呈逐年攀升趋势。地塞米松磷酸钠注射液于 2023 年首次纳入国家第 9 批集采，而本研究监测到的病例中超过 60% 涉及集采中选品种，考虑与其临床使用量的增大相关。鉴于上述实际情况，建议集采中选企业能够充分关注其品种的安全性，特别是发生频率高、严重程度高的 ADR，对发生机制开展深入研究。

本研究除对南京地区监测到的地塞米松磷酸钠注射剂 ADR 进行分析外，还将上述 ADR 在 FDA 数据库中开展信号检测，并通过检索同期 FAERS 数据库中监测到的与地塞米松磷酸钠注射剂可能相关的死亡病例进行简要分析，以期考察国外监测数据对国内安全用药的提示和参考价值。在信号检测方面，虽本研究只监测到 1 例 C 反应蛋白升高的病例且严重程度为 1 级，转氨酶升高和口腔念珠菌病也均各监测到 1 例病例且严重程度均为 2 级，但检测结果提示在 FDA 数据库中上述 ADR 与地塞米松磷酸钠注射剂存在强相关性，因此，建议临床在用药过程中对其也应予以关注。对死亡病例的分析结果表明，除因新型冠状病毒肺炎感染、病情进展、超说明书用药无效等因素外，各病例在死亡事件结局前较多的临床表现包括细菌性感染、脑病、血小板计数降低、神经毒性、贫血、多器官功能不全等，关于细菌性感染，本研究结果也提示地塞米松磷酸钠注射剂可能会导致白细胞计数升高，且国内文献报道也指出糖皮质激素最常见的 ADR 为诱发和加重感染^[21]；脑病和神经毒性的相关风险本研究也均已监测到。因此，国内外监测数据的分析结果对地塞米松磷酸钠注射剂的风险提示在整体层面上基本相契合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王珊珊, 许静, 李曼, 等. 2000 年至 2019 年地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克文献分析 [J]. 中国药业, 2020, 29(12): 38-40.
Wang S S, Xu J, Li M, et al. Literature analysis of anaphylactic shock induced by dexamethasone sodium phosphate injection in 2000-2019 [J]. China Pharm, 2020, 29(12): 38-40.
- [2] 张燕芬, 张雪萌, 张宇宾, 等. 新政策背景下我国医疗机构药物警戒工作思路 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2824-2828, 2832.
- [3] Zhang Y F, Zhang X M, Zhang Y B, et al. Thinking on pharmacovigilance in medical institutions in China under the background of new policy [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(24): 2824-2828, 2832.
- [4] 王新鹏. 我国儿童隐私数据特殊保护立法研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
Wang X P. Research of the legislative aspects of the special protection of children's private data in China [D]. Jinan: Shandong University, 2022.
- [5] 施玲依, 魏爽, 王惟民, 等. 某院 1595 例药物不良反应报告分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(4): 630-633.
Shi L Y, Wei S, Wang W M, et al. Analysis of 1595 cases of adverse drug reactions [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2024, 30(4): 630-633.
- [6] 吴丹, 杨菲, 焦红萍. 健康管理对老年高血压患者的应用效果评价 [J]. 黑龙江科学, 2024, 15(10): 133-135.
Wu D, Yang F, Jiao H P. Evaluation of the effect of health management on elderly patients with hypertension [J]. Heilongjiang Sci, 2024, 15(10): 133-135.
- [7] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版) [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 771-800.
National Center of Gerontology, Chinese Society of Geriatrics, Diabetes Professional Committee of Chinese Aging Well Association. Guideline for the management of diabetes mellitus in the elderly in China (2024 edition) [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2024, 15(4): 771-800.
- [8] 郭菲, 倪白云, 蔡红星, 等. 阿托伐他汀钙对脑卒中患者血糖代谢的影响以及长期用药的安全性分析 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(8): 899-903.
Guo F, Ni B Y, Cai H X, et al. Effect of atorvastatin calcium on glucose metabolism and its long-term safety in the treatment of patients with stroke [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2018, 21(8): 899-903.
- [9] 王连心, 杨硕, 魏瑞丽, 等. 口服中成药临床应用药物警戒指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4273-4278.
Wang L X, Yang S, Wei R L, et al. Pharmacovigilance guidelines for clinical application of oral Chinese patent medicines [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4273-4278.
- [10] 王小萍, 丁锦艳, 刘月珍. 儿童静脉输液不良反应和危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1868-1870.

- Wang X P, Ding J Y, Liu Y Z. Analysis of adverse reactions and risk factors of intravenous infusion in children [J]. Matern Child Health Care China, 2022, 37(10): 1868-1870.
- [10] 龙霞, 黄孟文, 蒲诗云, 等. FAERS 中免疫检查点抑制剂相关严重皮肤不良反应数据挖掘 [J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2760-2765.
- Long X, Huang M W, Pu S Y, et al. Data mining of severe cutaneous adverse reactions related to immune checkpoint inhibitors in the FAERS [J]. China Pharm, 2023, 34(22): 2760-2765.
- [11] 蒋政. 经皮肾镜取石术后全身炎症反应综合征的临床特征与危险因素分析 [D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- Jiang Z. Clinical features and risk factors of systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2023.
- [12] 姚金芳, 张加斌, 李静. 2 型糖尿病患者白细胞升高原因的探讨 [J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35(6): 163-165.
- Yao J F, Zhang J B, Li J. Discussion on the causes of increased leukocyte in type 2 diabetes patients [J]. Chin J Urban Rural Enterp Hyg, 2020, 35(6): 163-165.
- [13] 程君, 胡蓉. AECOPD 患者使用糖皮质激素引起血象升高 1 例病例分析 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(2): 158-159.
- Cheng J, Hu R. Analysis of 1 case of patient with AECOPD and elevated hemogram caused by glucocorticoid [J]. Chin Community Dr, 2017, 33(2): 158-159.
- [14] 刘小会. 地塞米松持续硬膜外腔注射对神经痛患者血糖、血脂、血浆皮质醇及 ACTH 的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- Liu X H. Effects of continuous epidural injection of dexamethasone on blood glucose, blood lipid, plasma cortisol and ACTH in patients of neuralgia [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [15] 王文杰, 李国振. 糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎患者的血糖管理与药学监护 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(20): 151-153.
- Wang W J, Li G Z. Glucose management and pharmaceutical care in patients with subacute thyroiditis treated with glucocorticoids [J]. China Pract Med, 2022, 17(20): 151-153.
- [16] 阮嘉莉. 地塞米松对秀丽隐杆线虫的多种毒性效应及作用机制 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- Ruan J L. Various toxic effects and mechanism of dexamethasone on *Caenorhabditis elegans* [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2020.
- [17] 霍苗苗. 1 例糖皮质激素所致精神障碍合并多种躯体疾病病人的护理 [J]. 全科护理, 2017, 15(16): 2038-2040.
- Huo M M. Nursing care of a patient with glucocorticoid-induced mental disorder complicated with various physical diseases [J]. Chin Gen Pract Nurs, 2017, 15(16): 2038-2040.
- [18] 胡小燕, 向金波, 薛丽. 早产儿应用糖皮质激素防治支气管肺发育不良的新进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 764-768.
- Hu X Y, Xiang J B, Xue L. New advances in application of glucocorticoids for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(6): 764-768.
- [19] 贡晓青, 卜艳丽, 李成建. 地塞米松所致呃逆文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(6): 355, 338.
- Yuan X Q, Bu Y L, Li C J. Literature review of dexamethasone-induced hiccups [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2015, 21(6): 355, 338.
- [20] 纪凤娟, 殷勇, 徐娟, 等. 早产儿生后早期应用糖皮质激素预防支气管肺发育不良的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 638-645.
- Ji F J, Yin Y, Xu J, et al. Early postnatal application of glucocorticoids for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A Meta analysis [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(6): 638-645.
- [21] 刘科益, 郑敏敏, 张媛媛. 降钙素原在糖皮质激素治疗后白细胞增高个体中的检测意义 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 710-712.
- Liu K Y, Zheng M M, Zhang Y Y. Significance of procalcitonin after glucocorticoid treatment in patients with increased leukocytes [J]. Chin J Microecol, 2016, 28(6): 710-712.

[责任编辑 刘东博]