

基于山东省药品不良反应监测中心数据库的新生儿药品不良反应分析

王佳¹, 奚玮², 王春婷³, 莫晓媚¹, 刘德会⁴, 刘畅^{1*}

1. 青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛 266011
2. 青岛市食品药品检验研究院, 山东 青岛 266011
3. 国家药品监督管理局药品评价中心, 北京 100076
4. 吉林省生物研究所, 吉林 长春 130012

摘要: **目的** 通过对新生儿药物不良反应 (ADE) 风险信号进行挖掘, 了解新生儿 ADE 发生的特点及规律, 为新生儿临床安全用药提供参考。 **方法** 对山东省药品不良反应监测中心 2021 年 1 月—2024 年 12 月收到的所有关于新生儿 (出生后 ≤ 28 d) 报告进行分析。收集患者性别、日龄、给药途径、不良反应累及系统/器官、临床表现及转归情况等信息; 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值比 (PRR) 法和英国药品和保健品管理局 (MHRA) 综合标准法对与新生儿相关的 ADE 风险信号进行挖掘和评价。 **结果** 新生儿 ADE 报告病例共 1 444 份, 其中严重不良反应 310 例 (21.5%); 108 例新报告例数; ADE 共累及 18 个系统/器官, 按报告数排名前 5 位的依次为皮肤及皮下组织类疾病 [550 例 (38.1%)], 胃肠系统疾病 [538 例 (37.3%)], 血管与淋巴管类疾病 [78 例 (5.4%)], 神经系统疾病 [47 例 (3.3%)] 及心脏器官系统疾病 [38 例 (2.6%)]。551 例 (38.2%) 患者痊愈, 844 例 (58.4%) 好转, 无死亡病例。最常与严重 ADE 相关的是抗感染药物、中枢神经系统用药及维生素类/营养类药物。ROR 法、PRR 法及 MHRA 综合标准法共挖掘出风险信号 50 个; 50 个风险信号中, 盐酸多巴胺注射液发生不良反应频次最多, 多种油脂脂肪乳注射剂-胆汁淤积的信号强度最大, 说明书未提及的有多巴胺注射液-瘢痕等。 **结论** 新生儿发生新的严重的 ADE 比例较高, 报告频次前 21 位 ADE 大多数被药品说明书收录, 对于未被说明书收录的新生儿 ADE 应该引起临床医师的重视, 新生儿用药安全性问题仍值得关注。

关键词: 药品不良反应; 新生儿; 信号挖掘; 风险警示; 盐酸多巴胺注射液

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)10-2932-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.020

Analysis of adverse drug reactions in neonates-based on database of Shandong Provincial Center for Adverse Drug Reaction Monitoring

WANG Jia¹, XI Wei², WANG Chunting³, MO Xiaomei¹, LIU Dehui⁴, LIU Chang¹

1. Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266011, China
2. Qingdao Institute of Food and Drug Control, Qingdao 266011, China
3. Center for Drug Reevaluation, NMPA, Beijing 100076, China
4. Jilin Institute of Biology, Changchun 130012, China

Abstract: Objective To explore the characteristics and patterns of adverse drug reactions (ADEs) in neonates by mining risk signals, providing references for the safe clinical use of drugs. **Methods** All reports related to neonates (≤ 28 d after birth) received by the Shandong Provincial Center for Adverse Drug Reaction Monitoring from January 2021 to December 2024 were studied. Information such as patient gender, age in days, route of administration, systems/organs involved in ADEs, clinical manifestations, and outcomes was collected. The risk signals of ADEs related to neonates were mined and evaluated using the reporting odds ratio (ROR) method, the proportional reporting ratio (PRR) method, and the comprehensive standard of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) of the United Kingdom. **Results** A total of 1 444 reports of ADEs in neonates were collected, among which 310 cases (21.5%) were severe ADEs; 108 cases were new reports. ADEs involved 18 systems/organs, with the top five being skin and subcutaneous tissue diseases [550 cases (38.1%)], gastrointestinal system diseases [538 cases (37.3%)], vascular and lymphatic system diseases [78 cases (5.4%)], nervous system diseases [47 cases (3.3%)], and heart organ system [38 cases (2.6%)]. 551 cases (38.2%) recovered, 844 cases (58.4%) improved, and there were no deaths. The most common drugs associated with severe ADEs were anti-infective drugs, central nervous system drugs, and vitamin/nutritional drugs. A total of 50 risk signals

收稿日期: 2025-06-04

作者简介: 王佳, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: wangjia212@126.com

*通信作者: 刘畅, 主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: lch1001@yeah.net

were mined using the ROR method, the PRR method, and the MHRA comprehensive standard method. Among the 50 risk signals, the most frequent ADEs were associated with Dopamine Hydrochloride Injection, and the signal strength of multiple oil fat emulsion injection-cholestasis was the largest. Unmentioned in the instructions were dopamine injection-scar, etc. **Conclusion** The proportion of new and severe ADEs in neonates is relatively high. Most of the top 21 ADEs in terms of reporting frequency are included in the drug instructions. For ADEs in neonates not mentioned in the instructions, clinicians should pay attention. The safety of drugs in neonates still needs to be addressed.

Key words: adverse drug reactions; newborns; signal mining; risk warning; Dopamine Hydrochloride Injection

近些年来，儿童的用药安全越来越受到关注。相比于高龄儿童，新生儿发生不良事件（ADE）的风险更高。药物警戒研究表明，在儿童中约 25% 的 ADE 发生在 1 岁以下婴儿^[1]。新生儿出生后器官的不成熟但快速发育变化会影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄^[2]。药品在上市前因伦理等因素，多数药物无法在新生儿中进行评价，儿童用药安全数据比较有限。有研究表明，在新生儿中超说明书用药的使用率可达 80%~100%^[3]。而且目前缺乏针对儿童用药上市后药品安全性和有效性的监测系统，亟需进行儿童药品不良反应监测研究^[4]。综上，新生儿用药安全性研究尤显重要。因此，本研究运用 3 种数据挖掘方法首次对国内儿童药物不良反应数据库进行新生儿风险信号检测。通过对山东省 1 444 例新生儿药品不良反应报告进行描述性分析及信号检测，了解这一人群药物不良反应发生的特点及规律，检出可疑药物风险信号，提高合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 2021 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 30 日期间山东省药品不良反应监测中心的药物 ADE 报告。检索了数据库中报告 ADE 发生时日龄 ≤ 28 d 的共计 1 812 例新生儿报告，排除无效病例、输液溶媒、重复描述后整理，总计为 1 444 例（同一报告发生 2 种及以上 ADE 表现）。见图 1。

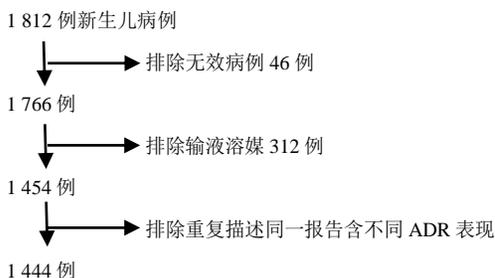


图 1 数据提取

Fig. 1 Data extraction

1.2 数据处理

收集分析新生儿患者性别、日龄、给药途径、不良反应累及系统/器官、临床表现及转归情况。根据国

际医学用语词典（MedDRA）26.1 版对 ADE 类型进行编码。该词典构建为 5 级量表，包括 26 个系统器官分类（SOC），分为高级别组术语（HLGT）、高级别术语（HLT）、首选术语（PT）和最低级别术语（LLT）。

1.3 信号挖掘与分析

本研究采用比例报告比（PRR）法、报告比值比（ROR）法和英国药品和保健品管理局（MHRA）综合标准法对与新生儿相关的不良反应风险信号进行挖掘。同时满足以下条件则视为产生 1 个 ADE 信号：①报告例数 ≥ 3；②ROR 值的 95% 置信区间（CI）下限 > 1；③PRR 值 ≥ 2；④卡方值（ χ^2 ）≥ 4。ROR 值和 PRR 值的大小与 ADE 信号强度正相关，ROR 值和 PRR 值越大则药物与 ADE 的关联程度越大。

2 结果

2.1 儿童药品不良反应/事件基本情况描述统计

2.1.1 一般情况 1 444 例儿童药品不良反应/事件报告，均来自不同级医疗机构上报。医师上报 1 202 例，占 83.2%；药师上报 124 例，占 8.6%；护士上报 104 例，占 7.2%。1 444 例 ADE 报告中男性患儿 844 例，女性患儿 600 例；儿童 ADE 主要发生在出生 10 d 及以内，共计 1 054 例，占总报告数的 73.0%；年龄平均值（10.51 ± 16.15）d（表 1）。既往有药物过敏史的患儿 8 例，无药物过敏史的患儿 1 029 例，不详 407 例。有家族 ADE 史的 3 例，无家族史的 878 例，不详的 563 例。

表 1 患儿年龄性别分布情况

Table 1 Age and gender distribution of infants

年龄段/d	所有 ADE 例数			新的和严重 ADE 例数		
	男	女	合计	男	女	合计
0~10	613	441	1 054	148	87	235
11~20	95	55	150	32	19	51
21~28	136	104	240	14	9	23
合计	844	600	1 444	194	115	309

2.1.2 涉及的可疑药品 共涉及可疑药品 160 种，抗感染药物涉及药品数目最多。ADE 报告例数前 3 位的是盐酸多巴胺、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠和茵栀黄口服液（表 2）。

2.1.3 累及系统-器官和临床表现 统计 1 444 例

表 2 排名前 10 位的药品及例数
Table 2 Top 10 drugs and cases ranking

药品名称	例数
盐酸多巴胺注射液	142
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	117
茵栀黄口服液	114
茵栀黄颗粒	91
盐酸多巴酚丁胺注射液	68
注射用阿莫西林钠克拉维酸钾	58
注射用头孢噻肟钠	56
注射用头孢他啶	48
注射用美洛西林钠	42
注射用乳糖酸红霉素	40

ADE 共累及 18 个系统-器官。累及系统-器官以皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、血管与淋巴管类疾病为主(表 3)。

2.1.4 ADE 报告类型及转归 新生儿不良反应报告病例共 1 444 例, 其中严重不良反应 310 例(21.5%); 108 例新报告例数(7.5%); 551 例(38.2%)患者痊愈, 844 例(58.4%)好转, 49 例(3.4%)不详, 无死亡病例(图 2、3)。

2.1.5 引起新的和严重 ADE 药品种类及发生例数 引起新的和严重的 ADE 最多的药物种类分别为抗感染药物、中枢神经系统用药、维生素类药物/营养类药物; 具体药物发生例数最多的是注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 37 例、茵栀黄口服液 23 例(表 4)。

表 3 ADE 累及系统-器官及主要临床表现
Table 3 ADE affects system organs and main clinical manifestations

累及系统-器官	主要临床表现	例数	构成比/%
皮肤及皮下组织类疾病	斑丘疹、皮疹、多形性红斑等	550	38.1
胃肠系统疾病	恶心呕吐、腹泻、便秘、肠鸣、腹胀、胃肠道出血等	538	37.3
血管与淋巴管类疾病	多发性浅血栓性静脉炎、静脉变色、浅静脉炎、外周血管收缩、血管痉挛等	78	5.4
精神疾病	烦躁、哭闹、反应迟钝、精神障碍、拒奶、易激惹等	47	3.3
心脏器官疾病	手足发绀、心率异常、气促、心悸等	38	2.6
免疫系统疾病	过敏反应等	31	2.1
肝胆系统疾病	胆汁淤积性黄疸、肝功能异常、肝损害等	29	2.0
医学检查	低密度脂蛋白升高、少尿、血糖升高、血脂异常等	27	1.9
给药部位反应	穿刺点周围皮肤发红、注射部位红肿、局部刺激、疼痛等	25	1.7
神经系统疾病	抖动、昏睡、局部颤抖、嗜睡等	21	1.5
血液及淋巴系统疾病	出血点、凝血障碍、溶血性贫血	20	1.4
代谢及营养类疾病	低钾血症、高钙血症、高甘油三酯血症、高钾血症、高磷酸盐血症、高镁血症等	14	1.0
眼器官疾病	眶周水肿、流泪异常、眼内炎、眼痛等	9	6.2
内分泌系统疾病	高血糖等	6	0.4
呼吸系统胸及纵隔疾病	喉头水肿加重、频繁阵发性咳嗽伴面红、鼻塞等	4	0.3
肾脏及泌尿系统疾病	尿量不足、尿液异常、尿潴留等	3	0.2
感染及侵袭类疾病	鹅口疮、真菌感染等	3	0.2
肌肉骨骼结缔组织疾病	肌肉痉挛状态	1	0.1

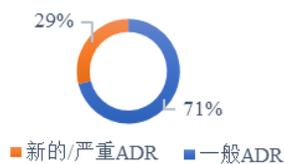


图 2 ADE 报告类型
Fig. 2 ADE report types

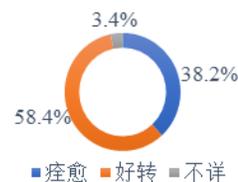


图 3 ADE 转归
Fig. 3 ADE outcome

表 4 引起新的和严重 ADE 药品种类及发生例数

Table 4 Types and incidence of new and severe ADE drugs

药物分类	n/例	药物名称 (例数)	构成比/%
抗感染药物	163	利奈唑胺葡萄糖注射液 (2)、头孢克肟颗粒 (2)、氧氟沙星滴眼液 (3)、注射用阿莫西林钠克拉维酸钾 (3)、注射用氨苄西林钠 (3)、注射用氨苄西林钠舒巴坦钠 (7)、注射用苯唑西林钠 (2)、注射用拉氧头孢钠 (1)、注射用两性霉素 B2 注射用美罗培南 (12)、注射用美洛西林钠 (8)、注射用美洛西林钠舒巴坦钠 (3)、注射用哌拉西林钠 (4)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 (37)、注射用青霉素钠 (7)、注射用乳糖酸红霉素 (5)、注射用头孢呋辛钠 (1)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (11)、注射用头孢曲松钠 (4)、注射用头孢噻肟钠 (21)、注射用头孢他啶 (10)、注射用头孢唑肟钠 (11)、注射用万古霉素 (2)、加替沙星眼用凝胶 (1)、注射用盐酸头孢替安 (1)	11.3
心血管系统用药	9	阿司匹林肠溶缓释片 (1)、米力农注射液 (3)、前列地尔注射液 (2)、盐酸胺碘酮注射液 (1)、果糖二磷酸钠注射液 (2)	0.6
中枢神经系统用药	61	布洛芬 (18)、对乙酰氨基酚滴剂 (1)、硫酸镁注射液 (1)、水合氯醛/糖浆组合包装 (1)、盐酸多巴胺注射液 (20)、盐酸多巴酚丁胺注射液 (11)、盐酸肾上腺素注射液 (1)、注射用苯巴比妥钠 (5)、注射用鼠神经生长因子 (1)、二羟丙茶碱注射液 (2)	4.2
影响血液系统及造血系统的药物	13	达肝素钠注射液 (1)、蛋白琥珀酸铁口服溶液 (1)、维生素 K1 注射液 (8)、右旋糖酐铁颗粒 (3)	0.9
激素类药物	8	地塞米松磷酸钠注射液 (4)、氢化可的松注射液 (3)、注射用氢化可的松琥珀酸钠 (1)	0.6
维生素类药物、营养类药物	61	地衣芽孢杆菌活菌胶囊 (3)、多种油脂乳注射液 (17)、枯草杆菌二联活菌颗粒 (1)、氯化钾注射液 (1)、氯化钠注射液 (3)、葡萄糖酸钙注射液 (3)、葡萄糖注射液 (6)、碳酸氢钠注射液 (2)、维生素 C 注射液 (1)、小儿电解质补给注射液 (6)、小儿复方氨基酸注射液 (4)、中/长链脂肪乳注射液 (11)、维生素 B ₂ 片 (2)、维生素 C 注射液 (1)	4.2
影响变态反应和免疫功能的药物	6	静注人免疫球蛋白 (pH4) (4)、人干扰素 α 2b 注射液 (2)	4.2
呼吸系统用药	18	硫酸特布他林雾化吸入用溶液 (4)、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液 (1)、小儿氨酚黄那敏颗粒 (1)、盐酸氨溴索注射液 (10)、吸入用布地奈德混悬液 (2)	1.2
外用药物	2	炉甘石洗剂 (1) 复方托吡卡胺滴眼液 (1)	0.1
消化系统药物	11	熊去氧胆酸片 (2)、注射用谷胱甘肽 (1)、开塞露 (1)、酪酸梭菌二联活菌散 (1)、双歧杆菌三联活菌散 (3)	0.8
中成药	47	茵栀黄颗粒 (19)、茵栀黄口服液 (23)、黄疸茵陈颗粒 (3)、桔贝合剂 (1)、小儿解表口服液 (1)	3.3

2.1.6 新的和严重的 ADE 累及系统-器官、主要临床表现 新的和严重的 ADE 累及系统-器官以心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、免疫系统疾病为主 (表 5)。

2.2 不良反应信号识别与挖掘

利用 3 种信号检测方法, 共检测到 50 个 ADE 信号, 发生频次排名前 21 位的 ADE 涉及到的 SOC 包括: 皮肤及皮下组织类疾病 (12 个)、胃肠道疾病 (5 个)、血管及淋巴系统疾病 (2 个)、医学检查 (1 个)、肝胆系统疾病 (1 个) 等 5 个系统器官。其中有 1 个 ADE 信号在说明书中没有明确提及。

信号强度排名前 21 位的 ADE 涉及以下 SOC: 胃肠系统疾病 (5 个)、皮肤及皮下组织类疾病 (5 个)、免疫系统疾病 (2 个)、医学检查 (2 个)、心脏器官疾病 (2 个)、肝胆系统疾病 (1 个)、血管与淋巴管类疾病 (1 个)、内分泌系统疾病 (1 个)、代谢及营养类疾病 (1 个)、精神系统 (1 个)。见表 6。

3 讨论

3.1 描述性分析和信号挖掘分析

本研究将近 4 年新生儿不良反应报告进行了描述性分析和信号挖掘。报告中的男性新生儿的 ADE 发生例数高于女性, 这与相关研究的结果相同^[5-6]。

表 5 新的和严重的 ADE 累及系统-器官、主要临床表现

Table 5 New and severe ADE involving systems organs, main clinical manifestations

器官系统	临床表现	例数	构成比/%
代谢及营养类疾病	高磷酸盐血症、低钾血症、高钙血症等	9	0.6
内分泌疾病	高血糖	3	0.2
肝胆系统疾病	胆汁淤积、谷丙转氨酶升高、甘油三酯升高	28	1.9
神经疾病	局部颤动、四肢抖动等	11	0.8
感染及侵袭类疾病	真菌感染	1	0.1
免疫系统疾病	低血压、呼吸困难等	151	10.5
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹、红斑、皮肤变色、斑丘疹等	122	8.4
胃肠系统疾病	便血、非特异性粪便异常、腹泻等	142	9.8
心脏器官疾病	心悸、心动过速、发绀等	212	14.7
血管与淋巴管类疾病	多发性浅血栓性静脉炎、血管扩张等	23	1.6
医学检查	少尿、血糖升高等	20	1.4
血液及淋巴系统疾病	新生儿贫血、血小板减少等	14	1.0
眼器官疾病	眼睑水肿、眶周水肿等	6	0.4
精神疾病	哭闹、烦躁、精神障碍等	13	0.9

表 6 药物不良反应报告信号挖掘结果

Table 6 Results of signal mining for adverse drug reaction reports

发生频次排序				信号强度排序					
药物	PT	SOC	发生频次	药物	PT	SOC	发生频次	PRR (χ^2)	ROR (95%CI 下限)
盐酸多巴胺注射液	皮肤变色	皮肤及皮下组织类疾病	78	多种油脂脂肪乳注射剂	胆汁淤积	肝胆系统疾病	12	854.40 (9.37)	2134.5 (247.36)
茵栀黄口服液	腹泻	胃肠系统疾病	72	地塞米松钠注射液	高血糖	内分泌系统疾病	5	510.71 (319.72)	793.89 (84.11)
茵栀黄颗粒	腹泻	胃肠系统疾病	71	多种油脂脂肪乳注射剂	高甘油三酯血症	代谢及营养类疾病	6	213.60 (433.74)	304.72 (56.53)
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	腹泻	胃肠系统疾病	45	前列地尔注射液	呼吸暂停	免疫系统疾病	5	199.72 (5.28)	1 193.33 (120.61)
盐酸多巴酚丁胺注射液	皮肤变色	皮肤及皮下组织类疾病	34	地塞米松钠注射液	血糖升高	医学检查	5	170.24 (170.49)	264.26 (54.74)
盐酸多巴胺注射液	血管扩张	血管与淋巴管类疾病	33	布洛芬	上消化道出血	胃肠系统疾病	7	144.16 (713.74)	206.79 (49.02)
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	33	硫酸特布他林吸入用溶液	心律失常	心脏器官疾病	3	71.9 (50.79)	142.8 (25.65)
注射用头孢噻肟	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	31	枸橼酸咖啡因注射液	心动过速	心脏器官疾病	6	71.45 (240.49)	118.42 (34.10)
盐酸多巴酚丁胺注射液	血管扩张	血管及淋巴管类疾病	30	注射用氨苄西林钠舒巴坦钠	斑丘疹	皮肤及皮下组织类疾病	10	63.84 (4.17)	220.94 (62.68)
注射用阿莫西林克拉维酸钾	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	30	注射用乳糖酸红霉素	胃肠道反应	胃肠系统疾病	3	52.65 (243.66)	56.84 (9.22)
盐酸氨溴索注射液	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	22	布洛芬	少尿或无尿	医学检查	17	47.76 (1 581.60)	120.03 (49.31)
注射用头孢他啶	皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	22	小儿复方氨基酸注射液	皮肤红肿	皮肤及皮下组织类疾病	5	30.58 (12.94)	49.06 (14.63)

表 6 (续)

发生频次排序				信号强度排序					
药物	PT	SOC	发生频次	药物	PT	SOC	发生频次	PRR (χ^2)	ROR (95%CI 下限)
注射用美洛西 林钠	皮疹	皮肤及皮下组 织类疾病	21	葡萄糖注射 剂	消化不良	胃 肠 系 统 疾 病	3	30.51 (11.71)	35.72 (8.51)
布洛芬	少尿或 无尿	医学检查	17	蒙脱石散	大便异常	胃 肠 系 统 疾 病	4	29.33 (103.80)	67.10 (14.34)
注射用阿莫西林 克拉维酸钾	腹泻	胃 肠 系 统 疾 病	15	盐酸多巴胺 注射液*	瘢痕	皮肤及皮下组 织类疾病	6	27.08 (24.97)	28.22 (5.64)
注射用氨苄西 林钠	皮疹	皮肤及皮下组 织类疾病	15	果糖二磷酸 钠注射剂*	哭闹	精神疾病	4	26.49 (104.74)	60.47 (12.98)
注射用头孢唑 肟钠	皮疹	皮肤及皮下组 织类疾病	13	维生素 K1	局部红肿	皮肤及皮下组 织类疾病	7	24.19 (8.77)	30.20 (11.03)
多种油脂脂肪 注射剂	胆汁淤积	肝胆系统疾 病	12	注射用头孢 噻肟*	低血压	皮肤及皮下组 织类疾病	3	21.92 (11.07)	22.97 (4.54)
注射用乳糖酸 红霉素	呕吐	胃 肠 系 统 疾 病	12	盐酸多巴胺 注射液*	皮肤变色	皮肤及皮下组 织类疾病	78	18.06 (590.94)	38.21 (24.19)
维生素 K1*	皮疹	皮肤及皮下组 织类疾病	11	盐酸多巴酚丁 胺注射液*	血管扩张	血管与淋巴 管类疾病	30	17.58 (74.41)	30.34 (16.90)
注射用头孢曲 松钠	皮疹	皮肤及皮下组 织类疾病	11	注射用乳糖 酸红霉素	呕吐	胃 肠 系 统 疾 病	12	11.38 (1 473.56)	15.83 (7.47)

*为说明书中未提及的不良反应。

*Describe adverse reactions not mentioned in the instructions.

不良反应报告大部分来源于医生,药师和护士上报比例较少,应加强在新生儿 ADE 报告的作用。ADE 发生涉及的药物品种前 10 位中,注射液占 80%,提示新生儿注射给药时更应关注不良反应的发生。在应用抗感染药物、中枢神经系统用药、维生素类药物/营养类药物的同时易发生涉及心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、免疫系统疾病等新的和严重的 ADE,占比 28.9%,与以往报告结果相似^[6-8]。尽管抗感染药物和中枢神经系统用药在 NICU 中常被用来治疗或预防危重症,结合本研究得出的严重 ADE 比例,还应加强医生在给药时全面评估风险效益。同时,维生素类药物/营养类药物的使用也需要留意其 ADE 发生风险,如维生素 K1 引起皮疹,局部红肿;脂肪乳注射液引起胆汁淤积、高三酰甘油血症等,通过综合挖掘方法提示以上信号强度较强,部分 ADE 未在说明书中提及,之前也有过类似研究结果,需引起临床关注^[9]。同样,神经系统药物(如枸橼酸咖啡因)、激素(地塞米松)是新生儿常用的药物,但这些药物的高信号强度提示可能使新生儿面临心脏系统、内分泌系统的重大风险^[10]。布洛芬在新生儿中的主要临床适

应证是动脉导管未闭合,已知布洛芬的毒性主要表现在肾脏和胃肠道,本研究结果提示,少尿或无尿的发生频次高,上消化道出血的 ADE 信号强度高,与说明书相同。结合有效性和安全性方面考虑可以通过药物动力学/药效学优化个体给药方案^[11-12]。

3.2 新的不良反应分析

结合表 2 和表 6 的分析结果,多巴胺注射液、注射用哌拉西林他唑巴坦钠、茵栀黄口服液发生 ADE 的例数较多,分别有 142 例、117 例、114 例,除了皮疹和腹泻等说明书中记录的不良反应外,还存在瘢痕等新的 ADE,同时其他药物也存在一些药物说明书中未报告的表现。

3.2.1 盐酸多巴胺注射液通常不会直接引起瘢痕或皮肤变色,但可能存在以下情况。(1)药物外渗对局部组织产生刺激,导致化学性静脉炎、组织坏死变色,最终可能形成瘢痕。(2)输注部位反应:多巴胺是一种强效血管收缩剂,长期或高浓度可能引起局部皮肤和血管的损伤,增加皮肤损伤。本研究中识别出 6 例,对此需尽量通过中心静脉输注,严格按照推荐浓度和速度输注,必要时采取局部冷敷或酚妥拉明等药物进行局部封闭等。(3)血液循

环影响：盐酸多巴胺随剂量不同对血管的作用也不同。当高剂量时，可能引起血管收缩，导致外周血液循环不良，出现皮肤变色。(4) 原发疾病原因：患儿本身存在外周血管疾病、低血压或休克，多巴胺可能会加重皮肤血液循环不良，导致皮肤变色。本研究中识别出 78 例，对此可以采取的预防与处理包括：使用酚妥拉明局部浸润以对抗血管收缩；用药期间需密切监测血压、心率和皮肤状况，尤其是四肢末端的血液循环。

3.2.2 果糖二磷酸钠注射剂与哭闹的关系，可能与注射不适感或恐惧心理有关。本研究中识别出 4 例，对此可使用较细的针头缓慢注射；注射前可局部使用麻醉药膏（如利多卡因乳膏）以减轻疼痛。另外使用果糖二磷酸钠注射剂时严格按体质量计算剂量。尽量选择静脉滴注而非推注，以减少局部刺激。

3.2.3 注射用头孢噻肟通常不会直接引起低血压，但以下情况可能间接导致血压下降，包括：(1) 严重过敏反应（如过敏性休克）可能导致低血压，伴随呼吸困难、皮疹等症状。(2) 药物相互作用：与其他药物（如降压药）合用时，可能增加低血压风险。(3) 输液反应：输液速度过快或药物浓度过高可能引发不适，间接导致血压下降。本研究中识别出 3 例，输液时注意速度和浓度，用药期间监测血压。

3.2.4 盐酸多巴酚丁胺通常不会直接引起血管扩张，其主要作用是通过激动 β_1 -肾上腺素能受体来增强心肌收缩力和心输出量。但其药理作用可能间接影响血管状态，具体如下：(1) 对血管的间接影响：由于心输出量增加，可能改善组织灌注，间接导致血管扩张（尤其是内脏和肾脏血管）。(2) 剂量依赖性：在低剂量时，可能轻微激动 β_2 受体，导致轻度血管扩张。本研究中识别出 30 例。

3.2.5 维生素 K1 通常不会引起皮疹，可能引起皮疹的情况包括：(1) 过敏反应：极少数患者可能对维生素 K1 或其辅料过敏。(2) 个体差异：某些患者可能对维生素 K1 特别敏感，出现皮肤反应。值得注意的是，如果患儿同时使用其他药物或存在肝肾功能障碍，可能会影响维生素 K1 的代谢，增加不良反应的风险。本研究中识别出 11 例，对此建议使用适当的抗组胺药物缓解症状。

3.3 局限性

本研究采用的数据来源于自发性的数据呈报系统，在进行数据处理时发现存在数据缺失，识别不全等情况，在不良反应关联性评价存在部分主观

性。但这种方式仍有助于了解新生儿不良反应的规律。目前，针对于儿童，尤其是新生儿的 ADE 研究较少，相关研究仍局限于 ADE 或严重 ADE 的描述性分析，且没有对新生儿进行单独的研究^[13-15]。未来可以在挖掘不良反应信号的同时，通过与其他年龄组中观察到的药物 ADE 进行比较，以确定新生儿特有的药物不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Aagaard L, Weber C B, Hansen E H. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: A retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007 [J]. *Drug Saf*, 2010, 33(4): 327-339.
- [2] Kearns G L, Abdel-Rahman S M, Alander S W, et al. Developmental pharmacology: Drug disposition, action, and therapy in infants and children [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1157-1167.
- [3] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children [J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(9): 552-558.
- [4] de Bie S, Ferrajolo C, Straus S M J M, et al. Pediatric drug safety surveillance in FDA-AERS: A description of adverse events from GRIP project [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130399.
- [5] Star K, Niklas Norén G, Nordin K, et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: An exploratory study using VigiBase [J]. *Drug Saf*, 2011, 34(5): 415-428.
- [6] 张多, 孔伟坦. 儿童静脉输液药物不良反应的临床特征分析 [J]. *辽宁医学杂志*, 2024, 38(2): 63-67.
Zhang D, Kong W T. Clinical characteristics analysis of adverse reactions to intravenous infusion drugs in children [J]. *Liaoning Med J*, 2024, 38 (2): 63-67
- [7] 王方杰, 李静, 杨智, 等. 基于药品不良反应严重度指数的 171 例儿童严重药品不良反应分析 [J]. *儿科药学杂志*, 2022, 28(8): 24-28.
Wang F J, Li J, Yang Z, et al. Analysis of 171 cases of severe adverse drug reactions in children based on the severity index of adverse drug reactions [J]. *J Pediatr Pharm*, 2022, 28 (8): 24-28
- [8] 熊友健, 胡榕, 万璐, 等. 某三甲儿童医院 174 例严重药品不良反应报告分析 [J]. *药品评价*, 2023, 20(11): 1414-1417.
Xiong Y J, Hu R, Wan L, et al. Analysis of 174 serious adverse drug reaction reports in a Third Class Children's

- Hospital [J]. Drug Eval, 2023, 20 (11): 1414-1417
- [9] 陆一川, 朱彦, 李亦君, 等. 新生儿使用维生素 K1 不良反应分析 [J]. 上海医药, 2024, 45(23): 9-13.
Lu Y C, Zhu Y, Li Y J, et al. Analysis of adverse reactions of neonatal use of vitamin K1 [J]. Shanghai Pharm, 2024, 45(23): 9-13
- [10] 刘飞, 胡静, 郑爱斌. 55 例儿童使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠致不良反应的分析及对策 [J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(11): 55-60.
Liu F, Hu J, Zheng A B. Analysis and countermeasures of adverse reactions caused by Injection of Methylprednisolone Sodium Succinate in 55 children [J]. Exp Ration Drug Use in China, 2023, 20 (11): 55-60
- [11] Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J M, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 65(5): 629-636.
- [12] Kaguelidou F, Beau-Salinas F, Jonville-Bera A P, et al. Neonatal adverse drug reactions: An analysis of reports to the French pharmacovigilance database [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(4): 1058-1068.
- [13] 陈焕蕾, 李效尧, 王冠杰, 等. 基于真实世界监测数据分析山东省 2020 年儿童药品不良反应 [J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(4): 24-28.
Chen H L, Li X Y, Wang G J, et al. Analysis of adverse drug reactions in children in Shandong Province in 2020 based on real world monitoring data [J]. J Pediat Pharm, 2023, 29(4): 24-28
- [14] 魏伟, 权勤波, 王维波. 基于真实世界监测数据的山东省儿童严重药品不良反应可视化分析 [J]. 儿科药学杂志, 2025, 31(2): 18-22.
Wei W, Quan Q B, Wang W B. Visual analysis of severe adverse drug reactions in children in Shandong Province based on real-world monitoring data [J]. J Pediat Pharm, 2025, 31(2): 18-22
- [15] 郭凯文, 李淑卿, 丁月霞, 等. 基于 Web of Science 儿童药物不良反应文献计量学分析 [J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(10): 23-28.
Guo K W, Li S Q, Ding Y X, et al. Bibliometric analysis of adverse drug reactions in children based on Web of Science [J]. J Pediat Pharm, 2023, 29(10): 23-28.

[责任编辑 齐静雯]