中图分类号：R95　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)12－0013－03
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.12.004

# 山东省 2018 年至 2022 年头孢噻肟钠致新生儿药品不良反应真实世界研究*

侯江涛[1]，范　超[1]，吴木兰[2]

（1. 山东省烟台市蓬莱人民医院，山东 烟台　265600；2. 山东省烟台市蓬莱区登州街道社区卫生服务中心，山东 烟台　265699）

**摘要：目的**　分析头孢噻肟钠致新生儿药品不良反应（ADR）发生特点。**方法**　检索 2018 年 1 月至 2022 年 12 月山东省药品不良反应监测中心数据库怀疑因头孢噻肟钠导致 ADR 的 68 例新生儿报告，分析 ADR 特点。**结果**　68 例 ADR 中 14 例为严重 ADR，头孢噻肟钠用药 1～7 d 发生 ADR 发生率（73.53%）最高，且严重 ADR 发生率（22.00%）也最高。ADR 累及系统/器官占比从高到低依次为皮肤及其附件（54.32%）、胃肠道（29.63%）、血液系统（3.70%）、全身性（3.70%）、呼吸系统（3.70%）、肝胆（2.47%）、中枢及外周神经系统（1.23%）、视觉系统（1.23%）。严重 ADR 累及系统/器官占比从高到低依次为胃肠道（36.84%）、皮肤及其附件（21.05%）、血液系统（10.53%）、呼吸系统（10.53%）、全身性（5.26%）、肝胆（5.26%）、中枢及外周神经系统（5.26%）、视觉系统（5.26%）。头孢噻肟钠致新生儿 ADR 转归情况良好，痊愈和好转合计占比 98.53%。**结论**　临床应重视头孢噻肟钠所致 ADR，并在用药过程中对新生儿予以重点监护，重点关注消化道出血等严重 ADR，从而尽可能地降低新生儿的用药风险，提高其用药安全性。

**关键词：**头孢噻肟钠；新生儿；药品不良反应；真实世界研究

## A Real－World Study on Adverse Drug Reactions in Newborn Caused by Cefotaxime Sodium in Shandong Province from 2018 to 2022

*HOU Jiangtao[1], FAN Chao[1], WU Mulan[2]*

*(1. Yantai Penglai People's Hospital, Yantai, Shandong, China　265600; 2. Dengzhou Community Health Service Center of Penglai District, Yantai, Shandong, China　265699)*

**Abstract: Objective**　To analyze the characteristics of newborn adverse drug reactions (ADR) induced by cefotaxime sodium. **Methods**　68 cases of newborn ADR suspected induced by cefotaxime sodium in the database of Shandong Provincial Adverse Drug Reaction Monitoring Center from January 2018 to December 2022 were retrieved, and ADR characteristics were analyzed. **Results**　Among 68 cases of ADR, 14 cases were severe ADR. The incidence of ADR (73.53%) was the highest in 1－7 days after administration of cefotaxime sodium, and the incidence of severe ADR (22.00%) was also the highest. The proportion of ADR involving systems/organs from high to low was skin and its appendages (54.32%), gastrointestinal tract (29.63%), hematologic system (3.70%), systemic reactions (3.70%), respiratory system (3.70%), hepatobiliary (2.47%), central and peripheral nervous system (1.23%), visual system (1.23%). For severe ADR, the proportion of ADR involving systems from high to low was gastrointestinal tract (36.84%), skin and its appendages (21.05%), hematologic system (10.53%), respiratory system (10.53%), systemic reactions (5.26%), hepatobiliary (5.26%), central and peripheral nervous system (5.26%), visual system (5.26%). The outcome of newborn ADR induced by cefotaxime sodium was good, and the total proportion of recovery and improvement was 98.53%. **Conclusion**　Clinical attention should be paid to ADR caused by cefotaxime sodium, newborns should be given special monitoring during the medication process, and serious ADR such as gastrointestinal tract bleeding should be closely observed, so as to avoid the risk of newborn medication as much as possible and improve the safety of medication.

**Key words:** cefotaxime sodium; newborn; adverse drug reaction; real－world study

头孢噻肟钠属第 3 代头孢菌素类，其抗菌谱广，对大肠埃希菌、奇异变形杆菌、克雷伯菌属等革兰阴性菌的抗菌作用强，是新生儿败血症、脑膜炎、肺炎等疾病的重要抗感染药物[1－3]。随着临床使用的增多，其在真实世界中报告的药品不良反应（ADR）也越来越多，如引起严重凝血功能障碍、过敏性休克等严重不良反应[4－8]。尤其在特殊人群（如新生儿、儿童、老年患者等）中的用药安全性引起了广泛关注。山东省监测数据显示，头孢噻肟钠致儿童发生严重 ADR 的概率达 41.73%。目前在售头孢噻肟钠药品说明书尚无关于新生儿用药方面的安全提示。为保障新生儿用药安全，本研究中通过统计山东省上报国家药品不良反应监测系

*基金项目：山东省药品不良反应监测中心委托项目［2022SDADRKY25］。

第一作者：侯江涛，男，硕士研究生，副主任药师，研究方向为临床药学与医院药事管理，（电子信箱）plhjt1980@126.com。

统的真实世界ADR报告，筛选新生儿ADR报告进行分析，探讨ADR发生机制和影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 ADR/严重ADR判断标准

ADR和严重ADR判断标准：前者参考《WHO ART中文更新版5(2015)》和《药品不良反应术语使用指南》。后者依据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)[9]，是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：1)导致死亡；2)危及生命；3)致癌、致畸、致出生缺陷；4)导致显著的或者永久的人体伤残或器官功能损伤；5)导致住院或住院时间延长；6)导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

### 1.2 资料来源与数据整理

依据新生儿定义，考虑到上报月龄可能存在的误差，将纳入患儿年龄范围设为出生1 d至1个月。检索山东省药品不良反应监测中心数据库2018年1月至2022年12月中怀疑因头孢噻肟钠导致新生儿发生ADR的报告3 081份，通过去除重复数据，处理异常值，核实怀疑数据，统一数据格式进行数据清洗，最终得到68例。整理患儿严重ADR发生例数及ADR患儿性别、发生时间、累及系统和表现、转归分布情况，其中转归分为痊愈(不良反应消失)、好转(不良反应明显减轻或缓解)、未知(尚未体现具体的不良反应，待观察)。

### 1.3 统计学处理

ADR累及系统/器官参考《国际医学用语词典》的系统器官分类进行分类。应用Excel 2003软件整理数据，并采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以例或率(%)表示，行$\chi^2$检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿基本情况

68例患儿中男44例(64.71%)，女24例(35.29%)。严重ADR 14例(20.59%)，其中男9例(64.29%)，女5例(35.71%)，性别分布无显著差异($\chi^2=0.01$，$P=0.971$)。

### 2.2 ADR发生时间

ADR发生于用药后2 min至13 d。其中用药后1~7 d内ADR发生率(73.85%)及严重ADR发生率(22.00%)均最高。详见表1。

### 2.3 累及系统和表现

发生ADR 81例次(严重ADR 19例次，一般ADR 62例次)，以皮肤及其附件最常见，其次为胃肠道反应，严重ADR则以胃肠道反应最常见。详见表2。

### 2.4 转归

转归结果分为痊愈(26例，38.24%)、好转(41例，60.29%)和未知(1例，1.47%)。

**表1 ADR发生时间**

**Tab. 1 ADR occurrence time**

| 发生时间 | ADR[例(%)] 全部 | 严重 | 严重ADR表现(例次) |
|---|---|---|---|
| 当天 ≤1 h | 10(14.71) | 2(20.00) | 局部颤抖(1)、鼻塞(1)、疲鸣(1)、凝视征(1)、发冷(1)、局部皮肤反应(1) |
| >1 h | 2(2.94) | 0(0) | 无 |
| 1~7 d | 50(73.53) | 11(22.0) | 皮疹(3)、便血(3)、胃肠道出血(2)、胃肠道反应(1)、大便异常(1)、中性粒细胞减少(1)、肝功能异常(1) |
| >7 d | 6(8.82) | 1(16.67) | 中性粒细胞减少(1) |

**表2 ADR累及系统/器官和表现**

**Tab. 2 ADR involving systems / organs and manifestations**

| 累及系统/器官 | ADR[例次(%)] 全部 | 严重 | ADR表现 |
|---|---|---|---|
| 皮肤及其附件 | 44(54.32) | 4(21.05) | 皮疹(一般31,严重3)、瘙痒(3)、全身性红斑(2)、鹅口疮(2)、荨麻疹(1)、局部皮肤反应(严重1)、红斑疹(1) |
| 胃肠道 | 24(29.63) | 7(36.84) | 腹泻(14)、便血(一般2,严重3)、胃肠道出血(严重2)、胃肠道反应(严重1)、腹胀(1)、大便异常(严重1) |
| 血液系统 | 3(3.70) | 2(10.53) | 中性粒细胞减少(一般1,严重2) |
| 全身性 | 3(3.70) | 1(5.26) | 新生儿发热(1)、水肿(1)、发冷(严重1) |
| 呼吸系统 | 3(3.70) | 2(10.53) | 疲鸣(严重1)、鼻塞(严重1)、气促(1) |
| 肝胆 | 2(2.47) | 1(5.26) | 肝功能异常(一般1,严重1) |
| 中枢及外周神经系统 | 1(1.23) | 1(5.26) | 局部颤抖(严重1) |
| 视觉系统 | 1(1.23) | 1(5.26) | 凝视征(严重1) |

## 3 讨论

### 3.1 新生儿ADR特性

头孢噻肟钠引发新生儿ADR主要累及皮肤及其附件、胃肠道等，主要表现为皮疹、瘙痒、腹泻、便血、胃肠道出血、全身性红斑等；严重ADR主要累及胃肠道、皮肤及其附件等，主要表现为便血、胃肠道出血、皮疹等。98.53%的新生儿治疗后好转或痊愈，总体预后良好。新生儿ADR多发生在用药后1~7 d内，且严重ADR主要表现为皮疹、便血、胃肠道出血等。其中新生儿便血均出现大便潜血阳性，精神萎靡，伴有哭闹。截至报告时间，新生儿血压及血红蛋白均未出现异常变化，同时伴有皮疹等反应，因此应继续加强胃肠道反应等的监测。

### 3.2 严重ADR风险因素

近年来，头孢噻肟钠引发的血液学毒性反应报道逐渐增多，主要表现为白细胞减少，急性溶血性贫血、凝血功能障碍和/或出血等，其中，凝血功能障碍和出血可能是最严重的一种血液学毒性反应[10-11]。凝血因子、血小板不足会导致出血症状，可能表现为便血或呕血。另外，一项体外研究表明，将头孢噻肟加入正常血浆中，与常规给药情况下的血药峰浓度相当时，部分凝血指标显著改变，且随着抗菌药物浓度增加，凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时

间(TT)均随之延长,且纤维蛋白原降低[12]。易四维等[13]的研究表明,大剂量的头孢噻肟会干扰 PT、APTT 检测,且呈剂量效应曲线线性关系。有研究报道,某些含有 *N* - 甲基硫四氮唑、甲基硫二唑巯基或 *N* - 甲硫三嗪侧链的头孢菌素可能引起出血反应,其机制可能与低凝血酶原血症有关,通常可被维生素 K 逆转[14]。

头孢菌素引起凝血功能障碍机制可能与头孢菌素的结构相关。含 *N* - 甲基四氮唑侧链(头孢哌酮)及含 *N* - 甲基硫二唑侧链(头孢唑林)可干扰维生素 $K_1$ 在肠道合成及吸收,干扰维生素 K 依赖的凝血因子的前体在肝脏的羧化[15-17];7 位取代基上的羧基,抑制血小板聚集,出血加重;3 位取代基含硫,降低凝血因子活性,延长凝血时间[18]。虽然头孢噻肟钠不含上述基团,现有文献无法解释其凝血障碍机制,但其仍有影响凝血的可能,可能导致消化道出血,仍需持续监测相关报告。

新生儿肠壁发育尚未成熟,弹性纤维不够发达,肌层与黏膜下层均较脆弱,胃肠道黏膜的屏障功能较薄弱,诸多因素导致新生儿便血[19]。新生儿凝血因子不足、肠道菌群生成受限,影响维生素 K 合成,凝血因子减少[20],而第一时间为新生儿肌内注射维生素 K,则便血发生率明显降低。表明可通过静脉注射维生素 K 预防新生儿便血[21]。而头孢噻肟钠可能会影响新生儿凝血功能,干扰维生素 K 合成,故便血不能排除为应用该药引起。因此,临床应用头孢噻肟钠时(特别是新生儿)应及时监测凝血指标和消化道功能情况。

### 3.3 建议

建议临床关注头孢噻肟钠导致消化道出血或血便的风险,在临床应用中应注意询问新生儿的用药史,并监测凝血指标和胃肠功能情况,根据病情制订个体化给药方案。同时,鉴于本研究中关于新生儿血便的报告数量有限,消化道出血的文献未见报道,凝血异常的报道也较少。但由于其损害较大,尤其新生儿作为特殊群体,用药安全至关重要。因此,建议医疗机构和药品监管部门加强对相关监测报告的收集。此外,目前数据库中发生消化道出血或血便的人群均为新生儿和婴幼儿,不良反应报告中严重报告占比较高,且报告中未记录凝血功能等指标的检测,建议临床在予新生儿和婴幼儿头孢噻肟钠治疗时,加强用药后凝血功能和消化道反应的监测。

### 参考文献

[1] MILOH T, ROSENBERG HK, KOCHIN I, et al. Inspissated Bile Syndrome in a Neonate Treated With Cefotaxime [J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2009, 28(4): 541 - 544.

[2] MCPHERSON C, GAL P, RANSOM JL. Treatment of Citrobacter koseri infection with ciprofloxacin and cefotaxime in a preterm infant[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2008, 42(7): 1134 - 1138.

[3] ODIO CM. Cefotaxime for treatment of neonatal sepsis and meningitis[J]. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease, 1995, 22(1 - 2): 111 - 117.

[4] 胡娟妮,张吉刚,朱冠华,等. 静脉注射头孢噻肟致严重凝血功能障碍 1 例[J]. 中国药师,2020,23(4):708 - 709.

[5] 赵 赟,张东梅,姜 旻,等. 头孢噻肟所致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业,2021,30(6):89 - 91.

[6] 叶海燕. 头孢噻肟钠致新生儿过敏一例[J]. 儿科药学杂志,2008,14(4):64.

[7] 黄宝荣. 头孢噻肟致新生儿过敏性休克 3 例[J]. 黑龙江护理杂志,1998(11):42.

[8] 谢春辉. 注射用头孢噻肟钠致死亡 1 例[J]. 中国药事,2011,25(7):745.

[9] 国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[A/OL]. (2011 - 05 - 04)[2024 - 05 - 03]. https://www.gov.cn/zhengce/2021 - 06/29/content_5723552.htm.

[10] 卜庆祥. 第三代头孢菌素类药物的不良反应与防治[J]. 中国社区医师,2008,24(21):11 - 12.

[11] 吴竞生,王祖贻,潘理明,等. 抗生素引起的亚临床型依赖维生素 K 凝血因子缺乏症[J]. 中国血液学杂志,1992,12(9):476 - 477.

[12] 王 霞,江 虹,徐 楠,等. 头孢菌素对凝血功能影响的体外研究[J]. 中国抗生素杂志,2010,35(5):379 - 382.

[13] 易四维,李 涛,徐 宁,等. 应用 CLSI EP7 - A2 文件探讨 4 种抗生素对凝血检测的干扰[J]. 热带医学杂志,2014,14(3):308 - 323.

[14] 希恩·C·斯威曼. 李大魁,金有豫,汤 光,等译. 马丁代尔药物大典[M]. 第 35 版. 北京:化学工业出版社,2008:173.

[15] TAMILSELVI A, MUGESH G. Metallo β - lactamase catalyzed hydrolysis ofcephalosporins: some mechanistic insights into the effect of heterocyclic thiones on enzyme activity[J]. Inorg Chem, 2011, 50(3): 749 - 756.

[16] FEKETY FR, ANN ARBOR. Safety of Parenteral Third - Generation Cephalosporins[J]. Am J Med, 1990, 88(4A): 38 - 44.

[17] FRED R, MICHAEL R. Potential for Bleeding with the New Beta - Lactam Antibiotics[J]. Ann Intern Med, 1986, 105(6): 924 - 931.

[18] NEU HC. Cephalosporin antibiotics: molecules that respond to different needs[J]. Am J Surg, 1988, 15(5A): 1 - 4.

[19] 许 光,周崇高,王海阳,等. 新生儿便血临床特征分析[J]. 医学临床研究,2018,35(8):1483 - 1486.

[20] GERAMIZADEH B, BAHADOR A, GANJEI AZAR P, et al. Neonatal gastrointestinal stromal tumor. Report of a case and review of literature[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(3): 572 - 574.

[21] 林慧佳,陈雪峰,施丽萍. 167 例新生儿肠炎病原学分析[J]. 中国抗生素杂志,2009,34(9):561 - 564.

(收稿日期:2024 - 05 - 21;修回日期:2024 - 11 - 01)