肺炎支原体肺炎患儿药物治疗安全性的主动监测及影响因素研究Δ

王月峰[1*]，高　强[1]，秦　柯[2]（1.新乡市中心医院/河南医药大学第四临床学院药学部，河南 新乡　453000；2.新乡市食品药品检验所，河南 新乡　453000）

中图分类号　R978.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）22-2838-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.15

摘　要　目的　分析肺炎支原体肺炎（MPP）患儿药品不良反应（ADR）的发生情况，并探讨其影响因素。**方法**　从医院信息系统提取2023年10月1日—2024年9月30日新乡市中心医院（简称“我院”）收治的MPP患儿的病历资料，使用全面触发工具（GTT）进行回顾性审查，对触发器阳性患儿进行ADR判定，并分析其ADR发生特点。将患儿分为发生ADR组和未发生ADR组，通过单因素分析、多因素Logistic回归分析探讨MPP患儿发生ADR的潜在影响因素。**结果**　共纳入MPP患儿1 325例；设计触发器条目24项，其中14项检出阳性，触发器阳性率为58.3%；触发器阳性1 301例次，所涉患儿846例；经判定，372例患儿发生399例次ADR，触发器阳性预测值为30.7%。ADR以血细胞异常（230例次，57.6%）、皮肤及其附件损害（78例次，19.5%）和胃肠系统损害（42例次，10.5%）为主，分别多发生在用药后4 d及以上、2～3 d、2～3 d；好发于＞3～10岁患儿（295例，79.3%）；与ADR发生相关的药品主要有静脉用激素药物（209频次）、头孢菌素类药物（180频次）、大环内酯类药物（38频次）、四环素类药物（28频次）和中药注射剂（28频次）。ADR类型中，严重的有1例次，一般的有394例次，新的有4例次；与药物的因果关系中，肯定的有1例次，很可能的有19例次，可能的有379例次；ADR结局中，痊愈的有151例次，不详的有248例次。单因素和多因素Logistic回归分析显示，过敏史[比值比＝5.231，95%置信区间（2.004，13.656），$P<0.05$]、药物使用数量[比值比＝1.064，95%置信区间（1.027，1.103），$P<0.05$]、静脉使用激素[比值比＝3.223，95%置信区间（2.341，4.437），$P<0.05$]是MPP患儿ADR发生的独立危险因素，阿奇霉素的使用[比值比＝0.544，95%置信区间（0.376，0.786），$P<0.05$]为MPP患儿ADR发生的独立保护因素。**结论**　我院MPP患儿ADR发生率较高，主要包括血细胞异常、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害；过敏史、药物使用数量、静脉使用激素、使用阿奇霉素与MPP患儿ADR的发生相关。

关键词　肺炎支原体肺炎；儿童；药品不良反应；安全性；影响因素

Active surveillance of drug safety and influential factors in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

WANG Yuefeng[1], GAO Qiang[1], QIN Ke[2] (1. Dept. of Pharmacy, Xinxiang Central Hospital/the Fourth Clinical College of Henan Medical University, Henan Xinxiang 453000, China; 2. Xinxiang Institute for Food and Drug Control, Henan Xinxiang 453000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze adverse drug reactions (ADRs) in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP), and investigate the influential factors associated with the occurrence of ADRs. **METHODS** Clinical records of pediatric patients with MPP in Xinxiang Central Hospital (hereinafter referred to as “our hospital”) from Oct. 1st, 2023 to Sept. 30th, 2024 collected from the Hospital Information System were retrospectively reviewed using the global trigger tool (GTT). The positive triggers were further reviewed to confirm the occurrence of ADRs, and the characteristics of those ADRs were analyzed. The children were divided into the ADR group and the non-ADR group. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were performed to investigate the potential influential factors for ADRs in MPP children. **RESULTS** A total of 1 325 MPP children were included. Out of 24 designed triggers, 14 were positive, with a positive trigger rate of 58.3%. There were 1 301 positive trigger cases, involving 846 pediatric patients. After assessment, 399 cases of ADRs were identified in 372 pediatric patients, yielding a positive predictive value of triggers at 30.7%. The main types of ADRs were abnormal blood cells (230 cases, 57.6%), skin and its appendages damage (78 cases, 19.5%), and gastrointestinal system damage (42 cases, 10.5%), which predominantly occurred 4 days or more, within 2-3 days and within 2-3 days after medication, respectively. They were more prevalent in pediatric patients aged＞3-10 years (295 cases, 79.3%). The major categories of drugs associated with

Δ**基金项目**　河南省医学科技攻关计划项目（No.LHGJ20250855）；河南省市场监督管理局科技计划项目（No.HNSCJK2025124）

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：wangyuefeng523@163.com

ADRs included intravenous corticosteroids (209 cases), cephalosporins (180 cases), macrolides (38 cases), tetracyclines (28 cases) and traditional Chinese medicine (TCM) injections (28 cases). These ADR reports were classified into 3 types: 1 serious case, 394 general cases and 4 new cases. In terms of causality assessment, 1 case was assessed as certain, 19 cases as probable, and 379 cases as possible. In terms of ADR outcomes, 151 cases fully recovered, while the outcomes for 248 cases remained unknown. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis revealed that a history of allergies [OR=5.231, 95%CI (2.004, 13.656), $P<0.05$], the number of medications used [OR=1.064, 95%CI (1.027, 1.103), $P<0.05$], and intravenous corticosteroid administration [OR=3.223, 95%CI (2.341, 4.437), $P<0.05$] were independent risk factors of ADRs in pediatric patients with MPP. The use of azithromycin [OR=0.544, 95%CI (0.376, 0.786), $P<0.05$] was identified as an independent protective factor against the occurrence of ADRs in pediatric patients with MPP. **CONCLUSIONS** Children with MPP in our hospital exhibit a higher incidence of ADRs, primarily involving abnormal blood cells, skin and its appendages damage, and gastrointestinal system damage. A history of allergies, the number of medications used, intravenous corticosteroid administration, and the use of azithromycin are associated with the occurrence of ADR in MPP pediatric patients.

KEYWORDS *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; children; adverse drug reaction; safety; influential factors

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia,MPP)是由肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*,MP)感染引起的肺部炎症,可累及支气管、细支气管、肺泡和肺间质。在我国,MPP是我国5岁及以上儿童最主要的社区获得性肺炎[1]。2023年秋季以来,我国多个地区儿童MPP患者逐渐增多,部分地区MP阳性率高达50%,呈爆发式增长态势[2]。当前,儿童MPP药物治疗相关研究主要集中于有效性以及某一药物或治疗方案的安全性,而针对药物治疗安全性的系统研究有限;同时,在具体用药方面,由于传统治疗方案效果不佳,临床不得不选择超说明书用药[3],故有必要对治疗药物的安全性进行评估。

全面触发工具(global trigger tool,GTT)是在病历审查过程中以"触发器"为线索,有目的地定位病历中可能与药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)相关的内容,从而进一步对ADR进行分析确定的方法。临床实践表明,GTT能显著提高ADR的监测效率[4]。由于受伦理要求高、受试患儿招募困难等因素影响,儿童药物临床试验开展有限;而真实世界研究(real-world study,RWS)不严格限制受试者的入组条件,能在接近真实的临床环境中寻求自然队列形成的真实世界证据,可有效应对儿童临床试验开展困难这一困境,为临床评价儿童用药提供了新路径[5]。基于此,本研究采用RWS的方法,利用GTT集中监测新乡市中心医院(简称"我院")MPP患儿治疗过程中的ADR发生情况,探寻其发生规律并分析相关影响因素,为临床儿童MPP的安全诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用回顾性研究方法,从我院医院信息系统(hospital information system,HIS)提取1 325例MPP患儿的病历资料,对其进行ADR集中监测。为保护患儿隐私,所有资料均进行匿名化脱敏处理。本研究获得我院伦理审查委员会批准(批准号2025-534)。

本研究的纳入标准包括:(1)入院时间为2023年10月1日—2024年9月30日;(2)年龄为28 d~14岁;(3)诊断中包含MPP,且符合儿童MPP的诊断标准[1]。

本研究的排除标准包括:(1)免疫缺陷(合并有免疫系统疾病或长期服用激素或近1个月内曾服用免疫抑制剂,如雷公藤多苷、硫唑嘌呤、环孢素、吗替麦考酚酯等)的患儿;(2)病历信息缺失超过20%而导致无法进行安全性评估的患儿。

1.2 研究方法

1.2.1 触发器条目的确定

本研究通过查阅美国健康促进研究所的GTT白皮书[6]和相关文献[7],结合MPP患儿的临床表现和用药特点来设定ADR的触发器,具体条目见表1。

表1 MPP患儿ADR主动监测的触发器条目

疑似ADR	实验室参数	标志性药品	临床症状
肾功能损伤	内生肌酐清除率低于90 mL/min		少尿、无尿
肝损伤	ALT或AST>2×ULN、TBil>2×ULN、ALP≥2×ULN	谷胱甘肽、甘草酸制剂、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、多烯磷脂酰胆碱	黄疸
血细胞计数异常			
白细胞增加	白细胞>9.5×10^9 L^{-1}且较前增加		
白细胞减少	白细胞<3.5×10^9 L^{-1}且较前减少		
红细胞增加	红细胞>5.8×10^{12} L^{-1}且较前增加		
血小板增加	血小板>350×10^9 L^{-1}且较前增加		
血小板减少	血小板<125×10^9 L^{-1}且较前减少		出血
凝血功能异常	INR>2	维生素K	出血
血糖异常	尿糖阳性,且血糖>6.1 mmol/L		
心律失常		胺碘酮、美托洛尔、普萘洛尔、普罗帕酮	心电图异常、心率较前增加超30%
过敏	嗜酸性粒细胞>0.5×10^9 L^{-1}	马来酸氯苯那敏、左西替利嗪、西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、炉甘石洗剂、葡萄糖酸钙、地塞米松、肾上腺素	皮肤瘙痒、红斑、皮疹、荨麻疹、光敏反应
胃肠道反应		健胃消食口服液、甲氧氯普胺、昂丹司琼、蒙脱石散、乳果糖、开塞露	食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘
视力障碍			视物模糊、眼睛不适
发音障碍			声音嘶哑

ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;ULN:正常值上限;TBil:总胆红素;ALP:碱性磷酸酶;INR:国际标准化比值。

1.2.2　ADR集中监测及判定

由两名临床药师分别基于“1.2.1”项下触发器条目，回顾性审查所有患儿的病历资料，若满足≥1项条目即视为触发器阳性。当存在触发器阳性时，临床药师需综合考虑患儿病情、用药等情况来初步判定患儿ADR的发生情况——若两名临床药师均确认，即可认定该患儿发生了ADR；若两人结论不一致，则由另一名专职从事ADR监管工作的人员进行判定。

依照相关诊断标准[1]对MPP患儿的临床分型进行评估，包括轻症、重症、危重症。按照《疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本（第2版）》[8]对患儿合并疾病进行分类。参照WHO乌普萨拉监测中心系统[9]进行ADR-药物因果关系评估，包括“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“待评价”“无法评价”，将“肯定”“很可能”“可能”的评定为该药所致ADR。采用WHO药品不良反应术语集[10]确定ADR名称并进行累及系统/器官分类。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》[11]判定ADR类型和ADR结果。ADR类型包括严重的、新的和一般ADR——严重的ADR是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：导致死亡；危及生命；致癌、致畸、致出生缺陷；导致显著的或永久的人体伤残/器官功能损伤；导致住院或住院时间延长；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）。新的ADR是指药品说明书中未载明的ADR。一般ADR是指新的、严重的ADR以外的ADR。其结局包括痊愈、好转、未好转、不详、后遗症或死亡。当观察到ADR症状消失和/或异常指标恢复到正常水平时，则认为ADR痊愈。

1.3　统计学分析

采用Origin 2024版软件进行数据可视化分析，使用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行正态分布分析，符合正态分布的以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验。计数资料用率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

将患儿分为发生ADR组和未发生ADR组，对纳入因素进行单因素分析；对单因素分析中$P<0.1$的变量进行共线性分析，以方差膨胀系数（variance inflation factor，VIF）和容忍度（tolerance，Tol）为判断指标（若VIF=1表明自变量与因变量完全不相关，VIF>10表明自变量之间存在多重共线性）筛选不存在多重共线性的自变量，再使用Logistic回归模型进行多因素分析。使用Hosmer-Lemeshow检验对该Logistic回归模型的拟合优度进行评估。

2　结果

2.1　MPP患儿ADR集中监测结果

本研究共纳入患儿1 325例，其中男性698例、女性627例，平均年龄（6.39±2.77）岁；合并其他疾病的有335例。纳入患儿的基本情况见表2。

表2　MPP患儿的基本情况及ADR潜在影响因素的单因素分析结果

项目	所有患儿（n=1 325）	单因素分析			
		未发生ADR组（n=953）	发生ADR组（n=372）	χ^2/Z	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	6.0（5.0，8.0）	6.0（4.0，8.0）	7.0（5.0，8.0）	0.931	0.352
男性/例（%）	698（52.7）	514（53.9）	184（49.5）	2.147	0.143
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	24.0（18.0，31.0）	24.0（17.5，31.0）	23.5（19.0，32.0）	1.275	0.202
过敏史/例（%）	24（1.8）	8（0.8）	16（4.3）	18.027	<0.001
合并疾病数量[$M(P_{25},P_{75})$]/种	0（0，1）	0（0，0）	0（0，1）	3.226	0.001
重症或危重症/例（%）	107（8.1）	56（5.9）	51（13.7）	22.117	<0.001
住院时长[$M(P_{25},P_{75})$]/d	8.0（6.0，10.0）	8.0（6.0，9.0）	9.0（7.0，10.0）	7.674	<0.001
药物使用数量[$M(P_{25},P_{75})$]/种	13.0（11.0，18.0）	12.0（10.0，17.0）	16.0（12.5，20.0）	10.311	<0.001
超说明书用药/例（%）	615（46.4）	417（43.8）	198（53.2）	9.646	0.002
抗菌药物的使用					
总疗程[$M(P_{25},P_{75})$]/d	15.0（12.0，19.0）	15.0（11.0，18.0）	17.0（14.0，20.0）	7.609	<0.001
抗菌药物数量[$M(P_{25},P_{75})$]/种	2.0（2.0，2.0）	2.0（2.0，2.0）	2.0（2.0，2.0）	1.810	0.070
大环内酯类/例（%）	934（70.5）	697（73.1）	237（63.7）	11.433	0.001
阿奇霉素	809（61.1）	614（64.4）	195（52.4）	16.227	<0.001
红霉素	127（9.6）	84（8.8）	43（11.6）	2.326	0.127
罗红霉素	69（5.2）	48（5.0）	21（5.6）	0.201	0.654
四环素类/例（%）	593（44.8）	402（42.2）	191（51.3）	9.083	0.003
多西环素	574（43.3）	387（40.6）	187（50.3）	10.169	0.001
头孢菌素类/例（%）	1 207（91.1）	861（90.3）	346（93.0）	2.341	0.126
头孢他啶	115（8.7）	85（8.9）	30（8.1）	0.247	0.619
头孢哌酮/舒巴坦	268（20.2）	179（18.8）	89（23.9）	4.384	0.036
头孢曲松	185（14.0）	134（14.1）	51（13.7）	0.027	0.868
头孢唑林	350（26.4）	242（25.4）	108（29.0）	1.823	0.177
头孢唑肟	226（17.1）	162（17.0）	64（17.2）	0.008	0.929
头孢噻肟	108（8.2）	84（8.8）	24（6.5）	1.995	0.158
抗病毒药物的使用/例（%）	321（24.2）	236（24.8）	85（22.8）	0.534	0.465
静脉使用激素/例（%）	698（52.7）	402（42.2）	296（79.6）	129.051	<0.001
中药制剂的使用[a]/例（%）					
口服给药	596（45.0）	432（45.3）	164（44.1）	0.167	0.682
静脉给药	844（63.7）	576（60.4）	268（72.0）	15.576	<0.001
电解质、酸碱平衡及营养药/例（%）	1 309（98.8）	939（98.5）	370（99.5）	1.946	0.163
其他药物/例（%）	1 268（95.7）	907（95.2）	361（97.0）	2.272	0.132

注：同一患者可能同时使用了多种大环内酯类、四环素类和头孢菌素类抗菌药物，或同时经不同方式接受中药制剂治疗，故其合计值可能大于对应组别样本量；此外，依托红霉素、米诺环素、左氧氟沙星、莫西沙星、头孢克肟的使用人数较少（分别为1、20、1、5、5例），对影响因素分析的意义不大，故未在表中列出。

24项触发器条目中，有14项检出阳性，触发器阳性率为58.3%。触发器阳性患儿有846例，占63.8%。共检出触发器阳性1 301例次，其中902例次考虑与疾病相关或不能定性为ADR，予以排除；其余399例次判定为ADR，触发器阳性预测值（positive predictive value，PPV）为30.7%（399/1 301），涉及患儿372例（28.1%，372/1 325）。

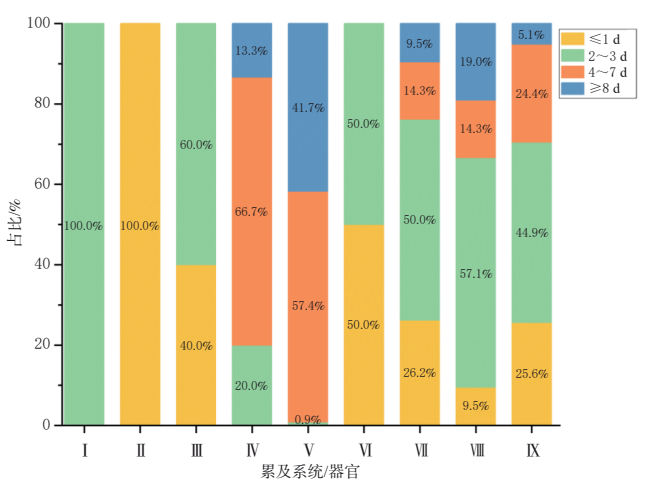
2.2 MPP患儿ADR的发生概况

2.2.1 MPP患儿ADR累及系统/器官、临床表现及发生时间

在所有的ADR中，最为常见的有血细胞异常、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害，共350例次，占ADR总例次的87.7%（350/399）。其中，血细胞异常共230例次，多发生在用药后4 d及以上，以白细胞、淋巴细胞、粒细胞、红细胞、血小板增多为主要表现，而少见血细胞减少（共7例次，白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞减少2例次，红细胞或血红蛋白减少3例次，血小板减少2例次）；皮肤及其附件损害主要是过敏症状，多发生在用药后2～3 d；胃肠系统损害主要表现为恶心、腹痛、腹泻等，多发生在用药后2～3 d。结果见表3、图1。

表3 MPP患儿ADR累及系统/器官及主要临床表现

ADR累及系统/器官	发生例次(%)	临床表现
皮肤及其附件损害	78(19.5)	瘙痒、皮肤变色、皮疹、荨麻疹、斑丘疹
代谢和营养障碍	21(5.3)	高血糖、糖尿、高尿酸
胃肠系统损害	42(10.5)	厌食、呃逆、恶心、呕吐、腹痛、腹泻
心率及心律紊乱	4(1.0)	心悸、心动过速
血细胞异常	230(57.6)	白细胞、淋巴细胞、粒细胞、红细胞、血小板增多或减少
肝胆系统损害	15(3.8)	AST、ALT、胆红素升高
用药部位损害	5(1.3)	注射部位炎症、疼痛、皮疹、硬结
全身性损害	3(0.8)	寒战、发热、高热
呼吸系统损害	1(0.3)	喉炎（声音嘶哑）



Ⅰ：呼吸系统损害（n=1）；Ⅱ：全身性损害（n=3）；Ⅲ：用药部位损害（n=5）；Ⅳ：肝胆系统损害（n=15）；Ⅴ：血细胞异常（n=230）；Ⅵ：心率及心律紊乱（n=4）；Ⅶ：胃肠系统损害（n=42）；Ⅷ：代谢和营养障碍（n=21）；Ⅸ：皮肤及其附件损害（n=78）。

图1 MPP患儿ADR发生时间的分布情况

2.2.2 发生ADR的MPP患儿的性别和年龄分布

发生ADR的MPP患儿中，男性184例、女性188例，男女比例为1∶1.022，其中＞3～10岁患者有295例，占发生ADR患儿总数的79.3%。结果见表4。

表4 发生ADR的MPP患儿的性别和年龄分布

年龄	男性/例	女性/例	合计/例(/%)
≤3岁	16	14	30(8.1)
>3～7岁	80	72	152(40.9)
>7～10岁	69	74	143(38.4)
>10～14岁	19	28	47(12.6)
总计	184	188	372(100)

2.2.3 MPP患儿ADR所涉药品及对应ADR类型、因果关系及结果

ADR类型中，一般的ADR有394例次，涉及31种药品；严重的ADR有1例次，涉及3种药品，为药物引起的过敏反应，因延长了患儿住院时间故判定为“严重”，经停药及对症治疗后痊愈；新的ADR有4例次，涉及1种药品，均为输注多西环素时注射部位疼痛明显，患儿难以忍受，后改为口服方式给药。ADR-药物因果关系判定为“很可能”“可能”的ADR分别有19、379例次，分别涉及9、31种药品；判定为“肯定”的有1例次，涉及1种药品，为患儿在他院输注头孢哌酮/舒巴坦的过程中出现了过敏反应，入院后给予头孢哌酮/舒巴坦治疗时再次出现了过敏反应，停药后症状逐渐消失。ADR结果为痊愈、不详的分别有151、248例次，分别涉及患儿141、244例（其中有13例患儿发生了2种及以上ADR，故患儿合计数≠372），不详的多为药物引起的血细胞异常，包括白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、红细胞及血小板等的增加或减少，另外还有药物导致的糖尿，这些患儿在出院时相关临床指标均未恢复正常，出院后也未复查，故ADR结果为“不详”。与ADR发生相关的药品主要有静脉用激素药物（209频次）、头孢菌素类药物（180频次）、大环内酯类药物（38频次）、四环素类药物（28频次）和中药注射剂（28频次）。结果见表5（表中数据以药品诱发ADR的具体频次表示）。

2.3 MPP患儿ADR潜在影响因素分析

2.3.1 单因素分析

单因素分析结果显示，患儿过敏史、合并疾病数量、重症或危重症等13个自变量与ADR的发生相关（P＜0.05），其余自变量则与ADR的发生不相关（P＞0.05）。结果见表2。

2.3.2 共线性分析

对表2中P＜0.1的变量进行共线性分析，结果（表6）显示，所有自变量的Tol均大于0.1，VIF均小于10，表明自变量之间不存在多重共线性。

2.3.3 多因素分析

将“2.3.2”项下变量纳入多因素Logistic回归分析，结果（表7）显示，过敏史[比值比（odds ratio，OR）=5.231，95%置信区间（confidence interval，CI）（2.004，13.656）]、药物使用数量[OR=1.064，95%CI（1.027，

表5　MPP患儿ADR所涉及药品及对应的ADR类型、因果关系及结果

可疑药品	发生频次（%）[a]	ADR类型/频次			因果关系/频次			ADR结果/频次	
		一般	新的	严重的	肯定	很可能	可能	痊愈	不详
大环内酯类药物	38(7.3)	38				3	35	38	
阿奇霉素	27(5.2)	27				2	25	27	
红霉素	8(1.5)	8				1	7	8	
罗红霉素	2(0.4)	2					2	2	
依托红霉素	1(0.2)	1					1	1	
四环素类药物	28(5.4)	24	4			8	20	28	
多西环素	28(5.4)	24	4			8	20	28	
头孢菌素类药物	180(34.5)	179		1	1	4	175	45	135
头孢唑林	89(17.0)	89					89	6	83
头孢哌酮/舒巴坦	52(10.0)	51		1	1	1	50	12	40
头孢曲松	14(2.7)	14					14	14	
头孢他啶	16(3.1)	16				1	15	6	10
头孢噻肟	2(0.4)	2				1	1	2	
头孢唑肟	6(1.1)	6				1	5	4	2
头孢克肟	1(0.2)	1					1	1	
抗病毒药物	2(0.4)	2					2	2	
帕拉米韦	2(0.4)	2					2	2	
静脉用激素药物	209(40.0)	209					209	6	203
氢化可的松	10(1.9)	10					10		10
甲泼尼龙	199(38.1)	199					199	6	193
中药注射剂	28(5.4)	27		1		2	26	28	
喜炎平	12(2.3)	12					12	12	
热毒宁	15(2.9)	14		1		2	13	15	
痰热清	1(0.2)	1					1	1	
口服中成药	7(1.3)	7					7	7	
小儿肺热咳喘口服液	3(0.6)	3					3	3	
儿童清咽解热口服液	1(0.2)	1					1	1	
蛇胆川贝液	1(0.2)	1					1	1	
银黄颗粒	1(0.2)	1					1	1	
小柴胡颗粒	1(0.2)	1					1	1	
电解质、酸碱平衡及营养药	18(3.4)	18					18	2	16
5%葡萄糖注射液	18(3.4)	18					18	2	16
其他药物	12(2.3)	11		1		1	11	12	
复方异丙托溴铵	2(0.4)	2				1	1	2	
异丙托溴铵	3(0.6)	3					3	3	
布地奈德	2(0.4)	2					2	2	
乙酰半胱氨酸	2(0.4)	1		1			2	2	
肝素钠	1(0.2)	1					1	1	
氨溴索	1(0.2)	1					1	1	
美罗培南	1(0.2)	1					1	1	

a：同一药品可能同时诱发多种ADR，同一ADR也可能由多种药品诱发，故频次合计值＞399。

表6　MPP患儿ADR潜在影响因素的共线性分析结果

自变量	Tol	VIF	自变量	Tol	VIF
过敏史	0.962	1.040	多西环素的使用	0.527	1.898
合并疾病数量	0.810	1.234	头孢哌酮/舒巴坦的使用	0.831	1.203
重症或危重症	0.809	1.236	抗菌药物数量	0.442	2.260
住院时长	0.301	3.323	抗菌药物总疗程	0.238	4.202
药物使用数量	0.554	1.806	静脉使用激素	0.689	1.451
超说明书用药	0.830	1.205	中药制剂的使用(静脉给药)	0.794	1.260
阿奇霉素的使用	0.498	2.006			

1.103)]、静脉使用激素[OR＝3.223，95%CI（2.341，4.437)]为MPP患儿发生ADR的独立危险因素（P＜0.05）；阿奇霉素的使用[OR＝0.544，95%CI（0.376，0.786)]为MPP患儿ADR发生的独立保护因素（P＜0.05）。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验的P为0.506，提示该模型的拟合度良好。

表7　MPP患儿ADR发生的多因素Logistic回归分析结果

危险因素	β	标准误	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
过敏史	1.655	0.490	11.421	5.231(2.004,13.656)	0.001
合并疾病数量	0.124	0.105	1.404	1.132(0.922,1.390)	0.236
重症或危重症	0.262	0.243	1.158	1.299(0.807,2.092)	0.282
住院时长	0.025	0.049	0.255	1.025(0.931,1.128)	0.614
药物使用数量	0.062	0.018	11.741	1.064(1.027,1.103)	0.001
超说明书用药	0.143	0.144	0.980	1.154(0.869,1.531)	0.322
阿奇霉素的使用	−0.610	0.188	10.477	0.544(0.376,0.786)	0.001
多西环素的使用	−0.336	0.178	3.535	0.715(0.504,1.014)	0.060
头孢哌酮/舒巴坦的使用	−0.250	0.174	2.055	0.779(0.554,1.096)	0.152
抗菌药物数量	0.010	0.169	0.004	1.010(0.726,1.406)	0.951
抗菌药物总疗程	0.009	0.026	0.119	1.009(0.959,1.061)	0.730
静脉使用激素	1.170	0.163	51.495	3.223(2.341,4.437)	＜0.001
中药制剂的使用(静脉给药)	0.287	0.160	3.237	1.333(0.975,1.822)	0.072

3　讨论

MPP是我国5岁及以上儿童主要的社区获得性肺炎，5岁以下儿童也可发病。该病如果治疗不及时可发展为重症，少数可发展为危重症[1]。本研究基于RWS的方法，利用GTT集中监测我院MPP患儿的ADR发生情况，并对其发生规律和影响因素进行了分析。

3.1　MPP患儿ADR类型及发生概况分析

某医疗机构统计数据显示，该院儿童ADR的发生率为5.76%[12]；2023年，国家ADR监测年度报告显示，儿童ADR报告占国家ADR报告总数的8.4%[13]。本研究中，MPP患儿ADR的发生率为28.1%，与上述研究存在较大差异。笔者分析原因认为，MPP患儿通常联用多种药物（如抗菌药物、抗病毒药物、激素及中药制剂等），增加了ADR发生的风险；此外，ADR考察指标可能有所不同，如既往研究并未纳入血细胞异常这一指标，而本研究纳入了该指标，故相关ADR的数量增多。关于ADR累及系统/器官，本研究结果显示，血细胞异常、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害较为常见（分别占57.6%、19.5%、10.5%），与其他研究以皮肤及其附件损害最为常见、其次为胃肠系统损害有所不同[14]。笔者分析原因可能与ADR判定标准不一致有关。本研究结果还显示，血细胞异常多发生在用药后4 d及以上，而皮肤及其附件损害和胃肠系统损害多在用药后2～3 d发生。

3.2　MPP患儿ADR的发生特点分析

关于ADR所涉药品，既往研究显示，频次占比排前3位的药物分别为抗菌药物、电解质/酸碱平衡及营养药物、中药注射剂[15]。本研究中，静脉用激素药物、头孢菌素类药物致ADR频次占比较高，分别为40.0%和34.5%；其次是大环内酯类药物、四环素类药物、中药注射剂，分别为7.3%、5.4%、5.4%。

研究指出，激素本身会引起血细胞异常，其中糖皮质激素还可参与调节机体糖代谢。激素可通过促进糖原异生、减少机体组织对葡萄糖的利用来减慢葡萄糖氧化分解过程，从而增加肝糖原和肌糖原含量，升高血糖，最终引发代谢紊乱（如血糖增高、糖尿）等ADR[16]；此外，激素和其他药物之间的相互作用及患者本身的代谢、免疫状态异常也会对ADR的发生产生影响[12]。

头孢菌素类、大环内酯类抗菌药物致ADR的频次占比为41.8%，与既往研究的结果[12,15]基本一致。儿童免疫系统功能尚未发育完全，故较成人更易受到各种致病微生物的侵袭，其感染性疾病的发生率高于成人[15]。头孢菌素类药物抗菌谱广、抗菌活性强、毒副作用相对较少，常被用于儿童细菌感染的治疗；大环内酯类药物是儿童MPP的主要治疗药物，安全性较高[12]；上述药物致ADR频次占比较高可能与其临床应用较多有关。其次，儿童脏器亦未发育完全，药物在患儿体内的药动学过程及毒性均有其特殊性，故相较于成人，儿童对治疗药物的反应更为敏感，耐受药物的能力可能更差[17]。研究指出，药物的制备工艺也会影响其安全性，如注射剂制备过程中引入的一些抗原或半抗原杂质，以及增溶剂、助溶剂等，均可能引发ADR[15]。综上，临床使用抗菌药物时，应严格把握患儿抗菌药物使用指征，降低不必要的用药风险。

2023年国家ADR监测年度报告数据显示，中药致ADR占所有ADR的12.6%，其中中药注射剂引起的ADR占所有中药致ADR的25.9%[13]；更有研究指出，在中药制剂引起的严重ADR中，中药注射剂的占比高达90%以上[18]。本研究中，中药制剂致ADR共35频次，占6.7%，其中中药注射剂28频次，占中药制剂相关ADR的80.0%。中药注射剂成分复杂，其所含大分子物质及多种辅料等均可能引发ADR[15]。因此，在MPP患儿的诊治中，临床若需使用中药制剂尤其是中药注射剂，应事先仔细阅读药品说明书，严格按要求配制，并在用药过程中加强监护，发现ADR时及时处理，以保障患儿用药安全。

本研究中，发生ADR的MPP患儿中，＞3～10岁的患儿最多，有295例（占比为79.3%，295/372），与邢亚兵等[19]的研究结果不一致（0～3岁儿童占比最高）。笔者分析原因认为，本研究纳入的患儿多处于幼儿园或小学阶段，互相接触的机会多，病原体传播的机会较大，患病率较高，治疗所使用的药物种类也较多；其次，本研究的试验设计可能与上述研究存在较大差异。在所有ADR中，严重的ADR有1例次，新的ADR有4例次，其余均为一般ADR；ADR结果中，痊愈的有151例次、不详的有248例次。这表明虽然MPP患儿ADR的发生率较高，但严重程度较轻，转归结果尚可。

3.3 MPP患儿ADR发生影响因素分析

确定MPP患儿ADR发生的影响因素对临床治疗药物的选择及相应监护措施的制订非常重要。经过分析，本研究确定了过敏史、药物使用数量及静脉使用激素是MPP患儿ADR发生的独立危险因素。研究表明，有过敏史患儿的血清免疫球蛋白E（immunoglobulin E，IgE）抗体明显高于无过敏史的患儿，故其ADR发生概率更高[12]。有研究者观察到ADR的发生与药物使用数量显著相关，这与多药联用致药物相互作用及毒性累积有关[20－21]。静脉使用激素本身会引起各种ADR，同时也是患儿ADR发生的独立危险因素，这可能与激素致免疫抑制、与其他药物相互作用及患儿免疫/代谢特点有关[16]。临床需明确诊断、规范激素用药，减少不必要的药物联用，尤其应谨慎对待既往有过敏史的患儿。

研究显示，超说明书用药和年龄也是ADR发生的独立危险因素[22－23]。超说明书用药在治疗一些特殊疾病尤其是提高患者生存率方面起到了积极的作用[24]，但同时也是导致药害事件发生的主要因素之一。笔者在研究中发现，我院超说明书用药包括未成年患者使用喹诺酮类药物、8岁以下患儿使用四环素类药物和12岁以下患儿使用吸入用复方异丙托溴铵溶液、干扰素注射液、氨溴索注射液雾化等。其中，与四环素类药物、复方异丙托溴铵溶液、氨溴索注射液雾化相关的ADR共发生15例次，占所有ADR的3.8%（15/399）；未发现牙齿变色等ADR（限制患儿使用的安全性因素）的发生。但本研究并未证实超说明书用药是MPP患儿ADR发生的危险因素，一方面可能是因为所用资料仅限于患儿住院期间的病历，一些迟发性ADR在住院期间尚未显现；另一方面可能与样本量较小有关。本研究亦未观察到年龄对MPP患儿ADR的影响，这可能与所纳入患儿年龄段（＞3～10岁）较为集中有关。

多因素分析结果还显示，阿奇霉素的使用可能是MPP患儿ADR发生的独立保护因素。研究者发现，该药除具有抗感染作用外，还有抗炎和调节免疫的作用[25]。阿奇霉素可提高患儿免疫力，增强其抗病毒能力，加之疗效好、用量少、疗程短，间接减少了ADR的发生；另外，患儿免疫力的提高可能会增强其对药品的耐受性，从而间接减少了患儿ADR的发生。笔者查阅文献，并未发现阿奇霉素减少ADR发生的直接证据，故其临床意义还有待进一步探讨。

3.4 本研究的不足及未来的研究方向

本研究存在一些不足：一是研究对象为病情相对较重的住院患儿，未覆盖门诊患儿，今后需纳入门诊患儿，以保证样本具有更广泛的代表性。二是本研究提取的是患儿住院期间的资料，观察时间较短，一些迟发性

ADR可能在观察期之外发生，因此有必要设计长期研究以评估药物的长期影响及ADR影响因素的潜在变化。另外，本研究为单中心回顾性研究，所得结果仍需要多中心、大样本、前瞻性RWS进一步验证。

综上所述，MPP患儿ADR的发生率较高，以血细胞异常、皮肤及其附件损害、胃肠道损害为主；过敏史、药物使用数量及静脉使用激素是其ADR发生的独立危险因素，使用阿奇霉素是其独立保护因素。为进一步提高MPP患儿治疗的安全性，针对有危险因素的患儿，临床应充分权衡利弊，规范静脉用激素药物、抗菌药物、中药注射剂等药品的应用，并在用药过程中加强监护，及时识别、发现、处理ADR，保障MPP患儿用药的安全性。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南：2023年版[J]. 全科医学临床与教育，2023，21(3)：196-202.

[2] 刘凯，付红敏，陆权. 儿童肺炎支原体肺炎的流行病学新进展[J]. 中华儿科杂志，2024，62(7)：696-699.

[3] 贾兆广，徐文帅，季丽娜，等. 儿童肺炎支原体肺炎的临床诊疗及相关药物合理使用[J]. 中国药物警戒，2023，20(12)：1391-1395.

[4] 吴晓燕，张海霞，葛卫红. 我院药品不良反应/事件主动监测系统构建[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(4)：437-442.

[5] 王璐，黄哲. 真实世界证据改善儿童药物临床试验障碍的对策研究[J]. 中国新药杂志，2022，31(19)：1872-1875.

[6] Institute for Healthcare Improvement. IHI global trigger tool for measuring adverse events：second edition[EB/OL]. [2025-04-30]. https://www.ihi.org/library/white-papers/ihi-global-trigger-tool-measuring-adverse-events_hsenc=p2ANqtz--3UhKRyJow30c6gjwWp8Ut8vJz3Su9JpLWLk1JT3FDuj-DrfzkMr_5A0_p#downloads.

[7] LIU Y，YAN J F，XIE Y F，et al. Establishment of a pediatric trigger tool based on Global Trigger Tool to identify adverse drug events of children：experience in a Chinese hospital[J]. BMC Pediatr，2020，20(1)：454.

[8] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本：第一卷[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2008：1-1248.

[9] World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment[EB/OL]. [2025-04-30]. https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf.

[10] 国家药品不良反应监测中心. WHO药品不良反应术语集[M]. 北京：中国医药科学技术出版社，2003：1-103.

[11] 国家市场监督管理总局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. [2025-04-30]. http://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_eb5331517f7b4ed6b31b1bc5e816b88a.html.

[12] 张传洲. 住院患儿药物不良反应调查预警及影响因素研究[D]. 青岛：青岛大学，2020.

[13] 国家药品监督管理局药品评价中心，国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告：2023年[EB/OL]. [2025-04-30]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202403/t20240326_50614.html.

[14] 刘敏，张莹，赵楚洋，等. 某院348例儿童药品不良反应Pareto最优分析[J]. 儿科药学杂志，2021，27(5)：49-52.

[15] 刘畅，林慧君，申红霞，等. 某三甲儿童医院住院患者静脉用药不良反应的分析[J]. 中国药物警戒，2022，19(7)：762-766.

[16] 杨宝峰，陈建国. 药理学[M]. 9版. 北京：人民卫生出版社，2018：328-331.

[17] 杨林勇，刘新社，萧伟，等. 我国常见儿童药物不良反应及对策研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(14)：2743-2747.

[18] 李黎明，李文武. 中药制剂致613例严重不良反应报告分析[J]. 中国药房，2014，25(27)：2572-2574.

[19] 邢亚兵，张淼，李燕. 2017－2019年某儿童医院药品不良反应/事件发生状况分析[J]. 中国合理用药探索，2021，18(8)：33-37.

[20] KOJIMA T，MATSUI T，SUZUKI Y，et al. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission：multicenter study[J]. Geriatr Gerontol Int，2020，20(2)：144-149.

[21] SHIRZAD-YAZDI N，TAHERI S，VAZIN A，et al. Drug-related problems among pediatric intensive care units：prevalence，risk factors，and clinical pharmacists' interventions[J]. BMC Pediatr，2024，24(1)：714.

[22] 李洪燕. 464例发生药品不良反应患儿中超说明书用药情况分析[D]. 重庆：重庆医科大学，2016.

[23] PEDRÓS C，QUINTANA B，REBOLLEDO M，et al. Prevalence，risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission[J]. Eur J Clin Pharmacol，2014，70(3)：361-367.

[24] SCHMITT A M，WALTER M，HERBRAND A K，et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use：a cohort study[J]. BMJ Open，2022，12(5)：e060453.

[25] 刘玉军. 静脉用阿奇霉素儿科临床用药安全性5年回顾分析[D]. 石家庄：河北医科大学，2020.

（收稿日期：2025-05-16　修回日期：2025-09-19）

（编辑：张元媛）