

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0034-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.008



某院 400 例住院患者皮肤及其附件药品不良反应报告分析*

胡 晔^{1,2}, 尹存林^{1,2}, 吴 慧^{1,2}, 张琳琳^{1,2}, 王红霞^{1,2}, 黄 磊^{1,2,Δ}

(1. 南京大学医学院附属盐城第一医院, 江苏 盐城 224000; 2. 江苏省盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224000)

摘要:目的 为临床安全用药提供参考。方法 收集江苏省某三级甲等医院 2019 年 4 月至 2022 年 12 月上报国家药品不良反应监测系统的住院患者皮肤及其附件药品不良反应(ADR)报告 400 份, 统计患者的基本信息、用药类型、给药途径、ADR 类型等, 采用单因素分析和二元 Logistic 回归分析评估皮肤严重 ADR 的危险因素。结果 400 份 ADR 报告涉及患者 400 例(432 例次), 其中男 202 例(50.50%), 女 198 例(49.50%); 年龄以 0~17 岁最多(142 例, 35.50%)。严重 ADR 61 例(15.25%)。临床症状以丘疹/斑丘疹最多(375 例次, 86.81%), 主要由抗菌药物(144 例次, 33.33%)引起。涉及药物 157 种, 其中化学药 139 种, 中成药 18 种, 多数(119 种, 75.80%)经静脉给药, ADR 发生例次排名前 10 的药品均为注射剂, 以碘克沙醇注射液最多(40 例次, 9.26%)。过敏史、肝肾疾病史、合并用药和年龄 ≥ 60 岁是发生皮肤及其附件严重 ADR 的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 临床治疗时应关注有肝肾疾病史、过敏史和合并用药的老年(≥ 60 岁)住院患者的皮肤情况, 一旦发现皮肤及其附件 ADR 应立即对症处理, 避免严重 ADR 的发生。

关键词: 皮肤; 皮肤附件; 药品不良反应; 严重药品不良反应; 住院患者; 危险因素; 药事管理

Analysis of Adverse Drug Reaction Reports of Skin and Its Appendages of 400 Inpatients in a Hospital

HU Ye^{1,2}, YIN Cunlin^{1,2}, WU Hui^{1,2}, ZHANG Linlin^{1,2}, WANG Hongxia^{1,2}, HUANG Lei^{1,2}

(1. Yancheng First Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Yancheng, Jiangsu, China 224000; 2. The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu, China 224000)

Abstract: Objective To provide a reference for safe drug use in clinical practice. **Methods** The data of 400 adverse drug reaction (ADR) reports related to skin and its appendages in inpatients reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System in a grade - A tertiary hospital in Jiangsu from April 2019 to December 2022 were collected. The patients' basic information, medication type, route of administration and ADR type were collected. The univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to evaluate the risk factors for serious skin ADRs. **Results** A total of 400 patients (432 case times) were involved in 400 ADR reports, including 202 males (50.50%) and 198 females (49.50%), mostly aged 0 to 17 years (142 cases, 35.50%). There were 61 cases of serious ADRs (15.25%). The most common clinical symptoms were papules / maculopapules (375 case times, 86.81%), which mainly induced by antibacterial drugs (144 case times, 33.33%). A total of 157 varieties of drugs were involved, including 139 chemical drugs and 18 Chinese patent medicines, and most of drugs (119 varieties, 75.80%) were given intravenously; the top ten drugs inducing many case times of ADRs were all injections, among which Iodixanol Injection was the top one (40 case times, 9.26%). History of allergy, history of hepatorenal disease, concomitant medication and age ≥ 60 years were the independent risk factors for the serious ADRs of skin and its appendages ($P < 0.05$). **Conclusion** Clinical medical staff should pay attention to the skin condition of elderly inpatients (≥ 60 years) with a history of hepatorenal disease, history of allergy and concomitant medication. Once ADRs were detected on the skin and its appendages, targeted treatment should be taken immediately to avoid the occurrence of serious ADRs.

Key words: skin; appendage of skin; adverse drug reaction; serious adverse drug reaction; inpatient; risk factor; pharmaceutical administration

随着药物种类的增多及不合理使用, 药物引起的皮肤及其附件药品不良反应(ADR)也引起了临床关注^[1-3]。2021 年国家药品不良反应监测年度报告显示, 皮肤及其附件在 ADR 累及器官 / 系统数量的占比中排名第 2^[4]。药物治疗过程中, 医务人员及时发现和处理皮肤 ADR, 可减轻药物对患者的伤害。基于此, 本研究中对江苏省某三级甲等医院 400 份皮肤及其附件 ADR

报告进行统计与分析, 并分析进展为严重 ADR 的危险因素, 为临床安全用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集江苏省某三级甲等医院 2019 年 4 月至 2022 年 12 月上报国家药品不良反应监测系统的住院患者 ADR 报告 2 326 份, 纳入涉及皮肤及其附件 ADR 的报告,

* 基金项目: 江苏省研究型医院学会精益化用药 - 石药专项科研基金[JY202211]。

第一作者: 胡晔, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)xhzwork@163.com。

Δ 通信作者: 黄磊, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)825585002@qq.com。

剔除其中缺少重要信息及重复上报的ADR报告。

1.2 方法

统计患者的性别、年龄、转归、ADR类型、给药途径、用药、过敏史、肝肾疾病史(以出院诊断为准)、吸烟史及饮酒史等信息。严重ADR定义参考《药品不良反应报告和监测工作手册》,需符合以下情形之一。①死亡;②致癌、致畸、致出生缺陷;③危及生命并能致人体永久或显著的伤残;④对器官功能产生永久损伤;⑤导致住院或住院时间延长^[5]。分析皮肤及其附件严重ADR的影响因素。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。单因素分析中计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确检验,以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量,ADR程度为因变量,采用二元Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集皮肤及其附件ADR报告400份,涉及患者400例,其中男202例(50.50%),女198例(49.50%);年龄以0~17岁最多。详见表1。严重ADR 61例(15.25%),治疗后仅1例出院时未痊愈或未好转;一般ADR 339例(84.75%),转归均为痊愈或好转。ADR多发生于用药后24 h内(316例),用药后1~2 d、3~5 d、>5 d发生的例数分别为41例、25例、18例。

表1 患者性别与年龄分布[例(%), n = 400]

Tab. 1 Distribution of the patients' gender and age [case (%), n = 400]

年龄	性别		合计
	男	女	
0~17岁	77(19.25)	65(16.25)	142(35.50)
18~44岁	22(5.50)	33(8.25)	55(13.75)
45~59岁	42(10.50)	44(11.00)	86(21.50)
≥60岁	61(15.25)	56(14.00)	117(29.25)
合计	202(50.50)	198(49.50)	400(100.00)

2.2 ADR临床症状与涉及药物

严重ADR和一般ADR的损害类型均主要为丘疹/斑丘疹,由抗菌药物引起的居多,详见表2。共涉及药品157种(432例次),其中化学药139种,中成药18种。给药途径以静脉用药(119种,75.80%)为主,其次为口服给药(27种,17.20%),另11种为其他给药途径。ADR发生例次排前10的药物均为注射剂,详见表3。

2.3 单因素分析

严重ADR组和一般的ADR组患者年龄、过敏史、肝肾疾病史、合并用药情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表4。

表2 皮肤及其附件ADR类型与涉及药物分布[例(%)]

Tab. 2 Distribution of ADR types of skin and its appendages and relevant drugs [case (%)]

类型	例次	严重ADR组 (n=69)		一般ADR组 (n=363)		涉及药物种类(ADR例次)
		严重ADR组 (n=69)	一般ADR组 (n=363)	严重ADR组 (n=69)	一般ADR组 (n=363)	
丘疹/斑丘疹	375	58	317	抗菌药物(144)、中成药(66)、造影剂(43)、抗肿瘤药物(40)、消化系统药物(20)、神经系统药物(11)、免疫系统药物(8)、营养支持药物(7)、心血管系统药物(5)、呼吸系统药物(4)、内分泌系统药物(3)、抗病毒药物(1)、其他(23)		
风团	34	4	30	抗菌药物(23)、造影剂(3)、中成药(2)、呼吸系统药物(1)、抗病毒药物(1)、抗肿瘤药物(1)、免疫系统药物(1)、神经系统药物(1)、其他(1)		
红斑	7	3	4	抗菌药物(2)、心血管系统药物(1)、营养支持药物(1)、中成药(1)、造影剂(1)、神经系统药物(1)		
皮肤潮红	6	1	5	造影剂(3)、中成药(1)、抗病毒药物(1)、其他(1)		
皮肤红肿	5	1	4	呼吸系统药物(1)、抗菌药物(1)、其他(3)		
脓疱	3	2	1	抗病毒药物(1)、抗菌药物(1)、造影剂(1)		
瘙痒	2	0	2	抗菌药物(2)		

表3 皮肤及其附件ADR数量排前10的药品(n = 432)

Tab. 3 Top 10 drugs inducing many case times of skin and its appendages - related ADRs (n = 432)

药品名称	例次	占比(%)	药品名称	例次	占比(%)
碘克沙醇注射液	40	9.26	盐酸左氧氟沙星注射液	12	2.78
热毒宁注射液	23	5.32	注射用头孢他啶	11	2.55
注射用头孢尼西钠	16	3.70	注射用氟氯西林钠	8	1.85
注射用喉拉西林钠他唑巴坦钠	15	3.47	注射用头孢曲松钠	8	1.85
注射用阿奇霉素	13	3.01	注射用炎琥宁	7	1.62

表4 皮肤及其附件严重ADR影响因素单因素分析[例(%)]

Tab. 4 Univariate analysis of influencing factors of serious ADRs of skin and its appendages [case (%)]

项目	严重ADR组 (n=61)	一般ADR组 (n=339)	χ^2 值/Fisher检验	P值	
					严重ADR组 (n=61)
性别	男	37(60.66)	165(48.67)	2.970	0.085
	女	24(39.34)	174(51.33)		
年龄	0~17岁	7(11.48)	135(39.82)	24.971	0.000
	18~59岁	22(36.07)	119(35.10)		
	≥60岁	32(52.46)	85(25.07)		
过敏史	有	7(11.48)	5(1.47)	14.497	0.000
	无	54(88.52)	334(98.53)		
肝肾疾病史	有	17(27.87)	30(8.85)	18.035	0.000
	无	44(72.13)	309(91.15)		
吸烟史	有	4(6.56)	10(2.95)	1.067	0.302
	无	57(93.44)	329(97.05)		
饮酒史	有	2(3.28)	4(1.18)	0.229	0.229
	无	59(96.72)	335(98.82)		
合并用药	是	11(18.03)	15(4.42)	13.592	0.000
	否	50(81.97)	324(95.58)		

2.4 二元 Logistic 回归分析

结果显示,年龄 ≥ 60 岁,有过敏史,有肝肾疾病史,合并用药是发生皮肤及其附件严重ADR的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表5。

表5 二元 Logistic 回归分析

Tab. 5 Binary Logistic regression analysis

因素	OR	95%CI	P值
过敏史	7.747	(2.106, 28.495)	0.002
肝肾疾病史	3.033	(1.443, 6.374)	0.003
合并用药	3.096	(1.203, 7.967)	0.019
年龄 0~17岁			0.000
18~59岁	2.355	(0.928, 5.977)	0.071
≥ 60 岁	5.620	(2.312, 13.661)	0.000

3 讨论

400例皮肤ADR报告中以一般ADR居多(约85%),未成年患者占比较高。有研究表明,儿童各系统发育未完全成熟,肾脏排泄功能与成人有差异,易发生皮肤及其附件ADR^[6]。主要引发药物为抗菌药物、中成药、造影剂,本研究结果显示,抗菌药物可导致大部分皮肤损害类型,这可能由于抗菌药物制备过程中引入杂质或自身抗原决定簇会引起人体过敏^[7-8]。一些中成药由于药物成分可刺激人体免疫系统产生应答,造成皮肤及其附件ADR发生^[9-10]。此外,中成药在制备过程中,混入的杂质也会成为过敏原,引发皮肤及其附件ADR^[11]。

导致皮肤及其附件ADR发生的药物以化学药物为主;给药途径以静脉给药居多;ADR涉及例次排前10的药物均为注射剂,以碘克沙醇注射液最多见。碘克沙醇注射液是临床一线使用较多的造影剂,皮肤及其附件损害为其常见的ADR^[12-13]。目前认为可能是碘克沙醇与循环系统中嗜碱性和嗜酸性粒细胞释放的组胺发生抗原-抗体反应,从而引发皮肤及其附件ADR^[14]。临床在使用时应重点关注特殊人群,使用前建议患者多喝水及用药时密切关注患者体征。ADR报告涉及例次排前10的药品中有7种为抗菌药物。有研究表明,皮疹、瘙痒等是抗菌药物常见的ADR^[15]。由于临床使用量大和不合理使用等,造成ADR报告较多。临床医务人员制订药物治疗方案时应遵循《抗菌药物临床应用指导原则》,了解患者有无药物过敏史,重点关注易发生皮肤及其附件ADR的人群。患者发生ADR后应及时处理,以保障患者用药安全。

皮肤及其附件严重ADR涉及药品主要为碘克沙醇注射液、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠、注射用头孢西丁钠及注射用盐酸伊达比星等。碘克沙醇注射液为非离子型的二聚体造影剂,因其安全性较高和成像明显等优点,临床应用较广泛^[16]。但少部分患者会出现急性过敏反应,甚至会严重影响生命安全。临床医务人员应

谨防碘克沙醇注射液严重ADR,保障用药安全。注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠和注射用头孢西丁钠在人体内基本通过肾脏排泄,肾功能不全患者的药物方案应调整剂量,以避免药物在体内积聚,进而引发严重ADR。此外,有研究表明哌拉西林钠他唑巴坦钠皮肤过敏试验(简称皮试)为阴性的患者也有可能出现皮肤及其附件严重ADR^[17]。皮试阴性患者使用药物时,医务人员仍需监护用药过程,以防相关ADR发生。注射用盐酸伊达比星可用于治疗白血病,肾功能受损的患者应减少用药剂量^[18],同时需监测患者的体征,谨防ADR的发生。

单因素分析结果表明,年龄,过敏史,肝肾疾病史,合并用药可能是引起皮肤严重ADR的因素,二元Logistic回归分析显示后三者及年龄 ≥ 60 岁亦为发生皮肤及其附件严重ADR的独立危险因素。提示医务人员应在用药前仔细询问是否存在过敏史,加强监护有过敏史的患者用药过程。肝肾功能减退与药物的代谢和排泄减慢相关^[19]。此外,部分药物有肝肾毒性,当有肝肾病史的患者使用相关药物时,会引起进一步身体损害。合并用药,与潜在的药物相互作用升高ADR发生率相关,如别嘌醇联合阿莫西林使用,可升高严重皮疹发生率^[20]。随着年龄的增长, ≥ 60 岁患者的身体机能逐渐减退,对药物的代谢和效果产生影响^[21]。在药物治疗过程中,易引起药物蓄积,升高皮肤及其附件严重ADR发生率。因此对于老年患者,尤其是有肝肾疾病史或过敏史等情况,需医务人员在药物治疗时加强监护,谨防皮肤及其附件严重ADR的发生。但本研究样本量相对有限,相关病例收集方式为医务人员主动上报,未来将扩大中心的数据探讨引起皮肤及其附件严重ADR的影响因素。

综上所述,临床医务人员应根据患者相关信息,制订个体化药物治疗方案。用药治疗时应关注老年患者,特别是存在过敏史、有肝肾疾病史及合并用药患者的皮肤情况,一旦发生皮肤及其附件ADR,应及时采取措施,以防进展为严重ADR。

参考文献

- [1] THORNHILL MH, DAYER MJ, DURKIN MJ, et al. Risk of adverse reactions to oral antibiotics prescribed by dentists [J]. *Journal of Dental Research*, 2019, 98(10): 1081-1087.
- [2] 张慧,王素娥,吉硕,等. 肺癌免疫治疗患者皮肤不良反应发生率的Meta分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(1): 79-88.
- [3] GEISLER AN, PHILLIPS GS, BARRIOS DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告[A/OL]. (2022-03-30)[2023-08-21]. <https://www.nmpa.gov>.