

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0014-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.003



NICU 新生儿潜在有害药用辅料暴露情况回顾性分析*

郑彬彬¹, 徐乐怡², 虞泽¹, 谢红利¹, 徐正龙^{1△}

(1. 扬州大学附属兴化人民医院, 江苏 泰州 225700; 2. 江苏省第一荣军优抚医院, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 了解新生儿重症监护病房(NICU)新生儿潜在有害辅料(PHEs)的暴露情况及其相关药品不良反应(ADR),保障新生儿用药安全。方法 回顾性收集2022年入住扬州大学附属兴化人民医院NICU新生儿的临床资料191份(涉及患儿191例),收集新生儿基本信息,包括胎龄、性别、体质量、住院天数及详细的用药信息。根据新生儿的胎龄将患儿分为早产组(胎龄<37周)和足月组(胎龄≥37周),比较两组患儿的PHEs暴露情况,分析涉及PHEs处方的合理性。结果 112例(58.64%)新生儿使用的5种(11.90%)药物中,包含了5种PHEs。新生儿主要暴露于聚山梨酯80(58.12%),其次为丙二醇(56.02%)。维生素K₁注射液是这2种辅料的主要来源,占比均为56.02%。除丙二醇暴露率在早产组显著高于足月组(69.77%比52.03%, $P=0.039$)外,两组的聚山梨酯80、苯扎溴铵、苯甲酸钠、阿斯巴甜及总体PHEs暴露率无显著差异($P>0.05$)。此外,还存在1例早产儿暴露于苯甲酸钠的不合理情况。结论 该院新生儿超50%暴露于PHEs,维生素K₁注射液为主要暴露来源。早产儿的丙二醇暴露问题较突出,且个别存在暴露于禁用PHEs的情况。医师及药师应重视PHEs用于新生儿的ADR风险,应加强对该类高风险人群的药学服务。

关键词:新生儿;重症监护病房;潜在有害药用辅料;药品不良反应

Retrospective Analysis of Exposure to Potentially Harmful Excipients in Neonates Admitted to the NICU

Zheng Binbin¹, Xu Leyi², Yu Ze¹, Xie Hongli¹, Xu Zhenglong^{1△}

(1. Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Taizhou, Jiangsu 225700, China; 2. Jiangsu First Veterans Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: Objective To investigate the exposure to potentially harmful excipients (PHEs) and related adverse drug reactions (ADRs) in neonates admitted to the neonatal intensive care unit (NICU), and to ensure medication safety in neonates. **Methods** A retrospective review was conducted on 191 cases of clinical data from 191 neonates admitted to the NICU of the Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University in 2022. The data included basic neonatal information (gestational age, gender, birth weight, length of hospital stay, and detailed medication records). Based on gestational age, the neonates were divided into the premature group (gestational age < 37 weeks) and the full-term group (gestational age ≥ 37 weeks). The exposure to PHEs was compared between the two groups, and the rationality of prescriptions involving these PHEs was analyzed. **Results** Among the five drugs (11.90%) used in 112 neonates (58.64%), five PHEs were included. Neonates were mainly exposed to polysorbate 80 (58.12%), followed by propylene glycol (56.02%). Vitamin K₁ Injection was the main source of both excipients, accounting for 56.02% each. The exposure rate of propylene glycol in the preterm group was significantly higher than that in the full-term group (69.77% vs. 52.03%, $P = 0.039$), whereas no statistically significant differences were observed in the exposure rates of polysorbate 80, benzalkonium bromide, sodium benzoate, aspartame, and total PHEs between the two groups ($P > 0.05$). Moreover, an instance of irrational prescribing was identified, where in a preterm neonate was inappropriately exposed to sodium benzoate.

*基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金立项课题[H202341]。

第一作者:郑彬彬,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhengbinbin_njmu@163.com。

△通信作者:徐正龙,男,大学本科,主任中药师,研究方向为临床药学与中药学,(电子信箱)5519930@qq.com。

2023,32(5):11-15.

[10] 祁麟,章萍,李晋文,等. 品管圈提升全肠外营养液医嘱调配准确率效果评价[J]. 中国药业,2023,32(8):24-28.

[11] 李杰,曹景超. 多学科协作品管圈提升静脉用药调配中心处方前置审核质量实践与效果[J]. 中国药业,2024,33(17):42-46.

[12] 严大鹏,陈继滨,彭罡,等. PDCA循环法改善住院患者静脉输液合理用药效果评价[J]. 中国药业,2024,33(17):46-49.

[13] 宋晓青,宋岐,张杰,等. 品管圈在提高我院PIVAS排药速度中的应用实践[J]. 中国药房,2018,29(1):17-21.

[14] 骆晶晶,赵光瑞,蔡文,等. 品管圈在降低静配中心药品混合调配残余率的应用[J]. 中南药学,2024,22(10):2787-2791.

[15] 王昌,马晶晶,武延庆,等. PDCA循环在PIVAS摆药贴签流程持续改进中的实践[J]. 甘肃医药,2024,43(9):830-832.

[16] 翟晓宇,蔡文,骆晶晶,等. 品管圈用于降低非整支剂量药品调配差错率的效果分析[J]. 中国处方药,2025,23(2):25-28.

(收稿日期:2025-07-03;修回日期:2026-05-28)

Conclusion More than half of the neonates in this hospital were exposed to PHEs, with Vitamin K₁ Injection being the main source of exposure. Propylene glycol exposure was notably prevalent among preterm neonates, and in certain instances, some premature infants exposed to contraindicated PHEs were observed. Physicians and pharmacists should pay attention to the risks of ADRs associated with PHEs used in neonates, and strengthen pharmaceutical care for this high-risk population.

Key words: neonate; intensive care unit; potentially harmful excipients; adverse drug reactions

近年来,随着药用辅料相关不良反应(ADR)报告的持续增加,显示其并非单纯的惰性添加剂,可能在一定条件下引发安全风险,特别是在新生儿这一特殊人群中^[1]。一方面,某些辅料可能在新生儿中引发严重甚至危及生命的ADR,如严重的心脏、肾脏、呼吸困难等,故美国食品和药物管理局(FDA)禁止早产儿或足月儿出生后14 d内使用洛匹那韦/利托那韦口服溶液(Kaletra, 雅培)^[2]。另一方面,国内外的多项研究表明,在接受常规药物治疗的新生儿中,有68.00%~98.20%的新生儿暴露于至少1种已被证实或被认为可能对新生儿产生不良影响的潜在有害辅料(PHEs)^[3-5]。欧洲药品管理局(EMA)强调,应适当选择辅料,避免使用对儿童有害的PHEs^[6]。在保障新生儿用药安全的过程中,PHEs的安全性已逐渐被纳入考量范畴。但目前我国在这方面的研究还较薄弱。鉴于新生儿重症监护病房(NICU)中危重新生儿大部分需多药联合治疗,可能同时暴露于多种不同的辅料下,显著增加了新生儿发生辅料相关ADR的风险。本研究中分析了扬州大学附属兴化人民医院(以下简称兴化医院)NICU新生儿的PHEs暴露现状,对比了早产儿与足月儿在PHEs暴露水平上的差异,为提升新生儿用药安全提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 PHEs 纳入标准

本研究中依据欧洲新生儿辅料暴露研究(ESNEE)所列PHEs目录^[7-8]纳入PHEs种类。

1.2 研究对象

纳入标准:日龄≤28 d;住院时间>24 h;住院期间接受过药物治疗;临床资料完整。本研究已完成匿名化处理,经兴化医院医学伦理委员会批准(审批号:XYLL-KY-2023013),并豁免知情同意。

排除标准:死亡;放弃治疗;转院。

病例选择与分组:回顾地收集2022年1月至12月入住兴化医院NICU的207例新生儿的临床资料,根据纳入与排除标准,排除了16例新生儿(住院时间<24 h的8例,转院8例),最终纳入191例。收集新生儿基本信息,包括胎龄、性别、体质量、住院天数及详细的用药信息。根据新生儿的胎龄将患儿分为早产组(胎龄<37周)和足月组(胎龄≥37周)。

1.3 辅料信息收集

鉴于药品说明书具有法律效力,本研究中以其为

唯一依据收集药品辅料信息。若药品说明书中未列出辅料,则归入“未标注”类别;若药品说明书列出辅料(无论完整与否),则均归为“标注”类别。整理包含PHEs的药物信息,并统计暴露人数。

1.4 ADR 收集与 PHEs 暴露情况

以“PHEs”“儿童”“ADR”为关键词,检索PubMed、中国知网(CNKI)数据库中的相关文献,收集PHEs在儿科人群尤其是新生儿中的ADR。比较早产组与足月组新生儿的PHEs暴露情况,分析涉及PHEs处方的合理性。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿基本信息

共纳入191例新生儿,其中,男102例,女89例;平均胎龄(37.69 ± 1.84)周;平均体质量(3.20 ± 0.58)kg;平均住院时间(5.10 ± 1.87)d。早产组43例(22.51%),足月组148例(77.49%)。详见表1。

表1 入住NICU新生儿的基本信息

项目	总体 (n=191)	早产组 (n=43)	足月组 (n=148)	t/χ^2 值	P值
胎龄($\bar{X} \pm s$,周)	37.69 ± 1.84	34.95 ± 1.23	38.48 ± 1.06	-18.498	<0.001
性别(男/女,例)	102/89	22/21	80/68	0.112	0.738
体质量($\bar{X} \pm s$,kg)	3.20 ± 0.58	2.67 ± 0.48	3.35 ± 0.51	-7.868	<0.001
住院时间($\bar{X} \pm s$,d)	5.10 ± 1.87	5.60 ± 2.18	4.96 ± 1.75	2.011	0.046

2.2 药品说明书中辅料标注情况

共开具了42种药物,其中8种(19.05%)未在药品说明书中标注辅料信息,3种(7.14%)标注为“无辅料”,剩余31种(73.81%)共标注了50种辅料,其中涉及5种PHEs[聚山梨酯80、丙二醇(PG)、苯扎溴铵、苯甲酸钠、阿斯巴甜],涉及PHEs的药物共5种(11.90%)。

2.3 文献报道 PHEs 相关 ADR

PHEs与儿科人群的多种ADR相关,而在新生儿、早产儿等高危群体中可导致严重ADR,甚至死亡。详见表2。

2.4 两组新生儿 PHEs 暴露情况比较

本研究中PHEs总体暴露率为58.64%(112/191),其中,聚山梨酯80暴露111例(58.12%,111/191),涉

表2 文献报道PHEs相关ADR

Tab.2 Literature - reported ADRs associated with PHEs

PHEs	ADR ^[1]
聚山梨酯80	增加低体质量早产儿死亡率,抑制P-糖蛋白,E-Ferol综合征,低血压,血小板减少,胆汁淤积,肾毒性,腹水,代谢性酸中毒
丙二醇	中枢神经系统抑制(尤其是新生儿),高渗性,肾毒性,呼吸抑制,皮肤刺激,溶血,癫痫,不可逆性耳聋,高血压,乳酸酸中毒
苯扎溴铵	导致哮喘患者支气管收缩,耳毒性,皮肤刺激,超敏反应
苯甲酸钠	禁用于早产儿,接触性荨麻疹和其他过敏,代谢性酸中毒,黄疸
阿斯巴甜	神经系统(神经毒性,癫痫,头痛,惊恐发作和幻觉),过敏反应(血管和肉芽肿性脂膜炎),与磺胺类药物的交叉反应

及维生素K₁注射液107例(56.02%)与吸入用布地奈德混悬液8例(4.19%);PG暴露107例(56.02%),涉及维生素K₁注射液107例(56.02%)及丁酸氢化可的松乳膏1例(0.52%);苯扎溴铵暴露1例(0.52%),涉及左氧氟沙星滴眼液1例(0.52%);苯甲酸钠和阿斯巴甜各暴露1例(0.52%),均涉及葡萄糖酸钙锌口服溶液1例(0.52%)。早产组在PG中的暴露率为69.77%,显著高于足月组的52.03%($\chi^2 = 4.256, P = 0.039$);其余4种PHEs及总体PHEs暴露率两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

2.5 新生儿暴露于PHEs的不合理情况

存在1例早产儿暴露于苯甲酸钠的不合理情况,该例患儿的胎龄为35⁺周,体质量为2.6 kg,使用的药物为葡萄糖酸钙锌口服溶液(澳诺<中国>制药有限公司,国药准字H20013241,规格为每支10 mL),含的PEHs为苯甲酸钠,用法用量为口服,每次3 mL,每日2次,疗程为4 d,用药原因为低钙血症。

3 讨论

近年来,国内外关于辅料的安全性研究多以成人

为研究对象,而针对儿童尤其是新生儿的研究不足^[9]。实际上,绝大多数用于新生儿的药物中含有至少1种已被证实或可能导致ADR的辅料,已成为影响新生儿用药安全中不容忽视的隐患^[10]。新生儿的暴露情况主要体现在以下4个方面。

1)说明书中辅料标注情况。本研究中有80.95%的药品说明书标注了辅料情况,而解晓霞等^[11]报道的某院住院药房808份药品说明书中,辅料标注率仅为45.79%。由于当前我国尚未制定儿童药用辅料种类及限量的相关标准,因此绝大多数药品说明书中未标注辅料含量,也并未在ADR项或注意事项下提示PHEs可能带来的风险。

2)新生儿的PHEs暴露情况。本研究结果显示,兴化医院NICU开具的药品中,11.90%含PHEs,远高于倪映华等^[5]报道的6.70%。这提示我院新生儿面临更高的PHEs暴露风险。我院新生儿的PHEs总体暴露率高达58.64%,略低于欧洲一项多中心临床研究报道的62.80%^[3]。在5种PHEs中,聚山梨酯80和PG的占比均超50%。而暴露于苯扎溴铵、苯甲酸钠、阿斯巴甜的比例极低,均仅占0.52%。聚山梨酯80作为增溶剂在成人用药中的安全性已被广泛证实,而已有研究表明,其可能会导致NICU中低体质量(<1500 g)早产儿死亡^[12]。另有研究表明,聚山梨酯80会抑制P-糖蛋白的活性,增加药物透过血脑屏障(BBB)进入中枢神经系统的可能性^[13]。新生儿由于P-糖蛋白表达水平较低,BBB的通透性较成人更高,导致部分药物更易在脑部蓄积,进而可能对中枢神经系统造成不良影响^[14]。因此,在为新生儿开具含聚山梨酯80的药物时,应高度关注主药透过BBB的风险,并加强对中枢神经系统ADR的监测。PG常用作潜溶剂,是危重病新生儿常规用药的主要辅

表3 早产组与足月组PHEs暴露情况比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of PHEs exposure between the preterm group and the full-term group [case (%)]

PHEs	作用	涉及药物	总体(n=191)	早产组(n=43)	足月组(n=148)	χ^2 值	P值
聚山梨酯80	增溶剂	维生素K ₁ 注射液	111(58.12)	30(69.77)	81(54.73)	3.095	0.079
		吸入用布地奈德混悬液					
丙二醇	潜溶剂	维生素K ₁ 注射液	107(56.02)	30(69.77)	77(52.03)	4.256	0.039
		丁酸氢化可的松乳膏					
苯扎溴铵	防腐剂	左氧氟沙星滴眼液	1(0.52)	0(0)	1(0.68)	-	1.000
苯甲酸钠	防腐剂	葡萄糖酸钙锌口服溶液	1(0.52)	1(2.33)	0(0)	-	0.225
阿斯巴甜	矫味剂	葡萄糖酸钙锌口服溶液	1(0.52)	1(2.33)	0(0)	-	0.225
暴露人数合计*			112(58.64)	30(69.77)	82(55.41)	2.834	0.092

注:同一新生儿可能会同时接受多种含PHEs的药物治疗。-为采用Fisher精确概率检验,故无检验值。*指至少暴露于1种PHEs的新生儿例数,当1例患儿暴露于多种PHEs时,暴露人数只计1次。

Note:The same neonaten may receive multiple drugs containing PHEs simultaneously. - refers to the application of Fisher's precision probability test,so there are no statistical values. * indicates that neonatens who are exposed to at least one PHE,when one neonaten is exposed to multiple PHEs,the number of exposures is only counted once.

料,其代谢高度依赖乙醇脱氢酶(ADH)^[10,15]。但新生儿的ADH活性不到成人的20%,导致其对PG的清除能力不足,从而增加了PG在新生儿体内蓄积的风险^[15]。FDA表示,为降低PG蓄积带来的风险,应评估14 d至6个月婴幼儿所有治疗药物中的PG总摄入量^[16]。Valeur等^[16]及Whittaker等^[17]开展的回顾性研究均指出,NICU中的新生儿存在暴露于中毒剂量的PG情况,而高剂量PG暴露已被证实与新生儿呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统、肝脏的ADR相关。因此,建议临床在为新生儿开具含PG的药物时应高度谨慎,避免联用多种含PG的药物,并在可能的情况下优选不含PG的药物。聚山梨酯80和PG主要源自维生素K₁注射液,超过半数新生儿接受过该药物治疗。这一结果与维生素K缺乏性出血在NICU中的发病率高达25%有关^[18]。鉴于新生儿是该病的高危人群,临床常在新生儿出生后预防性注射维生素K₁,以有效降低该病的发生风险,致使其成为NICU的高频使用药物。这也是兴化医院新生儿PHEs暴露率较高的主要原因。

3)不同胎龄间的暴露特征。本研究结果显示,早产组的PG暴露率远高于足月组($P < 0.05$)。分析原因,早产儿在住院期间更常接受血液及造血系统药物的治疗^[19]。PG在成人体内的消除半衰期约为2~5 h,而在早产儿体内则延长至11~31 h^[15]。早产儿不但涉及含PG药物的高频使用人群,而且由PG导致的相关ADR也多见于该群体^[17]。需特别重视早产儿的PG暴露风险。

4)早产儿暴露于苯甲酸钠的不合理情况。苯甲酸钠因能引发代谢性酸中毒和黄疸,已被明确禁止用于早产儿^[1],但其仍作为口服液中最常用的防腐剂广泛存在于临床常用药物中。本研究中发现,NICU中有1例早产儿接受了含苯甲酸钠的葡萄糖酸钙锌口服溶液治疗。由于生理原因,早产儿比足月儿更易发生低钙血症,临床常先行静脉注射葡萄糖酸钙治疗,再改为口服钙剂维持治疗^[20]。但在药物选择过程中,临床医师多只重视主药疗效,常忽视PHEs对新生儿用药安全带来的风险,亟需推动临床用药决策实现从“仅聚焦主药疗效与剂量安全性”延伸至包含辅料在内的综合风险评估。研究表明,药师为危重病新生儿提供多样化药学服务有助于提升临床疗效,并减少ADR^[21]。未来可通过加强对该类高风险人群的药学服务,尤其强化药师在处方审核环节对PHEs的识别与干预,可避免类似事件发生,实现更全面的新生儿用药安全保障。

本研究仍存在不足,在探讨PHEs暴露致新生儿ADR时,缺乏源自兴化医院的相关病例支撑。这受限于回顾性研究,客观上决定了无法在患儿用药期间及出院后进行药学监护与随访,且兴化医院同期上报至国

家药品不良反应监测中心的报告中亦无相关ADR记录。这凸显出监测新生儿群体中PHEs相关ADR的临床困境,此类ADR缺乏特异性^[1],易与原发病或并发症混淆,导致其难以被准确识别,极易造成漏报。未来需开展前瞻性队列研究,结合实时的药学监护和长期随访,进一步探讨PHEs给新生儿造成的短期和长期不良影响。

综上所述,兴化医院新生儿在日常用药过程中,超过半数存在PHEs暴露风险,尤以聚山梨酯80和PG最常见。维生素K₁注射液是兴化医院新生儿PHEs暴露的主要来源,鉴于目前维生素K₁在防治新生儿维生素K缺乏性出血方面仍无可替代,应加强对新生儿的药学服务,尤其是ADR监测。而且早产儿较足月儿面临更严重的PG暴露风险,需慎用含PG的制剂。值得警惕的是,有1例早产儿暴露于苯甲酸钠,而苯甲酸钠明确禁用于早产儿,应优先选用不含苯甲酸钠的药物。总之,在新生儿的用药过程中,优先选用不含PHEs的制剂,若无替代,应加强药学服务,从而降低潜在风险,以保障新生儿的用药安全。

参考文献

- [1] Rouaz K, Chiclana - Rodríguez B, Nardi - Ricart A, et al. Excipients in the paediatric population: A review [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 387.
- [2] Bekker A, Rabie H, Salvadori N, et al. Pharmacokinetics and Safety of the Abacavir / Lamivudine / Lopinavir / Ritonavir Fixed - Dose Granule Formulation (4 - in - 1) in Neonates: PETITE Study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 89(3): 324 - 331.
- [3] Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan - European observational study [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(7): 694 - 699.
- [4] Lass J, Naelapaa K, Shah U, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients [J]. *BMC Pediatr*, 2012, 12: 136.
- [5] 倪映华,朱正怡,高鹏,等. 药用辅料在新生儿重症监护室患儿中的暴露分析[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(15): 1255 - 1259.
- [6] Sultana J, Zaccaria C, De Lisa R, et al. Good Pharmacovigilance Practice in Paediatrics: An Overview of the Updated European Medicines Agency Guidelines [J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(5): 317 - 321.
- [7] Vaconsin P, Storme T, Salunke S, et al. Esnee project: strategy for the extensive review of the literature on excipient toxicities [J]. *European J Hospital Pharmacy*, 2012, 19(2): 183.
- [8] Turner M A, Duncan J, Shah U, et al. European Study of Neonatal Exposure to Excipients: an update [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 357 - 358.
- [9] Saito J, Agrawal A, Patravale V, et al. The current states, challenges, ongoing efforts, and future perspectives of pharmaceutical excipients in pediatric patients in each country and region [J]. *Children*, 2022, 9(4): 453.