文章编号：1001-8689(2021)09-0891-07

我院624例抗菌药物ADR回顾分析

罗骞[1] 高楚[2] 曾洁[1] 朱莉娜[1] 欧汝静[1]
(1 广州医科大学附属第五医院，广州 510700；2 广州医科大学，广州 511436)

摘要：目的 分析我院抗菌药物致药品不良反应(ADR)及皮试阳性的特点，为临床安全合理使用抗菌药物提供参考依据。**方法** 收集我院2014年1月—2020年2月上报的624份抗菌药物ADR报告，按照患者基本情况、药物种类、给药途径、临床表现、发生时间、恢复时间等情况进行回顾性分析。**结果** 624例中有196例为皮试阳性，196例皮试阳性报告中女性(56.12%)多于男性(43.88%)，其中≤10岁的患者最多(38.78%)；皮试阳性的症状以皮丘隆起、有伪足、红晕、瘙痒为主，皮丘的直径平均为1.88cm；发生时间及恢复时间在16~30min多见。428例为使用药品过程发生ADR的患者，其中也是女性(58.18%)多于男性(41.82%)，男女性别比为1:1.39，以21~30岁年龄段的患者最多；以粉针剂静脉滴注发生ADR数量最多；品种头孢菌素最常见，其次为喹诺酮类药物；累及的系统以皮肤及其附件最多，其次为消化系统和循环系统。发生不良反应的时间0~30min占绝大多数(60.18%)，恢复时间多以16~30min。**结论** 进一步重视和加强抗菌药物ADR的监测及详细上报工作，详细询问，确保患者用药安全。

关键词：抗菌药物；ADR；皮试阳性；回顾性分析
中图分类号：R978.1 **文献标志码：**A

Retrospective analysis of 624 cases of antimicrobial ADR in our hospital

Luo Qian[1], Gao Chu[2], Zeng Jie[1], Zhu Li-na[1], and Ou Ru-jing[1]
(1 The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700;
2 Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436)

Abstract Objective To analyze the characteristics of adverse drug reactions (ADR) and positive skin test of antimicrobial agents in our hospital, and to provide references for the safe and rational use of antimicrobial agents in clinical practice. **Methods** A total of 624 antimicrobial ADR reports were collected from our hospital from January 2014 to February 2020, and retrospectively analyzed according to patients' basic conditions, drug types, drug administration, clinical manifestations, occurrence time and recovery time. **Results** 196 cases were skin positive of the 624 cases, among the 196 cases of skin test positive report, females (56.12%) were more than males (43.88%), among which patients≤10 years old were the most (38.78%). The symptoms of positive skin test were mainly cutaneous humulus uplift, pseudopodia, redness, and itching. The diameter of cutaneous humulus was 1.88cm on average. The occurrence time and recovery time was common in the range of 16~30min. Among the 428 patients with ADR during drug use, female patients (58.18%) were more than male patients (41.82%), and the male-female sex ratio was 1:1.39, with the most patients aged 21~30 years old. The amount of ADR in intravenous infusion of powder was the largest. Cephalosporins were the most common, followed by quinolones. The skin and its accessories were the most involved systems, followed by the digestive and circulatory systems. The time of adverse reactions was 0~30min (60.18%), and the recovery time was 16~30min. **Conclusion** More attention should be paid to the monitoring and detailed report of antimicrobial ADR to ensure the drug safety of patients.

Key words Antibacterial drugs; ADR; Positive skin test; Retrospective analysis

---

收稿日期：2020-03-30
作者简介：罗骞，女，生于1983年，硕士，副主任药师，研究方向为临床抗感染，E-mail: luoqian_1015@163.com
*通讯作者，E-mail: luoqian_1015@163.com

药品不良反应(ADR)是指正常用法、用量使用药物预防、诊断或治疗疾病过程中，发生与治疗目的无关的有害反应[1]。ADR可能会导致患者住院时间延长、治疗费用增加，严重的可能造成患者死亡[2-3]。随着病原学检测方法的不断提高，感染性疾病确诊不断提升，抗菌药物的使用随着增多，近几年国家对抗菌药物专项检查工作不断加强，合理使用抗菌药物水平提升，同时抗菌药物的滥用情况虽有减少也仍有存在。抗菌药物的广泛应用，有关的ADR报道也日益增多[4-8]。相关报道我国抗菌药物ADR占所有药物的三分之一以上[9]。为提升临床合理应用抗菌药物的水平并预防不良反应的发生，促进抗菌药物临床安全合理使用，分析抗菌药物ADR发生规律及发生特点很有必要。本研究收集我院2014年1月—2020年2月上报的624份抗菌药物ADR报告包括皮试阳性，按照患者基本情况、药物种类、给药途径、临床表现、发生时间、恢复时间等情况进行回顾性分析，为抗菌药物安全用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　资料

资料源自我院2014年1月—2020年2月间上报的抗菌药物不良反应报告624例，其中196例为皮试阳性的过敏反应，428例为使用药物过程或使用后出现不良反应。

1.2　方法

对2014年1月—2020年2月间我院上报的1266例ADR进行筛选，选择抗菌药物引起的病例共624例，占我院上报ADR的49.29%，通过回顾性分析对这些病例的基本情况、可疑的抗菌药物种类、剂型、给药途径、临床表现、发生时间、症状恢复时间、解救方法、累及的器官或系统、对原患疾病的影响和转归等进行分析。并对皮试阳性病例的皮试液配法和皮试结果判断进行分析。

2　结果

2.1　皮试阳性结果

2.1.1　患者信息

196例皮试阳性的病例中，有男86例(占43.88%)，女110例(占56.12%)，其中0~10岁的患者最多共76例占比38.78%，男性共34例占39.53%；女性中共42例占比38.78%；第二位的为21~30岁年龄段的患者。性别及年龄的具体分布情况见表1。

2.1.2　皮试抗菌药物

品种皮试阳性中使用的抗菌药物包括青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、氧头孢烯类，具体品种分布见表2。

2.1.3　皮试液配置及皮试阳性结果

皮试液的配制参照《新编药物学》《头孢菌素抗菌药物皮肤过敏试验专家共识》皮试液配制方法将抗菌药物配成浓度为300~500μg/mL的澄清溶液现配现用，皮试时取0.1mL进行皮内注射，20min后观察反应结果。我院196例阳性反应报告中，皮试液的浓度为500μg/mL，判断为皮试阳性的症状表3，其中皮丘隆起为主要的症状，皮丘的直径平均为

表1　皮试阳性患者性别和年龄分布表

Tab. 1　Gender and age distribution of patients with positive skin test

年龄段/岁	男	男年龄构成比/%	女	女年龄构成比	合计	年龄构成比/%
0~10	34	39.53	42	38.18	76	38.78
11~20	2	2.33	5	4.55	7	3.57
21~30	19	22.09	41	37.27	60	30.61
31~40	12	13.95	10	9.09	22	11.22
41~50	12	13.95	2	1.82	14	7.14
51~60	5	5.81	5	4.55	10	5.10
61~70	2	2.33	3	2.73	5	2.55
71~80	0	0.00	2	1.82	2	1.02

表2　皮试阳性抗菌药物分布

Tab. 2　Distribution of positive antimicrobial agents in skin test

抗菌药物种类	品种数	例数	构成比/%	抗菌药物品种
头孢菌素类	9	139	70.47	第一代：注射用头孢硫脒(6)；注射用五水头孢唑啉钠(36) 第二代：注射用头孢呋辛钠(44)；注射用头孢孟多酯钠(21)；注射用盐酸头孢替安(18)；注射用头孢地嗪钠(6)； 第三代：注射用头孢曲松钠(2)；注射用头孢他啶(5)；注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(1)
青霉素类	5	35	18.13	注射用青霉素钠(29)；注射用磺苄西林钠(1)；注射用苄星青霉素(2)；注射用阿莫西林钠克拉维酸钾(2)；注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(1)
头霉素类	2	17	8.81	注射用头孢西丁钠(16)；注射用头孢米诺钠(1)
氧头孢烯类	1	5	2.60	注射用拉氧头孢钠(5)

“( )”中数字代表药物出现的例次数

表3　报告类型和程度分布
Tab. 3　Report type and degree distribution

症状	例次数	占比/%
皮丘隆起	133	26.81
有伪足	118	23.79
红晕	107	21.57
瘙痒	73	14.72
红肿	41	8.27
皮疹	14	2.82
硬结	6	1.21
眼睑红肿	2	0.40
胸部不适	1	0.20
头晕	1	0.20
合计	496	100

1.88cm(0.5~7cm)。

2.1.4　发生时间、恢复时间

196例皮试阳性中有91例没有记录ADR发生时间，119例没有记录恢复时间。对有记录的进行汇总分析，自开始用药到发现不良反应在16~30min例数最多，仅有1例超过30min；自发现皮试阳性到恢复正常所用时间绝大多数在60min以内，其中16~30min有44例占比最大。皮试阳性发生和恢复时间具体分布见表4。

2.1.5　处理结果和转归情况

发现皮试阳性后均该用其他抗菌药物，改用的药物多数为阿奇霉素、左氧氟沙星、克林霉素，有1例改为庆大霉素，有4例改为其他头孢菌素类药物：头孢地嗪更换为头孢克肟，头孢替安更换为头孢丙烯、头孢呋辛，哌拉西林钠/他唑巴坦更换为头孢他啶，使用后未出现不良反应。对于发生胸部不适、皮疹、眼睑红肿、头晕的患者进行留观，最后都痊愈。

2.2　ADR结果

2.2.1　一般信息

我院2014年1月—2020年2月报到国家药品不良反应监测系统的624例抗菌药物不良反应中，除去196例皮试阳性报告，其余428例ADR中有男179例(占41.82%)，女249例(占58.18%)，男女性别比为1:1.39。其中男性中21~30岁的患者最多有45例占10.51%，其次为0~10岁的患者有32例占7.48%；女性中21~30岁的患者多达69例占16.12%。性别和年龄具体分布见表5。

2.2.2　报告类型和程度

428例报告中以已有的一般ADR占多数78.04%，有14例严重不良反应报告，其中6例为新出现的。报告类型和程度分布见表6。

2.2.3　给药途径

428例ADR中绝大多数为静脉滴注有411例占96.03%，也有少数口服、外用及其他给药途径，具体给药途径分布见表7。

表4　皮试阳性发生时间、恢复时间分布表[n(%)]
Tab. 4　Time distribution of skin test positive occurrence and recovery time[n(%)]

时间段	发生时间例数	恢复时间例数
0~15min	5(2.55)	5(2.55)
16~30min	99(50.51)	44(22.45)
31~45min	1(0.51)	2(1.02)
46~60min	0(0)	22(11.22)
1~12h	0(0)	4(2.04)

表5　ADR在不同年龄和性别的分布
Tab. 5　Distribution of ADR in different ages and genders

年龄段/岁	男	男年龄构成比/%	女	女年龄构成比/%	男+女	年龄构成比/%
0~10	32	17.88	19	7.63	51	11.92
11~20	8	4.47	15	6.02	23	5.37
21~30	45	25.14	69	27.71	114	26.64
31~40	26	14.53	32	12.85	58	13.55
41~50	20	11.17	27	10.84	47	10.98
51~60	18	10.06	35	14.06	53	12.38
61~70	13	7.26	26	10.44	39	9.11
71~80	12	6.70	13	5.22	25	5.84
81~90	4	2.23	11	4.42	15	3.50
91~100	1	0.56	2	0.80	3	0.70
合计	179	41.82	249	58.18	428	100.00

表6　ADR报告类型和程度分布[n(%)]
Tab. 6　Report type and degree distribution of ADR[n(%)]

报告类型	严重	一般	合计
新的	6(1.40)	80(18.69)	86(20.09)
说明书已载明	8(1.87)	334(78.04)	342(79.91)
合计	14(3.27)	414(96.73)	428(100)

表7　ADR的给药途径分布
Tab. 7　Distribution of ADR delivery routes

给药途径	例数	构成比/%
静脉滴注	411	96.03
口服	10	2.34
外用	5	1.17
静脉注射	1	0.23
吸入给药	1	0.23

2.2.4　给药剂型

428例ADR中涉及的给抗菌药物剂型有7种，以粉针剂(335例占78.27%)和注射液(84例占19.63%)为主。给药剂型的具体分布见表8。

2.2.5　抗菌药物品种

ADR病例中涉及的抗菌药物种类包括头孢菌素类、喹诺酮类、大环内酯类、青霉素类、头霉素类、氧头孢烯类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、四环素类、糖肽类、林可酰胺类、硝基咪唑类、抗真菌药共13类，其中以头孢菌素类最多，占49.53%。212例发生ADR头孢菌素中有144例(67.92%)未做皮试，68例(32.08%)为做了皮试后使用引起的。抗菌药物品种的具体分布见表9。

2.2.6　累及器官或系统

及其临床表现累及器官或系统主要是皮肤及其附件损害占65.06%，其次是消化系统和循环系统。具体累及器官或系统及其临床表现见表10。

2.2.7　发生时间和恢复时间分布

428例报告中有96例未记录发生时间，255例未记录恢复时间。除去未记录的报告，从用药到出现不良反应在0~15min内的最多，占36.92%，从发生不良反应到恢复正常16~30min的最多，占22.90%。详见表11。

2.2.8　恢复方法和转归情况

恢复方法以对症治疗为主。不良反应中又以过敏反应为主，恢复方法主要是给予地塞米松、异丙嗪，苯海拉明、葡萄糖酸钙、维D果糖酸钙、氯雷他定、氯苯那敏，补液，停药等。428例报告中有329例好转，73例痊愈，6例不详，还有4例未好转。

3　讨论

3.1　性别、年龄相关性

分析结果显示，624例中有男256例(占42.31%)，女346例(占57.19%)，女性多于男性，男女比例1:1.35。这可能因为女性雌激素较多、感觉较敏感有关[10]。皮试阳性中以0~10岁年龄段的居多，其次为

表8　给药剂型分布

Tab. 8　Distribution of dosage forms

剂型	例数	构成比/%
粉针剂	335	78.27
注射液	84	19.63
片剂	7	1.64
胶囊剂	1	0.23
干混悬剂	1	0.23

表9　引起ADR的抗菌药物分布

Tab. 9　Distribution of antimicrobial agents causing ADR

种类	品种数	例数	构成比/%	药品名称
头孢菌素类	14	212	49.53	第一代：注射用五水头孢唑林钠(65)；注射用头孢硫脒(18) 第二代：注射用头孢孟多酯钠(31)；注射用头孢地嗪钠(25)；注射用头孢呋辛钠(21)；注射用盐酸头孢替安(4)；头孢呋辛酯片(2)；头孢丙烯片(1)；头孢克洛干混悬剂(1) 第三代：注射用头孢他啶(18)；注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(7)；注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠(7)；注射用头孢曲松钠(6)；注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6)
喹诺酮类	3	69	16.12	第三代：盐酸左氧氟沙星注射液(47)；左氧氟沙星氯化钠注射液(16)；乳酸环丙沙星注射液(3) 第四代：盐酸莫西沙星注射液(3)
大环内酯类	3	60	14.02	注射用乳糖酸阿奇霉素(58)；阿奇霉素干混悬剂(1)；阿奇霉素肠溶胶囊(1)
青霉素类	5	28	6.54	注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(12)；注射用青霉素钠(9)；注射用磺苄西林钠(5)；注射用阿莫西林钠克拉维酸钾(1)；阿莫西林分散片(1)
头霉素类	2	16	3.74	注射用头孢西丁钠(11)；注射用头孢米诺钠(5)
氧头孢烯类	1	14	3.27	注射用拉氧头孢钠(14)
氨基糖苷类	1	7	1.64	硫酸异帕米星注射液(7)
糖肽类	1	6	1.40	注射用盐酸万古霉素(6)
碳青霉烯类	2	5	1.17	注射用亚胺培南西司他丁钠(3)；注射用美罗培南(2)
硝基咪唑类	2	4	0.93	奥硝唑氯化钠注射液(3)；替硝唑氯化钠注射液(1)；
抗真菌药	3	3	0.70	伏立康唑分散片(1)；氟康唑氯化钠注射液(1)；注射用伏立康唑(1)；
四环素类	1	2	0.47	注射用替加环素(2)
林可酰胺类	1	2	0.47	盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片(2)

“( )”中数字代表药物出现的例次数

表10 ADR累及器官或系统及其临床表现

Tab. 10 Organs or systems involved in ADR and their clinical manifestations

累及器官或系统	例次数	构成比/%	主要临床表现
皮肤及其附件损害	514	65.06	瘙痒(223)；皮疹(139)；红疹(93)；红晕(19)；皮肤发红(16)；丘疹(11)；红肿(11)；水泡(1)；静脉炎(1)
消化系统	72	9.11	恶心(29)；呕吐(13)；腹泻(9)；恶心腹痛(6)；胃部不适(6)；转氨酶升高(4)；胃痛(1)；食欲减退(2)；腹部不适(1)；打嗝(1)
循环系统	71	8.99	胸闷(28)；潮红(13)；苍白(6)；肿胀(6)；水肿(5)；发绀(4)；心悸(4)；心动过速(3)；血压升高(1)；心慌(1)
全身性反应	55	6.96	寒战(14)；疼痛(12)；发热(9)；出冷汗(8)；发冷(5)；多汗(4)；过敏性休克(2)；无力(1)
神经系统	41	5.19	头晕(24)；麻痹(6)；头痛(3)；震颤(3)；烦躁(2)；蚁走感(2)；抽搐(1)
呼吸系统	20	2.53	气促(11)；呼吸困难(4)；打喷嚏(3)；喉咙不适(2)
血液系统	8	1.01	血小板减少(3)；凝血时间延长(2)；白细胞减少(1)；粒细胞减少(1)；凝血障碍(1)
五官损害	6	0.76	畏光(1)；视觉异常(2)；双眼发红(1)；视物黑影(1)；飞蚊症(1)
其他	3	0.38	局部麻木(1)；脱发(1)；阴道出血(1)

“( )”中数字代表药物出现的例次数

表11 ADR发生时间、恢复时间分布[n(%)]

Tab. 11 Occurrence time and recovery time distribution of ADR[n(%)]

时间段	发生时间例数	恢复时间例数
0~15min	158(36.92)	13(3.04)
16~30min	100(23.36)	98(22.90)
31~45min	15(3.50)	6(1.40)
46~60min	7(1.64)	14(3.27)
1~12h	14(3.27)	12(2.80)
12~24h	1(0.23)	2(0.47)
1~15d	36(8.41)	27(6.31)
16~30d	1(0.23)	1(0.23)

21~30岁；而发生ADR的以21~31岁最多，其次为31~40岁，0~10岁。儿童发生ADR较多，可能由于儿童处在生长发育阶段，各器官功能发育还不完全，并且对药物的敏感性高。对于儿童皮试液的用药剂量也没有相关规定，给予成人的0.1mL的剂量可能偏大。目前临床医生多会依据体重来换算儿童的给药剂量，这会导致剂量的不准确，增加了不良反应发生的危险性[11-13]。青壮年发生ADR居多，可能与滴注速度有关，导致机体应激反应。在临床用药过程中，年轻体壮者滴速普遍偏快，有些患者为节省时间会自己调节滴速。也有原因在用药过程医生护士认为青壮年身体承受力强，而出现警惕性降低，导致用药剂量偏大或种类偏多、忽视监测等，增加了不良反应的发生[14]。

对于儿童用药要严格掌握抗菌药物的适应症及使用剂量，尽可能选用对肝肾影响小的药物，并注意掌握时效、时量关系特点[15]。使用剂量严格参考药物的使用参考药品说明书，《热病·抗微生物治疗指南》《国家抗微生物治疗指南》。在用药过程中密切监管所有患者静脉用药的滴速，同时对患者做好用药宣教及注意事项的工作。

3.2 抗菌药物品种相关性

引起ADR的抗菌药物以头孢菌素类、喹诺酮类、大环内酯类、青霉素类居多。与相关报道一致[7, 17-18]从结果看出头孢菌素类占比49.53%，其中以第一代、第二代头孢菌素药物多见，诊断多为支气管肺炎、急性咽炎、急性化脓性扁桃体炎、急性上呼吸道感染。原因分析为根据抗菌药物临床应用指导原则，对于确认有细菌感染的上述疾病，使用一二代头孢菌素类药物的情况较多。212例发生ADR的头孢菌素中68例(32.08%)患者使用前进行了皮试，提示头孢类皮试存在一定的假阴性。喹诺酮类中以左氧氟沙星常见，这种药物引发ADR较多，涉及的器官或系统广泛[19]。对于呼吸系统感染及泌尿系感染指南中推荐使用，在我院临床治疗使用较多。儿童中非典型病原体常见，而可选择的药物品种少，导致大环内酯类抗菌药物的使用也较多。

在抗菌药物品种选择过程中建议结合本院的细菌耐药情况及病原学药敏结果，选择合适的抗菌药物。经过长期的临床观察发现头孢菌素类发生严重不良反应多是几种药物联合使用，同时与患者自身体质、饮食习惯、过敏史、饮酒等习惯有关[20]。建议尽可能减少联合用药的情况，做好两组输液间的冲管工作。在使用青霉素及头孢菌素前进行皮试的患者，因皮试存在假阴性，即使皮试阴性的使用过程中切记麻痹大意，仍需要密切观察患者情况，及

时停药并对症处理。

3.3　与剂型及给药途径相关性

静脉滴注是引起ADR最主要的给药途径，占比96.03%，其中以粉针剂最多见78.27%。与相关报道结果相似[21]，住院患者中静脉滴注是最常用的给药方式。粉针剂因其不稳定性多数要求现配现用，溶媒的种类、溶媒的剂量、放置时间长短都会影响药物的稳定性。

在临床应用中应严格按照说明书中的溶媒进行配置，控制静脉滴速；结合患者情况，在确保疗效的前提下，可以选择口服利用度高的抗菌药物，尽量减少静脉滴注药物的使用[8]。临床静脉输液使复杂和患者情况多变，做好医嘱审核进行药学干预，避免因配伍不当造成输液不良反应[22]。对于粉针剂做到现配现用，减少不溶性微粒的产生。

3.4　发生及恢复时间分析

皮试阳性发生的时间多为16~30min占比为50.00%，ADR发生的时间多为0~30min占位为60.28%，恢复的时间多数在16~30min。目前青霉素类的皮试观察时间一般要求为20min[23]。判断阳性结果[24-25]为等待20min后，如局部出现红肿、直径>1cm或比原皮丘增大超3mm或局部红晕或伴有小水疱等异常者为阳性，对于过敏体质患者头孢菌素类皮试参考青霉素类。根据分析，建议观察结果适当进行延长至30min。在临床用药过程中，尤其在滴注的前30min内密切观察患者情况，及时停药并对症处理。有报道[26]对于滴速的时间也要先缓慢滴注观察10min，无不适再恢复到正常滴速，同时加强巡视，输液完后再观察10min。

3.5　累及器官或系统及临床表现分析

ADR可以累积全身大部分器官及系统，其中以皮肤及其附件损害最多见65.06%，症状主要为皮疹和瘙痒。消化系统损害居第二位，主要临床症状为恶心、呕吐、腹泻。结果与相关报道一致[27-28]。皮肤及附件为主可能因症状易于被患者和医务人员观察到有关[29]。报道的ADR中新的不良反应有86例占了报告不良反应的1/5。其他系统不良反应症状容易和原始疾病或并发症混淆，医务人员和患者不易察觉，这可能导致其他系统的ADR上报率低[30]。

建议临床在用药前详细询问患者的食物药物过敏史及家族史，尤其是过敏的症状，对于过敏性体质患者要做好皮试工作，并密切观察。消化系统的表现也较高，建议尽量避免空腹用药。抗菌药物不良反应临床表现多样，且易造成多器官损害，熟悉不良反应损害分布规律，有助于医护人员预知可能出现的不良反应。当发生用药异常时，应立刻停药，及时对症处理。

综上所述，抗菌药物发生ADR的患者年龄分布广、抗菌药物品种多、不良反应表现多样，与药物化学结构、患者个体差异、给药途径及不合理用药等多因素有着紧密联系。进一步推进ADR监测上报制度，加强上报宣传力度，完善上报信息，做好药学监护及患者用药教育，促进抗菌药物使用合理化、安全化、经济化。

参考文献

[1] World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines[EB/OL]. Geneva: WHO, (2007-08)[2018-06-26]. http: //www. who. int/medicines/areas/ quality_safety/safety_efficacy/ handbook_antimalarilpharmvigilance. pdf.

[2] Edwards I R, Aronson J K. Adverse drug reactions: Definitionsdiagnosis, and management[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1255-1259.

[3] Classen D C, Pestotnik S L, Evans R S, *et al*. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortalty[J]. *JAMA*, 1997, 277(4): 301-306.

[4] 王冬晓, 蒙光义, 罗雪兰, 等. 431例抗菌药物不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2015, 24(6): 55-58.

[5] 姚志红, 刘英, 詹照旭, 等. 我院 2012—2015年抗菌药物不良反应分析[J]. 中国当代医药, 2016, 23(17): 136-138.

[6] 盛走, 冯华, 李景云. 中山市某三甲医院 2013—2015年抗菌药物不良反应发生状况调查分析[J]. 广州医药, 2017, 48(2): 82-86.

[7] 闫抗抗, 吴婷婷, 叶丹, 等. 2013—2016年西安地区抗菌药物不良反应报告分析[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 598-602.

[8] 吴雨亭, 冷静. 我院522例抗菌药物不良反应报告及相关因素分析[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(4): 560-563.

[9] 肖永红, 侯芳, 王进, 等. 抗菌药物不良反应的社会与经济后果调查[J]. 中国卫生经济, 2010, 29(5): 94-96.

[10] 张长钢. 我院近年1125例药品不良反应报告分析[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(2): 212-215.

[11] 董懿珍, 张胜安, 刘欣宁, 等. 262例儿童药品不良反应分析与评价[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(11): 687-689.

[12] 吴婷婷, 闫抗抗. 965例儿童药品不良反应报告分析[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(5): 663-665.

[13] 郑超. 某院222例儿童抗菌药物不良反应相关影响因素分析[J]. 中国执业药师, 2016, 13(11): 44-48.

[14] 沈陈军, 宁萍, 胡秀萍, 等. 潜州市第一人民医院209例抗菌药物不良反应报告及相关因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(3): 396-399.

[15] 贾杰. 合理应用抗生素[J]. 中国热带医学, 2009, 9(3): 522-558.

[16] 杨琼, 李丽. 210例抗菌药物不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(5): 291-294.

[17] 马建凤, 樊星花, 钟全强, 等. 382例患者抗菌药物致不良反应相关因素分析[J]. 抗感染药学, 2019, 16(6): 1005-1008.

[18] 谭莉莉. 喹诺酮类抗菌药物的临床不良反应[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(2): 92-95.

[19] 刘学真. 300例头孢菌素类药物不良反应临床报告分析, 中国实用医药, 2019, 14(33): 147-149.

[20] 彭评志, 蒙光义, 庞家莲, 等. 206例抗菌药物不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2015, 24(8): 82-85.

[21] 杜毅, 徐彦贵, 朱立勤, 等. 3869人次静脉输液不良事件的相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(9): 731-733.

[22] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学第17版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 40.

[23] 国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会. 青霉素皮肤试验专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(40): 3143-3146.

[24] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典· 临床用药须知·化学药和生物制品卷2015年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 638.

[25] 梁江萍, 方丽华, 洪帆. 抗菌药物不良反应调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3): 654-656.

[26] 汪慧芳, 赵心同, 江佳, 等. 我院310例抗菌药物不良反应相关影响因素分析[J]. 中国药事, 2014, 28(6): 669-673.

[27] 蒙光义, 廖国胜, 王冬晓, 等. 抗菌药物致不良反应 231例分析[J]. 中国药房, 2014, 25(10): 923-925.

[28] 宋惠珠. 159例应用抗菌药物产生不良反应的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, (19): 4132.

[29] 周华, 谭喜英, 邱召娟. 我院1056例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2014, 25(6): 543-545.