

基于美国 FAERS 数据库的头孢曲松钠相关药品不良事件信号挖掘与分析[△]

张坤*, 邓燕, 欧阳冰, 蔡永青, 蒋婷婷, 刘耀[#] (陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1389-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.021



摘要 目的:挖掘头孢曲松钠相关药品不良事件(ADE)风险信号,为临床合理用药提供参考。方法:采用 Open Vigil 2.1 在线工具,限定目标药物的通用名为“Ceftriaxone”、商品名为“Rocephin”,在美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中提取 2004—2023 年头孢曲松钠的 ADE 报告数据,采用贝叶斯置信度递进神经网络法(BCPNN)和报告比值比法(ROR)进行 ADE 信号挖掘,使用国际医学用语词典(MedDRA)26.1 版对信号进行系统器官分类(SOC)。结果:共提取到以头孢曲松钠为首要怀疑药物的 ADE 报告 6 180 份(6 180 例患者),男性患者占比(2 655 例,占 42.96%)略低于女性患者(2 789 例,占 45.13%);18~65 岁患者最多(2 186 例,占 35.37%);严重的 ADE 共 3 618 例(占 58.54%),其中住院或住院时间延长最多(2 147 例,占 34.74%);共检测出 ADE 信号 429 个,相关报告数 10 898 例次,累及 25 个 SOC,包括免疫系统疾病、皮肤和皮下组织类疾病、肝胆系统疾病等。根据信息成分(IC)值和 ROR 值进行排序,在前 30 位 ADE 中,除了药品说明书中已警示的溶血性贫血、嗜酸性粒细胞增多症、急性全身发疹性脓疱性皮炎、中毒性脑病等,还检测出 V 因子抑制(ROR=258.45, IC=3.63)、过敏性冠状动脉痉挛综合征(ROR=44.36, IC=4.01)、雅里希-赫克斯海默反应(ROR=328.97, IC=5.52)、舞蹈手足徐动症(ROR=129.55, IC=4.47)等新的 ADE。结论:临床应用头孢曲松钠的过程中,应警惕其引起的假性结石、溶血性贫血、过敏等常见 ADE,并注意对 V 因子抑制、过敏性冠状动脉痉挛综合征、雅里希-赫克斯海默反应和舞蹈手足徐动症等新的 ADE 进行监测。

关键词 头孢曲松钠;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;信号挖掘

Mining and Analysis of Adverse Drug Event Signals Induced by Ceftriaxone Sodium Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database[△]

ZHANG Kun, DENG Yan, OUYANG Bing, CAI Yongqing, JIANG Tingting, LIU Yao (Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the adverse drug events (ADE) signals induced by ceftriaxone sodium, so as to provide reference for rational clinical drug use. METHODS: Open Vigil 2.1 online tool was used to extract ADE reports of ceftriaxone sodium from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from 2004 to 2023, with the generic name “Ceftriaxone” and the brand name “Rocephin” as search criteria. ADE signal mining was conducted by using the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods and reporting odds ratio (ROR). The international medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) version 26.1 was used for system organ class (SOC) classification. RESULTS: A total of 6 180 ADE reports (6 180 patients) with ceftriaxone sodium as the primary suspected drug were extracted. The proportion of males (2 655 cases, 42.96%) was slightly lower than that of females (2 789 cases, 45.13%). Among the aforementioned ADE, the majority occurred in patients aged from 18 to 65 years (2 186 cases, 35.37%). Reports of severe ADE accounted for 58.54% (3 618 cases), with the highest number related to hospitalization or prolonged length of stay (2 147 cases, 34.74%). A total of 429 ADE signals were detected, involving 10 898 related reports and 25 SOC, including immune system diseases, skin and subcutaneous tissue diseases, hepato-biliary disorders. According to the information component (IC) value and ROR, in the top 30 ADE, in addition to hemolytic anemia, eosinophilia, acute generalized exanthematous pustulosis, and toxic encephalopathy in drug instructions, new ADE such as V factor inhibition (ROR=258.45, IC=3.63), allergic coronary artery spasm syndrome (ROR=44.36, IC=4.01), Jarisch-Herxheimer reaction (ROR=328.97, IC=5.52), and choreoathetosis (ROR=129.55, IC=4.47) were detected.

△ 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(渝卫办发[2020]68号);重庆市中青年医学高端人才项目

* 主管药师。研究方向:药剂学、循证药学。E-mail:591605662@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、合理用药。E-mail:swhliuyao@163.com

CONCLUSIONS: Caution should be exercised during the clinical use of ceftriaxone sodium due to the common ADE including pseudolithiasis, hemolytic anemia and allergy. Attention should also be given to monitoring ADE not mentioned in the drug instructions, such as V factor inhibition, allergic coronary artery spasm syndrome, Jarisch-Herxheimer reaction, and choreoathetosis.

KEYWORDS Ceftriaxone sodium; Adverse drug events; U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; Signal mining

头孢曲松钠是美国食品药品监督管理局(FDA)于1984年批准上市的第3代头孢菌素,对多种革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有抑菌活性,具有良好的组织渗透性,被广泛用于治疗成人及儿童泌尿道感染、呼吸道感染、脑膜炎、软组织感染、败血症等^[1-2]。其通过静脉给药后,与血浆蛋白结合,具有较长的半衰期,通常1日给药1次^[3]。头孢曲松钠最常见的药品不良事件(adverse drug event, ADE)包括过敏反应、腹泻、白细胞减少等。国家药品不良反应监测年度报告显示,2022年ADE报告涉及的化学药中,抗菌药物的例次数排序居首位,且抗感染药的一般及严重ADE报告中头孢菌素类抗菌药物的例次数排序均居首位,因此,抗感染药是ADE监测工作关注的重点^[4]。此外,美国、加拿大、澳大利亚的药品监管部门近年来相继发布了与头孢曲松钠相关的药物警戒信息,警惕头孢曲松钠导致的严重过敏反应、溶血性贫血、肝炎、脑病。然而,目前尚无对头孢曲松钠相关ADE进行系统研究的报道。鉴于此,本研究拟通过OpenVigil 2.1在线药物警戒数据分析工具,获取头孢曲松钠的ADE报告数据,挖掘其风险信号,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究使用的数据从美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库中获取。FAERS数据库是自发呈报数据库,由美国FDA每季度更新1次。OpenVigil 2.1是一个在线药物警戒数据分析网站,可在线解析FAERS数据库中的数据。通过OpenVigil 2.1进行数据提取,限定目标药物的通用名为“Ceftriaxone”,商品名为“Rocephin”,检索时限为2004—2023年,得到以头孢曲松钠为首要怀疑药物的ADE报告。

1.2 数据标准化

根据国际医学用语词典26.1中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC),对ADE进行汉化和分类。

1.3 信号检测方法

目前最常用的ADE风险信号挖掘方法是基于四格表的比例失衡法,可分为两类:频数法和贝叶斯法。报告比值比法(ROR)和比例报告比值比法(PRR)是频数法中常用的方法;贝叶斯法包括贝叶斯置信度递进神经网络法(BCPNN)和伽玛泊松分布缩减法(GPS)等。为得到更准确的结果,本研究采用ROR和BCPNN 2种方法进行信号检测。风险信号生成应满足以下2个条件:(1)ROR法,ADE病例数 ≥ 3 例,同时ROR 95%CI下限 > 1 ; (2)BCPNN法,ADE病例数 ≥ 3 例,同时 $IC-2SD > 0$ (IC为信息成分,SD为标准差)^[5]。上述2种算法均基于2 \times 2四格表,见表1;计算公式见表2。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 计算公式和信号生成条件

方法	计算公式	信号生成条件
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	(1) $a \geq 3$; (2) 95%CI 下限 > 1
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
BCPNN	$E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{11})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(N_i+\alpha_1)(N_k+\beta_1)}$	(1) $a \geq 3$; (2) $IC-2SD > 0$
	$V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left[\frac{N-a+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+N+\gamma)} + \frac{N-N_i+\alpha-\alpha_1}{(N_i+\alpha_1)(1+N+\alpha)} + \frac{N-N_k+\beta-\beta_1}{(N_k+\beta_1)(1+N+\beta)} \right]$	
	$\gamma = \gamma_{11} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(N_i+\alpha_1)(N_k+\beta_1)}$	
	$IC-2SD = E(IC) - 2 \sqrt{V(IC)}$	

注: $\alpha_1 = \beta_1 = 1$; $\alpha = \beta = 2$; $\gamma_{11} = 1$; $N = a+b+c+d$; $N_i = a+b$; $N_k = a+c$ 。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

共检索到6180份以头孢曲松钠为首要怀疑药物的ADE报告,涉及6180例患者,男性患者占比(42.96%)较女性(45.13%)略低;18~65岁患者最多(2186例,占35.37%);严重的ADE共3618例(占58.54%),其中住院或住院时间延长最多(2147例,占34.74%);在上报的国家中,美国报告的病例数最多(1973例,占31.93%),见表3。

表3 头孢曲松钠相关ADE报告基本情况(n=6180)

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
性别	男性	2655	42.96
	女性	2789	45.13
	未知	736	11.91
年龄/岁	<18	1041	16.84
	18~65	2186	35.37
	>65	1514	24.50
	未知	1439	23.28
	严重的ADE	死亡	774
	危及生命	592	9.58
	住院或住院时间延长	2147	34.74
	残疾	91	1.47
	先天异常	14	0.23
国家	美国	1973	31.93
	法国	660	10.68
	加拿大	538	8.71
	中国	450	7.28
	其他	2559	41.41

2.2 ADE 信号检测结果

采用 ROR 法和 BCPNN 法共检测出 ADE 信号 429 个,相关报告数 10 898 例次,共累及 25 个 SOC,包括免疫系统疾病、皮肤和皮下组织类疾病、肝胆系统疾病等,见表 4。根据 ROR 值和 IC 值进行排序,在前 30 位 ADE 中,除了药品说明书中已提示的溶血性贫血、嗜酸性粒细胞增多症、急性全身发疹性脓包性皮病、中毒性脑病等,还检测出 V 因子抑制 (ROR = 258.45, IC = 3.63)、过敏性冠状动脉痉挛综合征 (ROR = 44.36, IC = 4.01)、雅里希-赫克斯海默反应 (ROR = 328.97, IC = 5.52)、舞蹈手足徐动症 (ROR = 129.55, IC = 4.47) 等新的 ADE,见表 5。

3 讨论

本研究采用 OpenVigil 2.1 对头孢曲松钠的 ADE 风险信号进行了挖掘,以头孢曲松钠为首要怀疑药物的 6 180 份 ADE 报告中,男性患者占比略低于女性患者。但有研究报告,头孢曲松钠相关 ADE 在男性中的发生率高于女性^[6-7]。这表明头孢曲松钠相关 ADE 发生的性别差异存在争议,有待进一步研究。发生 ADE 的人群主要集中在 18~65 岁, <18 岁患者的 ADE 病例数占比较低,可能与该年龄段使用人数较少有关。另外, ADE 上报数最多的国家为美国,我国仅占 7.28%,可能与该药在我国的上市时间和公众对 ADE 的认识及上报的重

表 4 头孢曲松钠相关 ADE 涉及的 SOC 分布

SOC	PT 信号数/个	PT 报告数/例次	构成比/%
皮肤及皮下组织类疾病	46	1 935	17.76
呼吸系统、胸及纵隔疾病	37	1 074	9.86
各类检查	52	928	8.52
免疫系统疾病	14	918	8.42
肝胆系统疾病	36	915	8.40
全身性疾病及给药部位各种反应	26	899	8.25
肾脏及泌尿系统疾病	24	766	7.03
血液及淋巴系统疾病	36	577	5.29
各类神经系统疾病	27	550	5.05
血管与淋巴管类疾病	15	450	4.13
胃肠道系统疾病	16	388	3.56
感染及侵袭类疾病	38	386	3.54
各类损伤、中毒及操作并发症	10	362	3.32
心脏器官疾病	15	314	2.88
妊娠期、产褥期及围产期状况	11	117	1.07
眼器官疾病	4	85	0.78
精神类	4	57	0.52
各种手术及医疗操作	4	44	0.40
代谢及营养类疾病	4	41	0.38
耳及迷路类疾病	2	33	0.30
产品问题	4	26	0.24
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	20	0.18
社会环境	1	6	0.06
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	1	4	0.04
生殖系统及乳腺疾病	1	3	0.03

表 5 头孢曲松钠相关 ADE 检测结果 (ROR 值和 IC 值排序居前 30 位)

PT	SOC	IC(IC-2SD)	ROR(95%CI)	报告数/例次
溶血性贫血*	血液及淋巴系统疾病	4.74(4.41)	40.36(32.34-50.36)	81
溶血症*	血液及淋巴系统疾病	4.43(4.04)	35.75(27.28-46.84)	54
嗜酸性粒细胞增多症*	血液及淋巴系统疾病	3.77(3.40)	17.40(13.53-22.37)	62
V 因子抑制	血液及淋巴系统疾病	3.63(2.78)	258.45(141.88-470.79)	12
过敏性冠状动脉痉挛综合征	心脏器官疾病	4.01(3.42)	44.36(29.59-66.52)	24
肾后性肾衰竭*	肾脏及泌尿系统疾病	5.88(5.47)	924.59(688.99-1240.76)	64
输尿管结石*	肾脏及泌尿系统疾病	5.28(4.87)	145.59(110.09-192.53)	53
肾盂积水	肾脏及泌尿系统疾病	4.56(4.19)	38.64(29.96-49.85)	61
尿结石	肾脏及泌尿系统疾病	4.20(3.61)	68.84(45.81-103.45)	24
无尿	肾脏及泌尿系统疾病	3.89(3.46)	22.05(16.37-29.71)	44
急性全身发疹性脓包性皮病*	皮肤及皮下组织类疾病	4.94(4.63)	48.23(38.98-59.67)	88
药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状	皮肤及皮下组织类疾病	4.45(4.24)	25.83(22.28-29.96)	183
中毒性表皮坏死松解症*	皮肤及皮下组织类疾病	4.23(3.91)	24.34(19.62-30.19)	85
雅里希-赫克斯海默反应	免疫系统疾病	5.52(5.11)	328.97(240.92-449.19)	54
过敏性休克*	免疫系统疾病	5.09(4.89)	42.55(37.13-48.77)	219
速发严重过敏反应*	免疫系统疾病	3.97(3.77)	17.66(15.37-20.30)	208
鼻息肉	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4.09(3.54)	43.24(29.51-63.35)	27
过敏性鼻炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3.93(3.38)	33.02(22.56-48.33)	27
给予受召回产品	各类损伤、中毒及操作并发症	5.26(4.97)	63.28(51.93-77.11)	103
舞蹈手足徐动症	各类神经系统疾病	4.47(3.90)	129.55(87.12-192.64)	26
中毒性脑病*	各类神经系统疾病	3.97(3.46)	29.40(20.72-41.71)	32
梭菌检测阳性*	各类检查	4.79(4.33)	92.85(67.31-128.07)	39
肺功能检查异常	各类检查	4.36(3.80)	77.07(52.45-113.24)	27
胸部 X 线检查异常	各类检查	4.20(3.68)	42.76(29.94-61.08)	31
呼吸音异常	各类检查	4.16(3.66)	37.57(26.60-53.05)	33
血乳酸升高	各类检查	3.83(3.32)	25.30(17.74-36.09)	31
假性胆石症*	肝胆系统疾病	5.96(5.45)	67 794.07(16 584.49-277 128.56)	63
胆石症	肝胆系统疾病	4.83(4.63)	33.98(29.80-38.74)	237
胆管结石	肝胆系统疾病	3.84(3.25)	34.75(23.00-52.51)	23
耳瘙痒	耳及迷路类疾病	4.23(3.70)	47.15(32.81-67.77)	30

注:“*”表示头孢曲松钠药品说明书中明确提及的 ADE。

视程度有关。

信号 429 个,共累及 25 个 SOC,包括免疫系统疾病、皮肤和皮下组织类疾病、肝胆系统疾病等。其中包含了大量与结石相关

通过 ROR 法和 BCPNN 法共检测出头孢曲松钠相关 ADE

的 ADE(如输尿管结石、胆管结石)。1986 年,有文献首次报道胆道假性结石是头孢曲松钠的一个有充分证据的 ADE^[8]。头孢曲松钠主要通过尿液排出体外,但也有大量未代谢的药物通过胆道系统分泌,其与钙离子的高亲和力是结石形成的主要原因。值得注意的是,头孢曲松钠引起的假性结石可能引发严重的并发症,如胆道梗阻和感染^[9-10]。因此,临床应用头孢曲松钠的过程中,需要密切关注患者的胆道系统状态,以避免结石和相关并发症的发生。

根据 ROR 值和 IC 值进行排序,在前 30 位的 ADE 中,除药品说明书中已提及的溶血性贫血、嗜酸性粒细胞增多症、急性全身发疹性脓疱性皮肤病、中毒性脑病等,还检测出 V 因子抑制、过敏性冠状动脉痉挛综合征、雅里希-赫克斯海默反应、舞蹈手足徐动症、血乳酸升高等新的 ADE。

V 因子是凝血酶原复合物的重要血浆辅助因子,在凝血级联的最终途径中将凝血酶原激活为凝血酶^[11]。获得性 V 因子抑制有以下几种原因,如暴露于牛凝血酶、肿瘤、自身免疫性疾病、抗菌药物等^[12-14]。Miesbach 等^[14]观察到 2 例患者使用环丙沙星导致 V 因子抑制,出现大出血症状;Wu 等^[15]报告 1 例患者使用头孢拉定出现获得性 V 因子抑制,表明抗菌药物确有可能诱导 V 因子抑制。头孢曲松钠导致获得性 V 因子抑制的机制尚不明确。现有研究认为,头孢曲松钠导致的小血小板减少是患者出现出血症状的重要原因,其导致血小板减少的主要机制为药物依赖性抗体诱导的血小板清除和破坏^[16]。由于约 20%的 V 因子存在于血小板 α 颗粒中,因此,血小板减少可能是 V 因子抑制的原因之一^[17]。据此,在表现出出血症状的患者中,除了血小板明显减少,可能还存在 V 因子抑制;对于血小板正常的出血患者,应警惕 V 因子抑制的可能性。

过敏性冠状动脉痉挛综合征即 Kounis 综合征,1991 年希腊学者 Kounis 等将过敏反应导致的急性冠状动脉综合征称为 Kounis 综合征^[18]。其主要致病机制为肥大细胞驱动的血管痉挛和作用于冠状动脉内皮的炎症反应^[19]。自 Pfister 和 Pllice 于 1950 年首次报道青霉素过敏反应继发急性心肌梗死的病例以来,相继有超过 300 例 Kounis 综合征被报道^[20]。Kounis 综合征的各种诱因中,抗菌药物(27.4%)和昆虫叮咬(23.4%)是最常见的诱因^[21]。Saleh 报告了 1 例 65 岁急性尿路感染患者,其既无冠状动脉疾病病史,也无皮肤或呼吸系统过敏史,然而,使用头孢曲松钠 10 min 后,出现了心肌梗死和房室传导阻滞^[22]。Ali 等^[23]报道了 1 例 58 岁女性患者,没有过敏的个人史和家族史,使用头孢曲松钠后出现了全身瘙痒、不安和胸痛的症状,心电图提示室性心动过速。综上所述,患者使用头孢曲松钠后,出现胸部不适、胸痛、呼吸困难、晕厥、恶心、呕吐、瘙痒、荨麻疹等症状,应进行心电图检查,警惕头孢曲松钠过敏导致的过敏性冠状动脉痉挛综合征。

雅里希-赫克斯海默反应常见于螺旋体感染治疗后,患者通常会出现流感样症状,包括但不限于发热、寒战和肌痛^[24]。其原因可能是抗菌药物杀死了大量的病原体,而死亡的病原体又释放出蛋白类物质和磷脂等,进而引起强烈的机体过敏反应^[25]。青霉素自 1943 年首次被用于治疗梅毒以来,一直被推

荐为治疗各种类型梅毒的主要药物^[26]。然而,由于过敏反应,高达 10%的个体不能使用青霉素,并且在人类免疫缺陷病毒感染合并神经梅毒的患者中可能出现治疗失败^[27]。头孢曲松钠对神经梅毒具有良好的中枢神经系统穿透性^[28]。McKenzie 等^[24]报告了 1 例二期梅毒患者使用头孢曲松钠出现了雅里希-赫克斯海默反应相关症状。因此,医师在应用头孢曲松钠治疗梅毒感染的患者时,应严密监测患者的身体状况,避免发生严重后果。

阵发性舞蹈手足徐动症是以下 4 种综合征的基本症状:(1)阵发性运动性舞蹈病;(2)阵发性非运动性舞蹈病;(3)运动性癫痫发作;(4)阵发性夜间肌张力障碍^[29]。接受 β -内酰胺类抗菌药物治疗的肾功能受损患者可能会出现神经系统症状,如肌阵挛、扑翼样震颤、癫痫发作和意识水平改变^[30]。有研究报告,终末期肾病患者使用头孢曲松钠后出现阵发性舞蹈手足徐动症^[30-31]。Yokoyama 等^[32]报告了 1 例血液透析患者连续使用头孢曲松钠(2 g/d),第 6 日出现了舞蹈手足徐动症样症状。对于终末期肾病患者,由于药动力学的改变可导致药物蓄积,其使用头孢曲松钠时应谨慎,因为血液中头孢曲松钠水平可能急剧升高并导致并发症。

综上所述,在头孢曲松钠的临床应用过程中应警惕其引起的假性结石、溶血性贫血、过敏等 ADE,并关注 V 因子抑制、过敏性冠状动脉痉挛综合征、雅里希-赫克斯海默反应和舞蹈手足徐动症等药品说明书中未提及的 ADE。然而,本研究检测出的 ADE 风险信号仅表示头孢曲松钠与该 ADE 在统计学上具有相关性,不能证明其与 ADE 风险信号具有实际的因果关联,尚需更多真实世界数据进行探究。此外,美国 FAERS 数据库中无使用该药的总患者数,无法统计 ADE 的实际发生率。因此,本研究挖掘出的头孢曲松钠相关 ADE 风险信号仅供参考。

参考文献

- [1] NAHATA M C, BARSON W J. Ceftriaxone: a third-generation cephalosporin[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1985, 19(12): 900-906.
- [2] MCCracken G H Jr, Siegel J D, Threlkeld N, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics in newborn infants[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 23(2): 341-343.
- [3] Patel I H, Chen S, Parsonnet M, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981, 20(5): 634-641.
- [4] 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(2022 年)[J]. *中国病毒病杂志*, 2023, 13(4): 245-251.
- [5] LAO D H, Chen Y, Fan J, et al. Assessing taxane-associated adverse events using the FDA adverse event reporting system database[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(12): 1471-1476.
- [6] 杨亦能, 陈亚媚, 周骏浩. 头孢曲松钠不良反应 168 例分析[J]. *中国乡村医药*, 2019, 26(3): 38-39.
- [7] 朱亚平, 周永红. 279 例注射用头孢曲松钠不良反应案例分析[J]. *中国药物经济学*, 2018, 13(6): 30-34.
- [8] SCHAAD U B, TSCHÄPPELER H, LENTZE M J. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with

- ceftriaxone therapy[J]. *Pediatr Infect Dis*, 1986, 5(6): 708-710.
- [9] SHIFFMAN M L, KEITH F B, MOORE E W. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. *in vitro* studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility[J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(6): 1772-1778.
- [10] CUZZOLIN L, OGGIANO A M, CLEMENTE M G, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children; do we know enough? [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(1): 40-52.
- [11] MOTWANI P, HOWARD L, ALI S S. Successful management of a possible antibiotic-related acquired factor V inhibitor: a case report and review of the literature[J]. *Acta Haematol*, 2013, 129(3): 182-184.
- [12] KANE W H, DAVIE E W. Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders[J]. *Blood*, 1988, 71(3): 539-555.
- [13] BAYANI N, RUGINA M, HADDAD-VERGNES L, et al. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors[J]. *Am J Hematol*, 2002, 71(1): 33-36.
- [14] MIESBACH W, VOIGT J, PEETZ D, et al. [Massive bleeding symptoms in two patients with factor V inhibitor and antiphospholipid antibodies after treatment with ciprofloxacin] [J]. *Med Klin (Munich)*, 2003, 98(6): 339-343.
- [15] WU M T, PEI S N. Development of cephradine-induced acquired factor V inhibitors: a case report [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(10): 1673-1676.
- [16] VAYNE C, GUÉRY E A, ROLLIN J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2212.
- [17] BERNAL S, PELAEZ I, ALIAS L, et al. High mutational heterogeneity, and new mutations in the human coagulation factor V gene. Future perspectives for factor V deficiency using recombinant and advanced therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9705.
- [18] KOUNIS N G, ZAVRAS G M. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina[J]. *Br J Clin Pract*, 1991, 45(2): 121-128.
- [19] KOUNIS N G. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 110(1): 7-14.
- [20] KOUNIS N G. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(10): 1545-1559.
- [21] ABDELGHANY M, SUBEDI R, SHAH S, et al. Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 1-4.
- [22] SALEH A A. Kounis syndrome: acute inferior myocardial infarction with atroventricular node block due to ceftriaxone: a first reported case[J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(3): 250-253.
- [23] ALI S, ATHAR M, RAHMAN R, et al. Ceftriaxone-induced Kounis syndrome: a case report and review of the literature [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*, 2024, 71(2): 129-133.
- [24] MCKENZIE C, OLGES J. Jarisch-Herxheimer reaction after cephalosporin administration in syphilis [J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12750.
- [25] DHAKAL A, SBAR E. Jarisch-Herxheimer reaction [M]// *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [26] YANG C J, LEE N Y, CHEN T C, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109667.
- [27] YATES A B. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics[J]. *Am J Med*, 2008, 121(7): 572-576.
- [28] SHANN S, WILSON J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone [J]. *Sex Transm Infect*, 2003, 79(5): 415-416.
- [29] LÜDERS H O. Paroxysmal choreoathetosis[J]. *Eur Neurol*, 1996, 36 Suppl 1: 20-23.
- [30] SATO Y, MORITA H, WAKASUGI H, et al. Reversible choreoathetosis after the administration of ceftriaxone sodium in patients with end-stage renal disease [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340(5): 382-384.
- [31] TAN M L, TUN W W W. Reversible choreoathetosis in a patient with end-stage renal disease from administration of ceftriaxone [J]. *Cureus*, 2019, 11(9): e5764.
- [32] YOKOYAMA Y, HOSOKAWA N, KUDO T, et al. Chorea-like symptoms and high blood concentration of ceftriaxone in a patient undergoing hemodialysis: a case report [J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(3): 285-288.

(收稿日期:2024-03-01 修回日期:2024-04-24)

(上接第 1388 页)

- [7] 葛飞, 余利华, 季瑜, 等. 健肠 I 号方联合“治未病”健康管理防治腹泻型肠易激综合征[J]. *交通医学*, 2018, 32(1): 6-9.
- [8] 崔亚冬, 李堃, 程峰, 等. 健肠止泻合剂的质量标准研究[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2023, 43(1): 20-24.
- [9] 孙茂秋, 卢冬雪, 李堃, 等. 健肠止泻合剂联合穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察和机制探索[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(10): 802-805.
- [10] 张秋菊, 熊建功, 买淑霞, 等. 宁夏 231 家医疗机构制剂的发展现状[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(10): 952-953.
- [11] 黄久遂, 张韞琪, 孙昌洁, 等. 探讨医院制剂临床应用现状及发展趋势[J]. *现代医院*, 2020, 20(6): 860-862.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 《医疗机构制剂注册管理办法》(试行): 局令第 20 号 [EB/OL]. (2005-06-22) [2023-03-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20050622010101621.html>.
- [13] 中国政府网. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2023-03-12]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5449644.htm.

(收稿日期:2024-05-18 修回日期:2024-07-06)