

# 5 032 例东莞市国家集中带量采购药品的药品不良反应报告分析<sup>△</sup>

张莉<sup>1\*</sup>, 罗伟<sup>2</sup>, 刘仔<sup>1</sup>, 陈桂香<sup>1</sup>, 李凤仪<sup>1</sup>(1. 东莞市中医院药学部, 广东东莞 523000; 2. 东莞市食品药品监督管理局药品不良反应监测站, 广东东莞 523000)

中图分类号 R969.3;R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1527-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.025



**摘要** 目的:了解东莞市国家集中带量采购(以下简称“集采”)药品的药品不良反应(ADR)发生特点和规律,为临床合理用药提供参考;识别严重 ADR 例次数排序靠前的高风险药品类别,为信号挖掘初步筛选出首要怀疑药物。方法:通过国家药品不良反应监测平台自发报告系统,收集 2020—2023 年东莞市上报的国家集采药品相关 ADR 报告 5 032 例,进行统计、分析与评价。结果:5 032 例国家集采药品相关 ADR 报告中,女性患者多于男性患者,性别比(男性:女性)为 0.93:1;>15~45 岁患者占比最高,为 41.34%(2 080 例);既往有 ADR 史的患者占 45.81%(2 305 例),家族 ADR 史不详占 58.03%(2 920 例);给药途径以口服给药为主(2 982 例,占 59.26%),其次为注射给药(1 888 例,占 37.52%);ADR 发生时间主要集中在用药后 1 h 内(1 475 例,占 29.31%)、用药后>1~3 d(1 077 例,占 21.40%)和用药后>12~24 h(921 例,占 18.30%)。ADR 涉及的药品种类主要为化学药(4 973 例,占 98.83%);报告数量排序居前 2 位的药品类别依次为抗感染药(2 438 例,占 48.45%)和心血管系统用药(599 例,占 11.90%);严重 ADR 报告数量排序居前 2 位药品类别依次为抗感染药(719 例,占 14.29%)、肿瘤用药(83 例,占 1.65%)。ADR 共累及器官和(或)系统 5 838 例次,主要为皮肤及皮下组织(2 380 例次,占 40.77%)。经过处理,97.71%的患者(4 917 例)好转或痊愈。结论:应继续开展国家集采药品的 ADR 监测,强化监测数据分析评价,重点关注新的和严重的 ADR,以及抗感染药、心血管系统用药和肿瘤用药的 ADR。

**关键词** 集中带量采购;药品不良反应;安全用药

## Analysis on 5 032 Reports of Adverse Drug Reaction of Drugs in National Centralized Volume-Based Procurement in Dongguan<sup>△</sup>

ZHANG Li<sup>1</sup>, LUO Wei<sup>2</sup>, LIU Zai<sup>1</sup>, CHEN Guixiang<sup>1</sup>, LI Fengyi<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Dongguan 523000, China; 2. Dept. of ADR Monitoring, Dongguan Food and Drug Inspection Institute, Guangdong Dongguan 523000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics and rules of adverse drug reactions (ADR) of drugs in national centralized volume-based procurement in Dongguan, so as to provide reference for clinical rational drug use. And to identify the high-risk drug categories with the highest number of severe ADR cases, so as to initially screen out the primary suspected drugs for the signal mining. **METHODS:** Through the spontaneous reporting system of the National Adverse Drug Reaction Monitoring Platform, 5 032 reports of ADR of drugs in national centralized volume-based procurement in Dongguan from 2020 to 2023 were collected for statistics, analysis and evaluation. **RESULTS:** Among the 5 032 reports of ADR of drugs in national centralized volume-based procurement, there were more females than males, with a gender ratio (males : females) of 0.93 : 1. The proportion of patients aged from >15 to 45 years was the highest (41.34%, 2 080 cases). Totally 45.81% (2 305 cases) of patients had a history of ADR, and 58.03% (2 920 cases) had unknown family history of ADR. The main route of administration was oral administration (2 982 cases, 59.26%), followed by injection (1 888 cases, 37.52%). ADR occurred mainly within 1 h (1 475 cases, 29.31%), >1 to 3 d (1 077 cases, 21.40%) and >12 to 24 h (921 cases, 18.30%) after administration. The types of drugs involved in ADR were mainly chemical drugs (4 973 cases, 98.83%). The top 2 drug categories ranked by the number of ADR reports were anti-infective drugs (2 438 cases, 48.45%) and cardiovascular system drugs (599 cases, 11.90%). The top 2 drug categories ranked by the number of severe ADR reports were anti-infective drugs (719 cases, 14.29%) and tumor drugs (83 cases, 1.65%). A total of 5 838 cases of organs and (or) systems were involved, mainly skin and subcutaneous tissues (2 380 cases, 40.77%). After treatment, 97.71% of

△ 基金项目:广东省药品监督管理局 2022 年科技创新项目(No. 2022YDB24);2023 年东莞市社会发展科技面上项目(第二批)(No. 20231800937042)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:lzh9877@163.com

the patients (4 917 cases) were improved or recovered. **CONCLUSIONS:** It is necessary to carry out ADR monitoring of drugs in national centralized volume-based procurement, strengthen the analysis and evaluation of surveillance data, and focus on new and severe ADR, as well as ADR of anti-infective drugs, cardiovascular system drugs, and anti-tumor drugs.

**KEYWORDS** Centralized volume-based procurement; Adverse drug reaction; Safe drug use

国家组织药品集中带量采购(以下简称“集采”)和使用试点也被称为“4+7”试点,2018年底,在11个城市试点25种药品集采<sup>[1]</sup>;2019年9月,从11个城市试点扩大到各省份<sup>[2]</sup>。2019年12月,第一批国家集采中选药品落地东莞市,截至2022年已开展7批国家集采,主要为临床使用广泛、用量较大,且通过质量和疗效一致性评价的仿制药和部分原研药。中选药品的大幅降价,药品的安全性成为公众关注的焦点、讨论的热点<sup>[3]</sup>。本研究旨在统计东莞市国家集采中选药品的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测数据,了解中选药品的ADR发生特点和规律;识别严重ADR例次数排序靠前的高风险药品类别,为下一步的ADR信号挖掘初步筛选出首要怀疑药物。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

国家集采中选药品数据,以每批实施时间广州药品集团采购平台(GPO)的数据为准。2020—2022年开展的7批国家集采涉及药品有294种,452个品规(暂不考虑国家集采转为省集采等因素)。监测数据来源于2020—2023年从国家药品不良反应监测平台自发报告系统(SRS)中收集的由东莞市各级医疗机构共251家报告主体上报的37 653例ADR报告。

从国家药品不良反应监测平台SRS数据库中,导出2020—2023年收集的ADR报告表。结合ADR过程描述,采用国际医学用语词典(MedDRA)对疾病信息、“不良反应术语”、检查项目等相关数据项进行规整和处理,去重、删除无效数据等<sup>[4]</sup>,共获得37 639例ADR报告。通过药品的“批准文号”,筛选出国家集采药品的ADR报告,共5 032例(占13.37%)。

### 1.2 方法

采用回顾性方法,应用Excel软件,对ADR报告中的患者性别、年龄和过敏史,给药途径,ADR发生时间,ADR涉及药品、累及器官和(或)系统及临床表现、转归等数据进行统计与分析。依据《药品不良反应报告和监测管理办法》对新的和严重的ADR进行判定<sup>[5]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 患者性别与年龄分布

5 032例国家集采药品相关ADR报告中,女性患者多于男性患者,性别比(男性:女性)为0.93:1;≤15岁的儿童患者占9.74%,>15~45岁患者占41.34%,>45~65岁患者占29.39%,>65岁的老年患者占19.53%。不同年龄段患者的性别分布见表1。

### 2.2 患者过敏史

5 032例ADR报告中,报告既往有ADR史2 305例(占

表1 不同年龄段患者的性别分布

| 年龄/岁   | 男性/例  | 女性/例  | 合计/例  | 构成比/%  |
|--------|-------|-------|-------|--------|
| ≤15    | 305   | 185   | 490   | 9.74   |
| >15~45 | 904   | 1 176 | 2 080 | 41.34  |
| >45~65 | 762   | 717   | 1 479 | 29.39  |
| >65    | 459   | 524   | 983   | 19.53  |
| 合计     | 2 430 | 2 602 | 5 032 | 100.00 |

45.81%),既往无ADR史2 622例(占52.11%),既往ADR史不详105例(占2.09%);有家族ADR史65例(占1.29%),无家族ADR史2 047例(占40.68%),家族ADR史不详2 920例(占58.03%)。

### 2.3 ADR涉及药品种类

由于前7批国家集采药品主要为化学药品和生物制品(胰岛素专项),故5 032例ADR涉及药品种类为化学药品(4 973例,占98.83%)和生物制品(59例,占1.17%)。

### 2.4 ADR(含严重的和新的ADR)报告数量排序前5位的药品类别

5 032例ADR报告中,新的/严重的ADR共1 836例(占36.49%),包括严重的(含严重的和新的严重的)ADR 1 116例(占22.18%),新的一般的ADR 720例(占14.31%)。ADR报告数量排序居前5位的药品类别依次为抗感染药(占48.45%)、心血管系统用药(占11.90%)、糖尿病用药、神经系统用药、妇科用药;严重ADR报告数量排序居前5位的药品类别依次为抗感染药(占14.29%)、肿瘤用药(占1.65%)、心血管系统用药、神经系统用药、抗炎和抗风湿药;新的ADR报告数量排序居前5位的药品类别依次为抗感染药(占5.27%)、神经系统用药(占1.91%)、妇科用药、心血管系统用药、糖尿病用药,见表2。

### 2.5 发生ADR的给药途径分布

5 032例ADR报告中,给药途径以口服给药为主,共2 982例(占59.26%);其次为注射给药,共1 888例(占37.52%),包括静脉注射给药1 768例(占35.14%),其他注射给药120例(占2.38%),见表3。

### 2.6 ADR发生时间分布

5 032例ADR报告中,发生于用药后<1h的报告数最多(占29.31%),其次为用药后>1~3d(占21.40%),见表4。

### 2.7 ADR累及器官和(或)系统及临床表现

5 032例ADR共累及器官和(或)系统5 838例次,例次数排序居前5位的依次为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠道疾病、全身性疾病、神经系统疾病、肝胆系统疾病,见表5。

### 2.8 ADR的转归

5 032例ADR中,采取停药、对症治疗、未停药或未减量等处理后,有3 113例好转(占61.86%),1 804例痊愈(占35.85%),59例上报时未好转(占1.17%),56例不详(占1.11%)。

表2 ADR(含严重的、新的)涉及药品类别分布

| 药品类别        | ADR   |       |    | 严重的 ADR |       |    | 新的 ADR |      |    |
|-------------|-------|-------|----|---------|-------|----|--------|------|----|
|             | 报告数/例 | 占比/%  | 排序 | 报告数/例   | 占比/%  | 排序 | 报告数/例  | 占比/% | 排序 |
| 抗感染药        | 2 438 | 48.45 | 1  | 719     | 14.29 | 1  | 265    | 5.27 | 1  |
| 心血管系统用药     | 599   | 11.90 | 2  | 82      | 1.63  | 3  | 83     | 1.65 | 4  |
| 糖尿病用药       | 464   | 9.22  | 3  | 22      | 0.44  | 7  | 69     | 1.37 | 5  |
| 神经系统用药      | 408   | 8.11  | 4  | 82      | 1.63  | 3  | 96     | 1.91 | 2  |
| 妇科用药        | 300   | 5.96  | 5  | 13      | 0.26  | 8  | 85     | 1.69 | 3  |
| 肿瘤用药        | 286   | 5.68  | 6  | 83      | 1.65  | 2  | 15     | 0.30 | 8  |
| 抗炎和抗风湿药     | 178   | 3.54  | 7  | 52      | 1.03  | 5  | 32     | 0.64 | 6  |
| 抗血栓形成药      | 76    | 1.51  | 8  | 24      | 0.48  | 6  | 11     | 0.22 | 9  |
| 消化系统用药      | 57    | 1.13  | 9  | 7       | 0.14  | 9  | 20     | 0.40 | 7  |
| 其他(呼吸系统用药等) | 226   | 4.49  | 10 | 32      | 0.64  | 10 | 44     | 0.87 | 10 |

表3 发生 ADR 的给药途径分布

| 给药途径   | 报告数/例 | 构成比/%  |
|--------|-------|--------|
| 口服     | 2 982 | 59.26  |
| 静脉注射   | 1 768 | 35.14  |
| 其他注射   | 120   | 2.38   |
| 其他给药途径 | 162   | 3.22   |
| 合计     | 5 032 | 100.00 |

表4 ADR 发生时间分布

| 发生时间(用药后) | 报告数/例 | 构成比/%  |
|-----------|-------|--------|
| <1 h      | 1 475 | 29.31  |
| >1~12 h   | 579   | 11.51  |
| >12~24 h  | 921   | 18.30  |
| >1~3 d    | 1 077 | 21.40  |
| >3~7 d    | 597   | 11.86  |
| >7 d      | 383   | 7.61   |
| 合计        | 5 032 | 100.00 |

### 3 讨论

药品不良反应 SRS 系统的监测数据是真实世界数据的主

表5 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

| 累及器官和(或)系统           | 临床表现(例次)  | 例次数   | 构成比/%  |
|----------------------|---|-------|--------|
| 皮肤及皮下组织              | 瘙痒(1 145)、皮疹(978)、潮红(122)、斑丘疹(52)、荨麻疹(31)、皮炎(23)、红斑性皮疹(11)、药疹(5)、硬结(5)、水疱疹(2)、重症多形红斑型药疹(2)、出血性皮疹(2)、水疱疹(1)、重症多形性红斑(1)             | 2 380 | 40.77  |
| 胃肠道                  | 恶心(454)、腹泻(431)、呕吐(324)、腹胀(170)、腹胀(128)、便秘(29)、胃肠胀气(16)、嗝气(8)、口干(6)、溃疡(5)、大便次数增加(3)、呃逆(3)、消化不良(3)、肠鸣音异常(3)非特异性胃肠疾病(2)、非特异性粪便异常(1) | 1 586 | 27.17  |
| 全身性                  | 水肿(115)、乏力(110)、胸闷(109)、发热(76)、寒战(57)、畏寒(34)、过敏性休克(29)、眶周水肿(13)、胸痛(3)、盗汗(2)、末梢水肿(2)   | 550   | 9.42   |
| 神经系统                 | 头晕(308)、头痛(71)、震颤(23)、局部麻木(18)、抽搐(13)、麻痹(11)、眩晕(11)、语言障碍(4)   | 459   | 7.86   |
| 肝胆系统                 | 肝功能异常(196)、氨基转移酶升高(102)   | 298   | 5.10   |
| 代谢和营养障碍              | 高尿酸血症(118)、低血糖(33)、体重下降(5)、体重增加(3)、低血糖昏迷(2)   | 161   | 2.76   |
| 精神障碍                 | 食欲减退(31)、食欲异常(29)、失眠(28)、嗜睡(24)、谵妄(8)、焦虑(5)、精神错乱(2)、精神异常(2)、食欲亢进(2)、厌食(1)   | 132   | 2.26   |
| 呼吸系统                 | 咳嗽(42)、气促(21)、呼吸困难(16)、哮喘(5)、喉水肿(4)   | 88    | 1.51   |
| 血液系统                 | 白细胞减少(71)   | 71    | 1.22   |
| 其他(心血管系统、泌尿系统、给药部位等) | 心悸(44)、低血压(10)、血尿(10)、高血压(4)、注射部位疼痛(4)等   | 113   | 1.94   |
| 合计                   |   | 5 838 | 100.00 |

要来源之一<sup>[6]</sup>。本研究利用现有的东莞市 ADR 监测数据来源,开展基于真实世界数据的研究,其结果及结论仅代表国家集采中选药品在东莞市的使用情况以及 ADR 发生的特点和规律。

#### 3.1 发生 ADR 患者的性别、年龄及过敏史

(1)患者性别:发生 ADR 的女性患者略多于男性患者,不同年龄段患者中男性与女性所占比例也有差异。(2)患者年龄:①>15~45 岁患者占比最高,为 41.34%,与东莞市人口结构有关。第七次全国人口普查数据显示,东莞市 15~59 岁人口占比为 81.40%,人口平均年龄仅约 33.4 岁。②≤15 岁的儿童患者和>65 岁的老年患者占比较低,分别为 9.74% 和 19.53%,总体风险可控。但作为特殊用药人群,儿童具有脏器发育尚未完全、儿童专用剂型缺乏等用药风险<sup>[7]</sup>;老年人具有基础疾病较多,肝肾功能减退,机体代谢水平较差,用药情况复杂、依从性降低等用药风险<sup>[8]</sup>。因此,仍需持续做好特殊患者的安全用药管理。(3)过敏史:既往有 ADR 史占 45.81%,家族 ADR 史不详占 58.03%,说明 ADR 的发生与既往 ADR 史有一定关联。临床用药时,需关注既往 ADR 史和家族 ADR 史

2 项指标,加强对易过敏体质人群的 ADR 监测;用药前应仔细询问过敏史,过敏体质者应慎用<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 发生 ADR 的给药途径

国家集采药品相关 ADR 的给药途径以口服给药为主(占 59.26%),其次为注射给药(占 37.52%)。说明口服制剂也会出现 ADR,甚至会导致严重的 ADR,提示应提高口服制剂的用药风险防范意识,主动做好对以口服用药为主的门诊患者的用药宣教和用药监测。

#### 3.3 ADR 发生时间

ADR 发生时间主要集中在用药后 1 h 内(占 29.31%)、用药后>1~3 d(占 21.40%)和用药后>12~24 h(占 18.30%),以速发、迟发等类型为主<sup>[10]</sup>。提示应把握好患者各项体征指标监测的关键时间节点;对于初次使用注射剂的患者,应加强监测;对于某些长期使用的药物,在每疗程间应谨慎考虑是否需要一定的时间间隔。

#### 3.4 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

ADR 主要累及皮肤及皮下组织(占 40.77%),表现为瘙痒、皮疹等,说明皮肤及其附件是最易受累的器官;其次为胃肠

道(占 27.17%),主要表现为恶心、腹泻、呕吐等,以上临床表现均容易被患者及医务人员发现。对于肝胆系统疾病,如肝功能异常、氨基转移酶升高,以及白细胞异常等,此类 ADR 的临床表现不明显,难以被患者感知和医务人员发现,需要通过主动监测,掌握相关实验室检查指标的变化。对于治疗窗窄、个体差异大的药物,建议开展血药浓度监测,进行个体化用药。

### 3.5 ADR 的转归

在 ADR 转归方面,有 59 例上报时未好转(占 1.17%)、56 例不详(占 1.11%),其余患者均好转或痊愈。在 ADR 监测中,还需加强对 ADR 转归情况及其影响因素进行跟踪和分析。

### 3.6 识别高风险药品类别

已开展的 7 批国家集采药品主要为高血压、糖尿病、高脂血症、慢性乙型肝炎、恶性肿瘤等慢性病和重大疾病用药,以及常见病的主流用药。ADR 报告数量排序居前 2 位的集采药品类别依次为抗感染药和心血管系统用药,主要为头孢菌素类抗菌药物、抗结核药、抗动脉粥样硬化药、抗高血压药等。严重 ADR 涉及的化学药品中,报告数量最多的为抗感染药,其次为肿瘤用药,两者的严重报告数占同类药品报告数比例分别为 29.49% 和 29.02%,均高于总体报告中严重 ADR 报告的占比。

下一步,将以抗感染药、心血管系统用药和肿瘤用药等药品的新的和严重的 ADR 作为监测评价重点。待完成 2024 年监测数据的收集、分析评价后,从总体监测情况中识别高风险药品类别,选择具有代表性的一类中选药品为首要怀疑药物,采用报告比值比法(ROR)和比例报告比法(PRR)进行信号挖掘与评价<sup>[11]</sup>。通过提示新的或潜在的 ADR 信号,促进临床用药安全,为相关监管部门采取风险控制和制定管理措施提供参考<sup>[12]</sup>。

### 参考文献

[1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2019(3): 12-15.

[2] 国家医疗保障局. 国家医疗保障局等九部门关于国家组织药品

集中采购和使用试点扩大区域范围实施意见: 医保发[2019]56 号[EB/OL]. (2019-09-30)[2024-03-01]. [https://www.nhsa.gov.cn/art/2019/9/30/art\\_37\\_1817.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2019/9/30/art_37_1817.html).

[3] 张兰, 董宪喆, 王之舟. 真实世界研究在国产仿制药临床疗效与安全性评价中的应用及展望[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(3): 129-132.

[4] 国家药品监督管理局药品评价中心. 关于发布《药品上市许可持有人 MedDRA 编码指南》的通知[EB/OL]. (2022-05-06)[2023-05-05]. [https://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/zcfg\\_1/zcfg\\_zdlyz/202205/t0220506\\_49658.html](https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdlyz/202205/t0220506_49658.html).

[5] 卫生部. 《药品不良反应报告和监测管理办法》: 卫生部令第 81 号[EB/OL]. (2011-05-04)[2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.

[6] 徐圣, 王锴, 廖珊妹. 利用真实世界数据的上市后药品安全监测的统计学方法综述[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 71-82.

[7] 顾英, 王卓英, 汤小丽. 儿科用药现状分析与应对策略[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(1): 184-185.

[8] 朱愿超, 张亚同, 胡欣. 老年人用药风险管理原则和措施[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(9): 1031-1034.

[9] 崔李平, 李继泉, 亢卫华. 2012-2013 年焦作市第二人民医院 443 例用药咨询分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 397-400.

[10] 王冠杰, 孙清海, 陈焕蕾, 等. CT 增强扫描碘造影剂不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(4): 235-238.

[11] 吴紫阳, 何娜, 程吟楚, 等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(6): 740-744.

[12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021 年第 65 号)[EB/OL]. (2021-05-13)[2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210513151827179.html>.

(收稿日期:2024-07-19 修回日期:2024-08-27)

(上接第 1526 页)

[22] LIU W S, DU Q, GUO Z H, et al. Post-marketing safety surveillance of sacituzumab govitecan: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1283247.

[23] 杨芝芳, 李惠敏, 李凤超, 等. 基于 FAERS 数据库对阿基仑赛 ADE 信号的挖掘与分析[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 490-496.

[24] 王广飞, 张俊琦, 黄怡蝶, 等. 基于 FAERS 数据库的白消安不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(3): 259-268.

[25] DIAS S P, BROUWER M C, VAN DE BEEK D. Sex and gender differences in bacterial infections[J]. Infect Immun, 2022, 90(10): e0028322.

[26] CHENG M I, LI J H, RIGGAN L, et al. The X-linked epigenetic regulator UTX controls NK cell-intrinsic sex differences[J]. Nat Immunol, 2023, 24(5): 780-791.

[27] HOLMES N E, CHARLES P G P. Safety and efficacy review of

doxycycline[J]. Clin Med Ther, 2009, 1(3): 471-482.

[28] 石平荣, 李凯, 段逸群, 等. 药物超敏反应综合征发病机制及治疗的研究进展[J]. 国际皮肤病学杂志, 2006, 32(2): 117-120.

[29] ROBLES D T, LEONARD J L, COMPTON N, et al. Severe drug hypersensitivity reaction in a young woman treated with doxycycline[J]. Dermatology, 2008, 217(1): 23-26.

[30] 潘娜, 崔亚琦. 多西环素结合壳聚糖宫颈抗菌膜用于非淋菌性宫颈炎治疗疗效及不良反应分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(19): 182-183.

[31] ROY K, ASATI D P, ROUT A N. Doxycycline-induced photoonycholysis in a child: case report and brief review[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2024, 90(4): 494-496.

[32] WANG J, ZOU D N, LI Y C, et al. Drug-induced tooth discoloration: an analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1161728.

(收稿日期:2024-04-08 修回日期:2024-08-01)