

医院 2008—2019 年皮肤药物不良反应回顾性分析

程莉华, 仇锦春* (南京医科大学附属儿童医院药学部, 南京 210008)

摘要: 目的 探讨南京医科大学附属儿童医院皮肤药物不良反应(cutaneous adverse drug reactions, CADR)发生的特点及规律,为儿童安全用药提供参考。方法 通过国家药品不良反应监测系统导出 2008 年 1 月—2019 年 12 月医院上报的 1 290 例 CADR 病例报告,收集这些患儿发生 CADR 的临床表现、类别、涉及的药物及患儿治疗病程等信息并建立数据库。结果 1 290 例 CADR 病例报告中,男性患儿 802 例,占比 62.17%,其 CADR 病例报告明显高于女性患儿,同时本研究发现幼儿期(1~6 岁)儿童 CADR 发生率最高;共涉及药品 137 种,主要类型为抗菌药物和中药及其提取物,涉及的药品剂型以注射剂为主,给药途径以静脉滴注为主,最为常见的皮肤黏膜损害为斑丘疹(694 例, 54.56%)。CADR 中罕见的严重皮肤黏膜损害有 18 例,涉及的主要药物类型为抗癫痫药物及抗感染药物,皮肤黏膜损害以重症多形红斑以及抗癫痫药物高敏综合征为主,绝大部分严重皮肤药品不良反应经对症治疗后好转,但有 1 例患儿死亡。结论 根据 CADR 发生的规律和特点,临床医师要及时观察 CADR 的发生以减少药源性不良反应的发生,同时重点监护特殊人群用药,保障患者安全用药。

关键词: 皮肤; 药物不良反应; 儿童; 安全用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)09-1078-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.011

引用本文: 程莉华, 仇锦春. 医院 2008—2019 年皮肤药物不良反应回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1078-1083.

Retrospective Analysis of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Hospital from 2008 to 2019

CHENG Lihua, QIU Jinchun* (*Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the characteristics and regularity of the occurrence of cutaneous adverse drug reactions(CADR) in the Children's Hospital of Nanjing Medical University and provide reference for clinical safety and rational use of drugs for children. **METHODS** The 1 290 CADR cases reported by the hospital where the author work in from January 2008 to December 2019 were derived through the National Adverse Drug Reaction Monitoring System, and the information on the clinical manifestations, categories, medications involved, and treatment history of CADR in these children were collected to establish a database. **RESULTS** Among the 1 290 CADR cases, 802 cases were male, accounting for 62.17%, and the CADR cases were significantly higher than those of female children. Meanwhile, the incidence of CADR was highest in young children(1-6 years old). There were 137 kinds of drugs involved. The main types were antibacterial drugs and traditional Chinese medicines. The dosage forms involved were mainly injectable, and the drug delivery route was mainly intravenous infusion. The most common skin mucosal damage was maculopapular rash(694 cases, 54.56%). There were 18 cases of rare severe skin and mucosal damage in CADR, and the main types of drugs involved were anti-epileptic drugs and anti-infective drugs. The skin and mucous membrane damage was dominated by severe multitype erythema and anti-epileptic drug hypersensitivity syndrome. Most of the severe skin adverse reactions were improved after symptomatic treatment, but one pediatric patient died. **CONCLUSION** According to the regularity and characteristics of CADR, clinicians should observe the occurrence of CADR so as in time to reduce the occurrence of drug-induced adverse reactions. At the same time, clinicians should also focus on monitoring the use of drugs for special populations to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS: cutaneous; adverse drug reactions; children; safe drug use

世界卫生组织将药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)定义为正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的与用药目的无关的反应。皮肤损害是 ADR 最常

见的临床表现,研究表明有 45%的 ADR 累及皮肤^[1]。皮肤黏膜损害可能是内脏严重损害的先期征兆,及时发现并处置可在一定程度上减少 ADR 带来的危害。皮肤药物不良反应(cutaneous

基金项目: 江苏省药学会-天晴医院药学科研基金(Q2019008)

作者简介: 程莉华,女,主管中药师 Tel: (025)83117531
Tel: (025)83117531 E-mail: poheqiu@163.com

E-mail: clh10385@163.com

*通信作者: 仇锦春,男,硕士,副主任药师

adverse drug reactions, CADR_s)是指药物引起的皮肤及其附件或黏膜的结构或功能发生的不良变化, 主要包括与药疹有关的所有不良事件^[2]。一般皮肤药物不良反应(ordinary cutaneous adverse drug reactions, OCADR_s)大多数表现温和, 如固定性药疹、斑丘疹、荨麻疹、皮肤潮红等, 一般在怀疑药品及时停药后症状能够好转^[3]。然而严重的皮肤药物不良反应(severe cutaneous adverse reactions, SCADR_s)如史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis, ED)等, 尽管发生率很低, 但可导致残疾, 甚至致死率可达 10%~40%^[4]。本研究对南京医科大学附属儿童医院 2008—2019 年发生的 CADR_s 进行分析, 旨在分析患儿发生 CADR_s 的特征, 减少药源性 CADR_s 的发生率, 为儿童安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过国家药品不良反应监测系统导出 2008 年 1 月—2019 年 12 月笔者所在医院上报的 2 092 份 ADR 病例报告, 排除 ADR 表现不涉及皮肤的报告, 最终纳入 1 290 份 CADR_s 病例报告, 收集这些患儿发生 CADR_s 的临床表现、皮疹类别、涉及的药物、给药途径及转归等信息, 所有数据录入 Excel 2013 数据库, 采用回顾性分析方法并重点对 SCADR_s 病例进行分析。

1.2 判定方法

CADR_s 按照 2011 年 7 月 1 日实施《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)判定; SCADR_s 按照国家药品不良反应监测中心下发的《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》判定, 并经皮肤科医师确诊后纳入病例报告。

2 结果

2.1 CADR_s 病例报告的人口学特征

1 290 例 CADR_s 病例报告中, 男性患儿 802 例(62.17%), 女性患儿 488 例(37.83%), 男女比率为 1.64 : 1, 男性患儿的 CADR_s 病例报告明显多于女性患儿。CADR_s 的发生在儿童期各个年龄段均有分布, 其中幼儿期儿童 CADR_s 发生率最高, 在发生 CADR_s 的总人群中的占比为 66.67%, 其次为童年期(22.71%)、婴儿期(10.39%), 少年期儿童占比最少(0.23%), 结果见表 1。

表 1 CADR_s 病例报告的人口学特征

Tab. 1 Demographic characteristics of CADR_s case reports

年龄段/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
婴儿期(0~1)	83	51	134	10.39
幼儿期(1~6)	535	325	860	66.67
童年期(6~14)	184	109	293	22.71
少年期(14~18)	0	3	3	0.23
合计	802	488	1 290	100.00

2.2 CADR_s 发生涉及的药品剂型和给药途径

1 290 例 CADR_s 病例报告中, 涉及药品 137 种, 药品剂型 12 种, 其中注射液 1 019 例(78.99%)、注射用灭菌粉末 170 例(13.18%)、片剂 50 例(3.88%)、口服溶液剂 18 例(1.40%)、颗粒剂 10 例(0.78%), 其他剂型如混悬剂、吸入剂、滴剂、滴丸、胶囊剂、栓剂、透皮贴剂共 23 例(1.78%), 结果见表 2。

表 2 发生 CADR_s 的药物剂型分布

Tab. 2 Distribution of drug dosage forms that causing CADR_s

剂型	例数/例	构成比/%
注射液	1 019	78.99
注射用灭菌粉末	170	13.18
片剂	50	3.88
口服溶液剂	18	1.40
颗粒剂	10	0.78
混悬剂	8	0.62
吸入剂	6	0.47
栓剂	3	0.23
滴剂	2	0.16
胶囊剂	2	0.16
滴丸	1	0.08
透皮贴剂	1	0.08
合计	1 290	100.00

1 290 例 CADR_s 报告中给药方式为静脉滴注发生的 CADR_s 的比例最高, 共 1 156 例(89.61%), 其次为口服用药, 共 90 例(6.98%)。肌肉注射和静脉注射分别为 21 例(1.63%)和 8 例(0.62%), 其他给药方式发生的 CADR_s 共 15 例(1.16%), 结果见表 3。

2.3 CADR_s 常见临床表现类型及涉及药物

常见的与药物相关的 OCADR_s 临床表现为潮红、瘙痒、风团、红斑、丘疹、荨麻疹等, SCADR_s 主要包括重症多形红斑型药疹、SJS、ED 等。1 272 份 OCADR_s 病例报告中, 最常见的皮肤黏膜损害

表 3 发生 CADR 的给药方式分布

Tab. 3 Distribution of drug delivery patterns of CADR

给药方式	例数/例	构成比/%
静脉滴注	1 156	89.61
口服用药	90	6.98
肌内注射	21	1.63
静脉注射	8	0.62
吸入给药	7	0.54
皮下注射	3	0.23
直肠给药	3	0.23
泵内注射	1	0.08
经皮给药	1	0.08
合计	1 290	100.00

为斑丘疹,其次为风团及荨麻疹,皮肤潮红以及单纯瘙痒较少,见表 4。

根据《新编药理学》(第 18 版)的药品分类方法进行统计,引发 OCADR 的怀疑药物主要为抗菌药物、中药及其提取物,结果见表 4。排名前 10 位药物致 CADR 共 707 例,占总例数的 54.81%。研究表明,排名的前 10 的药品全部为注射剂,除热毒宁注射液外,其余均为抗菌药物,见表 5。

表 4 OCADR 临床表现类型与怀疑药物分布

Tab. 4 Types of clinical manifestations of OCADR and distribution of suspected drugs

皮疹类型	例数/例	构成比/%	涉及主要药物种类(CADR 例数)
斑丘疹	694	54.56	抗菌药物(418)、中药及其提取物(76)、神经系统药物(47)、营养类药物(23)、生物制品(23)、呼吸系统药物(22)、抗肿瘤药(21)
风团	338	26.57	抗菌药物(242)、中药及其提取物(45)、呼吸系统药物(14)
荨麻疹	189	14.86	抗菌药物(149)、中药及其提取物(20)、呼吸系统药物(4)
皮肤潮红	34	2.67	抗菌药物(10)、中药及其提取物(6)、胃肠系统用药(5)
单纯瘙痒	17	1.34	抗菌药物(7)、抗肿瘤药(5)
合计	1 272	100.00	抗菌药物(826)、中药及其提取物(147)、神经系统药物(47)、呼吸系统药物(40)、营养类药物(23)、生物制品(23)、抗肿瘤药(26)、胃肠系统用药(5)

2.4 SCADR 发生情况分析

2008—2019 年笔者所在医院共上报 SCADR 18 例,有男性患儿 11 例,女性患儿 7 例,性别差异不大,可能与 SCADR 临床罕见,发生 SCADR 样本量较少有关。18 例 SCADR 的皮疹类型出现频率较高的有重症多形红斑以及抗癫痫药物高敏综合征,而怀疑引发 SCADR 的主要药物为抗癫痫药物及抗菌药物。结果见表 6~7。

表 5 发生 CADR 排名前 10 的药物

Tab. 5 Top 10 drugs that causing CADR

药物	例数/例	构成比/%
热毒宁注射液	102	14.43
注射用拉氧头孢钠	90	12.73
注射用头孢地嗪钠	83	11.74
注射用头孢唑肟钠	81	11.46
注射用五水头孢唑林钠	82	11.60
注射用美洛西林舒巴坦钠	74	10.47
注射用头孢吡肟钠	63	8.91
注射用盐酸头孢甲肟	52	7.36
注射用乳糖酸红霉素	45	6.36
注射用头孢硫脒	35	4.95
合计	707	100.00

表 6 导致严重皮肤黏膜损害的药疹类型

Tab. 6 Types of drug rash that cause severe skin and mucosal damage

药疹类型	例数/例	男性/女性	构成比/%
史蒂文斯-约翰逊综合征	1	0/1	5.56
中毒性表皮坏死松解症	1	0/1	5.56
重症多形红斑	7	5/2	38.89
全身性药疹伴有嗜酸性细胞升高	1	0/1	5.56
抗癫痫药物高敏综合征	7	5/2	38.89
剥脱性皮炎	1	1/0	5.56
合计	18	11/7	100.00

表 7 导致严重皮肤黏膜损害的药物品种及构成情况

Tab. 7 Variety and composition of drugs that cause severe skin and mucosal damage

药物类别	例数/例	构成比/%	具体品种(例)
抗癫痫药	8	44.44	拉莫三嗪片(3)、奥卡西平片(1)、复方苯巴比妥溴化钠片(1)、奥卡西平口服混悬液(1)、丙戊酸钠口服溶液(1)、奥卡西平片(1)
抗菌药物	6	33.33	注射用美罗培南(3)、注射用美洛西林舒巴坦钠(1)、注射用拉氧头孢钠(1)、注射用头孢西丁钠(1)
抗过敏药	1	5.56	孟鲁司特钠咀嚼片(1)
抗凝血药	1	5.56	华法林钠片(1)
诊断用药物	1	5.56	钆双胺注射液(1)
解热镇痛抗炎药	1	5.56	双氯芬酸钾栓(1)

2.5 SCADR 治疗及转归

18 例发生 SCADR 患儿住院期间的主要治疗措施:停用一切可疑致敏药物及结构近似药物,多饮水加速致敏药物排出;大剂量皮质类固醇激素静脉滴注同时口服抗组胺药物,必要时使用静注人免疫球蛋白治疗;保护消化道黏膜及保肝治疗;加强支持疗法,注意水电解质平衡;对症治疗注

意预防和治疗并发症；加强皮肤黏膜护理，局部应用无刺激性及具有保护性、收敛、消炎作用的外用药物。经过积极的对症治疗，18例患儿中17例好转出院，1例重症多形红斑患儿因脑疝形成而最终死亡。

3 讨论

国家药品监督管理局发布的2018年《国家药品不良反应监测年度报告》中显示，累及器官系统排名第1位的是皮肤及其附件损害(27.4%)，而本研究中CADRs的病例报告占有ADR报告中的61.66%，这说明皮肤是ADR中最易受累的器官，而儿童因其自身发育特征言语表达能力较差，皮肤是主动观察ADR最为直观的器官。尽管大多数不良的皮肤药疹本质上是温和的，多为局部斑丘疹或荨麻疹，但研究表明仍有2%的严重药疹危及生命，应特别注意某些临床症状，包括面部水肿、明显的嗜酸性粒细胞增多、黏膜或结膜损伤、眼睛或皮肤疼痛、灰白色皮肤损伤和表皮剥离，表明严重药疹的可能性增加^[5]。针对笔者所在医院数十年的CADRs回顾性分析，以下规律和特征值得探索和思考。

3.1 发生CADRs患儿的年龄与性别

本研究结果显示，在0~14岁儿童群体，发生CADRs的患儿以幼儿期儿童为主，1~6岁患儿占66.67%。婴儿期儿童由于药品的年龄禁忌限制，其使用的药品种类的可及性远低于幼儿期儿童，因此发生CADRs的比率较低。而童年期儿童相较于幼儿期儿童，其机体脏器和组织结构的生理功能发育相对完全，药物代谢酶分泌相对较多，对水、电解质的代谢功能相对完善，故对药物的免疫耐受性较好^[6]。少年期儿童(14~18岁)在笔者所在医院就诊的数量极少，其样本基数较小，因此发生CADRs的患儿在总人群中的占比极低。研究证实，在任何年龄都可能出现过敏反应或药源性皮疹，但CADRs罕见于6个月以下的婴儿^[7]。在Khoo等^[8]的研究中，儿童发生CADRs的平均年龄为5.7岁。而Lucila等^[9]研究认为幼儿期儿童易感于感染性疾病，抗感染药物使用频率的增加导致该年龄段儿童发生CADRs的比率升高。以上结果表明，儿科ADR监测的重点人群是婴幼儿用药，临床用药时应了解儿童发育时期的生理、病理特点及体质特征，同时注意加强药学监护。

1290份CADRs病例报告中，男性患儿发生

CADRs的比率明显高于女性患儿，这与2018年国家食品药品监督管理局发布的《国家药品不良反应监测报告》的报道一致。然而这一结果有别于既往研究，大量的研究证实女性发生ADR的风险都高于男性^[10-11]。Bigby^[12]发现女性住院患者CADRs发生率比男性高35%，Wong等^[13]也报告了类似的研究结论。但在1项22866例中国住院患者CADRs发生率的前瞻性研究中，女性和男性患者发生CADRs的风险相似^[14]。目前尚无证据表明患儿性别与CADRs的发生存在一定关系^[15]，这些矛盾难以解释，需要多中心、大样本量的进一步研究。

3.2 CADRs的临床表现及涉及药物分布

CADRs临床表现多为药疹，而仅仅表现为单纯皮肤瘙痒或皮肤潮红的病例报告不多。药疹的临床分类多样，不同致敏药物可以引起相同的皮疹和症状，同一种药物对不同患者或同一患者在不同时期也可发生不同的皮疹和症状^[16]。本研究结果表明，斑丘疹型药疹最为多见，其次为风团样皮疹和荨麻疹。SCADRs的病例如SJS、TEN等药疹类型比较罕见。而怀疑引起OCADRs的主要药品抗菌药物及中药及其提取物，传统中医认为，儿童的体质为“阳常有余，阴常不足”，病症多为阳热实证^[17]，故多选择清热解毒类中药用于呼吸系统疾病治疗，同时中药注射剂的成分较复杂，药材本身成分的多样性和提取纯化的方法不同，故中药注射剂易发生CADRs。医师临床中应用中成药时要以中医药理论为基础辨证施治，并严格按药品说明书用药，尽量不要超适应证、超量用药，尽量避免中药注射剂之间或中西药注射剂之间的联合用药。儿童的疾病谱以感染性疾病为主^[18]，且与儿童口服用药依从性差相关。此外临床经验性用药如许多上呼吸道感染无指征使用抗菌药物导致其临床应用较多^[19]，引起抗菌药物发生CADRs的频率较高。本研究结果表明，发生CADRs的患儿有89.61%的给药方式为静脉滴注，由于小儿发病病情一般较急，进展较快，而又存在喂药困难，多数家长要求医师给予补液治疗，这些因素导致在儿科患儿中静滴给药的方式较普遍。由于药物直接进入血液循环，作用于患儿机体，所发生的不良反应对人体损害也最为直接，因此在临床上能选用口服、外用给药时就不选用注射给药的原则，对一些感染性疾病也应提倡序贯治疗，以

减少 CADR_s 的发生。

本研究怀疑引起 SCADR_s 的主要药品为抗癫痫药物以及抗感染药物，目前大部分抗感染药物药品说明书已提及 SCADR_s 药疹发生的可能，而抗癫痫药物近年来已经证实是引发 SCADR_s 的高危因素^[20]，鉴于抗感染药物的临床使用频率明显高于抗癫痫药物，其发生 SCADR_s 的概率应显著高于抗癫痫药物。研究证实，患者是否出现以及出现何种 CADR_s，不仅与药物种类相关，而且与患者基因型的特异性有关^[21]。芳香族抗癫痫药物包括卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、拉莫三嗪、奥卡西平等皮肤不良反应与 HLA 相关基因密切相关，若有必要，有条件的实验室可以开展 HLA 相关基因检测，可降低 SCADR_s 发生风险。

3.3 转归及治疗建议

目前临床上 CADR_s 的诊断主要基于患儿的临床用药史和服用药物后出现皮疹症状，同时还要评估药物再激发复发的可能性。值得注意的是，应对 CADR_s 首先应停止使用可疑药物，然而由于疾病治疗的需要，这并不能完全实现。如果患儿同时服用多种药物，可能很难准确地判断哪一种药物是诱因。在这种情况下，考虑到反应类型、时间关系以及药物与患儿皮肤反应的关联频率，可以选择序贯停药，但患儿的生理体征应被密切监测。药物治疗方案根据反应的类型和严重程度而有所不同。荨麻疹反应和轻微的斑丘疹样一般通过抗组胺类药物治疗，但如果皮疹症状非常明显，局部皮质类固醇可以有效减少皮肤炎症和瘙痒。当反应为中度到重度皮疹时，应使用全身皮质类固醇，通常起始剂量是 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 并逐渐减量。对于 SJS、TEN 等危及生命的皮肤黏膜损害，毫无疑问，适当的皮肤和黏膜护理以及生命支持必不可少，同时应用全身皮质类固醇、免疫抑制剂等药物有助于 SCADR_s 的转归^[22]。

3.4 应对措施

CADR_s 不仅影响患者的生活质量，还可能导致药物治疗的延迟，若选用相近功效的药品替代，则可能因药物作用机制的改变造成治疗效果的下降，同时替代药品的使用极有可能造成医疗成本的上升。为了降低 CADR_s 的发生，保障儿童用药安全，医师应在患儿就诊时详细询问患儿的既往过敏史以及家族过敏史，同时药师应及时告知患儿及其家属用药后可能出现的 CADR_s 反应，以便

患儿及其家属有更好的心理预期从而及时就诊。药品监管部门应该加强药物的监管与评价工作，对导致严重不良反应或风险大于获益的药物应及时采取限制使用或撤市等监管措施。医疗单位要严格规范对抗菌药物的合理使用，加强对患者和群众的合理用药宣传与教育。

本研究的局限性在于 CADR_s 病例的收集方式仍为临床主动上报，这种自发报告系统的被动监测往往存在漏报 CADR_s 病例的情形，不能真实全面地反映 CADR_s 的发生情况，同时报告的数量受到该药品的使用量等诸多因素的影响，故 ADR 报告数量的多少不能直接代表该药品 CADR_s 发生率的高低。

REFERENCES

- [1] DE A, DAS S. Recent advances in severe cutaneous adverse drug reaction[J]. Indian J Dermatol, 2018, 63(1): 16.
- [2] WALDMAN R, WHITAKER-WORTH D, GRANT-KELS J M. Cutaneous adverse drug reactions: Kids are not just little people[J]. Clin Dermatol, 2017, 35(6): 566-582.
- [3] VERMA R, VASUDEVAN B, PRAGASAM V. Severe cutaneous adverse drug reactions[J]. Med J Armed Forces India, 2013, 69(4): 375-383.
- [4] YANG C Y, DAO R L, LEE T J, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians[J]. Neurology, 2011, 77(23): 2025-2033.
- [5] HOETZENECKER W, NÄGELI M, MEHRA E T, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: Current understanding[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(1): 75-86.
- [6] 覃芝元. 浅析儿童临床用药存在的问题及注意事项[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(53): 35-36.
- [7] CARDER K R. Hypersensitivity reactions in neonates and infants[J]. Dermatol Ther, 2005, 18(2): 160-175.
- [8] KHOO B P, GIAM Y C. Drug eruptions in children: A review of 111 cases seen in a tertiary skin referral centre[J]. Singapore Med J, 2000, 41(11): 525-529.
- [9] CASTRO-PASTRANA L I, GHANNADAN R, RIEDER M J, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children: An analysis of reports from the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety(CPND_s)[J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2011, 18: e106-e120.
- [10] RADEMAKER M. Do women have more adverse drug reactions?[J]. Am J Clin Dermatol, 2001, 2(6): 349-351.
- [11] RAUNIAR G P, PANDAY D R. Adverse drug reaction(ADR) monitoring at the eastern regional pharmacovigilance centre, nepal[J]. Kathmandu Univ Med J, 2017, 15(60): 296-300.
- [12] BIGBY M. Incidence, prevalence and the rates of cutaneous reactions to drugs[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000, 14(6): 435.
- [13] WONG S X, THAM M Y, GOH C L, et al. Spontaneous cutaneous adverse drug reaction reports-an analysis of a

- 10-year dataset in Singapore[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(2): e00469.
- [14] TIAN X Y, LIU B, SHI H, et al. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22, 866 Chinese inpatients: A prospective study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(9): 829-834.
- [15] CHEN C J, CHENG C F, LIN H Y, et al. A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(6): 647-651.
- [16] 钟华, 郝飞. 皮肤药物不良反应的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(1): 63-65.
- [17] LI R H, SHEN L R, ZHANG G Y, et al. 132 reports of adverse drug reactions caused by traditional Chinese medicine injection in a Children's hospital[J]. *China Pharm(中国药业)*, 2019, 28(11): 120-123.
- [18] NI H, LIU H P, CUI W, et al. Trend of disease spectrum of hospitalized children in Anhui provincial children's hospital from 2013 to 2017[J]. *Chin J Dis Control Prev(中华疾病控制杂志)*, 2019, 23(2): 237-240.
- [19] LI L, LIAO X, ZHAO J, et al. Interpretation of Chinese clinical guidelines for acute upper respiratory tract infection in children[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2017, 42(8): 1510-1513.
- [20] SHI Y W, MIN F L, ZHOU D, et al. HLA-A*24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. *Neurology*, 2017, 88(23): 2183-2191.
- [21] 邓一伦, 张霖, 李少平, 等. 芳香族抗癫痫药物皮肤不良反应与 HLA 相关基因的研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(5): 382-385.
- [22] NOGUERA-MOREL L, HERNÁNDEZ-MARTÍN Á, TORRELO A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2014, 61(2): 403-426.
- 收稿日期: 2020-03-05
(本文责编: 李艳芳)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com