

基于FAERS数据库的儿童使用氯雷他定不良事件信号挖掘与分析

翟亦斌¹, 罗传瑾^{1,2}, 曾真¹, 蒋玲¹, 李江萍¹, 彭雯¹, 李剑¹, 杨亮¹

1. 贵州中医药大学第二附属医院药学部 (贵阳 550001)

2. 宜春学院化学与生物工程学院 (江西宜春 336000)

【摘要】目的 挖掘真实世界数据中儿童使用氯雷他定的不良事件 (ADE) 信号, 发现其潜在的 ADE 类型, 为合理用药提供依据。方法 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2013 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度的 ADE 报告并筛选出儿童使用氯雷他定的报告, 采用比例报告比值 (PRR) 法和报告比值比 (ROR) 法进行信号挖掘, 使用《国际医学用语词典》(MedDRA) 对 ADE 信号挖掘结果进行系统分类。结果 经筛选后共纳入 19 237 份报告, 1 738 种 ADE, 信号 186 个, 涉及系统 / 器官分类 24 个 (各类损伤、中毒及操作并发症占 22.49%), 标准化 MedDRA 分析查询 (SMQ) 层级 38 个 (用药错误占 15.74%), 药品说明书未收录的 ADE 较强信号包括眼睑松垂和广场恐怖症等。结论 经 PRR 法和 ROR 法分析发现虽然儿童使用氯雷他定具有良好的安全性, 但存在一定的用药错误, 建议在临床用药中加强监护, 严格按照药品说明书规定使用, 提高药学服务质量, 保障患儿用药安全、有效。

【关键词】氯雷他定; 儿童用药; 用药错误; 数据挖掘; FAERS 数据库; 药物警戒

Data mining and analysis of adverse drug events signals for Loratadine in children based on FAERS database

Yi-Bin ZHAI¹, Chuan-Cui LUO^{1,2}, Zhen ZENG¹, Ling JIANG¹, Jiang-Ping LI¹, Wen PENG¹, Jian LI¹, Liang YANG¹

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

2. School of Chemistry and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Liang YANG, Email: yangliang472@gzy.edu.cn

【Abstract】Objective By mining the adverse event (ADE) signals for loratadine in children from real-world data, to find the potential ADE types, and to provide evidence for rational administration of drug. Methods ADE reports from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2013 to the second quarter of 2021 were extracted, and the cases under 18 years old who used loratadine were screened out. Proportional reporting ratio (PRR) method and reporting odds ratio (ROR) method were used for data mining, and the *Medical Dictionary for Regulatory*

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304002

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2021-554)

通信作者: 杨亮, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: yangliang472@gzy.edu.cn

<https://ywlxhx.whuznhmedj.com/>

Activities (MedDRA) was used to systematically classify the ADE signals. **Results** A total of 19 237 reports were included after screening, including 1 738 ADE and 186 signals, involving 24 system/organ classifications (injury, poisoning and procedural complications: 22.49%) and 38 standardised MedDRA queries (medication error: 15.74%). Blepharochalasis and agoraphobia with strong signal were not recorded in the drug instructions. **Conclusion** It is found after analysis by PRR and ROR methods that although the use of loratadine in children has good safety, there are certain medication errors. It is suggested to strengthen monitoring in clinical medication, use in strict accordance with the provisions of the drug labels, improve the quality of pharmaceutical services, and ensure the safe and effective medication for children.

【Keywords】 Loratadine; Medications for children; Medication error; Data mining; FAERS database; Pharmacovigilance

过敏性疾病被世界卫生组织（WHO）列为 21 世纪需要重点防治的三大疾病之一，是全球范围内的重大卫生学问题，也是 18 岁以下儿童的第三大常见疾病^[1]，其发病率总体呈逐年增加趋势^[2-3]。组胺 H₁ 受体拮抗药可减少促炎症细胞因子和细胞黏附分子表达，减弱嗜酸性粒细胞等的趋化作用，下调过敏性炎症反应^[4-5]。儿童由于特殊的生理特点且因学习需要，应首选无中枢抑制作用的第二代抗组胺药^[6]。氯雷他定为长效三环类第二代抗组胺药，可选择性拮抗外周 H₁ 受体，缓解过敏反应引起的各种症状，是唯一入选 WHO 和我国基本药物目录（2018 版）的第二代 H₁ 受体拮抗药。我国多个临床诊疗指南与专家共识均推荐使用氯雷他定为儿童过敏性疾病的重要治疗药物^[7-11]。儿童因为自身的特殊性，药物临床试验基础较薄弱，其药品上市前的研究数据不足，药品说明书中儿童用药信息短缺。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库是监测上市后药品与治疗性生物制品安全性的大型数据库，为完善儿童使用氯雷他定临床综合评价安全性研究，通过对 FAERS 数据库中 18 岁以下儿童使用氯雷他定的不良事件（adverse drug event, ADE）信号进行挖掘与分析，发现其不良事件类型，为氯雷他定的安全性评价提供真实世界数据和临床合理应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

提取 2013 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度 FAERS 数据库的数据作数据源，导入 PostgreSQL

（9.6 版）对象 - 关系数据库服务器，运用 Navicat Premium（15.0 版）数据库管理系统进行数据处理。

氯雷他定检索关键词来源于美国食品药品监督管理局（FDA）在册药品（Drugs@FDA）、美国国立医学图书馆医学主题词表（MeSH）和 MCEDX 合理用药信息支持系统（四川美康 3.3.7.0 版）等，广泛收集可能的药品名称，在 FAERS 数据库进行药品名筛选，之后应用通配符等方式再次筛选可能的药品名称，在查全的基础上进行查准，通过匹配药品名与成分、检索查询药品名等方式确保所报药品确为氯雷他定。最终纳入药品名称的检索词除英文通用名 loratadine 外，还包括 ALAVERT、ALLERCLEAR、FLONIDAN、LISINO、LERTAMINE、LORIDIN、LORINDIN、LORATA-DINE 和 EQUATE ALLERGY RELIEF 等 21 个。

人口学背景数据选择 18 岁以下儿童的数据，剔除年龄小于 0 的报告、年龄字段错误数据以及年龄与单位不匹配的数据。关联报告选择所有怀疑程度，包括主要怀疑、次要怀疑、相互作用与伴随。通过主键、药品名称、年龄字段映射关系联立 ADE 数据表。

FAERS 数据库中所有 ADE 采用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regularly Activities*, MedDRA）进行编码生成标准化的术语。本研究采用 MedDRA 24.1 版的首选语（primary term, PT）、系统 / 器官分类（system organ class, SOC）和标准化 MedDRA 分析查询（standardised MedDRA queries, SMQs）对 ADE 描述用语进行国际术语标准化和中英文映射。

1.2 信号挖掘

采用比例失衡法中的比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法和报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法挖掘信号。ROR 法挖掘的信号灵敏度较高、结果偏倚较少, 且包含 PRR 法所挖掘的信号, PRR 法是产生信号很有价值的辅助方法, 敏感性较强, 能确保重要信号不因数量太大而被忽视^[12-14]。比例失衡法四格表参考 van Puijenbroek 等^[15]所列, 计算公式如下。

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$PRR95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

$$ROR = \frac{ad}{bc}$$

$$ROR95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

式中, a 为 18 岁以下使用氯雷他定的报告中疑似 ADE 的报告数; b 为 18 岁以下使用氯雷他定的报告中非疑似 ADE 的报告数; c 为 18 岁以下应用非氯雷他定药品的报告中疑似 ADE 的报告数; d 为 18 岁以下应用非氯雷他定药品的报告中非疑似 ADE 的报告数。同时满足以下四项, 提示该 ADE 为可疑信号: ① $a \geq 3$; ② $PRR \geq 2$; ③ PRR 95%CI 下限 > 1 ; ④ ROR 95%CI 下限 > 1 ^[15-16]。

2 结果

2.1 数据基本情况

共提取 ADE 报告 38 938 542 份, 其中药物信息记录 48 327 531 条, 经过筛选排除包括氯雷他定复方制剂、地氯雷他定和成分与药品名不匹配等无意义数据, 最终纳入 96 610 条; 人口学信息记录 12 541 125 条, 筛选出 18 岁以下患儿的报告并删除包括年龄信息错误或缺失等无意义数据,

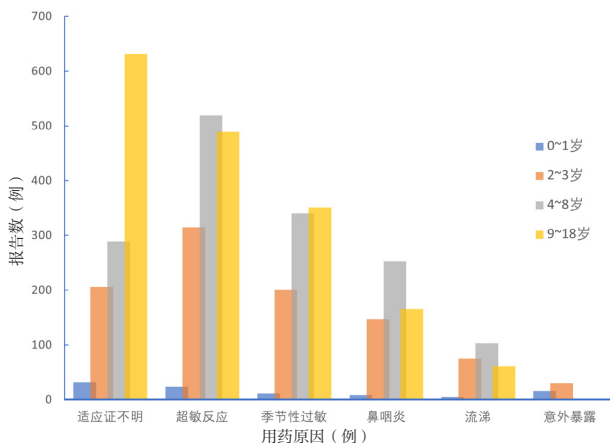


图1 各年龄段报告的用药原因情况
Figure 1. Indications of different ages

最终纳入 405 065 条。初次关联得到 ADE 报告 112 505 份, 去重并删除缺失 PT 值的数据, 最终得到年龄小于 18 岁的儿童使用氯雷他定的 ADE 报告 19 237 份, 涉及 1 738 种 ADE。

发生 ADE 的患儿中男 7 471 例 (38.84%)、女 7 807 例 (40.58%)、性别不详 3 959 例 (20.58%)。18 724 份报告中注明了上报国家, 上报 ADE 报告数排名前 5 的国家是美国 15 879 例 (84.81%)、加拿大 753 例 (4.02%)、英国 531 例 (2.84%)、巴西 343 例 (1.83%) 和日本 268 例 (1.43%), 我国报告数为 79 例 (0.42%)。

各年龄段使用氯雷他定的用药原因及用药后导致的严重后果情况见图 1 和图 2。各年龄段报告数前 10 的 ADE 见表 1, 9~18 岁年龄段头痛 (156 例)、疲乏 (101 例) 和发热 (99 例) 较其他年龄段多。累计报告数前 10 位的 ADE 分别是儿童意外暴露于产品 1 034 例 (5.38%)、用药过量 867 例 (4.51%)、药物无效 721 例 (3.75%)、给予额外剂量 594 例 (3.09%)、意外用药过量 533 例 (2.77%)、产品使用问题 447 例 (2.32%)、超说明书使用 399 例 (2.07%)、无不良事件 223 例 (1.16%)、给予不正确的剂量 209 例 (1.09%) 和嗜睡 208 例 (1.08%)。

2.2 信号挖掘与标准化 MedDRA 分析结果

经过信号挖掘, 选择主 SOC, 生成 186 个 ADE 信号, 其中 7 个 ADE 信号描述用语已不是 PT 统计分析层级, 而是低位语 (lowest level term, LLT) 编码层级, 如原始的“药效延迟”现已降级为 LLT, 属于“治疗产品效果延迟”的 PT 层级。从结果上看 ROR 值越大信号越强, ADE 信号对应的 PRR 值与 ROR 值、PRR 的 95%CI 下

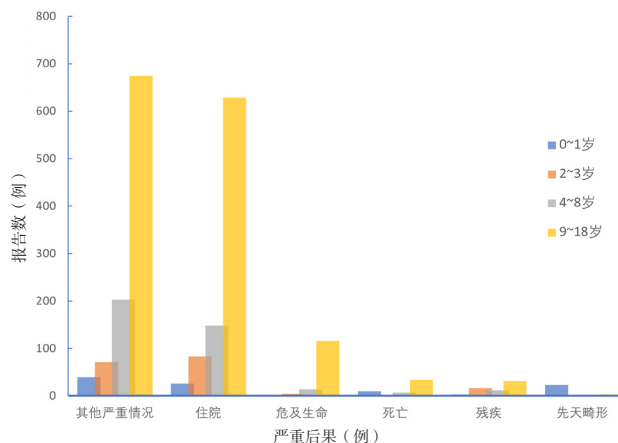


图2 各年龄段报告的严重后果情况
Figure 2. Serious results of different ages

限与 ROR 的 95%CI 下限相等或差值极小。ADE 信号以 ROR 值排序前 15 位的情况见表 2。层级结构分析涉及 24 个 SOC，按主 SOC 分组 ADE 信号占比见图 3，排首位的 SOC 为各类损伤、中毒

及操作并发症，其包含产品处方问题、产品给药时间表不当、产品使用问题和剂量有误等。分析查询其狭义搜索，涉及 38 个 SMQ 层级，SMQ 层级下包括 41 个 ADE，主要为用药错误，见表 3。

表1 各年龄段报告数排名前10的ADE

Table 1. Top 10 ADE by age groups in terms of number of reports

ADE	0~1岁 (n=575)		2~3岁 (n=3 141)		4~8岁 (n=5 654)		9~18岁 (n=9 867)	
	报告数	排名	报告数	排名	报告数	排名	报告数	排名
儿童意外暴露于产品	36	1	488	1	412	1	98	10
产品给予对象为年龄不适宜的患者	34	2	71	8	-	-	-	-
超说明书使用	31	3	111	6	119	7	138	6
妊娠过程中胎儿暴露	27	4	-	-	-	-	-	-
早产儿	14	5	-	-	-	-	-	-
产品使用问题	11	6	104	7	169	6	163	4
咳嗽	10	7	-	-	-	-	-	-
呕吐	10	7	-	-	-	-	-	-
药物无效	8	9	139	5	299	3	275	1
给予额外剂量	8	9	169	4	234	4	183	3
用药过量	-	-	242	2	368	2	250	2
意外用药过量	-	-	212	3	206	5	111	7
无不良事件	-	-	67	9	93	10	-	-
医药产品上防止儿童动用的机制失效	-	-	63	10	-	-	-	-
治疗产品效果不全	-	-	-	-	111	8	-	-
治疗产品效果下降	-	-	-	-	104	9	-	-
头痛	-	-	-	-	-	-	156	5
疲乏	-	-	-	-	-	-	101	8
发热	-	-	-	-	-	-	99	9

表2 ROR排名前15位的儿童使用氯雷他定ADE信号

Table 2. The ADE signal of children using loratadine in the top 15 ROR

序号	ADE	报告数	ROR	ROR95%CI下限	PRR	PRR95%CI下限
1	眼睑松垂	23	283.61	98.23	283.27	98.12
2	患者对治疗不满意	3	283.32	59.17	283.28	59.16
3	治疗产品效果延迟	77	133.53	48.49	133.00	48.30
4	给用了额外剂量	594	98.43	36.15	95.42	35.05
5	医药产品上防止儿童动用的机制失效	111	87.36	31.88	86.86	31.70
6	产品泡罩包装问题	3	70.83	18.85	70.81	18.85
7	儿童意外暴露于产品	1 034	66.46	24.43	62.93	23.14
8	应激性心肌病	27	46.70	16.68	46.64	16.66
9	给予过期产品	181	43.30	15.86	42.90	15.72
10	植物过敏	5	41.67	12.97	41.66	12.97

续表2

序号	ADE	报告数	ROR	ROR95%CI下限	PRR	PRR95%CI下限
11	治疗反应变化	35	41.38	14.89	41.31	14.86
12	意外用药过量	533	34.05	12.51	33.13	12.17
13	广场恐怖症	8	33.84	11.28	33.82	11.27
14	过敏性呼吸症状 ^a	5	33.73	10.55	33.72	10.55
15	化学品过敏	7	32.52	10.68	32.51	10.68

注：^a说明书中记载的不良反应；PRR：比例报告比值；ROR：报告比值比

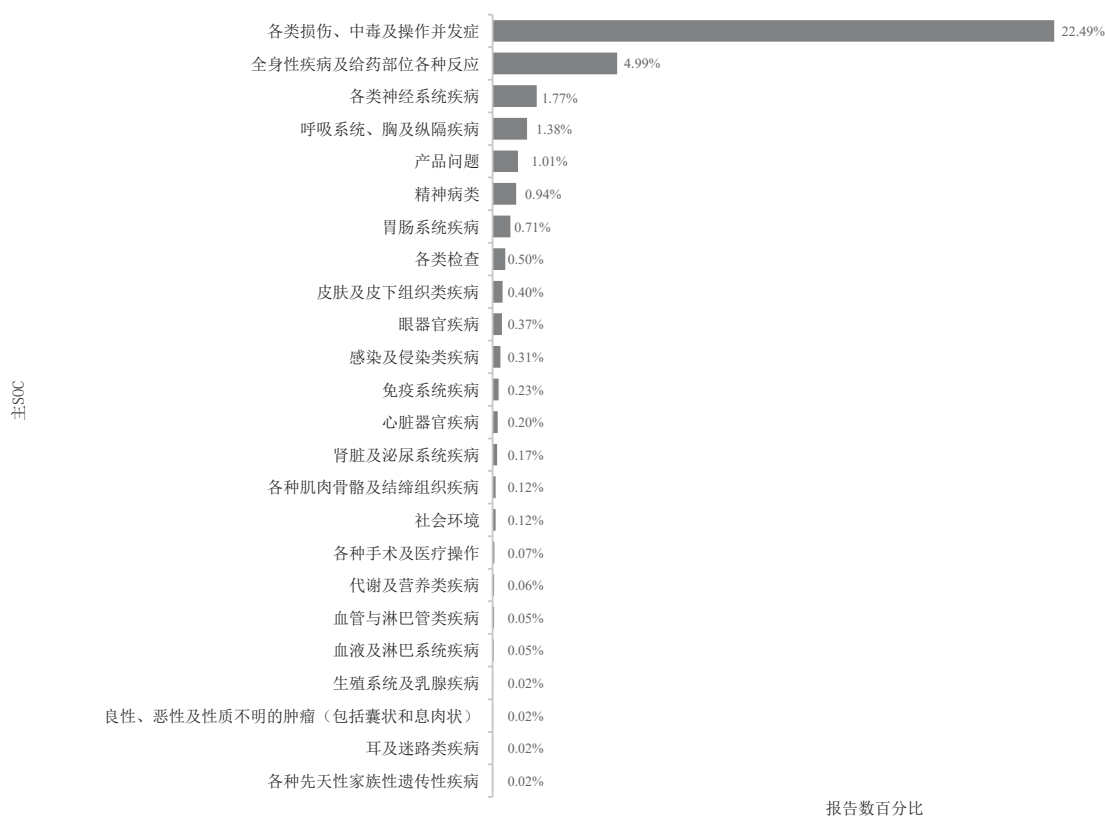


图3 主SOC分组的ADE报告数构成比

Figure 3. The ratio of ADE reports for the primary SOC

表3 SMQ层级下的ADE报告数及构成比

Table 3. The number of reports and composition ratio of ADE at the SMQ level

ADE	报告数	构成比 (%)
用药错误	3 027	15.74
儿童意外暴露于产品	1 034	5.38
给予额外剂量	594	3.09
意外用药过量	533	2.77
给予不正确的剂量	209	1.09
给予过期产品	192	1.00
产品给予对象为年龄不适宜的患者	160	0.83
防儿童开启的产品封盖或装件失灵	111	0.58
产品给用时间表不当	100	0.52

续表3

ADE	报告数	构成比 (%)
意外暴露于产品	33	0.17
给予不正确的用法 / 用量	24	0.12
可导致用药错误的情况或信息	15	0.08
给药器械不当	14	0.07
剂量有误	8	0.04
缺乏疗效 / 效果	658	3.42
治疗产品效果下降	198	1.03
治疗产品效果不全	195	1.01
意外的治疗反应	81	0.42
治疗产品效果延迟	77	0.40
对非适应证用药无效	51	0.27
治疗反应变化	35	0.18
治疗产品无效	13	0.07
未达到缓解	4	0.02
治疗反应延迟	4	0.02
超敏性 ^b	74	0.38
特应性皮炎 ^a	10	0.10
唇部水肿	10	0.05
过敏性鼻炎	10	0.05
眼部水肿 ^a	8	0.04
口肿胀	7	0.04
变应性结膜炎	6	0.03
喉水肿	6	0.03
过敏性呼吸症状 ^a	5	0.03
口周皮炎 ^a	3	0.02
口咽疾病 (不包括肿瘤、感染和过敏)	58	0.30
咽喉刺激 ^a	37	0.19
咽部红斑	10	0.05
口部感觉异常 ^a	7	0.04
咽干 ^a	4	0.02
出血类术语 (不包括实验室检查术语)	37	0.19
甲床出血	10	0.05
嘴唇出血	10	0.05
肠出血	6	0.03
出血性胃炎	5	0.03
血性分泌物	3	0.02
硬膜下出血	3	0.02

注：^a说明书中收录的不良反应；^b除下列9个ADE外，还包括喷嚏、哮喘危象、瘙痒、化学品过敏等ADE

3 讨论

3.1 用药原因

氯雷他定用于缓解过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、瘙痒性皮肤病及其他过敏性皮肤病的症状及体征。本研究的结果显示儿童使用氯雷他定适应证大多与药品说明书相符，其中有部分为药品使用的“适应证不明”，因该数据库由患者、医护人员、药师、生产商、消费者等自发呈报的性质可知，此情况可能由于 ADE 上报时就未知或未询问明确所致。结合 ADE 累计情况可以发现，无论是用药原因还是导致的 ADE，儿童均易意外暴露于产品，明确提示在监护过程存在的风险，应防止儿童接触到此类药品，且谨慎用药。

3.2 ADE 导致的严重后果

本研究结果显示大部分严重后果为导致住院、致残、危及生命甚至死亡，以死亡为结局的 ADE 有 53 例，0~1 岁的婴幼儿还有部分导致先天畸形（23 例）。查询发现，大部分导致严重后果的患儿同时联合使用了其他药品，目前也尚未有关于氯雷他定导致这些严重后果的报道，且有研究指出氯雷他定不会致畸^[17]。

3.3 用药错误

本研究结果显示信号主要涉及各类损伤、中毒及操作并发症。儿童使用氯雷他定的 ADE 较大部分属于用药错误，用药错误是可预防的事件。有研究估计，住院患者中 18.7%~56% 的 ADE 由用药错误引起^[18-19]。我国的儿童用药中不合理用药占 12%~23%^[20]。儿童由于身体机能与心智尚未发育成熟，容易导致用药错误。同时儿童药品本身短缺，部分家长存在安全用药知识的缺乏，会导致儿童用药成人化、自行联合用药、用药时间错误等不合理用药现象^[21-22]。值得注意的是卫生技术人员相关因素也是导致儿童不合理用药的重要原因之一，美国医院药剂师协会关于预防医院用药错误的指南提出，医生、护士、药师相关因素与大多数临床的药品不良反应有关^[23]。由研究结果知，儿童使用氯雷他定时，较大部分 ADE 为用药错误所致，是可避免的伤害，建议谨慎存放药品并在用药过程中加强监护，严格遵守药品用法、用量及疗程，严谨药学服务，确保患儿安全用药。

3.4 ADE 情况

本研究发现，ADE 集中于意外用药和用药过

量，其中 9~18 岁年龄段出现药品说明书已收载的头痛、疲乏和发热 ADE，此年龄段的孩子相比其他年龄段其生理和心理发育均较成熟，有更好的感知力和表达力以描述出身体的不适，故有较多的头痛、疲乏和发热报告。研究结果表明，现有氯雷他定药品说明书中 ADE 记载已较为完备。表 3 中较多的 ADE 为药品说明书已收载的不良反应，虽与说明书中的药品不良反应无法一一对应，但实际上与氯雷他定的药理作用相一致，如眼部水肿对应说明书中的周围性水肿，是由其扩张血管、增加毛细血管通透性引起。眼睑松垂、应激性心肌病、植物过敏、广场恐怖症和过敏性呼吸症状的信号较强，过敏性呼吸症状可对应说明书中的过敏反应，前四者药品说明书未收载。关于应激性心肌病，通过查阅病例发现有合并用药的情况，有研究表明，氯雷他定具有良好的安全性，即使用药过量也未发生心脏毒性^[24-25]。本研究中出血类 ADE 37 例，药品说明书及过往文献虽未提及氯雷他定的此类 ADE，由药理作用可知其有致出血的可能，且同类药物氯苯那敏的药品说明书中明确指出有出血倾向。对儿童应用氯雷他定制剂 ADE 信号挖掘发现，氯雷他定具有良好的安全性，但也有部分 ADE 信号在药品说明书中未收载；以 SMQ 与 SOC 而言，ADE 信号集中于用药错误，也就是儿童应用氯雷他定导致的 ADE 多归类于用药错误，这是现实中易忽略的用药问题。此研究对临床上儿童应用氯雷他定制剂有着重要警醒与提示作用。鉴于此研究结果，建议临床上对儿童应用氯雷他定制剂时，应充分考虑儿童自身情况，个体化用药，注意可能发生的出血类 ADR，尽可能避免儿童出现用药错误的情况。

3.5 研究局限性

一方面，FAERS 数据库是 ADE 自发呈报系统，数据库本身存在局限性。首先，数据库中报道的事件不要求证明与药品之间的因果关系，报告中的信息只反映报告者的观察和意见。其次，数据库中存在较多变异的药品名称，尽管竭力广泛收集并匹配药品名与成分，仍不可避免有所遗漏。有学者指出，自愿上报的 ADE 会因偶尔的宣传和诉讼等因素出现过度报告、误报和信息缺失等情况^[26]。本研究进行统计分析处理时，也发现因为联合用药而导致 ADE 原因不明确的情况，以及因为 FAERS 数据库上报 ADE 报告没有严格

的审查机制,并且对上报者没有需求,导致出现PT字段为“无不良事件”的无意义报告。另一方面,虽然ROR法联合PRR法挖掘的信号质量较高,但仍无法完全避免出现假阳性信号。因此,本研究结合人工信号检测,查对相关真实世界数据(病案)与文献资料进行验证,发现挖掘获得的ADE信号与药品特性、药品说明书及文献报道基本相符,分析得到的信号可作为该药儿童用药物警戒下一步关注点和临床实际应用的注意点。

3.6 小结

本研究提取FAERS数据库的相关数据,挖掘与分析的ADE基本与目前氯雷他定药品说明书收录的不良反应相符。尽管出现了说明书中未提及的眼睑松垂的强信号以及部分出血类ADE,但整体涉及的ADE较轻,也进一步证实了氯雷他定本身的安全性。本研究同时发现儿童使用氯雷他定存在较大的不合理性,特别是用药错误,且在年龄段较小的患儿中,不合理用药的情况更为明显。建议在安全使用氯雷他定的同时,谨慎存放药品避免儿童意外接触,临床用药中严格遵守用法用量与疗程使用,保障患儿用药安全。

参考文献

- 1 Kowalski ML, Anstogui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement[J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9(1): 33. DOI: 10.1186/s40413-016-0122-3.
- 2 周鹏翔,翟所迪,周薇.口服组胺H₁受体拮抗剂在儿童中合理应用的临床实践指南计划书[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(1): 90-96. [Zhou PX, Zhai SD, Zhou W. Rational use of oral H₁ receptor antagonists in children: a clinical practice guideline protocol[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(1): 90-96.] DOI: 10.7507/1672-2531.202009169.
- 3 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys[J]. *Lancet*, 2006, 368(9537): 733-743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- 4 中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组.抗组胺H₁受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(3): 161-170. DOI: 10.19538/j.ek2018030601.
- 5 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1139-1150. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
- 6 中国中西医结合学会皮肤病专业委员会环境与职业性皮肤病学组,北京中西医结合学会环境与健康专业委员会皮炎学组,中国中药协会皮肤病药物研究专业委员会湿疹学组.抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(5): 709-712. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/syqkx202105002>.
- 7 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(1): 13-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759.
- 8 广东省药学会.特应性皮炎的合理用药指引[J]. *今日药学*, 2022, 32(3): 161-175. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.03.001.
- 9 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉咽喉专业委员会.儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(3): 169-175. DOI: 10.19538/j.ek2019030601.
- 10 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉咽喉专业委员会.抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(9): 721-728. DOI: 10.19538/j.ek2019090601.
- 11 国家卫生计生委儿童用药专家委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会,等.儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19): 1460-1472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.005.
- 12 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803. DOI: 10.7150/ijms.6048.
- 13 Sakaeda T, Kadoyama K, Minami K, et al. Commonality of drug-associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(5): 461-465. DOI: 10.7150/ijms.7967.
- 14 Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, et al. Comparison of sensitivity and timing of early signal detection of four

- frequently used signal detection methods: an empirical study based on the US FDA Adverse Event Reporting System database[J]. *Pharm Med*, 2008, 22: 359–365. DOI: 10.1007/BF03256733.
- 15 Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3–10. DOI: 10.1002/pds.668.
- 16 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: 10.1002/pds.677.
- 17 Andersson NW, Poulsen HE, Andersen JT. Desloratadine Use During Pregnancy and Risk of Adverse Fetal outcomes: a nationwide cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1598–1605. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.017.
- 18 Von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, 115(12): 407–415. DOI: 10.1007/BF03040432.
- 19 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About medication errors [EB/OL]. [2021–11–10]. <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>.
- 20 李瑞霞, 武志昂. 我国儿童用药风险因素的专家调查研究 [J]. *中国药物警戒*, 2015, 12(5): 311–313,315. [Li RX, Wu ZA. Expert investigation study on risk factors of medication for children in China[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2015, 12(5): 311–313,315.] DOI: CNKI:SUN:YWJJ.0.2015–05–017.
- 21 Hoffmann LM, Wegner W, Biasibetti C, et al. Patient safety incidents identified by the caregivers of hospitalized children[J]. *Rev Bras Enferm*, 2019, 72(3): 707–714. DOI: 10.1590/0034-7167-2018-0484.
- 22 王雨彤. 中国儿童用药现状、问题与对策 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018: 1–104.
- 23 Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(19): 1493–1517. DOI: 10.2146/ajhp170811.
- 24 Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children[J]. *Drug Saf*, 2001, 24(2): 119–147. DOI: 10.2165/00002018-200124020-00003.
- 25 Cataldi M, Maurer M, Tagliatela M, et al. Cardiac safety of second-generation H₁-antihistamines when up-dosed in chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(12): 1615–1623. DOI: 10.1111/cea.13500.
- 26 Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381–392. DOI: 10.2165/00002018-200225060-00001.

收稿日期: 2022 年 09 月 19 日 修回日期: 2023 年 03 月 05 日
本文编辑: 杨 燕 冼静怡