

儿童应用左氧氟沙星不良反应信号挖掘与分析：基于FAERS数据库的真实世界研究



关笑婵¹, 刘治军², 方振威², 向卓³, 刘楠楠⁴

1. 北京燕化医院药剂科 (北京 102500)
2. 首都医科大学附属北京安贞医院药事部 (北京 100011)
3. 山东省第二人民医院临床医学研究中心 (济南 250023)
4. 中日友好医院药学部 (北京 100029)

【摘要】目的 利用 FAERS 数据库检索儿童使用左氧氟沙星不良事件报告情况, 并进行数据挖掘和分析, 为临床安全用药提供参考。**方法** 通过 OpenVigil 2.1 平台检索 2004 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日儿童使用左氧氟沙星不良事件报告数据, 基于报告比值比法 (ROR), 对相关数据进行分析。**结果** 共检索到儿童应用左氧氟沙星不良事件报告 484 例, 发现 94 个阳性风险信号。主要累及的系统器官为各种肌肉骨骼及结缔组织、胃肠道、全身性及给药部位, 前 5 位阳性信号为地霉菌感染 (ROR=822.87)、肌腱疼痛 (ROR=563.71)、溃疡分枝杆菌感染 (ROR=352.65)、肌腱断裂 (ROR=341.91)、免疫重建炎性综合征相关结核病 (ROR=310.84)。说明书中未提及的阳性信号排名前 5 分别为: 溃疡分枝杆菌感染 (ROR=352.65)、免疫重建炎性综合征相关结核病 (ROR=310.84)、中枢神经系统结核瘤 (ROR=102.85)、线状 IgA 病 (ROR=82.68)、颅内压力增高 (ROR=32.46)。**结论** 左氧氟沙星用于儿童除已知的不良事件外, 颅内压升高、结核相关疾病等不良反应风险信号强度较高, 建议谨慎选择并加强相关安全性监测。

【关键词】 儿童安全性; 肺炎支原体; 不良事件; FAERS 数据库

Date mining and analysis of adverse events of levofloxacin in children: a real world study based on FAERS database

GUAN Xiaochan¹, LIU Zhijun², FANG Zhenwei², XIANG Zhuo³, LIU Nannan⁴

1. Department of Pharmacy, Beijing Yanhua Hospital, Beijing 102500, China
 2. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100011, China
 3. Clinical Medical Research Center, Shandong Second Provincial General Hospital, Jinan 250023, China
 4. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China
- Corresponding author: LIU Nannan, Email: lnn_mail@126.com

【Abstract】Objective To search for the reports of adverse events of levofloxacin

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310020

基金项目: 山东省自然科学基金博士基金项目 (ZR2018BH045)

通信作者: 刘楠楠, 主管药师, Email: lnn_mail@126.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

use in children using the FAERS database, and to mine and analyze the data to provide reference for safe clinical use. **Methods** The data reported of adverse events of levofloxacin use in children from January 1, 2004 to June 30, 2023 were retrieved through the OpenVigil 2.1 platform, and the relevant data were analyzed based on the reporting odds ratio (ROR) method. **Results** A total of 484 cases of adverse events of levofloxacin in children were retrieved, and 94 positive risk signals were found. The main systemic organs involved were various musculoskeletal and connective tissues, gastrointestinal system, systemic and administration sites, and the top five positive signals were Dimycoodes infection (ROR=822.87), tendon pain (ROR=563.71), Mycobacterium ulcers infection (ROR=352.65), tendon rupture (ROR=341.91), and immune reconstitution inflammatory syndrome-related tuberculosis (ROR=310.84). The top five positive signals not mentioned in the label were Mycobacterium ulcerans infection (ROR=352.65), immune reconstitution inflammatory syndrome-associated tuberculosis (ROR=310.84), central nervous system tuberculoma (ROR=102.85), linear IgA disease (ROR=82.68), and increased intracranial pressure (ROR=32.46). **Conclusion** In addition to the known adverse events, levofloxacin is used in children, and the risk signal intensity of adverse reactions such as increased intracranial pressure and tuberculosis-related diseases is high, so it is recommended to carefully select and strengthen relevant safety monitoring.

【Keywords】 Child safety; Mycoplasma pneumoniae; Adverse events; FAERS database

左氧氟沙星是目前我国唯一获批全身性可应用于儿童的氟喹诺酮类药物，适应证限制为吸入性炭疽。从安全性角度考虑，该药物可能存在对儿童软骨及膝盖损伤等不良事件，在软骨未发育完全的儿童中需谨慎应用^[1]。近年来，大环内酯类耐药肺炎支原体感染的儿童病例逐渐增多，喹诺酮类药物在治疗耐药的肺炎支原体有较好活性，《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南（2023年）》^[2]中推荐喹诺酮类药物可用于治疗耐药肺炎支原体感染。在实际临床应用中，喹诺酮类药物对于耐药肺炎支原体感染的病例也有较好的治疗效果^[3-4]。此外，左氧氟沙星等喹诺酮类药物对耐药结核菌有较好的抗菌活性^[5]。但由于左氧氟沙星在我国用于儿童安全数据有限，作为治疗药物时，有必要进一步评估其用药安全性。

本研究以左氧氟沙星用于儿童安全性为主要目的，安全性数据来源为FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system, FAERS）。FAERS数据库（www.fda.gov/drugs/surveillance/）建于2004年，为免费、公开的不良事件自发呈报系统，数据每季度更新。该系统具备信息多样性、数据量大等特点，一定程度上反映了真实世界中药品不良事件（adverse drug event, ADE）的发生情况。基于FAERS数据库，对左氧氟沙星

用于年龄<18岁的患者发生相关ADE进行分析和信号挖掘，为临床中儿童药物安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索时间

收集FAERS数据库中左氧氟沙星相关不良事件报告，数据检索时间段设定为2004年1月1日至2023年6月30日。

1.2 方法

1.2.1 数据来源

本研究通过OpenVigil 2.1（<http://openvigil.sourceforge.net/>）数据平台来查询FAERS数据库，具体检索词为左氧氟沙星的通用名“levofloxacin”。筛选条件设置为患者年龄<18岁，提取ADE患者的基本信息、适应症及治疗结果等记录数据。

1.2.2 数据处理

本研究涉及的ADE称均根据采用国际医学用语词典（medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA）中的首选术语（primary terminology, PT）进行编码并行系统-器官（system organ classification, SOC）分类、编码和汉化。

FAERS数据库提取ADE事件时，将“levofloxacin”作为主要怀疑药品“primary

suspect”、次要怀疑药品“secondary suspect”进行数据清洗，并将 ADE 中无法辨认和重复或名称不代表实际意义的报告剔除，获得提取后排除并用的不良反应的报告次数。

1.2.3 信号挖掘与分析方法

本研究信号挖掘算法采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)，该方法首先由荷兰

药物警戒中心 Lareb 实验室提出，属于比值失衡测量法 (表 1)，具有偏倚较少、灵敏度较高等特点，被广泛应用于药物警戒信号挖掘^[6]。本研究警戒信号检测标准：① ADE 报告数量 ≥ 3 例，< 3 例的报告对于临床实际意义不大；② ROR 值 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 (表 2)。

表1 比例失衡法四格表

Table 1. Data for computing formula of reporting odds ratio

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	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 ROR的计算公式及阈值

Table 2. Computing formula of ROR and ROR threshold

项目	计算公式	阈值范围
ROR计算	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$; ROR的95%CI下限 > 1
ROR阈值计算	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	

2 结果

2.1 一般情况

经检索得到以左氧氟沙星为主要及次要怀疑药品的不良事件报告 484 份，其中男性占比 44.21%，女性占比 51.65%。13~17 岁组占比较高 (44.42%)，ADE 报告国家主要以美国为主，基本信息见表 3。

2.2 年度报告情况

本研究选取 2004 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度 ADE 数据。报告例数如图 1 所示，数据显示不良反应上报数基本呈逐年上升趋势。

2.3 警戒信号检出情况

共检测出 94 个不良事件风险信号，利用国际医学用语词典 (MedDRA25.1) 术语集系统器官分类。本研究检测结果共涉及 17 个 SOC，主要包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等，见表 4。ADE 按 PT 分级，ROR 值降序排列前 20 位分布见表 5。

表3 不良事件患者基本信息

Table 3. Basic information of patients with adverse events

信息	报告例数	构成比 (%)
性别		
男	214	44.21
女	250	51.65
未知	20	4.14
年龄		
≤5岁	150	30.99
6~12岁	113	23.35
13~17岁	215	44.42
不确定	6	1.24
报告国家 (前5)		
美国	163	33.68
欧盟	46	9.50
法国	46	9.50
南非	24	4.96
日本	20	4.13
合计	484	100.00

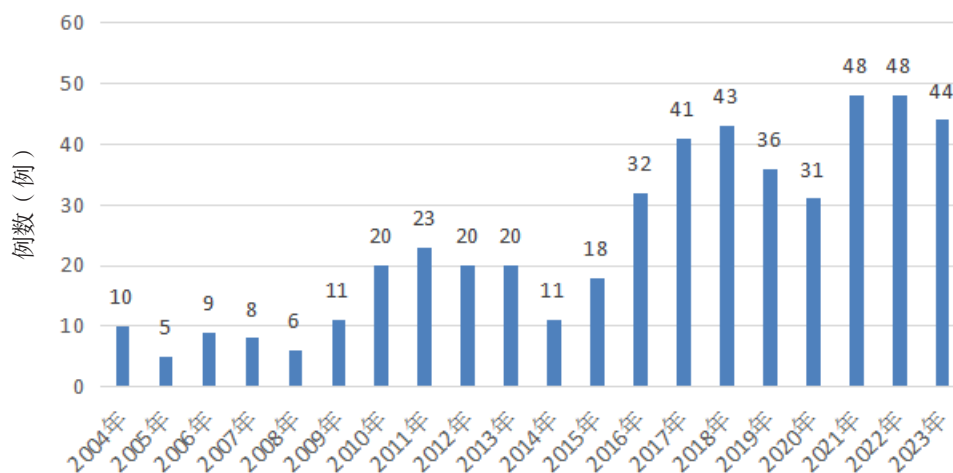


图1 2004年1季度至2023年2季度左氧氟沙星<18岁ADE报告数量

Figure 1. Number of ADE reports for patients under 18 years old using levofloxacin from Q1 2004 to Q2 2023

表4 左氧氟沙星在小于18岁儿童患者中发生不良事件阳性信号累及系统器官分类

Table 4. Positive signals of ADE involving systemic organs in patients under 18 years old with levofloxacin

系统器官治疗	首选术语PT (报告数)	不良事件报告数 (例次)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛 (35)、肌腱疼痛 (14)、肌腱炎 (14)、肢体疼痛 (9)、肌痛 (8)、关节肿胀 (6)、肌腱病变 (5)、关节病 (5)、多发性关节炎 (4)、关节渗液 (3)、斜颈 (3)、骨骼肌肉疼痛 (3)	109
胃肠系统疾病	呕吐 (42)、胃肠疾病 (10)、小肠结肠炎 (7)、急性胰腺炎 (5)、胃炎 (4)、微生态失衡 (3)、吞咽痛* (3)、唾液分泌过多* (3)、胃肠出血* (3)	80
全身性疾病及给药部位各种反应	疼痛 (11)、乏力 (9)、哭 (8)、治疗失败 (8)、多器官功能不全综合征 (7)、药物不耐受 (5)、耐药 (5)、步态无力 (4)、感到寒冷 (3)、反常药物反应 (3)、多重耐药性 (3)	66
血液及淋巴系统疾病	白细胞减少症 (17)、中性粒细胞减少症 (16)、血小板减少症 (14)、贫血 (7)、全血细胞减少症 (6)、嗜酸粒细胞增多症 (4)	64
肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤 (17)、肝脏毒性 (7)、急性肝衰竭 (6)、肝功能异常 (5)、肝衰竭 (4)、胆汁淤积 (3)、肝细胞损伤 (3)、肝炎 (3)	48
各类神经系统疾病	颅内压力增高* (21)、感觉减退 (6)、特发性颅内压增高* (5)、周围神经病 (4)、起立困难* (3)、面部瘫痪* (3)	42
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高 (21)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (9)、血胆红素升高 (7)、肝功检查异常 (4)	41
感染及侵染类疾病	免疫重建炎性综合征相关结核病* (6)、葡萄球菌感染 (5)、免疫妥协宿主的感染 (4)、毛囊炎 (4)、地霉菌感染 (3)、中枢神经系统结核病* (3)、结核病* (3)、阑尾炎 (3)、溃疡分枝杆菌感染* (3)	34
血管与淋巴管类疾病	低血压* (13)、血肿* (7)、分布性休克 (5)、休克 (5)	30
皮肤及皮下组织类疾病	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状 (6)、线状IgA病* (5)、药疹 (4)、瘙痒性皮炎 (4)、中毒性表皮坏死松解症 (4)、斑状皮疹 (3)	26

续表4

系统器官治疗	首选术语PT (报告数)	不良事件报告数 (例次)
各类损伤、中毒及操作并发症	肌腱断裂 (11)、给予了禁忌产品 (10)、母乳喂养期间母亲的暴露 (4)	25
代谢及营养类疾病	低钾血症* (11)、代谢性酸中毒 (7)、电解质失衡 (5)	23
精神病类	幻觉 (8)、谵妄 (5)、适应障碍 (3)、错觉 (3)、反社交行为 (3)	22
免疫系统疾病	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症 (6)、速发严重过敏反应 (6)、过敏性休克 (4)	16
眼器官疾病	视神经乳头水肿* (7)、畏光* (3)	10
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害 (6)、小管间质性肾炎 (4)	10
内分泌系统疾病	肾上腺功能不全* (3)	3

注：*表示说明书中未提及的不良事件。

表5 左氧氟沙星在<18岁儿童患者中发生不良事件阳性信号PT分类前20名

Table 5. The top 20 in PT classification for positive signals of ADE in patients under 18 years old with Levofloxacin

首选术语	系统器官治疗	ADR事件数 (例)	ROR (95%CI)
地霉菌感染	感染及侵染类疾病	3	822.87 (165.592, 4 089.036)
肌腱疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	14	563.71 (284.624, 1 116.453)
溃疡分枝杆菌感染*	感染及侵染类疾病	3	352.65 (90.875, 1 368.522)
肌腱断裂	各类损伤、中毒及操作并发症	11	341.91 (168.451, 693.969)
免疫重建炎症综合征相关结核病*	感染及侵染类疾病	6	310.84 (121.023, 798.395)
免疫妥协宿主的感染	感染及侵染类疾病	4	274.95 (88.309, 856.084)
肌腱病变	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	172.26 (65.405, 453.701)
肌腱炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	14	159.95 (89.587, 285.567)
中枢神经系统结核病*	感染及侵染类疾病	3	102.85 (30.850, 342.905)
线状IgA病*	皮肤及皮下组织类疾病	5	82.68 (32.803, 208.392)
微生态失衡	胃肠系统疾病	3	74.80 (22.849, 244.865)
分布性休克	血管与淋巴管类疾病	5	72.52 (28.922, 181.863)
适应障碍	精神病类	3	61.71 (19.013, 200.276)
给予禁忌药品	各类损伤、中毒及操作并发症	10	51.02 (26.747, 97.336)
错觉	精神病类	3	44.88 (13.983, 144.03)
多发性关节炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	37.92 (13.852, 103.788)
小肠结肠炎	胃肠系统疾病	7	36.80 (17.153, 78.946)
毛囊炎	感染及侵染类疾病	4	35.86 (13.114, 98.029)
反社交行为	精神病类	3	32.91 (10.336, 104.772)
颅内压力增高*	各类神经系统疾病	21	32.46 (20.761, 50.743)

注：*表示说明书中未提及的不良事件。

3 讨论

肺炎支原体感染是最常见的儿童社区呼吸道感染病原体之一^[7]。尚晓丽等^[8]研究表明, 2020年1月至2021年12月因急性呼吸道感染入院的0~14岁儿童中, 肺炎支原体阳性率占比32.46%。然而, 肺炎支原体耐药形式严峻, 《Cecil

内科学》25版推荐四环素类(米诺环素、多西环素)、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)等被视为成人肺炎支原体肺炎的首选药物, 而大环内酯类(阿奇霉素)则逐渐退居二线。各年龄段患者包括儿童^[9-12]使用左氧氟沙星治疗肺炎支原体感染治愈率均较高, 尤其对于阿奇霉素治疗无

效的肺炎支原体肺炎也有较高治愈率。根据我国数据报道,陶兴茹等^[9]研究表明阿奇霉素使用无效的难治性支原体肺炎儿童患者,左氧氟沙星与多西环素相比均有较好治疗效果。王晓松^[10]研究表明对于感染肺炎支原体的成年患者,左氧氟沙星的治愈率明显优于阿奇霉素。袁静朝^[11]对感染肺炎支原体的老年患者进行分析,左氧氟沙星治

疗有效率高达95%。郑雅芳等^[12]结合支气管镜,使用左氧氟沙星治疗难治性肺炎支原体感染儿童患者,也有较好的治疗效果。具体文献报道见表6。以上研究均提示左氧氟沙星在耐药的支原体肺炎感染治疗中占有重要地位,值得注意的是,氟喹诺酮类药物对儿童的关节和软骨发育有影响,因此儿童的使用应尤其慎重。

表6 左氧氟沙星用于治疗肺炎支原体肺炎临床疗效

Table 6. Clinical efficacy of levofloxacin in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

参考文献	例数	年龄(岁)	用法用量	治疗效果比较	有效率(%)
陶兴茹 ^[9]	29	7.47 ± 1.68	8 mg/kg, q12h	阿奇霉素7 d无效患者,不劣于多西环素组	93.10
王晓松 ^[10]	25	44.3 ± 7.50	600 mg, qd	明显优于阿奇霉素组	96.00
袁静朝 ^[11]	40	68.4 ± 5.20	200 mg, qd	明显优于阿奇霉素组	95.00
郑雅芳 ^[12]	7	-	5 mg/kg, q12h	大环内酯类7 d无效患者,联合纤维支气管镜治疗	85.71

注:“-”代表原文中未提及相关数据

本研究基于FAERS数据库,对儿童患者使用左氧氟沙星的不良事件进行分析,为我国儿童使用左氧氟沙星安全性提供数据支持。研究结果表明,儿童ADE中发生率较高的为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,其中包括肌腱疾病及关节疾病。此外,胃肠系统疾病及继发感染报告病例也较多。

2017年7月5日国家食品药品监督管理总局对全身用氟喹诺酮类药物说明书增加黑框警告:使用氟喹诺酮类药物全身用药时致残性和潜在的永久性严重不良反应可同时发生^[13]。本研究显示,从2017年起ADE报告数量与之前相比明显升高,考虑与上报人对左氧氟沙星的ADE关注度有关。根据本次研究数据抽取的结果,肌腱相关疾病占ROR值排名前20中的4项,充分证实了上报人对于新的ADE的重视度。

根据左氧氟沙星说明书中不良反应的提示,强调了儿童可能会引起关节/软骨病变。此次研究显示,不良事件关节痛、多发关节炎等关节相关的ADE确实存在阳性信号,且占比较大。以此证明,在儿童使用左氧氟沙星时需关注相关关节相关ADE的发生。

左氧氟沙星为喹诺酮类广谱抗菌药物,具有抑制敏感细菌DNA复制、转录、修复和重组所需的拓朴异构酶IV和DNA旋转酶的作用^[14]。长期大量使用广谱抗菌药物会造成患者菌群失调,导致其他条件致病菌引起感染,例如真菌感染、伪膜性肠炎等。本次研究中,在不良事件信号阳

性中地霉菌感染、微生态失衡、小肠结肠炎等均为相关ADE。

与原有的ADE事件相比,新的或未知ADE事件更值得关注,包括线状:颅内压增高、结核相关疾病、IgA病等。颅内压增高相关不良事件在说明书中没有记载,与儿童相关的不良反应只提及肌肉骨骼疾病^[15-16]。在眼器官相关ADE中视神经乳头水肿为说明书中未提及的不良反应,而视神经乳头水肿是颅内压升高的表现之一,所以颅内压升高的不良反应发生率可能比其ADE信号更高,需要密切关注。颅内压升高相关ADE发生机理,主要由于氟喹诺酮类分子结构中氟原子有一定脂溶性,能通过血脑屏障进入脑组织,使药物局部浓度升高增高,导致药物性良性高颅压^[17]。我国也曾有氟喹诺酮类引起婴幼儿前卤隆凸颅内压增高的报道,所以左氧氟沙星在<18岁患者中,需注意是否由于颅内压升高引起的呕吐、头痛、嗜睡等症状,并及时干预^[18]。

已有研究表明,左氧氟沙星对结核分枝杆菌有抗菌活性^[19-20]。FAERS数据库提取的结核相关不良事件,可能由于结核分枝杆菌对左氧氟沙星等喹诺酮类药物产生耐药性,或者患者存在免疫抑制而导致结核分枝杆菌的感染。由于FAERS数据库的局限性,不除外上报人对于不良事件的理解不充分,导致的错误上报。

本研究局限性如下:第一,基于FAERS数据库对药品上市后收到的ADE进行统计分析,由于FAERS是自发呈报系统,存在漏报、错报、

数据不规范等因素影响分析, 导致结果存在偏倚^[21]; 第二, 在剂型选择上, 左氧氟沙星外用及眼用剂型由于数据库上报并不完善, 未从数据库中准确筛选排除, 所以该研究结果包含全部剂型引起的 ADE, 未区分全身给药和局部给药; 第三, FAERS 数据库中的数据主要来自欧美以及其他国家, 不能排除基因的潜在影响。

综上所述, 本研究利用 FAERS 数据库对 18 岁以下患者左氧氟沙星不良事件进行检索分析, 探究在真实世界中儿童使用左氧氟沙星发生的不良事件。对于说明书中未提及的 ADE 颅内压增高和结核相关疾病等检测信号较强的不良事件需给予关注。我国儿童患者使用左氧氟沙星治疗的数据有限, 对安全性评估的不足, 此研究为提高儿童用药安全性提供参考。

参考文献

- 广东省药学会. 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J]. 今日药学, 2018, 28(1): 1-10. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2018.01.001.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85. DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20230217-00023.
- 郭威希, 何文, 陈莹, 等. 临床药师参与难治性肺炎支原体肺炎的双联抗感染治疗及药学监护体会[J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1607-1610. [Guo XX, He W, Chen Y, et al. Practice of clinical pharmacists participating in double anti-infection treatment and pharmaceutical care for patients with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. China Pharmacist, 2022, 25(9): 1607-1610.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.09.021.
- 明建军, 杨巧玲, 孙华君, 等. 环丙沙星治疗儿童耐大环内酯类支原体肺炎的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 803-807. [Ming JJ, Yang QL, Sun HJ, et al. retrospective analysis of ciprofloxacin in the treatment of children with macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(12): 803-807.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.004.
- 陆俊沛. 应用喹诺酮类药物治疗儿童结核病的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(3): 459-462. [Lu JP. Research progress on the use of quinolone drugs in the treatment of tuberculosis in children[J]. Journal of Clinical Pulmonology, 2022, 27(3): 459-462.] DOI: 10.3969/j.jssn.1009-6663.2022.03.027.
- 方振威, 张泽华, 林阳. 基于原始数据和 OpenVigil 2.1 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行数据分析的对比研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1331-1335. [Fang ZW, Zhang ZH, Lin Y. Comparison of data analysis of Food and Drug Administration adverse event reporting system based on raw data and OpenVigil 2.1[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(9): 1331-1335.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.09.024.
- Dong XG, Hu WJ, Wei R, et al. Epidemiology and mechanism of drug resistance of mycoplasma pneumoniae in Beijing, China: a multicenter study[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 19(3): 288-296. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4053.
- 尚晓丽, 倪俊学, 王耶盈, 等. 肺炎支原体临床流行病学特征及其与气候环境相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(6): 97-101. [Shang XL, Ni JX, Wang YY, et al. Clinical epidemiological characteristics of mycoplasma pneumoniae and its correlation with climatic environment[J]. Journal of Kunming Medical University, 2023, 44(6): 97-101.] DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20230618.
- 陶兴茹, 段彦彦, 董丽丽, 等. 左氧氟沙星和多西环素治疗儿童难治性支原体肺炎的安全性和有效性分析[J]. 中南药学, 2021, 19(5): 1025-1028. [Tao XR, Duan YY, Dong LL, et al. Safety and effectiveness of levofloxacin and doxycycline in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(5): 1025-1028.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.05.044.
- 王晓松. 阿奇霉素与左氧氟沙星治疗成人支原体肺炎的疗效与安全性分析[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(3): 440-441. [Wang XS. Efficacy and safety analysis of azithromycin and levofloxacin in the treatment of adult mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2020, 33(3): 440-441.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2020.03.058.
- 袁静朝. 氟喹诺酮类抗生素联合阿奇霉素治疗老年难治性呼吸道支原体感染的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(21): 76-78. [Yuan JZ. Clinical efficacy of fluoroquinolone antibiotics combined with azithromycin in the treatment of elderly refractory respiratory mycoplasma

- infections[J]. Journal of Clinical Rational Medication, 2021, 14(21): 76–78.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.21.026](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.21.026).
- 12 郑雅芳, 袁林, 苏德泉, 等. 喹诺酮类药物联合纤维支气管镜治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的体会[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(11): 871–873. [Zheng YF, Yuan L, Su DQ, et al. Experience of using quinolone drugs combined with fiberoptic bronchoscopy to treat refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2020, 27(11): 871–873.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.11.018](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.11.018).
- 13 国家药品监督管理局. 总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告(2017年第79号)[EB/OL]. (2017-07-05) [2023-09-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20170705171401817.html>.
- 14 Joshua DC, Kristen RN, Christina K, et al. Pharmacodynamically guided levofloxacin dosing for pediatric community-acquired pneumonia[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6(2): 118–122. DOI: [10.1093/jpids/piw006](https://doi.org/10.1093/jpids/piw006).
- 15 Shuchean C, Thomas GW, Jeffrey LB, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(2): 153–160. DOI: [10.1177/0091270004271944](https://doi.org/10.1177/0091270004271944).
- 16 孙琳, 徐保平, 申阿东, 等. 氟喹诺酮类药物在儿科呼吸系统感染性疾病中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10): 766–769. [Liu WP, Xu BP, Shen AD et al. Application of fluoroquinolones in respiratory infectious diseases in children[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2020, 35(10): 766–769.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101070.20200217.00167](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070.20200217.00167).
- 17 刘文萍, 邓秋风. 第三代喹诺酮类诺氟沙星用于儿童的不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(7): 1082–1083. [Liu WP, Deng QF. Adverse reactions of Third-Generation quinolones Norfloxacin in children[J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2001, 1(7): 1082–1083.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6647.2001.07.113](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6647.2001.07.113).
- 18 杨淑芳. 诺氟沙星致 17 例婴儿颅内压升高[J]. 中国新药与临床, 1992, 11(2): 85. [Yang SF. Norfloxacin causing increased intracranial pressure in 17 infants[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 1992, 11(2): 85.] DOI: [CNKI:SUN:XYYL.0.1992-02-013](https://doi.org/CNKI:SUN:XYYL.0.1992-02-013).
- 19 梁雅雪, 王华. 耐多药肺结核患者氟喹诺酮耐药因素分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(13): 1604–1608. [Liang YX, Wang H. Analysis of fluoroquinolone resistance factors in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2022, 38(13): 1604–1608.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2022.13.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2022.13.007).
- 20 沈茜. 喹诺酮类药物治疗结核病的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(5): 87–89. [Shen Q. Clinical efficacy of quinolone drugs in the treatment of tuberculosis[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(5): 87–89.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.05.027](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.05.027).
- 21 章萌, 聂晓璐, 刘佐相, 等. 中美两国 2009–2020 年不同人群 ADR/ADE 报告分析及对中国药物警戒工作的启示[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 808–814. [Zhang M, Nie XL, Liu ZX, et al. Analysis of adverse drug reactions or adverse drug events of different populations in China and the United States from 2009 to 2020 and implications for pharmacovigilance in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(12): 808–814.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005).

收稿日期: 2023 年 10 月 12 日 修回日期: 2023 年 11 月 30 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮