

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.12.020

参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并用药的真实世界研究

黎元元¹, 程 豪², 唐 浩², 李 霖², 谢雁鸣^{pk}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国人民大学统计学院)
基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2009ZX09502-030)

摘要 目的 分析参芪扶正注射液真实世界中辅助治疗肺癌的使用及合并用药情况。方法 通过采集全国 20 家三级甲等医院信息系统 (HIS) 数据库中使用参芪扶正注射液且主要诊断为肺癌的 14 410 例患者用药信息, 采用 Apriori 算法建立模型, 使用 Clementine 12.0 进行关联分析, 分析肺癌合并疾病、参芪扶正注射液使用及常用合并用药情况。结果 14 410 例患者中男性多于女性, 年龄 >46 岁的中老年人较多, 用药单次剂量 250 ml 最多 (99.18%), 疗程 1~3 天最多 (62.99%)。肺癌患者多伴有骨癌、脑癌等, 或合并高血压病、糖尿病等基础疾病; 参芪扶正注射液常见的合并用药有地塞米松、异丙嗪、托烷司琼、胸腺肽、氨溴索、艾迪注射液、复方苦参注射液等。结论 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌时的合并用药为化疗药物、抗肿瘤中成药、肿瘤辅助用药、抗消化道副作用药及免疫调节剂, 单次使用剂量以 250 ml 为主, 疗程一般为 1~3 天。

关键词 肺癌; 参芪扶正注射液; 真实世界研究; 合并用药; 关联规则

中药注射剂作为我国的特有品种, 在恶性肿瘤的治疗中发挥了增效减毒的作用, 目前已批准上市的治疗肿瘤的中药注射剂有 16 个品种, 参芪扶正注射液主要用于气虚证肺癌、胃癌的辅助治疗。为了解真实世界中参芪扶正注射液辅助治疗肺癌的人群特征和常用合并用药, 本文选取医院信息系统 (hospital information system, HIS) 中的临床数据, 利用基本统计方法和关联规则进行数据分析, 以期临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于全国 20 家三级甲等医院 HIS 中所有用参芪扶正注射液且主要诊断为肺癌的患者信息, 纳入时间为 2005 年 1 月至 2011 年 12 月。数据分为 5 个模块, 包括患者的一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查信息和分类费用信息, 但不包括病程记录等文本数据。

1.2 数据规范化

本研究的数据来源于多家医院, 各医院在同一项目中所采用的标准不尽相同, 为便于分析, 需对数据进行规范化。参照《诊断学》^[1]对西医诊断信息进行规范化。将数据库中记录为商品名称的化学

药物转化为化学通用名称并合并相同项; 将药物成分相同但剂型不同的中成药合并, 其他中成药保留原始名称。做合并用药分析时, 根据肺癌患者所有医嘱记录。另外, 纳入分析的合并用药遵守以下原则: ①剔除溶媒, 包括 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液 3 种; ②剔除氯化钾和维生素; ③对同一例患者, 胰岛素如果和葡萄糖合并使用, 则剔除, 否则纳入分析; ④肝素的给药途径如果是静脉滴注、静脉注射、泵入或皮下注射, 则纳入分析, 否则剔除; ⑤合并药物在参芪扶正注射液的使用时间范围内, 由于所有药物种类很多, 只提取使用人数最多的前 200 种药物进行关联分析。

1.3 统计学方法

采用 SAS 9.2 对于年龄、性别、职业、剂量、疗程采用描述性分析, 对于合并用药分析采用 Apriori 算法建立模型, 使用 Clementine 12.0 对数据进行关联分析。

2 结果

2.1 肺癌患者一般信息

共收集 14 410 例肺癌患者, 男性 9 985 例, 女性 4 001 例, 性别缺失 424 例; 有年龄记录者 6 190 例, 年龄 15~95 岁, 平均年龄 (62.22 ± 12.27) 岁, 中位年龄 63 岁, 18 岁以下 1 例占 0.02%,

* 通讯作者: ktzu2014@163.com, (010) 64014411 转 3302

18~45 岁 601 例占 9.71%，46~65 岁 2877 例占 46.48%，66~80 岁 2445 例占 39.50%，81 岁及以上 266 例占 4.30%

2.2 肺癌患者使用参芪扶正注射液剂量和疗程

根据 HIS 数据库中提供的医嘱信息，有关于长期医嘱的记录 33802 条，据此分析使用参芪扶正注射液患者的用药剂量和疗程分布情况。剂量分布：<250 ml 的 10 条占 0.03%，250 ml 的 33526 条占 99.18%，>250 ml 的 266 条占 0.79%。疗程分布：1~3 天的 21291 条占 62.99%，4~7 天的 6549 条占 19.37%，8~14 天的 3700 条占 10.95%，15~21 天的 1134 条占 3.35%，>21 天的 1004 条占 2.97%，缺失 124 条。可见，用药单次剂量 250 ml 最多，疗程 1~3 天最多。

2.3 肺癌患者主要合并疾病

从西医诊断表中提取出 14410 例肺癌患者诊断记录 34409 条，用 Clementine 12.0 挖掘得到使用参芪扶正注射液肺癌患者的合并疾病分布。将合并疾病支持度在前 10 项的从高到低排列，见表 1。提示肺癌患者多伴有骨癌、脑癌等其他恶性肿瘤（或提示肺癌后期全身转移），或合并高血压病、糖尿病等基础疾病。

表 1 使用参芪扶正注射液肺癌患者合并疾病
关联分析（支持度前 10 项）

合并疾病	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
骨癌	11.608	99.939	0.999
高血压病	9.634	100	1.000
肺部感染	8.109	100	1.000
胸膜疾病	6.409	100	1.000
脑癌	5.980	100	1.000
肝癌	5.200	99.865	0.999
糖尿病	5.151	100	1.000
淋巴瘤	4.026	100	1.000
皮肤癌	3.682	100	1.000
气管炎	3.359	100	1.000

2.4 肺癌患者合并用药分析

2.4.1 肺癌患者合并用药分布情况 14410 例肺癌患者中，合并药物数最小值为 1，最大值为 108，均值为 14。合并用药支持度在前 10 项的从高到低依次为地塞米松、胸腺肽、托烷司琼、异丙嗪、肝素、艾迪注射液、泮托拉唑、氨溴索、复方苦参注射液、甲氧氯普胺，具体见表 2。肺癌化疗常用药紫杉醇的支持度为 13.088%，排在 13 位，奈达铂的支持度为 11.635%，排在 19 位。

2.4.2 肺癌患者合并用药的两项关联分析 仅列出支持度排在前十项的药物组合，表 3 示，参芪扶正注射液与两种药物联合使用时常见组合是地塞

米松 + 托烷司琼，地塞米松 + 异丙嗪，地塞米松 + 胸腺肽，支持度均 >20%。

表 2 参芪扶正注射液治疗肺癌单项合并用药
关联分析（支持度前 10 项）

合并药物	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
地塞米松	51.037	100	1.000
胸腺肽	37.370	99.981	1.000
托烷司琼	30.784	99.977	1.000
异丙嗪	23.808	99.971	1.000
肝素	23.549	99.970	1.000
艾迪注射液	22.285	100	1.000
泮托拉唑	17.557	99.960	1.000
氨溴索	17.131	100	1.000
复方苦参注射液	16.461	100	1.000
甲氧氯普胺	15.350	99.955	1.000

表 3 参芪扶正注射液治疗肺癌合并用药
两项关联分析（支持度前 10 项）

合并药物	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
地塞米松、托烷司琼	24.331	100	1.000
地塞米松、异丙嗪	22.062	100	1.000
地塞米松、胸腺肽	20.616	100	1.000
地塞米松、氯化钾	16.537	100	1.000
地塞米松、肝素	15.259	100	1.000
异丙嗪、托烷司琼	13.339	99.948	1.000
地塞米松、泮托拉唑	12.431	100	1.000
地塞米松、紫杉醇	12.277	100	1.000
托烷司琼、胸腺肽	11.761	99.941	0.999
地塞米松、艾迪注射液	11.516	100	1.000

2.4.3 肺癌患者合并用药的三项关联分析 仅列出支持度排在前十项的药物组合，表 4 示，参芪扶正注射液与三种药物联合使用时常见组合是地塞米松 + 托烷司琼 + 异丙嗪，地塞米松 + 异丙嗪 + 胸腺肽，地塞米松 + 托烷司琼 + 胸腺肽。

表 4 参芪扶正注射液治疗肺癌合并用药
三项关联分析（支持度前 10 项）

合并药物	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
地塞米松、托烷司琼、异丙嗪	12.613	100	1.000
地塞米松、异丙嗪、胸腺肽	10.524	100	1.000
地塞米松、托烷司琼、胸腺肽	9.672	100	1.000
地塞米松、紫杉醇、异丙嗪	8.367	100	1.000
地塞米松、紫杉醇、托烷司琼	8.108	100	1.000
地塞米松、格拉司琼、异丙嗪	7.284	100	1.000
地塞米松、奈达铂、异丙嗪	7.075	100	1.000
地塞米松、肝素、托烷司琼	7.075	100	1.000
地塞米松、甲氧氯普胺、托烷司琼	6.914	100	1.000
地塞米松、雷尼替丁、异丙嗪	6.844	100	1.000

2.4.4 肺癌患者合并用药的多项关联图 采用 Clementine12.0 软件对使用参芪扶正注射液的肺癌患者所有合并用药进行关联分析，由图 1 可见，参芪扶正注射液主要联合用药有地塞米松、异丙嗪、

托烷司琼、胸腺肽、氨溴索、艾迪注射液、复方苦参注射液等。

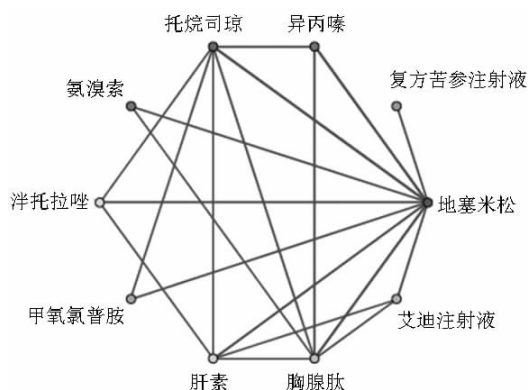


图 1 参芪扶正注射液治疗肺癌合并用药多项关联分析图

3 讨论

通过 HIS 数据库分析可见, 14410 例肺癌患者, 男性多于女性; 年龄 > 46 岁的中老年人多为, 肺癌患者多伴有骨癌、脑癌等其他恶性肿瘤(或提示肺癌后期全身转移), 或合并高血压病、糖尿病等基础疾病。参芪扶正注射液单次使用剂量以 250 ml 为多, 疗程以 1~21 天为主, 其中疗程 1~3 天者比例最高, 说明临床使用的剂量疗程与说明书相符合。

关联规则分析作为数据挖掘的常见方法之一, 主要反映了一个变量与其他变量之间的相互依存性和关联性, 常用于对疾病的组方用药规律的数据挖掘^[2-3]。课题组前期运用关联规则法开展 HIS 数据库中的合并用药分析, 已经总结了较为成熟的方法^[4]。从本研究分析结果可见, 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌时的合并用药可分为五类: 化疗药物(紫杉醇、奈达铂)、抗肿瘤中成药(艾迪注射液、

复方苦参注射液)、肿瘤辅助用药(地塞米松)、抗消化道副作用药(托烷司琼、异丙嗪、泮托拉唑、甲氧氯普胺)、免疫调节剂(胸腺肽、核糖核酸)等。最多的联合用药为地塞米松, 这与肺癌临床指南中地塞米松是肺癌放疗化疗时减毒增效的一线药物相符^[5]。临床中参芪扶正注射液辅助治疗肺癌常与化疗药物共同使用, 而本研究显示肺癌常用化疗药物紫杉醇、奈达铂由于支持度较低, 并未出现在关联规则图中, 这提示在真实世界中, 大多数肺癌患者可能在化疗前后使用参芪扶正注射液, 而非在化疗同时使用。

应该指出, HIS 数据存在大量缺失数据、错误数据、重复数据等噪音, 肺癌患者的合并疾病多, 导致合并用药众多, 因此通过关联规则得出的参芪扶正注射液辅助治疗肺癌的常见合并用药结果不能简单拿来使用, 下一步还需要结合临床实际, 开展该组合方案的有效性和安全性分析, 为临床合理用药提供参考。

参考文献

- [1] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [2] 郜密, 王键, 李锋刚, 等. 基于关联规则的肺系疾病症药关系研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 697-700.
- [3] 张京春, 陈可冀, 刘玥. 基于关联规则的清宫胸痹医案用药规律研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 789-791.
- [4] 杜婧, 杨薇, 易丹辉. 基于 HIS 真实世界的丹红注射液治疗冠心病患者合并用药分析 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2821-2824.
- [5] 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2011 版) [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12): 677-688.

A Real World Study on Adjuvant Therapy of *Shenqi Fuzheng Injection* for Lung Cancer and Its Combined Medications
LI Yuanyuan¹, CHENG Hao², TANG Hao², LI Lin², XIE Yanming¹

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. School of Statistics, Renmin University of China)

ABSTRACT Objective To analyze the adjuvant therapy of *Shenqi Fuzheng Injection* (SFI) for lung cancer and its combined medications in the real world. **Methods** The medication information of SFI for 14, 410 patients with lung cancer was collected from Hospital Information System (HIS) in 20 first class hospitals nationwide. Apriori algorithm was used to build model and Clementine 12.0 was used to conduct correlation analysis. The complications of lung cancer, application of SFI and its combined medications were analyzed. **Results** In 14, 410 patients, there were more men than women, most were aged or elderly (older than 46 years), mostly with a single dose of SFI 250 ml (99.64%) and 1 to 3 day treatment (63.22%). Lung cancer was commonly accompanied by bone cancer, brain cancer, hypertension and diabetes. SFI was commonly combined with dexamethasone, promethazine, tropisetron, thymosin, ambroxol, *Aidi Injection* and *Compound Kushen Injection*. **Conclusion** SFI is usually combined with chemotherapy drugs, antineoplastic agents, tumor adjuvants, anti-gastrointestinal reaction drugs and immune modulators when treating lung cancer, mostly with a single dose of 250 ml and 1 to 3 day treatment.

Keywords lung cancer; *Shenqi Fuzheng Injection*; real world; combined medication; association rules

(收稿日期: 2014-03-07; 修回日期: 2014-04-16)

编辑: 邓 媛