

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.16.019

中药上市后再评价专栏

喜炎平注射液治疗上呼吸道感染常用方案实效研究

王志飞¹, 霍 剑², 谢雁鸣^{1*}

(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)

基金项目: 科技部“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09502-030); 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目(200907001-5-6); 中国中医科学院第 6 批自主选题项目(Z0215); 中国中医科学院第 7 批自主选题项目(Z0255)

摘要 目的 评价喜炎平注射液治疗上呼吸道感染常用方案的疗效。方法 采用关联规则分析喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的医院信息系统(HIS)数据,筛选出常用的3种合并用药方案(方案1、方案2、方案3);以治愈和好转的比例为结局指标,根据对混杂因素的控制程度不同,分别应用卡方检验、Logistic回归、倾向评分加权 Logistic 回归、带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归来评价方案的疗效。结果 应用方案与不应用方案相比,3个方案差异均有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归显示方案1差异无统计学意义,而方案2和方案3差异有统计学意义;倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归均显示方案2差异有统计学意义,但方案1、方案3差异无统计学意义。结论 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染,合并使用方案2,即复方氨基酸、肌苷、辅酶A、三磷酸胞苷、维生素C可提高治愈率。

关键词 喜炎平注射液; 上呼吸道感染; 合并用药; 实效研究

喜炎平注射液具有较强的抑制、杀灭细菌和病毒的作用,临床常用于治疗感染性疾病^[1-3]。作为中药注射剂,喜炎平注射液常与其他药物联合应用,形成相对固定的合并用药方案。这样的合并用药方案多来源于临床医生的经验,其能否提高喜炎平注射液的疗效,尚需开展研究。本研究通过对医院信息系统(HIS)的数据分析,探讨喜炎平注射液治疗呼吸系统感染不同用药方案的疗效差异,为临床合理用药提供参考。

1 资料

1.1 数据来源

数据来自“中药上市后 HIS 数据整合系统”(http://www.crcpm.com/),系统由全国各地 20 家三级甲等医院的 HIS 住院数据整合而成,其中包含喜炎平注射液用药数据的医院共 9 家。整合系统采用了面向多元异构数据集成的 ETL 技术,将来自不同医院的 HIS 数据库离散标准化,并通过设计视图将结构和数据统一形成一体化数据仓库。系统数据截止 2011 年 11 月 20 日,共收录患者约 200

万例。数据以关系型数据库的形式存贮于 SQL Server 2008 中。

1.2 数据筛选

检索医嘱中喜炎平注射液的用药记录,根据其关系映射到患者 ID,检索该患者在本数据库中的全部记录(包括基本信息、诊断信息、医嘱信息、治疗结果和实验室检查信息)。筛选出应用喜炎平注射液的患者 5822 位,涉及医疗记录 18468 条。在应用喜炎平注射液的患者中,检索其“主要诊断”为“上呼吸道感染”的患者,共计 459 例。

2 方案筛选

2.1 合并用药判断规则

时间约束:合并用药定义为在使用喜炎平注射液期间合并使用的药物,而不是该患者住院期间的全部用药。本文依据每个患者喜炎平注射液最早开始使用的时间和最终停止使用时间来确定时间范围,如果合并使用药物的开始使用时间在喜炎平的最早开始使用时间和最终停止使用时间之间,则认为该药物属于喜炎平注射液的合并用药。

排除规则:去除医嘱信息里的所有溶媒信息、滴眼药、软膏等。

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

2.2 合并用药筛选

应用 Clementine 12.0 进行关联规则分析, 算法为 Apriori。由于纳入分析的患者都使用了喜炎平注射液, 所以置信度为 100%; 调整支持度, 以获得较为清晰的合并用药模式。取支持度为 12% 时, 喜炎平注射液的合并用药情况如图 1 所示。由于所有患者都使用了喜炎平注射液, 因此, 图 1 中的节点不包括喜炎平注射液; 节点与节点之间的连线越粗, 表示两种药品间的关联程度越强。由图 1 可知, 在治疗上呼吸道感染时, 喜炎平注射液主要联用的药物有利巴韦林、三磷酸胞苷、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、维生素 C、注射用哌拉西林钠舒巴坦、高渗氯化钠、头孢米诺、氨溴索、维生素 B₆ 等。

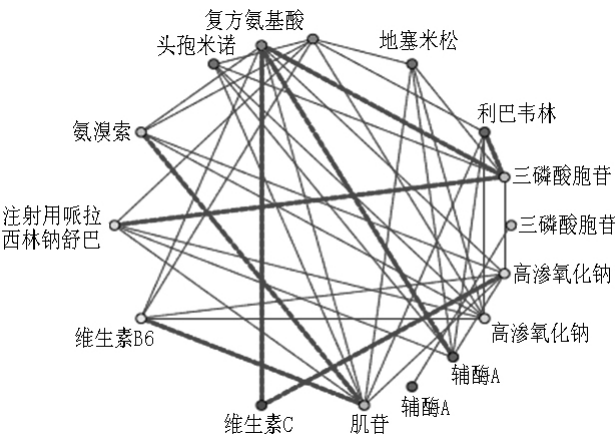


图 1 喜炎平注射液合并用药情况 (支持度 = 12%)

2.3 喜炎平注射液联合 1 种药物的情况

分析以上药物与喜炎平注射液联合应用占全部应用喜炎平注射液患者的比例, 头孢米诺 (20.87%)、地塞米松 (20.87%)、利巴韦林 (20.22%)、注射用哌拉西林钠舒巴坦 (16.52%)、氨溴索 (12.83%)、维生素 B₆ (15.00%) 比例都在 21% 以下, 而高渗氯化钠 (48.26%)、复方氨基酸 (48.26%)、肌苷 (57.39%)、辅酶 A (58.48%)、三磷酸胞苷

(59.57%)、维生素 C (69.78%) 的比例则都在 48% 以上, 二者相差超过 1 倍, 应当不属于同一方案。而高渗氯化钠、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷、维生素 C 作为临床常用的支持疗法, 从医学角度而言, 作为喜炎平注射液的联合方案也是十分恰当的。

2.4 喜炎平注射液联合使用药物常用方案

本文分析了喜炎平注射液联合 1—7 种药物的情况, 其最常用药方案比例见表 1, 喜炎平注射液联合 2—7 种药物, 其最常用药方案本质上是一致的, 都是在前一方案的基础上增加了另一种药物, 而随着方案中合并用药个数的增加, 方案在所有喜炎平注射液用药人群中的比例也在逐渐减小。这一比例变化的过程也呈现出一定的特点, 即变化的过程中存在 3 个变化较大的点: 合并用药由 1 种增至 2 种的过程 (1→2)、由 5 种增至 6 种的过程 (5→6)、由 6 种增至 7 种的过程 (6→7)。其中, 当 6 种合并用药的方案中增加头孢米诺之后 (6→7), 比例直跌至 11.087%。这一比例的剧烈变化, 说明最常用药方案最多包括高渗氯化钠、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷、维生素 C 共 6 种合并用药 (方案 3)。因为合并 7 种或 7 种以上药物的方案占喜炎平注射液使用总人数的比例不会高于 11.087%, 与方案 3 所占比例 37.609% 差异显著。这也是本文研究合并用药方案在分析了合并 7 种药物之后不再扩大合并用药个数的原因。

同时另外 2 个比例变化较大的点 (1→2; 5→6) 提示这一方案中存在层次关系。毫无疑问, 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染最常用的合并用药是维生素 C (方案 1), 比例高达 69.783%。这一比例中, 大多数患者还合用了上述 6 种合并用药方案中的其他药物, 但仍有占喜炎平注射液用药总人数 10.435% 的患者没有合并使用方案中除维生素 C 之外的其他药物, 这说明合并使用维生素 C 是喜

表 1 喜炎平注射液联合使用不同数目药物的常用方案

合并用药数	合并用药方案	百分比 (%)	方案 1	方案 2	方案 3
1	维生素 C	69.783	✓	✓	✓
2	三磷酸胞苷与维生素 C	59.348	×	✓	✓
3	辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C	57.391	×	✓	✓
4	肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C	53.478	×	✓	✓
5	复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C	45.435	×	✓	✓
6	高渗氯化钠、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C	37.609	×	×	✓
7	头孢米诺、高渗氯化钠、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C	11.087	×	×	×

表 2 应用不同方案人群的综合疗效差异 [例 (%)]

方案		例数	治愈	好转	死亡	缺失	P 值
方案 1	使用	321	273(85. 05)	43(13. 40)	0	5(1. 56)	0. 03
	未用	138	105(76. 09)	29(21. 01)	1(0. 72)	3(2. 18)	
方案 2	使用	209	183(87. 56)	23(11. 00)	0	3(1. 44)	0. 01
	未用	250	195(78. 00)	49(19. 60)	1(0. 40)	5(2. 00)	
方案 3	使用	173	152(87. 86)	19(10. 98)	0	2(1. 16)	0. 027
	未用	286	226(79. 02)	53(18. 53)	1(0. 35)	6(2. 10)	

炎平注射液治疗上呼吸道感染的核心方案。而高渗氯化钠纳入 (5→6) 后比例的较大变化说明亦有至少占喜炎平注射液使用总人数 7.826% 的患者应用了上述的 5 种合并用药的方案 (方案 2), 但没有应用 6 种合并用药的方案。

因此, 本文纳入研究的喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的用药方案为以下 3 个, 方案 1: 喜炎平注射液与维生素 C; 方案 2: 喜炎平注射液、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C; 方案 3: 喜炎平注射液、高渗氯化钠、复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷与维生素 C。

3 疗效分析

3.1 综合疗效分析

综合疗效分析不考虑影响疗效的各种混杂因素, 仅针对使用 3 种用药方案中某一方案和未使用该方案的患者, 对比其治疗结果的差异。结果见表 2。

由表 2 可见, 应用和未应用 3 种用药方案的患者, 其综合疗效的差异均有统计学意义 (χ^2 检验, $P < 0.05$)。3 种方案之间存在着子集的关系, 即应用了方案 3 的患者必然也应用了方案 2 和方案 1; 而应用了方案 2 的患者必然应用了方案 1。而从综合疗效来看, 随着方案 1→方案 2→方案 3 中逐渐加入药物, 治愈率也从 85.05% → 87.56% → 87.86% 逐渐提高。这一表现似乎提示, 如果不考虑药物经济学, 方案 3 这个最多药物的合并用药方案是疗效最好的方案。然而这毕竟是综合疗效, 是包括方案在内的多种药物、患者的情况、疾病的情况等共同作用的结果。要想获得方案的疗效, 必须控制混杂因素。

3.2 方案疗效分析

客观评价用药方案的真实疗效, 考虑到存在较多的混杂因素, 本文采用的以下方法进行分析: ① Logistic 回归 (SAS 9.2); ② 倾向评分加权 Logistic 回归 (SAS 9.2, R 软件); ③ 带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归 (SAS 9.2, R 软件)。本文中

估计倾向评分的方法为 GBM, 该方法通过不断迭代优化 $K-S$ 统计量, 并使其达到最小, 使得对比的两组的混杂因素达到很好的平衡。设定最大迭代次数为 2000。为确保模型形式的正确识别和模型的精确估计, 在每次迭代中, 考虑所有协变量的两阶交互项来最优化对数似然函数; 设定收缩系数为 0.1, 以排除模型中大多数不相关的协变量, 产生一个仅体现最重要作用的协变量和交互项的稀疏模型。本次分析的算法实现, 利用了 R 统计软件中的 Twang 包。

综合了提取数据的实际情况和医学背景知识, 本文考虑了 34 个与分组变量和结局可能有关的所有混杂因素 (协变量)。具体变量包括病例的年龄、性别、入院病情、住院天数, 以及其在治疗期间的其他合并用药, 频数前 30 种见表 3。

表 3 作为混杂因素纳入分析的合并用药

序号	协变量	序号	协变量	序号	协变量
1	三磷酸胞苷	11	赖氨匹林	21	利多卡因
2	肌苷	12	阿奇霉素	22	磷酸肌酸钠
3	辅酶 A	13	果糖	23	氯化钠悬浮液
4	维生素 B6	14	头孢米诺	24	蒙脱石散
5	复方氨基酸	15	氨溴索	25	青霉素
6	地塞米松	16	利巴韦林	26	热毒宁注射液
7	头孢呋辛	17	高渗氯化钠	27	双歧活菌
8	布洛芬	18	氨曲南	28	注射用阿莫西林钠舒巴坦钠
9	头孢曲松	19	安乃近	29	注射用美洛西林钠舒巴坦钠
10	氯化钠	20	核黄素	30	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠

经过倾向评分方法分析后, 得到了倾向评分加权前后各协变量的 $K-S$ 值与 P 值, 通过 P 值可以看出各协变量在两组间的差异是否显著。加权前许多协变量 P 值小于 0.05, 说明两组间有显著的差异, 加权后大多数协变量 P 值大于 0.05, 说明两组间的差异不显著, 即经过加权两组间协变量的分布基本无差异。图 2 展示了 3 个方案在加权前后 P 值的变化, 空心点越靠近对角斜线表示两组间差异越小。

表 4 3 种方案疗效分析结果

方案	Logistic 回归		不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归		带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归	
	回归系数	P 值	回归系数	P 值	回归系数	P 值
方案 1	-0.844	0.086	0.098	0.801	-0.359	0.466
方案 2	0.831	0.003	0.692	0.016	0.685	0.018
方案 3	0.720	0.014	0.521	0.100	0.523	0.098

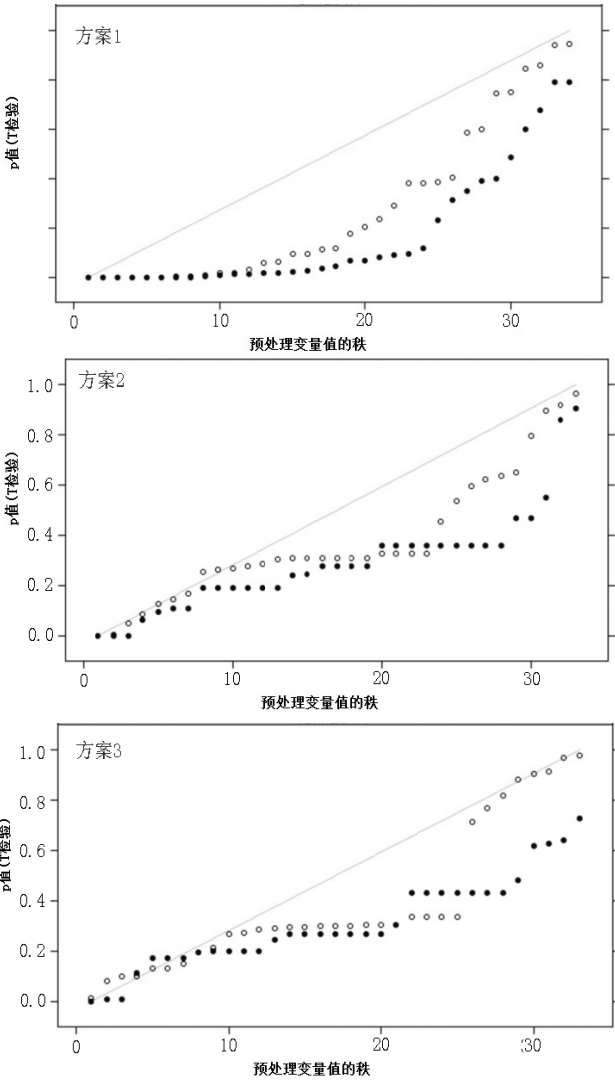


图 2 3 个方案倾向评分平衡混杂效果图

注：实心点为处理前，空心点为处理后

为从多个角度说明是否使用方案对疗效的影响，本文用 Logistic 回归、不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归分别估计其平均处理效应（即回归系数），见表 4。其中，带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归，方案 1 选用的协变量为：阿奇霉素、安乃近、辅酶 A、复方氨基酸、高渗氯化钠、核黄素、肌苷、氯化钠、青霉素、三磷酸胞苷、头孢米诺、头孢呋辛；方案 2 的协变量为：苯巴比妥、入院病情；方案 3 的协变量为：入院病情。

方案 1 的 Logistic 回归显示，回归系数小于 0（-0.844），表明使用方案 1 的治愈率可能比不使用方案 1 低，但 P 值大于 0.05（0.086），说明统计学上差异不显著；经过 GBM 倾向评分加权后，回归系数大于 0（0.098），表明使用方案 1 治愈率可能比不使用方案 1 高，但 P 值大于 0.05（0.801），统计学上差异不显著；在把倾向性评分加权不能平衡的混杂因素作为协变量也加入到 Logistic 回归模型中后，回归系数小于 0（-0.359），结果再一次发生逆转，表明使用方案 1 治愈率可能比未使用方案 1 低，但 P 值大于 0.05（0.466），统计学上差异不显著。综上，从统计学的角度可以认为，使用方案 1 与不使用方案 1 的治愈率差异不显著。

方案 2 的 Logistic 回归分析、不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归都显示 P 值小于 0.05，说明使用方案 2 和不使用方案 2 具有统计学上的差异；而且回归系统都大于 0，说明使用方案 2 的治愈率高于不使用方案 2 的治愈率。

方案 3 的 Logistic 回归分析、不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归的回归系统都大于 0，提示使用方案 3 可能治愈率要高于不使用方案 3。然而 3 种方法的 P 值则显示出不同：Logistic 回归分析提示具有显著性差异，但不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归则表明不具有显著性差异。因为 3 种方法的准确性依次提高，因此，认为使用方案 3 的治愈率与不使用方案 3 的治愈率没有显著性差异。

综上所述，可以得到如下结论：①喜炎平注射液治疗上呼吸道感染较好的合并用药方案是与复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷和维生素 C 合用。这一方案是临床比较常用的方案，而且卡方、Logistic 回归、不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归都一致表明其具有疗效上的优势。②维生素 C 作为上述合并用药方案中的重要组成药物，其在喜炎平注射液治疗上呼吸道感染时作为合并用药的比例最高，是喜炎平注射液最常见的合并用药。然而统计

分析提示,联用维生素 C 不能提高喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的疗效。③喜炎平注射液治疗上呼吸道感染,约有 38% 的临床医生还会在复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷和维生素 C 的基础上增加高渗氯化钠。然而统计分析提示,加入高渗氯化钠并不能提高方案的疗效。

4 讨论

根据对混杂因素的控制强度不同,本文采用 4 种统计方法来分析喜炎平注射液治疗上呼吸道感染 3 个用药方案的疗效。其中 χ^2 检验未控制任何混杂因素,检验表明应用 3 个用药方案都可提高临床疗效。Logistic 回归分析纳入可能的混杂因素,并通过回归系数标示其重要程度,结果提示纳入混杂因素后,使用方案 1 与不使用该方案相比疗效无差异,结论与卡方检验不同。不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归通过倾向性评分的加权,平衡了大部分混杂因素,将回顾性数据转变成类似的随机试验数据。这一转变使得检验的准确性有了很大的提高,结果表明,使用方案 3 可能并不能提高疗效,这说明卡方和 Logistic 回归的结论可能是混杂因素影响的结果。然而,倾向评分加权后并不一定能平衡所有的混杂因素,为了获得更稳健的处理效应估计,本文把这些未平衡的协变量也加入到 Logistic 回归模型中,通过带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归得到更加准确的结果。可见,通过更加全面地控制混杂因素,统计检验的准确性也越来越高;不控制混杂因素,则有可能得到错误的结果。

根据本文的数据,应用喜炎平注射液的患者有

接近 70% 合用了维生素 C,然而喜炎平注射液治疗上呼吸道感染联用维生素 C 可能并不能增加疗效^[4]。同样治疗上呼吸道感染加用复方氨基酸、肌苷、辅酶 A、三磷酸胞苷和维生素 C 的做法也十分普遍,一般被作为营养支持方案,本文的研究结果表明这一方案可提高喜炎平注射液治疗的疗效。正如上文所述,上呼吸道感染患者常伴有能量合成障碍,细胞的代谢活动、机体的免疫情况也会发生变化,因此在针对病原体治疗之外,加用营养支持方案,营养支持方案对于改善患者营养状态,保证代谢正常进行,增强免疫力有益。

由于“中药上市后 HIS 数据整合系统”入选医院的原因,本文筛选出的应用喜炎平注射液的患者只有 5822 例。这部分患者中,“主要诊断”为“上呼吸道感染”的患者只有 459 例,作为含有大量混杂因素的回顾性数据,这样的数量偏少。而从数据代表性来说,研究机构主要分布于华东、华北地区,无论是地域方面还是医疗水平方面,代表性都略显不足。

参考文献

- [1] 刘建红,张卫东,王国团,等. 喜炎平注射液的临床应用 [J]. 西北药学杂志,2007,22(2):93-95.
- [2] 陈萍. 中药注射剂喜炎平的应用分析 [J]. 现代预防医学,2010,37(15):3000-3001.
- [3] 王志飞,霍剑,谢雁鸣. 喜炎平注射液联用维生素 C 注射液治疗上呼吸道感染的实效分析 [J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3161-3165.

Effectiveness Research on Common Schemes of Xiyanping Injection for Upper Respiratory Tract Infection WANG Zhifei¹, HUO Jian², XIE Yanming¹

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

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of common schemes of Xiyanping Injection for upper respiratory tract infection. **Methods** The data of Xiyanping Injection for upper respiratory tract infection in Hospital Information System (HIS) was analyzed with association rule. Three common schemes of combination therapy were selected. By taking the ratio of cure and improvement as outcomes and according to the control of confounding factors, the efficacy was evaluated with chi-square test, Logistic regression, propensity score weighting Logistic regression and propensity score weighting Logistic regression with covariates. **Results** Comparing with no schemes, three schemes had significant efficacies ($P < 0.05$). Logistic regression showed there was no significant difference in No. 1 scheme but there were significant differences in No. 2 and No. 3 schemes. Propensity score weighting Logistic regression and propensity score weighting Logistic regression with covariates showed there was no significant difference in No. 1 and No. 3 schemes but there was a significant difference in No. 2 scheme. **Conclusion** No. 2 scheme of Xiyanping Injection (combined with compound amino acid, inosine, coenzyme A, cytidine triphosphate and vitamin C) is effective for upper respiratory tract infection and it can increase the cure rate.

Keywords Xiyanping Injection; upper respiratory tract infection; combination therapy; effectiveness research

(收稿日期: 2014-03-07; 修回日期: 2014-05-05)

编辑: 邓 媛