

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.03.009

临床研究

基于真实世界的 12385 例使用清开灵注射液患者 临床用药特征分析

滕月^{1,2}, 荆志伟¹, 王连心^{1*}, 谢雁鸣¹, 张寅¹, 王群³, 贾萍萍⁴, 凤博⁴

(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. 中国中医科学院眼科医院; 3. 北京工业大学; 4. 中国人民大学统计学院)

摘要 目的 观察清开灵注射液在真实世界中的用药特征。方法 收集全国 16 家三级甲等医院医院信息管理系统 (HIS) 中住院患者信息, 参照集成数据仓库构建模式, 整合为清开灵注射液 HIS 数据仓库, 对使用过清开灵注射液的 12385 例患者的基本信息、住院信息、诊断及中医辨证、合并用药等信息进行描述分析, 并与药品说明书进行对比。结果 使用清开灵注射液的患者中以 45 ~ 65 岁最多, 占 35.14%; 入院时急、危症患者占 42.65%; 使用清开灵注射液患者发病和死亡发生率最高的节气前两位是冬至和小寒; 符合药品说明书西医诊断的患者占 36.84%; 符合药品说明书的中医主证占 42.35%; 49.64% 使用清开灵注射液的患者单次剂量是 30 ~ 40 ml。结论 清开灵注射液的使用患者以中老年居多, 临床中存在未按照药品说明书推荐剂量及适应症使用情况, 普遍存在联合用药现象但可能存在用药风险。

关键词 清开灵注射液; 医院信息系统; 真实世界研究; 合理用药

清开灵注射液是以胆酸、珍珠母 (粉)、猪去氧胆酸、栀子、水牛角 (粉)、板蓝根、黄芩苷、金银花为主要成分的中成药制剂, 有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的功效, 临床上主要用于热病、神昏、中风偏瘫、神志不清等^[1]。从临床报道来看, 除说明书中涉及的疾病之外, 还可用于肿瘤、慢性肾功能不全、血管性痴呆、病毒性脑炎、银屑病的治疗^[2]及恶性肿瘤介入手术围手术期以减轻术后患者副反应^[3], 临床还以清开灵注射液合并其他中成药治疗带状疱疹^[4]及多种皮肤病^[5]。医院信息管理系统 (HIS) 的主要特征是从医院的总体上把握信息系统, 围绕患者在医院活动的各个环节构造系统的整个框架结构, 各系统之间信息高度共享^[6]。本研究通过选取全国 16 家三级甲等医院的信息系统中使用过清开灵注射液的 12385 例患者的信息, 对患者基本信息、住院信息和联合用药信息进行描述分析, 以了解清开灵注射液在真实世

界中的使用情况及临床应用特征, 为规范和指导清开灵注射液的临床使用提供思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据源自中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的包含全国 16 家三级甲等医院的电子医疗病例数据库, 共获得使用清开灵注射液的患者信息 12385 例。

1.2 数据规范化处理

本次研究数据来源于 16 家医院, 各医院采纳的方法有所不同, 为方便分析, 参照《诊断学》^[7]将西医诊断进行规范; 参照《中医诊断学》^[8]对中医诊断信息进行规范, 以提取证候要素方式对中医证候信息进行规范。对于合并用药, 采用合并同种化学成分的方式对化学药物进行规范, 对不同剂型但为同类药物成分的中成药进行合并。

1.3 数据分析方法

提取患者一般信息、诊断信息、用药信息、联合用药情况等, 并进行描述性分析。以清开灵注射液药品说明书作为临床合理用药分析依据, 观察该

基金项目: 国家自然科学基金 (81473798); 国家科技重大专项 (2014ZX09201022-005); 中国中医科学院“一带一路”合作专项 (GH2017-04, GH2017-04-01)

* 通讯作者: wanglianxin_tcm@126.com, (010) 64093140

药在临床中是否按照说明书规定的用法、用量及适应症使用。

Apriori 算法是关联规则数据挖掘算法中的最常用算法,以基于两阶段频集递推思想为核心,对数据集进行逐层搜索以迭代识别所有的频繁项目集并据此构造关联规则。Apriori 算法的关键过程是识别全部频繁项目集,此过程中基于 HIS 数据库中联合用药变量建立的关联规则模型,受到支持度和置信度的双重约束^[9-10]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0、SAS 9.2 统计软件,利用 Excel 2007 辅助作图。运用 Clementine 12.0 对数据进行关联分析,采用 Apriori 模型对联合用药规律进行分析,调整最小支持度为 5%,最小可信度为 1%。

2 结果

2.1 患者住院基本信息分析

2.1.1 一般信息 12385 例清开灵注射液使用的患者中,男性 7201 例 (58.14%),女性 4944 例 (39.92%),240 例患者性别信息缺失。平均年龄 (51.50 ± 19.96) 岁,中位年龄为 53.00 岁。进一步对患者年龄进行分段, < 18 岁者 615 例 (4.97%), 18 ~ 44 岁者 3601 例 (29.08%), 45 ~ 64 岁者 4352 例 (35.14%), 65 ~ 74 岁者 2145 例 (17.32%), 75 ~ 89 岁者 1601 例 (12.93%), ≥ 90 岁者 71 例 (0.57%), 以 18 ~ 44 岁及 45 ~ 64 岁的患者最多。职业信息: 教师 8 例 (0.06%), 商业工作人员 26 例 (0.21%), 服务性工作人员 117 例 (0.94%), 公务员 348 例 (2.81%), 军人 607 例 (4.90%), 体力劳动者 911 例 (7.36%), 专业技术人员 1976 例 (15.95%), 不便分类的其他从业人员 8392 例 (67.76%)。

2.1.2 患者住院基本情况 12385 例患者入院病情主要分为急 2314 例 (18.86%)、危 2947 例 (23.79%)、一般 6929 例 (55.95%)、缺失 195 例 (1.57%), 急、危症患者占 40% 以上。入院科室 (前五位): 皮肤科 1374 例 (11.09%), 消化科 903 例 (7.29%), 神经科 780 例 (6.30%), 呼吸科 712 例 (5.75%), 外科 699 例 (5.64%), 其他科室总计 7917 例 (63.9%)。入院方式: 门诊 10101 例 (83.89%), 急诊 1925 例 (15.99%), 其他 125 例 (0.12%), 有 344 例此项信息缺失。平均住院天数为 (15.69 ± 5.42) 天,中位数 15.70 天。

住院费用平均为 (30433.03 ± 56807.59) 元,中位数为 13814.00 元。单次使用清开灵注射液的剂量平均为 (31.41 ± 11.09) ml,中位数为 30 ml; 平均疗程 (6.86 ± 6.06) 天,中位数为 5.00 天。

患者发病及死亡节气分布情况见表 1、图 1,其中发病节气中前两位是冬至和小寒,死亡发生率最高的节气前两位也是冬至和小寒。

表 1 12385 例使用清开灵注射液患者的发病及死亡节气情况分布 例 (%)

节气	入院 (12385 例)	死亡 (666 例)
立春	434 (3.50)	22 (3.30)
雨水	546 (4.41)	29 (4.35)
惊蛰	553 (4.47)	24 (3.60)
春分	553 (4.47)	30 (4.50)
清明	518 (4.18)	22 (3.30)
谷雨	453 (3.66)	30 (4.50)
立夏	584 (4.72)	27 (4.05)
小满	547 (4.42)	23 (3.45)
芒种	518 (4.18)	23 (3.45)
夏至	525 (4.24)	26 (3.90)
小暑	543 (4.38)	29 (4.35)
大暑	512 (4.13)	31 (4.65)
立秋	482 (3.89)	22 (3.30)
处暑	475 (3.84)	27 (4.05)
白露	412 (3.33)	27 (4.05)
秋分	304 (2.45)	20 (3.00)
寒露	507 (4.09)	29 (4.35)
霜降	460 (3.71)	25 (3.75)
立冬	481 (3.88)	36 (5.41)
小雪	540 (4.36)	22 (3.30)
大雪	526 (4.25)	33 (4.95)
冬至	713 (5.76)	42 (6.31)
小寒	705 (5.69)	37 (5.56)
大寒	494 (3.99)	30 (4.50)

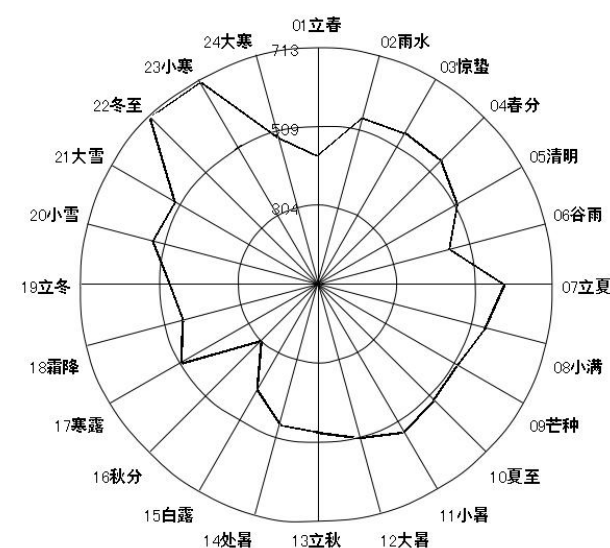


图 1 12385 例使用清开灵注射液患者发病节气雷达图

2.2 患者疾病分布概况

2.2.1 西医出院诊断 清开灵注射液说明书的主要适应症为急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血等，西医出院诊断中（包含主要诊断和次要诊断）符合药物说明书使用的患者占 36.84%，详见表 2。

2.2.2 中医出院主证 清开灵注射液说明书主证是痰湿内阻、痰火上扰、瘀血阻络，用于热病、神昏、中风偏瘫、神志不清；急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血见上述证候者。表 2 示，患者出院主证中符合说明书的主证合计占 42.35%。除此之外，还用于阳气虚衰、气阴两虚、肝肾阴虚、肝气郁结、风热证、风寒证及肝阳上亢患者。缺失 10655 例，可能是由于部分西医院对中医主证不做辨证和记录所致。

表 2 12385 例使用清开灵注射液患者西医诊断与中医主证分布表

项目	疾病与辨证	例次 (%)
西医出院诊断	上呼吸道感染*	2147 (17.34)
	肺炎*	785 (6.34)
	缺血性脑血管病*	1323 (10.68)
	脑出血*	307 (2.48)
	高血压病	2078 (16.78)
	恶性肿瘤	1295 (10.46)
	糖尿病	1162 (9.38)
	冠心病	1147 (9.26)
	肾功能不全	953 (7.69)
	骨外伤及骨关节病	950 (7.67)
	银屑病	907 (7.32)
	血液系统疾病	907 (7.32)
	其他心血管疾病	571 (4.61)
	泌尿系感染	442 (3.57)
中医出院主证	痰湿内阻*	570 (31.68)
	痰火上扰*	170 (9.45)
	瘀血阻络*	22 (1.22)
	阳气虚衰	312 (17.34)
	气阴两虚	203 (11.28)
	肝肾阴虚	154 (8.56)
	肝气郁结	190 (10.56)
	风热证	79 (4.39)
	风寒证	61 (3.39)
	肝阳上亢	38 (2.11)
	缺失	10655 (86.03)

注：* 符合说明书者

2.3 清开灵注射液使用方法分析

2.3.1 单次用量 清开灵注射液的规格是每支 10 ml，说明书中的用法用量是肌肉注射，每日 2 ~ 4 ml，重症患者静脉滴注，每日 20 ~ 40 ml，以 10% 葡萄糖注射液 200 ml 或 0.9% 氯化钠注射液

100 ml 稀释后使用。本研究单次用量分段：<20 ml 患者 314 例 (2.65%)，20 ~ 30 ml 患者 2808 例 (23.69%)，31 ~ 40 ml 患者 5885 例 (49.64%)，41 ~ 80 ml 患者 2770 例 (23.37%)，>80 ml 患者 78 例 (0.66%)，缺失 530 例 (4.28%)。可见，约 50% 使用清开灵注射液的患者单次剂量是 30 ~ 40 ml，说明真实世界中多数患者的使用剂量符合说明书规定剂量，同时也有很多患者的使用量高于说明书规定剂量。

2.3.2 用药疗程 使用 1 ~ 3 天者 4137 例 (33.4%)，4 ~ 7 天者 3481 例 (28.11%)，8 ~ 14 天者 2574 例 (20.78%)，15 ~ 28 天者 1577 例 (12.73%)，>28 天者 616 例 (4.97%)。

2.3.3 联合用药情况 清开灵注射液说明书认为此药应谨慎联合用药，适宜单独使用，不能与其他药物在同一容器中混合使用。如确需联合使用其他药品时，应谨慎考虑与清开灵注射液的间隔时间以及药物相互作用等问题。

本研究中，与清开灵注射液合并使用前 10 位的西药分别是：维生素 C 6169 例 (49.81%)，头孢菌素类注射液 5763 例 (46.53%)，氯化钾注射液 5459 例 (44.08%)，胰岛素注射液 4044 例 (32.65%)，肝素注射液 3475 例 (28.06%)，吡哆美辛片 2460 例 (27.94%)，地塞米松 3386 例 (27.34%)，青霉素注射液 3047 例 (24.6%)，氨溴索口服液 3015 例 (24.34%)，维生素 B6 3010 例 (24.3%)。本研究中与中药合并用药前 10 位分别是：感冒清热颗粒 3823 例 (30.87%)，双黄连 1506 例 (12.16%)，鲜竹沥口服液 1175 例 (9.49%)，醒脑静注射液 922 例 (7.44%)，痰热清注射液 920 例 (7.43%)，复方丹参注射液 903 例 (7.29%)，云南白药 877 例 (7.08%)，生脉注射液 761 例 (6.14%)，康复新液 674 例 (5.44%)，血栓通注射液 638 例 (5.15%)。

3 讨论

本研究选取的 12385 例使用清开灵注射液的患者中中青年患者偏多，说明临床中清开灵注射液多用于邪盛正实的患者中，老年患者与儿童应用相对较少，这可能与注射液的成分有关。清开灵注射液的主要成分中不乏清热解毒及清心开窍的寒凉药，老年人正气已虚，儿童形气未充，过用寒凉药会损伤正气。有研究者认为，老年人及儿童用药时需特别监护，实施个体化用药^[1]。使用清开灵注

射液的患者以急、危症入院的占 40% 以上,说明很多使用清开灵注射液的患者发病较急,病情偏重,其说明书的主治范围是急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血等,这些在临床中大多属于急、危病症。因此,从入院病情来看,真实世界中清开灵注射液的使用符合说明书。从发病和死亡节气两项数据来看,其高值均在冬至和小寒,可见发病最多的季节是冬季。可能是因为冬季是流行性感冒的高发季节,且冬季气温较低,血管收缩,心脑血管疾病频发。

使用清开灵注射液患者的西医诊断中,三分之一以上的患者符合说明书诊断,其他使用者多为心脑血管疾病或各类炎症。这与清开灵注射液的作用机制有关,有研究表明清开灵注射液有保肝利胆、解热抗炎作用外,对脑水肿的吸收有一定促进作用,能影响免疫调节机制,还有一定的镇静、复苏作用^[12]。

从中医学角度来说,清开灵注射液说明书中功效为清热解毒、化痰通络、醒神开窍,用于热病、神昏、中风偏瘫、神志不清。临床中除了用于说明书适应症外,还用于阳气虚衰、气阴两虚、肝肾阴虚等虚证,以及肝气郁滞、肝阳上亢等证。有文献报道,辨证使用清开灵注射液可减少不良反应发生,保证临床安全、有效^[13]。阳气虚衰、气阴两虚、肝肾阴虚虽然不属实热证,但阴虚可生内热,损伤津液,炼液为痰,阻塞气机,可产生瘀滞;外感风寒或风热虽属外感病,但一旦延误,易入里化热,若夹湿侵袭,则生痰热。虽与说明书有所出入,但病邪可传变,应结合临床。

本研究使用清开灵注射液的患者中,50% 以上的患者单次使用剂量符合说明书使用规定,但也有一部分使用超出规定剂量;用药疗程多在 7 天以内,也有 30% 以上的患者用药时间在 7 天以上。今后可以做一些回顾性分析,深入探讨其用法用量,以便清开灵注射液在临床上得到更准确、更广泛的应用。

清开灵注射液的说明书中已明确配伍禁忌,临床中也不乏关于清开灵注射液不良反应的报道。有研究者认为应该严格掌握适应症,避免联合用药^[14]。到目前为止,已确认清开灵注射液不能与硫酸庆大霉素、青霉素 G 钾、青霉素 G、肾上腺素、阿拉明、乳糖酸红霉素、多巴胺、硫酸镁注射液、山梗菜碱、硫酸美芬丁胺等药物配伍使用^[15]。而真实世界中,清开灵注射液也常联合注射用头孢

菌素类、肝素注射液、维生素 C 治疗缺血性脑血管病^[16]。本研究可见,清开灵注射液依然存在与青霉素合并用药现象,这就增加了发生不良反应的几率。因此,临床医生应注意药物配伍禁忌及不良后果,临床中如果确实需要联合用药,应控制使用剂量、延长间隔时间、注意观察患者使用后反应并且尽量减少联合用药的数量,以减少不良反应的发生。中药的合并用药主要是一些清热解毒、化痰通络、活血化瘀药物,在热病、神昏、中风偏瘫、神志不清等病症中使用,需符合中医辨证论治的要求。通过合理辨证,不仅能准确使用清开灵注射液,还能与其他中药合用使之在临床使用中更加安全并能发挥更大作用。

HIS 数据作为回顾性、观察性数据,普遍存在着数据缺失、缺项的问题,例如本次研究中中医出院主证的大部分缺失,为研究带来了许多不便,而且记录中各种信息之间存在广泛的关联性,也可能影响研究结果的准确性。因此,对使用清开灵注射液患者基于真实世界的临床用药特征进行分析虽可作为清开灵注射液上市后临床再评价的基础和支撑,但仍需要前瞻性研究的支持和补充才可得出最终的结论。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1529.
- [2] 匡燕. 清开灵注射液的研究进展 [J]. 西南军医, 2005, 7(5): 48-51.
- [3] 李普生, 王立恒, 李姗. 清开灵注射液在恶性肿瘤 TACE 围手术期的临床应用 [J]. 新中医, 2013, 45(7): 117-118.
- [4] 王万兰, 钟小萍. 当归拈痛汤结合清开灵注射液治疗带状疱疹 35 例 [J]. 甘肃中医, 2010, 23(3): 49-50.
- [5] 韩小花. 清开灵注射液在皮肤科应用的安全性及临床疗效评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [6] 杨裕华, 朱翠玲. 医院信息系统在医院管理中的作用 [J]. 医疗设备信息, 2003, 18(5): 51-53.
- [7] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [8] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [9] 张寅, 谢雁鸣, 陈岑, 等. 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界复方苦参注射液治疗恶性肿瘤联合用药药理作用特征的回顾分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 378-384.
- [10] 黎元元, 程豪, 谢雁鸣. 灯盏细辛注射液治疗脑梗死合并用药的真实世界研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39

- (18): 3551-3554.
- [[1] 艾春玲, 谢雁鸣, 黎明全, 等. 清开灵注射液不良反应/事件发生率的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4770-4778.
- [[2] 孙美利, 李蕾, 张舒媛, 等. 清开灵制剂药理作用研究现状 [J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(5): 76-78.
- [[3] 林晓兰, 郭景仙, 张维, 等. 99 例清开灵注射液不良反应的中医辨证分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(9): 496-498.
- [[4] 孙立恩. 清开灵注射液致不良反应 104 例分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(24): 2276-2277.
- [[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1111.
- [[6] 魏瑞丽, 谢雁鸣, 王连心, 等. 清开灵注射液治疗缺血性脑血管病患者真实世界临床特征及联合用药分析 [J]. 中南药学, 2016, 14(12): 1287-1292.

Analysis of Medication Characteristic in 12385 Patients Using *Qingkailing Injection* (清开灵注射液) in the Real World

TENG Yue^{1,2}, JING Zhiwei¹, WANG Lianxin¹, XIE Yanming¹, ZHANG Yin¹, WANG Qun³, JIA Pingping⁴, FENG Bo⁴

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing, 100700; 2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medicine Science; 3. Beijing University of Technology; 4. School of Statistics, Renmin University of China)

ABSTRACT Objective To observe the medication characteristics of *Qingkailing Injection* (清开灵注射液) in the real world. **Methods** Collected inpatients information in hospital management system (HIS) of 16 three grade first class hospitals. According to integrated data warehouse construction model, integrated them into the *Qingkailing Injection* HIS data warehouse. Conducted descriptive analysis on basic information, patient information, diagnosis and syndrome differentiation of Chinese medicine, and drug combination information in 12385 patients having used *Qingkailing Injection*. Then compared the information with the drug instructions. **Results** Patients using *Qingkailing Injection* were mostly aged 45 ~ 65, accounted for 35.14%; acute and critical patients in admission accounted for 42.65%; the top two highest incidence of morbidity and mortality in patients using *Qingkailing Injection* was in winter solstice and slight cold; patients conforming to western diagnosis in drug instruction accounted for 36.84%; patients conforming to main symptom of Chinese medicine in drug instruction accounted for 42.35%; the single dose of 49.64% patients using *Qingkailing Injection* was 30 ~ 40 ml. **Conclusion** *Qingkailing Injection* is mostly used in middle-aged and elderly patients. Some doctors use drugs not according to the recommended dosage and indications on the instruction. Drug combination is common but there may be drug-induced risk.

Keywords *Qingkailing Injection*; hospital information system; real world study; rational drug use

(收稿日期: 2017-01-23; 修回日期: 2017-10-24)

编辑: 焦爽

欢迎订阅 《世界中西医结合杂志》

《世界中西医结合杂志》[ISSN 1673-6613, CN 11-5511/R] 由中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办的学术期刊, 国内外公开发行。由中国科学院院士吴孟超任名誉主编, 首届国医大师、中国中医科学院资深研究员路志正教授任主编。本刊为中国科技核心期刊, 连续两届获得中国科协精品科技期刊示范项目资助, 2012 年获得国家中医药管理局优秀期刊二等奖, 中华中医药学会中医药标志性文化(徽标)一等奖, 2013 年获中国知网“中国国际影响力优秀学术期刊”奖中国科协精品科技期刊, 2015 年获中国科协精品科技期刊项目, 影响因子逐年提升。本刊辟有国医传承、博士论坛、文献研究、实验研究、药物研究、临床研究、思路与方法、海外中医药动态、综述等栏目。及时报道中医及中西医结合在临床、科研等方面的新理论、新技术、新思路、新成果, 探讨中西医结合的思路和方法, 介绍相关学术领域的国内外新进展, 开展学术讨论。

本刊为月刊, 大 16 开本, 每月 28 日出版。每期定价 14 元, 168 元/年。订阅方式: 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 80-538。

地址: 北京市朝阳区北土城西路 11 号北京城建开发大厦东座 303 室, 邮政编码: 100029

联系电话: (010) 82275991