

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.17.007

思路与方法

基于电子诊疗数据的痰热清注射液疑似过敏反应影响因素分析

吕亚兰¹, 赵文龙¹, 周虎¹, 冉超¹, 谭超¹, 谈军涛¹, 张晓薇², 陈国勇², 谢晴宇², 杨竹^{3*}

(1. 重庆医科大学医学信息学院, 重庆市渝中区医学院路 1 号, 400016; 2. 医渡云(北京)技术有限公司; 3. 重庆医科大学第二临床学院)

摘要 目的 分析引起痰热清注射液疑似过敏反应的影响因素, 为痰热清药物过敏反应监测提供参考。方法 采用处方序列分析筛选 7 所医院 2015 年 6 月至 2018 年 8 月期间痰热清注射液疑似过敏患者 175 例。根据对照组纳入标准, 使用倾向值匹配法按年龄、性别和住院科室进行 1:4 的病例数匹配对照组研究对象 700 例。采用条件 Logistic 回归分析溶媒、过敏史、单次给药剂量以及联合用药对疑似过敏反应的影响。结果 溶媒、过敏史及单次给药剂量对痰热清注射液疑似过敏反应无影响 ($P > 0.05$), 痰热清注射液的 9 种联合用药可增加痰热清注射液发生疑似过敏反应的风险, 包括甲氧氯普胺 ($OR = 3.499, P = 0.0005$)、孟鲁司特钠 ($OR = 3.283, P = 0.0009$)、碳酸氢钠 ($OR = 3.557, P = 0.0009$)、血凝酶 ($OR = 3.749, P = 0.0013$)、布地奈德 ($OR = 2.778, P = 0.0026$)、泮托拉唑 ($OR = 2.152, P = 0.0081$)、青霉素 ($OR = 2.388, P = 0.0131$)、炎琥宁 ($OR = 2.803, P = 0.0131$) 以及莫西沙星 ($OR = 1.848, P = 0.0404$)。对照组与疑似过敏组血钙、血钠、中性粒细胞和白细胞计数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 使用痰热清注射液发生疑似过敏反应可能与以上 9 种药物联合用药以及血钙、血钠等血液指标有关, 但所得分析结果有待进一步的前瞻性研究验证。

关键词 痰热清注射液; 过敏反应; 巢式病例对照; 处方序列分析; 倾向值匹配

随着中药的广泛应用, 其安全性问题也日益凸显。如何发现中药不良反应风险信号, 有针对性地开展中药上市后再评价研究及时控制风险, 已成为中医药产业发展中的挑战性问题^[1-2]。痰热清注射液是我国对中药采用指纹图谱检测标准后第一个投入生产的品种, 属于国家新药中药二类, 由熊胆粉、山羊角、金银花、黄芩、连翘组成, 主要用于治疗急性肺炎(早期)、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作等呼吸道及肺部感染疾病。然而在被日益广泛应用的同时, 痰热清注射液也面临着药物不良反应问题^[3]。通过查阅相关文献和药品使用说明书发现, 痰热清注射液不良反应发生时间主要集中在用药后 5~30 min 之内, 且临床表现类型多样^[4-5]。

巢式病例对照研究(nested case control study, NCCS)是在一个事先确定好的队列进行随访观察的基础上, 再对观察结局应用病例对照研究的设计思路进行研究分析的方法, 是一种常用的药物流行病学研究方法, 分为前瞻性和回顾性。本研究基于临床电子病历数据, 采用处方序列分析(prescription sequence analysis, PSA)发现痰热清注射液疑似过敏反应病例; 采用回顾性 NCCS 设计, 分析痰热清过敏反应的影响因素, 以指导临床合理用药, 也为基于真实数据的中药注射液上市后临床安全性再评价提供研究思路。

1 对象与方法

1.1 数据来源

收集某医科大学医学数据研究院所汇集的 7 所附属医院 2015 年 6 月至 2018 年 8 月期间使用痰热清注射液的患者的住院病历, 共计 12267 份。分析数据中的药物名称按照世界卫生组织制定的药物

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2015shmszx10004)

* 通讯作者: cqyangz@vip.163.com

解剖学、治疗学及化学分类法 (anatomical therapeutic chemical, ATC) [8] 进行标准化处理。血液学检验指标数据根据各指标对应的参考值范围, 分为降低、正常和升高。

1.2 研究设计

本研究采用 NCCS 设计, 以 2015 年 6 月至 2018 年 8 月期间, 7 所附属医院所有使用痰热清注射液的患者为总队列, 在该队列中根据处方序列分析, 选取痰热清注射液疑似过敏患者纳入病例组, 采用倾向值匹配法选取对照组, 以排除病例组与对照组比较时匹配因素的干扰。

1.2.1 处方序列分析确定病例组 前期研究发现, 痰热清注射液不良反应以速发型过敏反应为主, 多发生于用药后 5~30 min 内, 药物不良反应表现主要为皮疹、瘙痒、寒战等过敏样反应 [7-9]。因此, 本研究根据处方序列分析, 疑似过敏组纳入标准为: 1) 使用痰热清注射液 24 h 内发生疑似过敏反应; 2) 在开始使用痰热清注射液前和使用期间未使用地塞米松、异丙嗪、氯雷他定、葡萄糖酸钙、去甲肾上腺素、甲泼尼龙等抗过敏药物的患者。共纳入疑似过敏患者 175 例。

1.2.2 倾向值匹配确定对照组 根据研究目的, 设立对照组研究对象纳入标准: 开始使用痰热清注射液后, 未使用过上述抗过敏药物, 且开始使用至停止使用痰热清注射液的时间 > 7 天。在符合对照组纳入标准的病例中, 以年龄、性别和入院科室作为匹配因素, 通过 Logistic 回归模型计算倾向值评分, 采用最邻近匹配法 [10], 按照 1:4 的比例匹配对照组研究对象, 共纳入对照组 700 例。标准化差 (standardized difference) 是比较随机或非随机研究设计基线特征的直观指标, 标准化差为 0.2 左右表示组间差异小, 均衡性较好 [11]。经匹配后,

病例组与对照组的年龄、性别和入院科室的标准化差分别为 0.135、0.058 和 0.211。

1.3 分析指标

分析研究对象年龄、性别、过敏史、用药情况 (包括痰热清使用的溶媒、单次给药剂量、联合用药)、相关实验室检查指标 (包括血钙、血钠、血钾、中性粒细胞百分比和白细胞计数)。

1.4 统计分析方法

本研究样本年龄不服从正态分布, 采用中位数和四分位数进行统计描述; 其余分类变量资料和等级资料采用构成比进行统计描述。采用 Friedman 秩和检验分析组间基本情况、血钙、血钠、血钾、中性粒细胞百分比和白细胞计数变化差异, 其中实验室检查指标分析中, 未包含缺失值研究对象; 采用条件 Logistic 回归分析溶媒、过敏史、单次给药剂量和联合用药对痰热清疑似过敏发生的影响。统计分析软件为 SAS 9.2, 检验水准为 0.05。过敏史、溶媒、单次给药剂量、联合用药变量赋值情况见表 1。

表 1 痰热清注射液疑似过敏反应影响因素变量赋值情况

变量	赋值
因变量	疑似过敏组 = 1, 对照组 = 0
溶媒	5% 氯化钠注射液 = 1, 0.9% 葡萄糖注射液 = 0
过敏史	有 = 1, 无 = 0
单次给药剂量	< 20 ml = 1, 20 ml = 2, 30 ml = 3, 40 ml = 4, > 40 ml = 5
联合用药	使用 = 1, 未使用 = 0

注: 每种联合用药分别赋值

2 结果

2.1 基本情况

表 2 示, 疑似过敏组和对照组的患者基本情况。其中痰热清注射液使用患者多以中老年为主,

表 2 疑似过敏组与对照组基本情况 [例 (%)]

基本信息	值域界定	对照组	疑似过敏组	M 值	P 值
年龄	岁 [M (Q1, Q3)]	67 (57, 77)	66 (53, 77)	1.423	0.233
性别	男	392 (56.00%)	103 (58.86%)	1.015	0.314
	女	308 (44.00%)	72 (18.95%)		
单次给药剂量	< 20 ml	26 (3.71%)	7 (4.00%)	0.002	0.968
	20 ml	519 (74.14%)	129 (73.71%)		
	30 ml	96 (13.71%)	21 (12.00%)		
	40 ml	58 (8.29%)	18 (10.29%)		
	> 40 ml	1 (0.14%)	0 (0.00%)		
溶媒	5% 葡萄糖注射液	299 (42.72%)	75 (42.86%)	0.021	0.885
	0.9% 氯化钠注射液	401 (57.28%)	100 (57.14%)		
过敏史	无	627 (89.57%)	156 (89.14%)	0.028	0.867
	有	73 (10.43%)	19 (10.86%)		

男性使用比例高于女性; 在单次给药剂量中, 对照组 1 例超说明书用药 ($>40\text{ ml}$); 溶媒包括 5% 的葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液; 对照组与疑似过敏组中具有过敏史的患者分别为 10.43%、10.86%。

2.2 单因素条件 Logistic 回归结果

表 3 示, 溶媒、过敏史和单次给药剂量 3 个变量在模型中的 P 值均 >0.05 , 故尚不能认为溶媒、过敏史和单次给药剂量是痰热清注射液疑似过敏反应发生的影响因素。

表 3 溶媒、过敏史和单次给药剂量的单因素条件 Logistic 回归

自变量	回归系数	OR (95% CI)	P 值
溶媒	-0.0293	0.970 (0.694, 1.358)	0.864
过敏史	0.0461	1.047 (0.610, 1.798)	0.867
单次给药剂量	0.0043	1.004 (0.977, 1.032)	0.757

2.3 联合用药

由于样本量的限制, 本研究以痰热清注射液患者联合用药频数前 50 种药品作为自变量, 采用多因素条件 Logistic 回归分析, 分析联合用药对痰热清注射液发生疑似过敏反应的影响。表 4 示, 甲氧氯普胺、孟鲁司特钠、碳酸氢钠、血凝酶、布地奈德、泮托拉唑、青霉素、炎琥宁和莫西沙星与痰热

清注射液联合使用时, 发生过敏反应的风险增加 ($P<0.05$)。与胰岛素、螺内酯、曲美布汀、氨溴索、曲马多、还原型谷胱甘肽、洛芬待因、左氧氟沙星、头孢唑肟、沙丁胺醇、复方氨林巴比妥、卡络磺钠、多索茶碱、复方异丙托溴铵、头孢他啶、丙氨酰谷氨酰胺、肝素钠、溴己新、维生素 C、哌拉西林、羧甲司坦、铝碳酸镁、乙酰半胱氨酸、莫沙必利、阿托伐他汀、胸腺五肽、阿司匹林、哌拉西林他唑巴坦、维生素 B6、核糖核酸、布洛芬、美罗培南、复方氨基酸、奥美拉唑、利多卡因、哌拉西林舒巴坦、异丙托溴铵、丙卡特罗、单硝酸异山梨酯、头孢呋辛和呋塞米联合使用时, 未增加发生疑似过敏反应的风险。

2.4 血液检查指标比较

根据有关过敏反应与血液检查指标相关性研究^[12], 本研究选取血钙、血钠、血钾、中性粒细胞百分比以及白细胞计数 5 个指标进行分析。其中对照组和疑似过敏组血钙、血钠、中性粒细胞和白细胞计数的比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 具体见表 5。

3 讨论

本研究采用 NCCS 设计, 分析痰热清注射液疑似过敏反应发生的影响因素, 发现痰热清注射液疑

表 4 联合用药的多因素条件 Logistic 回归分析具有统计学意义的自变量结果

自变量	用药 (%)	回归系数	OR (95% CI)	P 值
甲氧氯普胺	108 (12.34)	1.252	3.499 (1.733, 7.061)	0.0005
孟鲁司特钠	135 (15.43)	1.189	3.283 (1.626, 6.629)	0.0009
碳酸氢钠	57 (6.51)	1.269	3.557 (1.678, 7.538)	0.0009
血凝酶	89 (10.17)	1.321	3.749 (1.676, 8.384)	0.0013
布地奈德	257 (29.37)	1.022	2.778 (1.430, 5.396)	0.0026
泮托拉唑	198 (22.63)	0.766	2.152 (1.220, 3.795)	0.0081
青霉素	108 (12.34)	0.871	2.388 (1.200, 4.752)	0.0131
炎琥宁	59 (6.74)	1.031	2.803 (1.242, 6.326)	0.0131
莫西沙星	144 (16.46)	0.614	1.848 (1.027, 3.324)	0.0404

表 5 疑似过敏组与对照组相关血液检查指标比较

指标	组别	升高	降低	正常	M 值	P 值
血钙	对照组	6 (1.12%)	220 (41.12%)	309 (57.76%)	4.666	0.031
	疑似过敏组	1 (0.69%)	73 (50.34%)	71 (48.97%)		
血钠	对照组	9 (1.58%)	144 (25.22%)	418 (73.20%)	4.405	0.036
	疑似过敏组	4 (2.67%)	54 (36.00%)	92 (61.33%)		
血钾	对照组	3 (0.53%)	91 (16.02%)	474 (83.45%)	0.003	0.954
	疑似过敏组	3 (2.00%)	29 (19.33%)	118 (78.67%)		
中性粒细胞百分比	对照组	235 (40.87%)	20 (3.48%)	320 (55.65%)	21.357	<0.001
	疑似过敏组	93 (62.00%)	8 (5.33%)	49 (32.67%)		
白细胞	对照组	98 (17.04%)	31 (5.39%)	446 (77.57%)	15.808	<0.001
	疑似过敏组	49 (32.89%)	9 (6.04%)	91 (61.07%)		

注: 未包含缺失值研究对象

似过敏组与对照组血液检查指标血钠、血钙、中性粒细胞百分比和白细胞计数异常比例存在差异,疑似过敏组血钠、血钙降低比例高于对照组,中性粒细胞百分比和白细胞计数升高比例高于对照组。前期一项自身前后对照研究^[12]发现,严重过敏反应患者会出现白细胞、中性粒细胞增加,血钙水平下降,与本研究结果一致。但本研究出现的疑似过敏组血钠降低比例高于对照组,此前未见报告。

联合使用甲氧氯普胺、孟鲁司特钠、碳酸氢钠、血凝酶、布地奈德、泮托拉唑、青霉素、炎琥宁和莫西沙星 9 种药物可能会增加痰热清注射液发生过敏反应的风险。由于化学成分的复杂,痰热清注射液不恰当的联合用药很容易与其他药物发生理化反应,进而影响药液的稳定性和疗效,给患者带来潜在的用药安全危险^[13-14]。有报道指出,痰热清注射液与头孢菌素类抗生素、喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素、注射用泮托拉唑、西咪替丁注射液等药物存在配伍禁忌^[13,15]。另外,由于不同药物进入肌体的时间先后顺序、方式不同,药物之间可能会产生交互作用,或者代谢产物之间可能产生化学作用或生成新的化学成分,从而比单独使用痰热清注射液更易发生药物不良反应^[14],因此,临床上使用痰热清注射液应注意药物之间的配伍禁忌。为减少痰热清注射液过敏反应的发生,临床应严格按照说明书的用法用量使用。痰热清给药方式为静脉滴注、最大给药剂量为 40 ml,儿童用药为 0.3~0.5 ml/kg,且最大剂量不得超过 20 ml,宜用 5% 葡萄糖或 0.9% 的氯化钠溶液作为溶媒进行稀释。尽量避免与甲氧氯普胺、碳酸氢钠、血凝酶、布地奈德、泮托拉唑、青霉素、炎琥宁以及莫西沙星的联用。由于痰热清注射液不良反应包括极其罕见的过敏性休克,用药过程中应密切观察用药反应,特别是用药后 5~30 min 之内,如有不良反应发生应立即停药并进行脱敏治疗^[17]。

处方序列分析适用于基于医疗电子病历数据的药物安全性研究^[18-19],当其他药物使用是某些药物不良反应的指征时,可以考虑使用处方序列分析方法^[20]。本研究将痰热清注射液停药后抗过敏药物的使用作为疑似药品不良反应发生的指征,利用真实世界的电子病历中的患者基本信息、检查报告和用药信息,结合倾向值匹配法进行 NCCS 设计,选择控制年龄、性别和科室三个可能的混杂因素,分析痰热清注射液疑似过敏反应的可能影响因素,同时也为基于电子病历的药品不良反应监测研究提

供思路。

虽然本研究结合药物安全性评价与真实世界研究混杂控制的常用方法,但研究结果仍存在一定的局限性。首先,本研究属于回顾性研究,研究结果仅能提示痰热清过敏反应的影响因素,不能进行因果推论,仍需前瞻性的药物流行病学研究验证因果关系。其次,本研究虽已采用倾向值匹配控制常见的组间混杂因素影响,但不能完全排除未观测的混杂因素对结果可能造成的影响。如在血液检查指标变化比例比较时,由于未考虑研究对象基础疾病可能带来的混杂影响,本研究结果的外推还需谨慎。后续研究可进一步探索该几项指标与药品过敏反应之间的关系,为药品不良反应监测提供参考。

参考文献

- [1] 刘兴朵. 中药临床合理应用的安全性研究 [J]. 中国卫生产业, 2017, 14(15): 157-158.
- [2] 杜晓曦, 宋海波, 任经天, 等. 中药上市后评价的机遇与挑战 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3427-3429.
- [3] 黎娜娜, 刘世青, 杜以明. 痰热清注射液在呼吸系统感染性疾病中的应用 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1595-1597.
- [4] 杨小芳, 董志, 路晓钦, 等. 重庆市 376 例痰热清注射液不良反应报告分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015(3): 239-242.
- [5] 许文叹, 张雅兰, 许嫦娥. 123 例痰热清不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 548-549.
- [6] World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system: guidelines for ATC classification and DDD assignment [EB/OL]. (2018-12-13) [2019-02-13]. http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/.
- [7] 许晓菲. 痰热清注射液致不良反应文献分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 409-410.
- [8] 李春兰. 中药注射液规范化应用研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015: 37.
- [9] 宋丽娟. 痰热清注射液致药品不良反应文献分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014(18): 2014-2015.
- [10] PÉREZ-GARCÍA R, VARAS J, CIVES A, et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(4): 690-699.
- [11] YANG D, DALTON JE. A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS [Z/OL]. (2012-01-01) [2019-01-04]. <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/335-2012.pdf>.

- [[2] 汤蕊, 陈适, 刁颖, 等. 严重过敏反应患者的常见实验室检查变化特点 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (A02): 181-183, 184.
- [[3] 王元培. 痰热清注射液的配伍禁忌 [J]. 中国药物与临床, 2010, 10(10): 1149-1151.
- [[4] 钟洪兰. 输液反应的原因分析和处理 [J]. 今日药学, 2002, 12(4): 47-49.
- [[5] 邢彬, 陈惠刚. 痰热清配伍禁忌 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(32): 7880.
- [[6] 钱轶峰, 罗宝章, 叶小飞, 等. 检测联合用药不良反应信号的数据挖掘方法 [J]. 中国卫生统计, 2010, 27 (1): 31-34.
- [[7] 李庆, 雷招宝. 23 例痰热清注射液致过敏性休克病例

文献资料分析及其对策 [J]. 抗感染药学, 2017, 14 (1): 99-102.

- [[8] 杨薇, 尤丽, 谢雁鸣, 等. 处方序列分析结合巢式病例对照设计探讨舒血宁注射液疑似过敏反应影响因素 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1417-1420.
- [[9] NISHTALA PS, CHYOU TY. Exploring New Zealand prescription data using sequence symmetry analyses for predicting adverse drug reactions [J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 189-194.
- [[10] 陶庆梅, 詹思延. 处方序列分析与处方序列对称分析在药物流行病学中的应用 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(10): 517-519.

Analysis of Influencing Factors in Suspected Allergic Reaction of *Tanreqing Injection* (痰热清注射液) Based on Electronic Medical Record Data

LYU Yalan¹, ZHAO Wenlong¹, ZHOU Hu¹, RAN Chao¹, TAN Chao¹, TAN Juntao¹, ZHANG Xiaowei², CHEN Guoyong², XIE Qingyu², YANG Zhu³

(1. School of Medical Informatics, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; 2. Yidu Cloud (Beijing) Technology Co., Ltd.; 3. The Second Clinical College of Chongqing Medical University)

ABSTRACT Objective To investigate the influencing factors of suspected allergic reaction of *Tanreqing Injection* (痰热清注射液), to provide references for allergic reaction monitoring of *Tanreqing Injection*. **Methods** A total of 175 patients with suspected allergic reactions during June 2015 to August 2018 in 7 hospitals were screened by prescription sequence analysis. According to the inclusion criteria of the control group, 700 patients were matched with the control group by the trend value matching method according to the age, gender and hospitalization department. Conditional logistic regression was used to analyze the effects of vehicle, allergy history, single dose, and combination therapy on suspected allergic reactions. **Results** The vehicle, allergic history and single dose had no effects on the suspected allergic reaction of *Tanreqing Injection* ($P > 0.05$). The 9 combination drugs of *Tanreqing Injection* increased the risk of suspected allergic reaction of *Tanreqing Injection*, including metoclopramide ($OR = 3.499, P = 0.0005$), montelukast sodium ($OR = 3.283, P = 0.0009$), sodium bicarbonate ($OR = 3.557, P = 0.0009$), hemagglutinin ($OR = 3.749, P = 0.0013$), budesonide ($OR = 2.778, P = 0.0026$), pantoprazole ($OR = 2.152, P = 0.0081$), penicillin ($OR = 2.388, P = 0.0131$), Potassium Sodium Dehydroandro ($OR = 2.803, P = 0.0131$) and moxifloxacin ($OR = 1.848, P = 0.0404$). There were significant differences in blood calcium, serum sodium, neutrophil and white blood cell count between the control group and the suspected allergy group ($P < 0.05$). **Conclusion** The suspected allergic reaction with *Tanreqing Injection* may be related to the above 9 drugs for combination use, as well as blood calcium, blood sodium and other blood indicators, but the results of the analysis still need further prospective studies.

Keywords *Tanreqing Injection* (痰热清注射液); allergic reaction; nested case control study; prescription sequence analysis; trend value matching

(收稿日期: 2019-01-14; 修回日期: 2019-05-24)

编辑: 柴倩云