

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.24.012

注射用灯盏花素疑似过敏反应影响因素的真实世界研究

成冯镜茗¹, 谢雁鸣¹, 王连心¹, 黎元元^{1*}, 杨晓晨²

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

摘要 目的 探讨真实世界中注射用灯盏花素临床发生过敏反应的可能影响因素。方法 采用回顾性巢式病例对照研究设计, 处方序列对称分析方法。基于医院信息系统 (HIS) 集成数据仓库, 纳入其中 37 家三级甲等医院 HIS 中使用注射用灯盏花素后出现疑似过敏反应的患者, 采集患者的入院信息、疾病诊断、医嘱、治疗结局等数据构建数据库。结局为疑似过敏的病例为病例组, 根据一定条件在同一队列研究中的结局为非过敏的病例为对照组。可疑过敏反应变量为合并疾病 (频数前 10 位)、合并用药 (频数前 10 位)、住院天数分段、疗程分段、用药剂量分段。采用 Logistic 回归方法, 探讨患者合并疾病、合并用药、用药单次剂量及日剂量、用药疗程、住院天数与疑似过敏反应发生的相关性。结果 最终病例组纳入 270 例, 对照组纳入 1350 例。合并疾病中腰椎间盘突出、肺部感染的回归系数分别为 0.29363912、0.14228938 ($P < 0.05$), 合并用药中氯化钾、奥美拉唑的回归系数分别为 0.13004015、0.08152833 ($P < 0.05$), 单次剂量 $> 50 \text{ mg}$ 回归系数为 0.09793825 ($P < 0.05$), 系数为正表明该变量为“是”, 或取此水平时相对于对照组来说发生不良反应的可能性大, 为疑似过敏反应发生的影响因素。结论 合并腰椎间盘突出、肺部感染, 联用氯化钾、奥美拉唑, 单次剂量 $> 50 \text{ mg}$ 为使用注射用灯盏花素发生疑似过敏反应的可能影响因素。

关键词 注射用灯盏花素; 过敏反应; 真实世界研究; 安全性评价; 巢式病例对照研究

注射用灯盏花素具有活血化瘀、通络止痛的功效, 临床用于中风及其后遗症^[1]、冠心病^[2]、心绞痛^[3]的治疗。现代药理学研究发现, 灯盏花素对心脑血管系统的作用较强, 能减轻多种动物脑缺血再灌注后神经功能的缺损, 减少缺血后脑梗死的面积, 提高脑缺血损伤后脑功能恢复的能力, 对脑缺血具有保护作用; 还可通过提高心肌组织的血液供应, 提高对心肌细胞的供氧量及改善抗氧化能力, 从而对心肌缺血也具有显著的改善作用^[4]。注射用灯盏花素的用药方法有两种: 肌内注射和静脉滴注^[5]。说明书规定肌内注射每次 5 ~ 10 mg, 每日 2 次; 静脉滴注每次 20 ~ 50 mg, 用 250 ml 生理盐水或 500 ml 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释后使用, 每日 1 次。说明书记录的不良反应包括瘙痒、喉头水肿、皮疹、呼吸困难、血压下降等过敏反

应, 寒战、发热、高热、乏力、多汗、疼痛等全身性损害症状, 呼吸急促、气短、咳嗽等呼吸系统症状, 心悸、胸闷等心血管系统症状, 头晕、头痛、抽搐等中枢及外周神经系统症状, 恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肝脏生化指标异常、消化道出血等消化系统症状, 还有静脉炎、血尿等其他不良反应。本研究基于全国 37 家三级甲等医院的医院信息系统 (HIS)^[6], 采用回顾性巢式病例对照研究设计, 分析导致注射用灯盏花素疑似过敏反应发生的影响因素, 探索真实世界中可能导致患者发生过敏反应的相关因素, 以期临床安全合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的 HIS 集成数据仓库, 提取其中 37 家三级甲等医院 HIS 收录的 2002 年 1 月至 2015 年 12 月的住院病历数据构建数据库, 每条数据包括患者

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1707400); 中央级公益性科研院所基本业务费项目 (Z0597)

* 通讯作者: chibjy@163.com, (010) 64093205

的入院信息、疾病诊断、医嘱、治疗结局等。

1.2 数据规范化

参照《疾病和有关健康问题的国际统计分类》^[1] 中国疾病分类 (ICD) 标准编码对西医疾病病名进行规范化。参照《中华人民共和国药典》^[2] 对药物名称、药物分类进行标准化, 中药药物名称基于药品说明书进行标准化, 西药药物名称统一使用药物的化学名称规范命名, 并按照药物的药理作用机制进行分类, 其中中药部分根据功效主治进行分类, 西药部分根据药理作用分类, 同时删除重复、错误以及异常数据等。

1.3 研究设计

采用巢式病例对照研究设计、处方序列对称分析方法。本研究的暴露因素为使用注射用灯盏花素, 研究对象为使用注射用灯盏花素后出现疑似过敏反应的患者。巢式病例对照研究设计的思路为观察在同一暴露因素下, 结局为疑似过敏反应的病例为病例组, 根据一定条件在同一队列研究中的结局为非过敏反应的病例为对照组, 进行病例对照研究。运用处方序列分析方法, 疑似过敏反应人群 (病例组) 的界定为: 开始使用注射用灯盏花素前和使用注射用灯盏花素期间未使用抗过敏药物, 并且停用注射用灯盏花素 24 h 内使用抗过敏药物。非疑似过敏反应人群 (对照组) 的界定为: 开始使用注射用灯盏花素前、使用注射用灯盏花素期间以及停用注射用灯盏花素 24 h 内未使用抗过敏药物, 且开始使用注射用灯盏花素至停止使用注射用灯盏花素时间大于 3 天。抗过敏药物包括地塞米松、苯海拉明、扑尔敏、赛庚啶、氯雷他定、特非拉丁、地氯雷他定、西替利嗪、咪唑斯汀、异丙嗪、依巴斯汀、非索非那定、左西替利嗪, 同时使用维生素 C 和葡萄糖酸钙, 共 15 种。

1.4 可疑过敏反应变量的筛选

合并疾病 (频数前 10 位)、合并用药 (频数前 10 位, 剔除 15 种抗过敏药物)、住院天数分段 (1~3 天, 4~7 天, 8~14 天, 15~28 天, 28 天以上)、疗程分段 (<14 天, ≥14 天)、用药剂量分段 (单次剂量 ≤50 mg, 单次剂量 >50 mg; 日剂量 <20 mg, 日剂量 20~50 mg, 日剂量 >50 mg)。

1.5 统计分析方法

采用 SPSS 18.0 统计分析软件, 运用单因素条件 Logistic 回归, 采用逐步选择法筛选变量, 分析判断使用注射用灯盏花素后出现疑似过敏反应发生

中各变量的影响作用。确定分析变量后将各变量离散化, 二分类变量取值为“0”和“1”, 符合该变量内容则定义为“1”, 反之为“0”; 多分类变量取值为“0”“1”“2”等。

2 结果

以病例组与对照组性别比例相同、年龄相差 3 岁以内为匹配条件, 采用随机抽样法在符合条件的患者中进行 1:4 匹配, 最终纳入 1620 条数据。病例组 270 例, 对照组 1350 例。

2.1 病例组患者一般资料

病例组 270 例患者中, 255 例有性别信息, 男性 139 例 (54.51%), 女性 116 例 (45.49%), 男女比例为 1.12:1。152 例有年龄信息, <18 岁 1 例 (0.66%), 18~44 岁 31 例 (20.39%), 45~64 岁 64 例 (42.11%), ≥65 岁 56 例 (36.84%), 平均年龄 (57.89 ± 16.38) 岁。250 例有入院方式信息, 急诊入院 53 例 (21.2%), 门诊入院 197 例 (78.8%)。262 例有入院病情信息, 病情为“一般”232 例 (88.55%), 病情为“急”15 例 (5.73%), 病情为“危”6 例 (2.29%), 病情为“其他”9 例 (占 3.44%)。270 例患者西医诊断频次由高到低前 5 位分别为高血压病 37 例 (13.70%)、腰椎间盘突出 31 例 (11.48%)、脑梗死 17 例 (6.30%)、2 型糖尿病 15 例 (5.56%)、肺部感染 13 例 (4.81%)。平均住院总费用 (27218.3 ± 30003.1) 元, 平均住院天数 (13.88 ± 11.24) 天, 平均疗程 (4.61 ± 5.07) 天, 平均用药单次剂量 (59.16 ± 57.07) ml, 平均用药日剂量 (55.26 ± 48.13) ml (注: 真实世界中用药频次有 2 日 1 次情况, 故出现单次用药剂量大于用药日剂量情况)。270 例患者用药途径: 静脉滴注 261 例 (95.61%), 营养泵入 11 例 (4.03%), 肌肉注射 1 例 (0.37%) (注: 真实世界研究的数据中, 在使用注射用灯盏花素的用药途径中 1 名患者有可能有 2 种或以上的用药途径)。

2.2 注射用灯盏花素疑似过敏反应分析

Logistic 回归结果: 系数解读需要参考各个变量的对照, 以统计学意义为基础, 系数为正表明该变量为“是”, 或取此水平时相对于对照来说发生药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的可能性大; 系数为负表明该变量为“否”, 或取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性小。

2.2.1 合并疾病 表 1 示, 排名前 10 位的合并疾

病有高血压病、冠心病、腰椎间盘突出、2 型糖尿病、脑梗死、肺部感染、肾炎、高脂血症、脑动脉供血不足、心律失常。其中高血压病、冠心病、2 型糖尿病、脑梗死、肾炎、高脂血症、脑动脉供血不足回归系数为负,表明该变量为“否”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性小,为非影响因素。腰椎间盘突出、肺部感染的回归系数为正,且 $P < 0.05$,表明该变量为“是”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性大,为可影响因素,说明注射用灯盏花素在合并腰椎间盘突出、肺部感染疾病时,会增加发生过敏反应的危险。心律失常的回归系数为正,但 $P > 0.05$,故该变量为“否”,为非影响因素。

2.2.2 合并用药 表 2 示,合并用药有氨溴索、肝素、葡萄糖、维生素类、胰岛素、呋塞米、氯化钾、阿司匹林、硝苯地平、奥美拉唑。其中呋塞米、硝苯地平的回归系数为负,表明该变量为“否”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性小,为非影响因素。氨溴索、肝素、葡萄糖、维生素类、胰岛素、氯化钾、阿司匹林、奥美拉唑的回归系数为正,但氨溴索、肝素、葡萄糖、维生素类、胰岛素、

阿司匹林的 P 值 > 0.05 ,无统计学意义,为非影响因素;氯化钾、奥美拉唑的 P 值 < 0.05 ,表明该变量为“是”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性大,说明注射用灯盏花素与氯化钾或奥美拉唑合并使用时,会增加发生过敏反应的危险。

2.2.3 住院天数和疗程 表 3 示,各分段住院天数和疗程 ≥ 14 天的回归系数均为负,表明该变量为“否”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性小,为非影响因素。

2.2.4 用药剂量 表 4 示,日剂量 > 50 mg 的回归系数为负,表明该变量为“否”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性小,为非影响因素。单次剂量 > 50 mg、日剂量 < 20 mg、日剂量 $20 \sim 50$ mg 的回归系数为正,而日剂量 < 20 mg 的 P 值 > 0.05 ,无统计学意义,为非影响因素;单次剂量 > 50 mg、日剂量 $20 \sim 50$ mg 的 P 值 < 0.05 ,系数为正,表明该变量为“是”,或者取此水平时相对于对照来说发生 ADR 的可能性大,但由于日剂量 $20 \sim 50$ mg 为注射用灯盏花素的常规剂量,虽纳入分析,但是否发生过敏反应与用量没有直接关系,也说明注射用灯盏花素的单次剂量超剂量时,会增加发生过敏反应的危险。

表 1 注射用灯盏花素疑似过敏反应患者合并疾病的可疑危险因素的 Logistic 回归分析结果

可疑危险因素	系数	标准误	t 值	P 值	是否为影响因素
冠心病	-0.12367491	0.0424011	-2.9167852	0.00360	否
脑动脉供血不足	-0.24234634	0.08850923	-2.7380911	0.00627	否
高血压病	-0.02355298	0.03376604	-0.6975347	0.48561	否
2 型糖尿病	-0.04692213	0.04494262	-1.0440453	0.29668	否
心律失常	0.01101992	0.08024139	0.1373346	0.89079	否
脑梗死	-0.05099573	0.04339419	-1.1751742	0.24017	否
肾炎	-0.05004525	0.08430408	-0.5936279	0.55288	否
高脂血症	-0.05100197	0.07791066	-0.6546213	0.51284	否
腰椎间盘突出	0.29363912	0.05001843	5.8706185	< 0.00001	是
肺部感染	0.14228938	0.06238770	2.2807281	0.02275	是

表 2 注射用灯盏花素疑似过敏反应患者合并用药的可疑危险因素的 Logistic 回归分析结果

可疑危险因素	系数	标准误	t 值	P 值	是否为影响因素
硝苯地平	-0.11065878	0.03660790	-3.0228112	0.00260	否
呋塞米	-0.02419930	0.03893219	-0.6215756	0.53434	否
氨溴索	0.04241272	0.03837312	1.1052718	0.26927	否
肝素	0.03215123	0.02879737	1.1164642	0.26446	否
葡萄糖	0.05220018	0.02724986	1.9156125	0.05566	否
维生素类	0.04440685	0.02750864	1.6142872	0.10674	否
胰岛素	0.01446965	0.03308160	0.4373926	0.66191	否
阿司匹林	0.01227019	0.03895003	0.3150239	0.75280	否
氯化钾	0.13004015	0.03424937	3.7968623	0.00015	是
奥美拉唑	0.08152833	0.04019000	4.5167538	< 0.00001	是

表 3 注射用灯盏花素疑似过敏反应患者住院天数和超疗程的可疑危险因素的 Logistic 回归分析结果

可疑危险因素	系数	标准误	t 值	P 值	是否为影响因素
住院 4 ~ 7 天	-0.34599943	0.05495153	-6.2964470	<0.0001	否
住院 8 ~ 14 天	-0.37535697	0.05186116	-7.2377278	<0.0001	否
住院 15 ~ 28 天	-0.36251473	0.05238661	-6.9199886	<0.0001	否
住院 28 天以上	-0.48469729	0.06040251	-8.0244556	<0.0001	否
疗程 ≥ 14 天	-0.10164370	0.03399021	-2.9903816	0.0028	否

表 4 注射用灯盏花素疑似过敏反应患者用药剂量的可疑危险因素的 Logistic 回归分析结果

可疑危险因素	系数	标准误	t 值	P 值	是否为影响因素
日剂量 < 20 mg	0.03658231	0.05065064	0.7222477	0.47029	否
日剂量 20 ~ 50 mg	0.17028305	0.05123555	3.3235329	0.00092	否
日剂量 > 50 mg	-0.08690005	0.07076539	-1.2280023	0.21970	否
单次剂量超 > 50 mg	0.09793825	0.04122118	2.3759208	0.01767	是

3 讨论

中药注射剂不良反应的发生是小概率事件,为了研究上市后中药注射剂不良反应的发生情况,真实世界研究是一个合适的选择。HIS 的电子病历具有数据量丰富、成本低、外部真实性好等特点,因此利用 HIS 开展药品的上市后安全性评价是安全性证据体的重要组成部分之一。处方序列对称分析是药物流行病学中较新的研究方法,这是一种通过评价某种特定药物在服用前后事件分布的对称性,同时也是基于大数据和电子处方数据库快速挖掘药品不良反应信号的方法,常应用于大型纵向数据,以此来评价药物与事件是否存在关联^[9]。巢式病例对照研究是真实世界研究中运用渐多的一种流行病学研究方法,现已广泛应用于中医药的临床疗效研究,其能使各组混杂因素和各类偏倚相对平衡^[10],为评价上市后中药注射剂的安全性、探索上市后中药注射剂不良反应提供了新的研究方法。

本研究发现,270 例注射用灯盏花素疑似过敏反应患者中 45 岁以上的患者有 120 例,占 78.95%,可见注射用灯盏花素致过敏反应在中老年人群中的发生率较高,这可能与说明书适应症多为中老年患者以及这类患者机体免疫功能存在缺陷等因素有一定关联,与文献研究^[11]结果一致。

影响因素 Logistic 回归分析结果显示,合并腰椎间盘突出、肺部感染及合并使用氯化钾、奥美拉唑、单次剂量 > 50 mg 为使用注射用灯盏花素发生疑似过敏反应的可能影响因素。肺感染性疾病会激发机体的免疫应答反应,机体的免疫系统经过一系列的反应产生大量促炎性因子^[12]。有研究发现,促炎性因子白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤细胞坏死因子 α (TNF-α)、白细胞介素 34 (IL-34)^[13-14]等

与过敏反应有相关性,在发生过敏反应时,血清中的 IL-6、TNF-α、IL-34 的水平会增高。虽然尚未有研究支持肺部感染为使用注射用灯盏花素的过敏因素,但由于肺部感染后会打破机体抗氧化系统的平衡^[15],大量毒素、细菌等物质侵犯肺组织,肺泡细胞等释放促炎性因子,而促炎性因子有可能参与过敏反应的发病过程,因此可推断,肺部感染有可能增加过敏反应发生的概率。不排除腰椎间盘突出患者在手术治疗期间突发脑梗死,需要使用灯盏花素进行治疗,且暂没有文献报道腰椎间盘突出患者使用灯盏花素后增加发生过敏反应的风险,故腰椎间盘突出有可能是混杂因素,并非是使用注射用灯盏花素后发生了过敏反应。此外,有多篇文献报道患者常规静脉滴注氯化钾后出现呼吸困难和头部皮下水肿症状^[16-17]、局部疼痛^[18]等不良反应,因此,不排除是合并用药氯化钾导致了过敏反应的可能,亦不排除两药合用后会增加过敏反应发生的概率。

综上所述,中老年患者在使用注射用灯盏花素时更容易发生过敏反应,同时在临床中使用注射用灯盏花素时,对心脑血管疾病合并腰椎间盘突出或肺部感染疾病或合并用药中使用氯化钾及奥美拉唑的患者,一定要按照常规剂量进行治疗,并且用药后应密切关注患者的状况以及及时发现药物不良反应并作出应对措施。本研究运用庞大的数据寻找使用注射用灯盏花素后导致过敏的人群,有可能会纳入不合格的病例数据,如抗过敏药物地塞米松同时也是抗炎消肿药,常为术后减轻手术部位的炎症反应和水肿程度而使用,这种情况的病例只能判断为疑似过敏反应的病例,有可能会影响结果发生偏倚。由于数据来自真实世界,未经前期科学严谨的实验设计,存在很多数据缺失的情况,同时存在很多混杂因素,影响分析结果的准确性和科学性,故仍需

与前瞻性注册登记研究、自发呈报系统风险信号挖掘等研究相互补充,以形成安全性证据体。

参考文献

- [1] 马丽虹,李冬梅,李可建. 灯盏花注射液治疗缺血性中风急性期临床疗效的系统评价 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2436-2439.
- [2] 黎元元,郭蓉娟,谢雁鸣,等. 注射用灯盏花素临床应用专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2296-2299.
- [3] 苏靖涵,徐卉,徐国良. 灯盏花素治疗老年冠心病心绞痛有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(4): 633-636.
- [4] 张红祥,杨和金,包广雷,等. 灯盏花素主要药效学研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(2): 75-78.
- [5] 张人伟,樊献俄,李来伟. 中药注射剂的现代化: 注射用灯盏花素的研究与开发 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(6): 1038-1042.
- [6] 滕月,荆志伟,王连心,等. 真实世界中清开灵注射液发生疑似过敏反应的相关影响因素研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 513-516.
- [7] 董景五. 疾病和有关健康问题的国际统计分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 10 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

- [9] PETRI H, DE VET HC, NAUS J, et al. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations [J]. Stat Med, 1988, 7(11): 1171-1175.
- [10] 管慧,戴国华,高武霖,等. 巢式病例对照研究及其在中医临床疗效评价中的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 122-125.
- [11] 周其如,鲁德林,陈君,等. 注射用灯盏花素致过敏反应分析 [J]. 西部中医药, 2014, 27(3): 88-92.
- [12] 李静. 鼠衣原体肺部感染中 NK 细胞对 CD4⁺ T 细胞亚群和肺巨噬细胞极化的免疫调节作用 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [13] 张伟洁. IL-6 在包虫所致过敏反应中作用的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [14] 王娟. 过敏性紫癜患者血清 IL-34、IL-6、TNF- α 的水平及意义 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [15] 徐金富. 肺部感染相关急性肺损伤发病机制研究进展 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24(2): 72-75.
- [16] 李玲,徐小飞,侯晓莺,等. 静脉滴注氯化钾致过敏反应一例 [J]. 华北国防医药, 2004, 16(4): 289-290.
- [17] 张德谦. 氯化钾致严重过敏反应 1 例 [J]. 中国实用内科杂志, 1996, 16(1): 28.
- [18] 刘美英. 氯化钾致严重过敏反应 1 例 [J]. 中国误诊学杂志, 2002, 2(6): 958.

Real World Study on the Influencing Factors of Breviscapine Injection Suspected Allergic Reaction

CHENGFENG Jingming¹, XIE Yanming¹, WANG Lianxin¹, LI Yuanyuan¹, YANG Xiaochen²

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. School of Statistics, Renmin University of China

ABSTRACT Objective To explore the possible influencing factors of clinical allergic reactions related to breviscapine injection in the real world. **Methods** A retrospective nested case-control study design and a symmetrical analysis method of prescription sequence were adopted. Based on the information management system of 37 tertiary first-class hospitals across the country, patients with suspected allergic reactions after using breviscapine injection were included, and data on admission, disease diagnosis, doctor's orders, and treatment outcomes were collected to build a data warehouse. Cases whose outcome was suspected of allergy were the case group, and those whose outcome was non-allergic in the same cohort under certain conditions were the control group. The variables of suspected allergic reaction were combined disease (top 10 of frequency), combined medication (top 10 of frequency), length of hospital stay, duration of treatment, and dose of medication. Logistic regression method was used to explore the correlation among patients' combined diseases, combined medications, single and daily doses of medications, duration of medication, length of stay in hospital, and suspected allergic reactions. **Results** The final case group included 270 cases, and the control group included 1350 cases. The regression coefficients of lumbar intervertebral disc herniation and lung infection in combined diseases were 0.29363912, 0.14228938 ($P < 0.05$), and the regression coefficients of potassium chloride and omeprazole in combined medication were 0.13004015 and 0.08152833 ($P < 0.05$), respectively. The regression coefficient of single time overdose was 0.09793825 ($P < 0.05$). A positive coefficient indicates that the variable was "yes", or when this level was taken, the possibility of adverse reactions was high compared to the control group, which was the influencing factor of suspected allergic reactions. **Conclusion** Combined with prolapse of lumbar intervertebral disc, pulmonary infection, combined use of potassium chloride, omeprazole, single-time overdose are possible influencing factors for suspected allergic reactions when using breviscapine injection.

Keywords breviscapine injection; allergic reaction; real-world study; safety evaluation; nested case control study (收稿日期: 2020-03-12; 修回日期: 2020-06-16)

编辑: 邓 媛