

中图分类号:R932;R288

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2025)15-0107-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.021



基于某院真实世界数据的痰热清注射液药品不良反应危险因素分析*

姚亚敏¹,姚迪¹,沈杰¹,顾晨晨¹,龚佳奕²,张雯霞³,刘力^{1△}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203; 2. 上海健康医学院药学院,上海 201318; 3. 上海健康医学院附属周浦医院,上海 201318)

摘要:目的 为临床合理应用痰热清注射液提供参考。方法 选取上海中医药大学附属曙光医院医院信息系统(HIS)中2020年1月至2023年12月的5 910例使用痰热清注射液患者的病历,统计患者的一般资料(年龄、性别、用药科室和过敏史),疾病信息(西医诊断、中医辨证),药物治疗情况(用法用量、溶剂及其剂量、给药途径、用药天数);依据药品说明书和诊疗指南,评价其临床应用合理性;根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》分析其安全性。采用巢氏病例对照研究的设计方法,通过单因素和Logistic多因素回归分析其药品不良反应(ADR)的危险因素。结果 5 910例患者中,符合药品说明书和指南推荐适应证的占90.56%,单次使用剂量符合要求的占99.85%,疗程合理率为96.53%,5.63%的患者使用痰热清注射液存在用药禁忌(主要是表寒证和肝肾功能衰竭患者)。44例(0.74%)患者发生ADR,主要累及消化系统和皮肤及其附件,经停药或对症处理后可缓解,发生时间以用药后3 d内较常见(63.64%)。患者发生ADR的危险因素包括过敏史[OR = 3.515, 95%CI(1.128, 9.743), P = 0.016],药液稀释倍数[OR = 3.170, 95%CI(1.329, 7.565), P = 0.009],用药天数[4~7 d: OR = 6.376, 95%CI(2.566, 15.846), P < 0.001; 8~14 d: OR = 16.787, 95%CI(5.503, 51.204) P < 0.001]。结论 痰热清注射液临床使用中存在中医辨证不合理情况,ADR发生率与药品说明书一致,属“偶见”级ADR,需进一步开展多中心研究,以把握用药指征,确保安全、合理用药。

关键词:痰热清注射液;真实世界研究;合理性;安全性;用药分析

Risk Factors for Adverse Drug Reactions Induced by Tanreqing Injection Based on Real - World Data in a Hospital

YAO Yamin¹, YAO Di¹, SHEN Jie¹, GU Chenchen¹, GONG Jiayi², ZHANG Wenxia³, LIU Li¹

(1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 201203; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318; 3. Shanghai University of Medicine and Health Sciences Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai, China 201318)

Abstract:Objective To provide a reference for the rational use of Tanreqing Injection in the clinic. **Methods** A total of 5 910 medical records of patients who used Tanreqing Injection from January 2020 to December 2023 in the hospital information system (HIS) of the Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine were selected. The patients' general data (age, gender, medication department, allergy history), disease information (Western medicine diagnosis, Chinese medicine disease name and syndrome), and drug treatment status (dosage, solvent and dose, administration route, duration of medication) were collected and analyzed. The application rationality of Tanreqing Injection was evaluated based on the drug package insert and the diagnosis and treatment guidelines. The safety of Tanreqing Injection was analyzed according to the *Guidelines for Collecting and Reporting Adverse Drug Reactions in Individual Cases*. The design method of nested case - control study (NCCS) was adopted and the risk factors of adverse drug reactions (ADRs) induced by Tanreqing Injection were analyzed by the univariate and Logistic multivariate regression analysis. **Results** Among the 5 910 patients, 90.56% of them had the recommended indications in the drug package insert and guidelines, 99.80% of them met the requirements for a single dose, and the reasonable treatment rate was 96.53%. About 5.63% of patients had contraindications to using Tanreqing Injection (mainly for those with surface cold syndrome and liver and kidney function failure). A total of 44 cases (0.74%) of ADRs occurred, mainly affecting the digestive system, skin and its appendages. After drug withdrawal or symptomatic treatment, the symptoms were relieved, and the occurrence time was more common within 3 d after medication (63.64%). The risk factors for ADRs included the history of allergies [OR = 3.515, 95%CI (1.128, 9.743), P = 0.016], dilution ratio of Tanreqing Injection [OR = 3.170, 95%CI (1.329, 7.565), P = 0.009], and duration of medication [4 - 7 d: OR = 6.376, 95%CI (2.566, 15.846), P < 0.001; 8 - 14 d: OR = 16.787, 95%CI (5.503, 51.204), P < 0.001]. **Conclusion** In the clinical use of Tanreqing Injection, there are cases of unreasonable traditional Chinese medicine syndrome differentiation, and the incidence of ADR is consistent with the drug instructions, which belongs to the "occasional" level

* 基金项目:上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2021年-2023年)项目[ZY(2021-2023)-0203-02];上海市药学会药品综合评价与药物治疗路径研究项目[SHYXH-ZP-2021-009]。

第一作者:姚亚敏,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yym-210@163.com。

△通信作者:刘力,女,硕士,主任药师,研究方向为中药临床药学,(电子信箱)liuli2750@163.com。

of ADRs. Further multicenter research is needed to be carried out, in order to grasp the indications for medication and ensure safe and rational drug use.

Key words: Tanreqing Injection; real - world study; rationality; safety; medication analysis

痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘组方,用于风温肺热病痰热阻肺证,临床广泛用于治疗急性支气管炎、肺炎早期、慢性阻塞性肺疾病急性加重期等急性呼吸系统感染^[1]。随着痰热清注射液在临床的广泛应用,其适应证进一步拓展,临床应用不规范问题日益凸显,也存在安全风险。真实世界研究(RWS)是在日常的医疗实践环境中对常规临床实践数据开展的研究。药品获批上市后,通过开展RWS来深入探索其实际临床应用效果,可获得更全面的安全性和有效性信息^[2]。因此,为促进痰热清注射液的临床合理用药,减少药品不良反应(ADR)的发生,本研究中回顾性分析了上海中医药大学附属曙光医院2020年至2023年痰热清注射的临床应用情况,为其临床合理应用提供数据支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

抽取上海中医药大学附属曙光医院医院信息系统(HIS)中2020年1月至2023年12月的5 910例使用痰热清注射液患者的病历,统计患者的一般资料(年龄、性别、用药科室和过敏史),疾病信息(西医诊断、中医辨证),药物治疗情况(用法用量、溶剂及其剂量、给药途径、用药天数),痰热清注射液相关ADR发生情况等。中医辨证包括中医病名与证候,其中“肺痿”“肺热病”“风温病”“风温肺热病”归属“风温肺热病”;“痰热壅肺证”“痰热蕴肺证”“痰热郁肺证”“痰热瘀肺证”“痰热闭肺证”“痰热阻肺证”归属“痰热阻肺证”;“痰浊阻肺证”“痰浊壅肺证”“痰浊闭肺证”“痰浊蕴肺证”归属“痰浊阻肺证”。本研究方案已通过医院医学伦理委员会审批(批件号:2022 - 1081 - 18 - 01)。

1.2 方法

合理性评价标准建立:根据痰热清注射液药品说明书、相关指南、《中药注射剂临床使用基本原则》^[3]建立痰热清注射液临床应用合理性评价标准(见表1),评价指标包括适应证、用法用量、溶剂选择、疗程和使用禁忌。其中,西医诊断参照《国际疾病分类》标准编码(ICD - 10)^[4],中医病名和证候参照《中医临床诊疗术语 第1部分:疾病》^[5]。

ADR评价方法:记录痰热清注射液ADR的发生时间、合并用药、临床表现、处理和转归,根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》^[6]进行ADR关联性评价和严重程度分级,并判断是否为新的ADR。

痰热清注射液ADR危险因素分析:利用巢式病例

表1 痰热清注射液临床应用合理性评价标准

Tab.1 Evaluation criteria for the rationality of clinical application of Tanreqing Injection

评价指标	评价细则
适应证	①中医辨病:风温肺热病;中医辨证:痰热阻肺证;症见:发热,咳嗽,咯痰不爽,咽喉肿痛,口渴,舌红,苔黄 ②西医诊断:肺炎早期,急性支气管炎,慢性支气管炎急性发作,上呼吸道感染,下呼吸道感染,新型冠状病毒肺炎,慢性阻塞性肺疾病
用法用量	①静脉滴注;现配现用 ②成人:20 mL,重症患者可使用40 mL,每日1次 ③儿童:0.3~0.5 mL/kg,最多不超过20 mL,每日1次
溶剂选择	①成人:5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500 mL ②儿童:5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液100~200 mL
疗程	≤14 d
使用禁忌	①对黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘制剂或醇类成分过敏者 ②过敏体质或严重不良反应病史 ③肝肾功能衰竭 ④严重肺心病伴心力衰竭 ⑤孕妇、24个月以下婴幼儿 ⑥表寒证

对照研究(NCCS)^[7]的匹配原则,以使用痰热清注射液后未发生ADR的患者为对照组,以发生ADR的患者为观察组,将两组患者的性别、年龄和入院科室作为匹配因素,按1:4的比例进行匹配。在进行成组设计时,将过敏史、合并疾病、用药剂量、给药疗程、合并用药和痰热清注射液用药前患者白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(Neut%)、C反应蛋白(CRP)、 γ -谷氨酰基转肽酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)、血肌酐(SCr)、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)10个指标作为影响因素。对单因素分析中有统计学意义的影响因素进行Logistic多因素回归分析,分析痰热清注射液致ADR的危险因素。

1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数区间 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行Mann - Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。由于仅对 $P < 0.05$ 的单因素进行Logistic多因素回归分析可能会将一些实际对因变量有影响但 P 值在0.05~0.10之间的变量排除掉,导致漏选重要变量。故本研究中对 $P < 0.1$ 的单因素变量进一步采用Logistic回归模型进行多因素分析^[8], $OR > 1$ 为痰热清注射液致ADR的危险因素。

2 结果

2.1 患者一般资料

5 910 例患者中,男 3 218 例(54.45%),女 2 692 例(45.55%),男女性别比为 1.20:1;年龄 12~102 岁,平均(64.13±18.62)岁,>60 岁的老年人 3 854 例(65.21%);用药科室主要集中在呼吸科(2 702 例,45.72%),急诊科(761 例,12.88%),感染科(561 例,9.49%)。

2.2 合理性评价

中医辨证:5 910 例患者中,痰热清注射液主要用于风温肺热病(49.04%)和痰热阻肺证(50.76%);无中医病名或中医证候的 338 例(5.72%),明确给出中医病名或中医证候的 5 572 例(94.28%);与“肺系疾病”相关的疾病 4 348 例(73.57%);与“风”“热”“痰”相关的中医证候 4 509 例(76.29%)。805 例(13.62%)患者的中医证候未体现痰热清注射液的中医辨证,其中中医证候以脾肾两虚证、气虚血瘀证和肺脾气虚证较常见,中医病名以中风病、肾水病和脱疽较常见。258 例(4.37%)患者的中医证候为寒邪束表证、表寒里饮证、风寒犯肺证等“表寒证”,为痰热清注射液的禁忌人群,但使用了痰热清注射液。详见表 2。

表 2 患者中医病名与证候排名前 10 分布(n=5 910)

Tab. 2 Distribution of top 10 TCM diseases and syndromes of patients (n = 5 910)					
项目	病例数	占比(%)	项目	病例数	占比(%)
中医病名			中医证候		
风温肺热病	2 898	49.04	痰热阻肺证	3 000	50.76
咳嗽病	584	9.88	痰浊阻肺证	488	8.26
肺胀病	334	5.65	风热犯肺证	255	4.31
喘病	311	5.26	湿热痰阻证	93	1.57
中风病	97	1.64	表寒里热证	91	1.54
哮病	95	1.61	脾肾两虚证	86	1.46
肺癌	70	1.18	气虚血瘀证	82	1.39
肾水病	56	0.95	痰湿蕴肺证	77	1.30
肺痿	46	0.78	肺脾气虚证	69	1.17
脱疽	45	0.76	风痰阻络证	60	1.02

西医诊断:5 910 例患者中,符合适应证用药的 5 352 例(90.56%),主要用于肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重期、支气管扩张伴感染、急性支气管炎等肺部感染。558 例(9.44%)患者超适应证用药,主要用于脑梗死、恶性肿瘤、慢性肾脏病、糖尿病足、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等。详见表 3。

用法用量:痰热清注射液药品说明书指出,药液稀释倍数应不低于 1:10(药液:溶剂)。5 910 例患者中,使用最多的单次剂量为 30 mL(3 361 例,56.87%),其次为 20 mL(2 010 例,34.01%)和 40 mL(530 例,8.97%),均在药品说明书规定范围内占 99.85%;另有 8 例成人患者单次使用剂量为 10 mL,1 例成人患者单次使用剂量为 60 mL。给药途径均为静脉滴注,主要选择 0.9%氯化

表 3 患者西医诊断与超适应证用药排名前 10 分布

Tab. 3 Distribution of top 10 Western medicine diagnosis and off-label indication use

项目	病例数	占比(%)	项目	病例数	占比(%)
西医诊断			超适应证		
肺炎	3 520	59.56	脑梗死	138	24.73
(n=5 910) 慢性阻塞性肺疾病	715	12.10	(n=558) 恶性肿瘤	94	16.85
急性加重期			慢性肾脏病	93	16.67
支气管扩张伴感染	270	4.57	糖尿病足	74	13.26
急性支气管炎	227	3.84	冠状动脉粥样硬	64	11.47
脑梗死	138	2.34	化性心脏病		
哮喘急性发作	113	1.91	肝硬化	56	10.04
恶性肿瘤	94	1.59	泌尿道感染	30	5.38
慢性肾脏病	93	1.57	丹毒	16	2.87
急性上呼吸道感染	91	1.54	高血压	14	2.51
间质性肺病	78	1.32	脓毒血症	13	2.33

钠注射液(4 149 例,70.20%)和 5% 葡萄糖注射液(1 761 例,29.80%)为溶剂。痰热清注射液的稀释倍数低于 1:10 的共 4 089 例(69.19%),存在安全隐患。

用药天数:5 910 例患者中,用药天数为 1~57 d,平均 6.72 d。用药天数最多的为 7 d(635 例,10.74%),超过 14 d 的 204 例(3.45%),其中 8~14 d 的 2 119 例(35.85%),1~7 d 的 3 587 例(60.69%)。

用药禁忌:5 910 例患者中,5 例有过敏性疾病史,70 例存在慢性肝肾功能衰竭,258 例中医证候为表寒证,这 333 例(5.63%)患者使用痰热清注射液存在用药禁忌。

2.3 安全性评价

5 910 例患者中,44 例发生痰热清注射液相关的 ADR,最快发生于痰热清注射液进入体内 3 min 后,最慢发生于用药后 11 d,用药后 3 d 内发生 ADR 最常见(28 例,63.64%),以消化系统损害和皮肤及其附件损害为主,腹泻、皮疹为主要临床表现,未发现新的 ADR。详见表 4。44 例 ADR 中,43 例为轻度 ADR,经停药或对症治疗均得到缓解;1 例为严重过敏反应,临床表现为胸闷心慌、呼吸困难,下半身感觉沉重并逐渐失去感觉,立即停药、吸氧、注射甲强龙后症状缓解。关联性评价结果为可能 29 例(0.49%),很可能 15 例(0.25%),该发生率与药品说明书 ADR 发生率(0.27%)相近,属“偶见”级 ADR。

2.4 ADR 影响因素与相关性分析

单因素分析结果显示,用药天数、药液稀释倍数、CRP、AST 对 ADR 有显著影响($P < 0.05$)。详见表 5。将单因素分析筛选结果 $P < 0.1$ 的影响因素过敏史、用药天数、药液稀释倍数、CRP、AST、ALP 进行 Logistic 多因素回归分析,参考变量中,过敏史为无过敏史,药液稀释倍数为 $> 1:10$,用药天数为 1~3 d。结果显示,过敏史 [$OR = 3.515, 95\%CI(1.128, 9.743), P = 0.016$],药液稀释倍数 [$OR = 3.170, 95\%CI(1.329, 7.565), P = 0.009$],

表 4 ADR 累及系统与临床表现 (n = 50)

Tab. 4 Systems involved in ADRs and their clinical manifestations (n = 50)			
累及系统	临床表现(例)	合计(例次)	占比(%)
消化系统	腹泻(20),大便不调(1),呕吐(1),腹痛(1)	23	46.00
皮肤及其附件	皮疹(16),瘙痒(5),皮肤潮红(2)	23	46.00
局部损害	输注部位疼痛(1)	1	2.00
心血管系统损害	胸闷(1),心慌(1)	2	4.00
呼吸系统损伤	呼吸困难(1)	1	2.00

注:部分 ADR 涉及多个系统,或出现多种临床表现,故总例次数超过 44 例。
Note:Some ADRs involve multiple systems or exhibit various clinical manifestations,so the total number of cases exceeds 44.

表 5 痰热清注射液致 ADR 的单因素分析结果

Tab. 5 Univariate analysis results of ADR induced by Tanreqing Injection				
变量		观察组 (n = 44)	对照组 (n = 176)	P 值
过敏史	有	7(15.91)	51(28.98)	0.078
[例(%)]	无	37(84.09)	125(71.02)	
用药天数	1~3 d	27(61.36)	32(18.18)	<0.010
[例(%)]	4~7 d	12(27.27)	66(37.50)	
	8~14 d	5(11.36)	78(44.32)	0.368
剂量	20 mL	16(36.36)	64(36.36)	
[例(%)]	30 mL	24(54.55)	105(59.66)	
	40 mL	4(9.09)	7(3.98)	
药液稀释倍数	<1:10	28(63.63)	150(85.23)	<0.001
[例(%)]	>1:10	16(36.36)	26(14.77)	
合并疾病种数	1~3 种	30(68.18)	138(78.41)	0.314
[例(%)]	4~6 种	11(25.00)	32(18.18)	
	6~10 种	3(6.82)	6(3.41)	
合并用药种数	1~5 种	10(22.73)	41(23.30)	0.851
[例(%)]	6~10 种	21(47.73)	71(40.34)	
	11~15 种	6(13.64)	29(16.48)	
	16~20 种	2(4.55)	15(8.52)	
	>20 种	5(11.36)	20(11.36)	
WBC[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9$ / L]		7(5,10)	7(5,9)	0.950
Neut[$M(P_{25},P_{75})$, %]		68(60,78)	68(57,76)	0.553
EOS[$M(P_{25},P_{75})$, %]		2.0(0.4,3.0)	2(1,3)	0.743
CRP[$M(P_{25},P_{75})$, mg / L]		12(3,50)	5(1,28)	0.013
GGT[$M(P_{25},P_{75})$, U / L]		31(17,79)	23(15,47)	0.124
ALT[$M(P_{25},P_{75})$, U / L]		24(16,34)	21(12,31)	0.190
AST[$M(P_{25},P_{75})$, U / L]		29(19,37)	21(16,28)	0.023
ALB[$M(P_{25},P_{75})$, g / L]		36(34,40)	37(33,40)	0.830
ALP[$M(P_{25},P_{75})$, U / L]		86(69,108)	79(61,96)	0.096
SCr[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol / L]		62(54,83)	61(51,78)	0.519

用药天数[4~7 d:OR = 6.376,95%CI(2.566,15.846),
P < 0.001; 8~14 d: OR = 16.787, 95%CI (5.503,
51.204),P < 0.001]为痰热清注射液致 ADR 的危险因

表 6 痰热清注射液致 ADR 的 Logistic 多因素回归分析结果

Tab. 6 Logistic multivariate regression analysis results of ADR induced by Tanreqing Injection					
影响因素	β 值	SE	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
CRP	-0.002	0.005	0.196	0.998(0.988,1.008)	0.658
AST	-0.003	0.007	0.153	0.997(0.985,1.010)	0.696
ALP	-0.014	0.006	5.367	0.986(0.974,0.998)	0.021
过敏史	1.257	0.520	5.838	3.515(1.128,9.743)	0.016
药液稀释倍数	1.154	0.444	6.760	3.170(1.329,7.565)	0.009
用药天 4~7 d	1.853	0.464	15.909	6.376(2.566,15.846)	<0.001
数 8~14 d	2.821	0.569	24.573	16.787(5.503,51.204)	<0.001

素。详见表 6。

3 讨论

3.1 痰热清注射液治疗合理性

中医辨证论治待规范:辨证论治是中医学的核心本质,痰热清注射液最常见的适应证为风温肺热病痰热阻肺证,亦可用于痰浊阻肺证、风热犯肺证等与痰、热相关的实证^[9]。本研究中痰热清注射液用于治疗中医病名为咳嗽病、肺胀病、喘病、哮病、肺痿等肺系疾病均获得了较好疗效。药品说明书中虽仅提及风温肺热病,但这并不违反中医治病原则,符合中医“异病同治”范畴^[10]。本研究中符合痰热清注射液辨证的用药率为 76.29%,有 13.62% 的患者的中医证候未能体现痰热清注射液的中医辨证论治,这可能是由于病史中只记录中医主要病名和证候,但临床患者可能同时存在几种病和证,其余几种次要病和证可能是符合痰热清注射液的中医辨证论治,核对病史也确证这部分患者使用痰热清注射液在中医辨证上是有依据的。另外,有 4.37% 的患者诊断为表寒证,为禁忌证用药。不遵循痰热清注射液禁忌用药的原因可能是部分医师在临床使用痰热清注射液时混淆了中医功能主治和西医适应证的概念,该现象也可能是中药注射剂不合理使用的共性问题,亟待规范^[9]。

超适应证用药:痰热清注射液可用于痰热阻肺证的社区获得性肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重期、急性支气管炎、支气管扩张伴感染等肺部感染及急性上呼吸道感染。现代药理学研究证实,痰热清注射液具有广谱抗菌消炎作用,对呼吸道病毒相关的病原菌及病毒均有抑制作用^[11]。本研究中有 90.56% 的患者西医诊断有用药指征,而 9.44% 的患者未发现与用药相关的临床诊断,其诊断主要涉及脑梗死、恶性肿瘤、慢性肾脏病、糖尿病足和冠心病。经核对发现,这些患者住院期间有不同程度的咳嗽、咳痰、发热等症状,故有指征使用痰热清注射液,但漏写次要诊断,这与中医辨证论治病史中只记录主病主证而忽略次要疾病和证候的情况类似,建议医师对确实有痰热清注射液使用指征的患

者不要漏写西医诊断,避免不合理的超药品说明书用药。也有研究表明,脑梗死患者使用痰热清注射液较多可能与其长期卧床易并发肺部感染相关。现代药理学研究证明,痰热清注射液对脑梗死有一定治疗作用^[12];癌性发热和糖尿病足溃疡使用痰热清注射液是基于其中医清热解毒和西医抗菌消炎的功效^[13-14]。针对超药品说明书用药情况,应进行严格的超适应证用药审批,并在征得患者知情同意后方可使用,临床药师应监测超适应证用药所致ADR,继续关注后续用药情况^[15]。

用法用量:痰热清注射液药品说明书及多数临床研究均认为,单次使用20 mL即可达到较好疗效,重症患者可使用40 mL。本研究中有99.85%的患者在合理剂量范围;有1例(0.02%)患者单次使用剂量为60 mL,存在超剂量用药问题,不仅无法提高疗效,还可能出现毒副作用和增加患者的经济负担;另有8例(0.14%)成人患者单次使用剂量为10 mL,剂量不足,影响疗效。5 910例患者中,使用痰热清注射液的给药途径均为静脉滴注,溶剂的选择全部符合药品说明书要求,但69.19%的药液稀释倍数低于药品说明书规定的1:10。中药注射剂在高浓度时易出现絮状、混浊与不溶性微粒^[2],应严格按药品说明书选择溶剂,并控制中药注射剂的质量浓度。痰热清注射液药品说明书并未注明具体疗程,根据《中药注射剂临床应用指导原则》,参考文献^[16]及临床试验结果,中药注射剂使用疗程一般不超过2周,故制订痰热清注射液评价标准的使用疗程应短于14 d。本研究中患者的平均用药天数为6.72 d,5 705例(96.53%)患者的用药天数在2周内,204例(3.45%)患者的用药天数超过14 d,最长达57 d。结合患者病程记录及检验指标发现,超长疗程使用患者大部分无指征,且未进行相关疗效监测,不但会增加患者的经济负担,而且还可能增加ADR的发生风险,临床应根据实际病情确定给药疗程,并及时停药。

使用禁忌:本研究结果显示,有5例过敏性患者及70例慢性肝肾功能衰竭患者使用痰热清注射液。但痰热清注射液禁用于过敏体质、肝肾功能衰竭、表寒证患者。其中,过敏体质患者使用痰热清注射液是发生过敏性休克的高发人群^[17];肝肾功能衰竭患者无法正常代谢痰热清注射液,易发生药物蓄积,更易引发ADR;痰热清注射液的辨证为痰热阻肺证,该证的病因为外邪化热犯肺,炼液成痰,或有宿痰,复感风热,致使痰热互结,壅阻肺络,痰热清注射液主要适用于风热证和表热证,故表寒证为禁忌证。

3.2 安全性

腹泻、皮疹是痰热清注射液ADR的主要临床表现,其中腹泻20例,这可能是由于痰热清注射液中的黄芩、山羊角、熊胆粉、金银花、连翘皆是性寒中药^[18],脾胃虚

弱患者服用后易发生腹泻,停药或服用止泻药即可缓解;皮肤及其附件损害临床表现主要为皮疹、瘙痒、皮肤潮红等过敏反应,痰热清注射液中的山羊角水解物,金银花中的绿原酸及辅料丙二醇均可能是致敏原^[19],故医师在用药前应加强对患者过敏史信息的采集。1例严重过敏反应的患者有“哮喘”病史,提示严重过敏反应的发生可能与患者本身的易过敏体质相关。痰热清注射液所致ADR多发生于用药后3 d,故用药后3 d内需加强监测;ADR最早出现在首次用药3 min左右,最迟在连续用药第11天发生,表明在首次和连续用药后均可能发生ADR,提示痰热清注射液的ADR可能存在一定潜伏期,这与文献^[19]报道的结果一致,故再次或多次使用时也不能忽视对ADR的监测。

3.3 ADR影响因素分析

Logistic多因素回归分析结果显示,患者有过敏史、用药天数过长和药液稀释倍数不足是痰热清注射液致ADR的危险因素。过敏史是影响痰热清注射液ADR的重要因素之一^[17],该类患者应谨慎使用痰热清注射液,同时加强用药监护。长期使用中药注射剂易导致药物蓄积中毒^[20]。痰热清注射液组方多为寒凉药物,长期使用易导致脾胃虚弱而发生腹泻,本研究中使用痰热清注射液超过10 d发生的ADR均为腹泻,也验证了长期用药可能是痰热清注射液发生腹泻的危险因素。中药注射剂ADR与注射剂中杂质有明确相关性,而多数中药注射液中不溶性颗粒与浓度成正比^[2,21],故痰热清注射液稀释倍数应不低于1:10(药液:溶剂),以免增加不溶性颗粒的数量,影响用药安全。

3.4 本研究之不足

该院痰热清注射液的临床应用总体较合理和安全,但在中医辨证论治、用法用量、用药天数、禁忌人群等方面仍存在一些问题,需进一步改进。本研究虽在一定程度上反映了痰热清注射液在真实世界的用药情况,但本研究为单中心的回顾性研究,未进行外部验证,HIS仍存在数据缺失等干扰因素,研究危险因素中可能存在一些未纳入的指标,故可能会对研究结果产生一定偏倚。未来还需开展多中心临床研究,以促进监测技术的进一步发展与应用。

参考文献

- [1] 董子洵,华之卉,韩 晟,等.痰热清注射液综合评价研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(6):602-616.
- [2] 公 雯,张恒玉,王维翠.基于真实世界的某院痰热清注射液临床应用情况及安全性分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(9):638-641.
- [3] 中华人民共和国卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理局.卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药管理局关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理