

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0138-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.027



罂粟碱致药品不良反应的影响因素分析与预测模型构建*

丁萍, 金亮, 陈震, 张旺[△]

(安徽医科大学合肥第三临床学院·安徽省合肥市第三人民医院, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 促进罂粟碱的临床合理用药。方法 回顾性收集医院2023年5月至2025年4月使用注射用罂粟碱住院患者的临床资料186份,涉及患者186例。根据是否发生药品不良反应(ADR)将患者分为观察组(45例)和对照组(141例)。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析确定发生 ADR 的独立危险因素,并据此构建列线图预测模型,结合受试者工作特征(ROC)曲线与校准曲线进行预测模型可靠性的内部与外部验证。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、单次给药剂量 ≥ 30 mg、合并疾病数 > 5 种、滴速 ≥ 40 滴/分为罂粟碱致 ADR 的危险因素。基于上述4个变量构建的列线图模型的 ROC 曲线下与坐标轴围成的面积(AUC)为0.824,外部验证预测的总体准确率为77.78%。结论 临床使用罂粟碱时应关注高龄、合并多种疾病、单次给药剂量较大、滴速较快等高风险人群。构建的预测模型的区分度良好,可为临床提供有效的 ADR 风险预警工具,并可提升罂粟碱的合理使用水平,促进患者安全用药。

关键词: 罂粟碱;药品不良反应;危险因素;列线图;预测模型;合理用药

Risk Factors and Predictive Model Construction for Adverse Drug Reactions Induced by Papaverine

DING Ping, JIN Liang, CHEN Zhen, ZHANG Wang[△]

(Hefei Third Clinical College, Anhui Medical University · Hefei Third People's Hospital, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To promote the rational use of papaverine in the clinic. **Methods** A retrospective collection was conducted on 186 clinical data of 186 inpatients who used Papaverine for Injection in the hospital from May 2023 to April 2025. Patients were divided into the observation group (45 cases) and the control group (141 cases) based on whether they experienced adverse drug reactions (ADRs). Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to identify the independent risk factors for ADRs, and a nomogram prediction model was constructed based on this. The internal and external validations for the reliability of the prediction model were performed by the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 65 years old, single - dose ≥ 30 mg, number of comorbidities > 5 , and infusion rate ≥ 40 drops / min were risk factors for ADRs induced by papaverine. The area under curve (AUC) under the ROC curve of the nomogram model constructed based on the above four variables was 0.824, with an external validation prediction accuracy of 77.78%. **Conclusion** When using papaverine in the clinic, attention should be paid to high - risk populations such as elderly patients, those with multiple comorbidities, high single - dose administration, and rapid infusion rates. The constructed prediction model can serve as an effective tool for ADR risk warning, improve the rational use of papaverine and the patients' medication safety.

Key words: papaverine; adverse drug reactions; risk factors; nomogram chart; prediction model; rational drug use

*基金项目:安徽省合肥市中医药研究项目[HFSZYJ2024-1]。

第一作者:丁萍,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)544934278@qq.com。

[△]通信作者:张旺,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zhangustc_edu@yeah.net。

[14] BARBARAWI M, AL - ABDUOH A, BARBARAWI O, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta - analysis and trial sequential analysis [J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(3): 951 - 960.

[15] 糕君, 令娟, 江燕, 等. SGLT - 2 抑制剂致 2 型糖尿病患者低血糖的网状 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1509 - 1514.

[16] 罗璐, 于锋, 戴德哉. 内皮素受体拮抗剂波生坦与其他药物的相互作用 [J]. 药学进展, 2007, 31(10): 452 - 457.

[17] 李炼. 临床常用口服降糖药物的潜在代谢性药物相互作用研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(3): 760 - 763.

[18] 韩晓妮, 王莉莉, 张必聪, 等. 增强 CT 静脉注射护理综述 [J]. 每周文摘·养老周刊, 2023(12): 290 - 292.

[19] 严明勤, 于晓霞, 徐郁. 阿司匹林联合二甲双胍对血糖控制不佳妊娠期糖尿病孕妇子痫前期的预防效果 [J]. 中国药物应用与监测, 2025, 22(2): 289 - 292.

[20] 师哲, 李勇. 人参皂苷对糖皮质激素受体途径调节作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 162 - 165.

[21] 陈顿, 刘治军. 不同格列奈类药物的药代动力学比较 [J]. 药品评价, 2015, 12(13): 12 - 15.

[22] 刘璐, 钱文, 王芳, 等. 老年住院患者潜在具有临床意义的药物相互作用: 一项横断面研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(4): 444 - 450.

(收稿日期: 2025 - 04 - 18; 修回日期: 2025 - 10 - 03)

罂粟碱 *Papaverinum* 属阿片类生物碱,具有非选择性平滑肌松弛作用,可抗血管痉挛,扩张血管,改善微循环及组织灌注,临床主要用于治疗脑、心、外周血管的痉挛性缺血,以及肾、胆、胃肠道等内脏的痉挛^[1-3]。随着罂粟碱临床用量的增加,其药品不良反应(ADR)也引起了广泛关注,为加强合理用药监管,于2023年被纳入《第二批国家重点监控合理用药药品目录》^[4]。目前,针对罂粟碱ADR的研究多为个案报道或以病例描述为主^[5-7],缺乏系统的风险因素分析与量化风险预测模型,这使临床医师在面临高风险患者时,难以准确评估罂粟碱致ADR的可能性,影响临床用药的安全性和有效性。本研究中通过多因素 Logistic 回归模型分析罂粟碱致ADR的危险因素,并构建了预测模型,以评估和预测ADR的发生风险,为罂粟碱的临床使用提供定量化风险评估工具,提高其临床用药的安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 > 18岁;罂粟碱静脉滴注时间 ≥ 3 d;病历记录完整。

排除标准:恶性肿瘤;肝、肾等脏器功能严重不全;入组前1个月使用过罂粟碱。

病例选择:回顾性收集我院2023年5月至2025年4月使用注射用罂粟碱(冻干粉针剂,山东北大高科华泰制药有限公司,国药准字H20052331,规格为每支30 mg)住院患者的临床资料。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(批件号:2025LLWL038)。

1.2 方法

通过医院的电子病历系统和ADR上报系统,回顾性收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量、过敏史、疗程、合并用药、给药剂量、给药方式、合并疾病等信息,并同步记录ADR的发生情况及具体表现。采用世界卫生组织(WHO)-ADR分类标准评估ADR,纳入评级为“可能”及以上者。最终纳入186份病历,涉及患者186例,根据是否发生ADR将患者分为观察组(45例)和对照组(141例)。通过单因素分析和多因素 Logistic 回归分析确定与罂粟碱致ADR的相关因素,构建列线图预测模型,并分别采用内部和外部验证评估该预测模型的稳定性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0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;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析中,计算比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)。采用R4.3.1 RMS软件包绘制列线图;采用受试者工作特征(ROC)曲线与坐标轴围成的面积(AUC)及校准曲线验证模型的可

靠性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 罂粟碱致ADR的单因素分析

45例发生ADR的患者中,皮肤过敏反应和静脉炎17例(37.78%),低血压和心率紊乱9例(20.00%),恶心呕吐等胃肠道症状8例(17.78%),氨基转移酶升高5例(11.11%),头晕等神经症状5例(11.11%),过敏性休克1例(2.22%)。单因素分析结果显示,两组患者的年龄、药物过敏史、合并使用扩血管药、合并疾病、日给药剂量 ≥ 120 mg、单次给药剂量 ≥ 30 mg 和滴速 ≥ 40滴/分差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 罂粟碱致ADR的单因素分析结果

Tab. 1 Univariate analysis results of ADRs induced by papaverine

自变量	观察组(n=45)	对照组(n=141)	t/χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	65.8 ± 8.0	60.9 ± 8.9	3.292	0.001
男性[例(%)]	28(62.22)	90(63.83)	0.038	0.845
体质量指数 ≥ 28 kg/m ² [例(%)]	14(31.11)	27(19.15)	2.841	0.092
药物过敏史[例(%)]	10(22.22)	12(8.51)	6.150	0.013
吸烟史[例(%)]	14(31.11)	26(18.44)	3.245	0.072
合并使用扩血管药[例(%)]	29(64.44)	62(43.97)	5.722	0.017
合并疾病($\bar{x} \pm s$,种)	7.0 ± 1.3	6.5 ± 1.5	7.792	0.042
日给药剂量 ≥ 120 mg[例(%)]	37(82.22)	85(60.28)	7.275	0.007
单次给药剂量 ≥ 30 mg[例(%)]	10(22.22)	15(10.64)	3.935	0.047
疗程($\bar{x} \pm s$,d)	5.1 ± 2.1	5.6 ± 1.9	0.617	0.132
合并用药($\bar{x} \pm s$,种)	12.8 ± 1.8	12.6 ± 2.1	2.458	0.546
滴速 ≥ 40滴/分[例(%)]	16(35.56)	20(14.18)	9.983	0.002
冲管[例(%)]	23(51.11)	69(48.94)	0.067	0.799

2.2 罂粟碱致ADR的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的因素(年龄、药物过敏史、合并使用扩血管药、合并疾病、日给药剂量 ≥ 120 mg、单次给药剂量 ≥ 30 mg、滴速 ≥ 40滴/分)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,用输入法逐步筛选变量,引入检验水准 $\alpha = 0.1$,最终纳入回归模型的危险因素为年龄 ≥ 65岁、单次给药剂量 ≥ 30 mg、合并疾病数 > 5种、滴速 ≥ 40滴/分($P < 0.05$)。各变量赋值见表2,多因素 Logistic 回归分析结果见表3。

2.3 ADR 风险预测模型构建与验证

预测模型构建:根据多因素 Logistic 回归分析结果,有统计学意义($P < 0.05$)的因素为年龄 ≥ 65岁、单次给药剂量 ≥ 30 mg、合并疾病数 > 5种、滴速 ≥ 40滴/分,根据这4项危险因素绘制ADR风险预测模型(见图1)。依据列线图模型中各自变量对结局变量的影响程度,对每个自变量取值水平进行赋分。每例患者各项评分相加得总分,根据总分计算每例患者发生ADR风险的概率。

表2 变量与赋值

Tab. 2 Variables and assignments

变量	变量	赋值说明
年龄	X1	< 60岁 = 1, 60~64岁 = 2, ≥ 65岁 = 3
药物过敏史	X2	是 = 1, 否 = 0
合并使用扩血管药	X3	是 = 1, 否 = 0
日给药剂量 ≥ 120 mg	X4	是 = 1, 否 = 0
单次给药剂量 ≥ 30 mg	X5	是 = 1, 否 = 0
合并疾病	X6	≤ 5种 = 1, > 5种 = 2
滴速 ≥ 40滴/分	X7	是 = 1, 否 = 0
ADR发生情况	Y	发生 = 1, 未发生 = 0

表3 罂粟碱致ADR的多因素Logistic回归分析结果

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis results of ADRs induced by papaverine

因素	r	SE	Wald值	P值	OR(95%CI)
年龄	0.727	0.254	8.208	0.004	2.070(1.258, 3.404)
药物过敏史	0.682	0.539	1.600	0.206	1.978(0.688, 5.690)
合并使用扩血管药	0.659	0.435	2.291	0.130	1.933(0.823, 4.538)
日给药剂量 ≥ 120 mg	0.244	0.520	0.221	0.639	1.277(0.461, 3.536)
单次给药剂量 ≥ 30 mg	1.979	0.513	14.860	< 0.001	7.238(2.646, 19.800)
合并疾病	1.146	0.514	4.966	0.026	3.145(1.148, 8.614)
滴速 ≥ 40滴/分	1.380	0.468	8.697	0.003	3.975(1.589, 9.946)
常量	-6.181	1.207	26.238	< 0.001	0.002

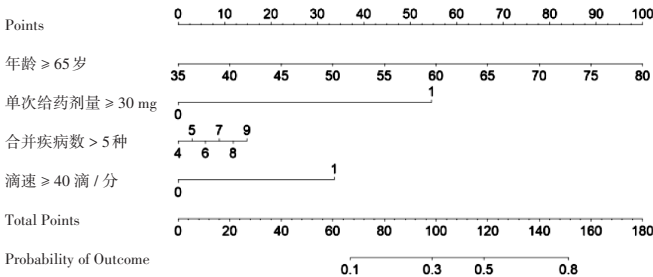


图1 罂粟碱致ADR风险列线图

Fig. 1 Nomogram chart for the risk of ADRs induced by papaverine

内部验证:采用Bootstrap重复抽样法(重复1 000次)对列线图模型进行内部验证,通过校正曲线评估模型的预测准确度。校正曲线显示,预测曲线和实际观察曲线基本吻合,表明模型的预测准确度良好。详见图2。通过ROC曲线评估模型的区分能力,AUC为0.824,提示模型的区分度良好。详见图3。

外部验证:收集我院2022年1月至2023年4月收治的符合纳排标准的住院患者135例,作为外部验证集。根据预测模型风险分层标准(总分阈值100分,依据内部训练集 Youden 指数最大化原则确定),将患者分为高风险(≥ 100分)和低风险(< 100分)。预测模型在外部验证集中表现出了良好的识别能力,敏感度为80.64%(25/31),特异度为76.92%(80/104),总体预测准确率为77.78%(105/135)。详见表4。阳性预测值

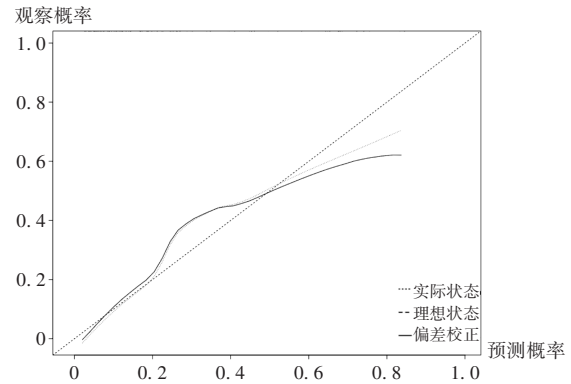


图2 列线图模型预测罂粟碱致ADR风险的校正曲线

Fig. 2 Calibration curve of the nomogram model for predicting risk of ADRs induced by papaverine

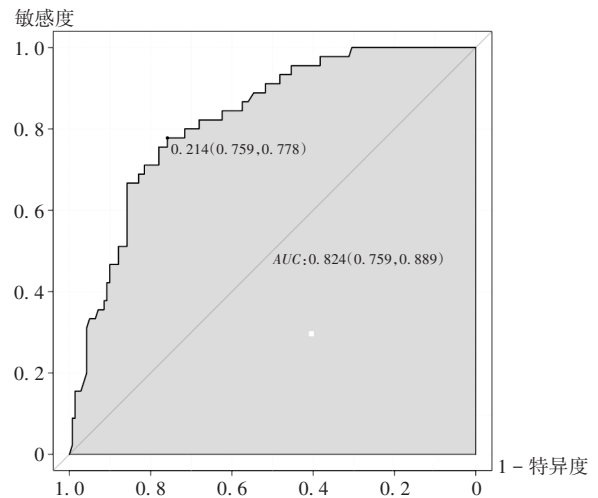


图3 列线图模型预测罂粟碱致ADR风险的ROC曲线

Fig. 3 ROC curve of the nomogram model for predicting risk of ADRs induced by papaverine

表4 外部验证预测结果(例)

Fig. 4 Results of the external validation prediction (case)

实际发生ADR	模型预测发生ADR		合计
	发生ADR	未发生ADR	
发生ADR	25	6	31
未发生ADR	24	80	104
合计	49	86	135

(PPV)为51.02%(25/49),阴性预测值(NPV)为93.02%(80/86),表明模型判定为低风险患者的用药安全性较高。

3 讨论

注射用罂粟碱作为血管扩张药,其静脉使用时可改善心、脑、外周血管的缺血症状,在我院心内科、神经内科、老年病科、肾内科等科室应用广泛,且使用金额位居前列。本研究结果显示,罂粟碱致ADR主要累及皮肤及其附件系统、心血管系统、胃肠道系统、肝胆系统、神经系统等。按《第二批国家重点监控合理用药药品目录》的要求^[4],需系统评估其用药安全风险,加强合理用

药监管,提升合理用药水平^[8]。

本研究中通过分析186例使用罂粟碱患者的临床资料,构建了罂粟碱致ADR的风险预测模型,为临床精准预测提供了量化依据。结果显示,年龄 ≥ 65 岁、合并疾病数 > 5 种、单次给药剂量 ≥ 30 mg、滴速 ≥ 40 滴/分是罂粟碱致ADR的危险因素($P < 0.05$)。经内部及外部验证,该模型的AUC为0.824,外部验证总体准确率为77.78%,表明其具有良好的预测效能与临床适用性。

本研究结果显示,年龄 ≥ 65 岁和合并疾病数 > 5 种为罂粟碱致ADR的重要预测因素($OR = 2.070, P = 0.004$; $OR = 3.145, P = 0.026$)。由于老年患者常伴随生理功能减退,导致药物代谢和排泄速率减慢,从而增加用药风险^[9-10];此外,老年患者的血管弹性降低,对药物的刺激更敏感,这可能是ADR发生率上升的另一原因。老年患者因肝肾功能减退、药物代谢减慢而导致药物蓄积,更易发生ADR。合并疾病数较多也显著增加罂粟碱致ADR的风险,提示多病共存状态可能因增加用药种类、干扰药物代谢通路或降低生理储备能力而增加罂粟碱的ADR风险^[11-13]。

本研究结果还显示,单次给药剂量 ≥ 30 mg、滴速 ≥ 40 滴/分也是罂粟碱致ADR的重要影响因素($OR = 7.238, P < 0.001$; $OR = 3.975, P = 0.003$)。按药品说明书,罂粟碱静脉使用每日用量为90~120 mg,分3~4次给药,每次30 mg。尽管药品说明书中明确了罂粟碱的推荐剂量范围,但临床经常使用60 mg、每日2次的静脉给药方案。当单次给药剂量 ≥ 30 mg或滴速 ≥ 40 滴/分时,罂粟碱在血管内的局部浓度可能会迅速升高,对血管内皮细胞产生较强刺激,导致血管痉挛、疼痛等ADR发生^[14-15]。此外,较高的单次给药剂量和滴速还可能增加药物代谢的负担,进而增加药物蓄积的风险。

本研究仍存在如下局限性:数据来源于单中心,样本量有限,特别是验证集事件数(25例ADR)相对较少,可能影响模型性能评估的稳定性;模型中部分变量的界定标准存在主观性,作为回顾性研究,部分潜在混杂因素可能未被完全控制。未来拟通过多中心合作扩大验证集规模,并采用前瞻性研究,以增强验证结果的可靠性。

综上所述,临床使用罂粟碱时应关注高龄、合并多种疾病、单次给药剂量较大、滴速较快等高风险人群。构建的预测模型的区分度良好,可为临床提供有效的ADR风险预警工具,有助于临床医师在使用罂粟碱前

对患者进行全面评估,根据患者具体情况和治疗需求适当调整用药方案,从而提升罂粟碱的合理应用水平,促进患者安全用药。

参考文献

- [1] 褚青合,王 俊,陈 煦,等. 罂粟碱注射液结合脉络宁、阿司匹林对急性脑梗死疗效与神经功能缺损评分的影响[J]. 罕见疾病杂志,2024,31(11):22-24.
- [2] 孙丽丽,哈团结,陈秀芝. 罂粟碱联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病的临床疗效[J]. 药物评价研究,2025,48(4):984-989.
- [3] 韦梅洪,容 建,张 飞,等. 间苯三酚、山莨菪碱及罂粟碱治疗急性胆绞痛的效果和安全性[J]. 中国当代医药,2025,32(3):97-100.
- [4] 国家卫生健康委员会办公厅. 关于印发第二批国家重点监控合理用药药品目录的通知[EB/OL]. (2023-01-13) [2025-05-31]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100378/202301/03205f83354a4e82ae8723ddee0f8a76.shtml>.
- [5] 张 强,杨 雪,张 越. 盐酸罂粟碱注射剂致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业,2024,33(3):125-128.
- [6] 王丽萍. 罂粟碱不良反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志,2020,26(4):233-236.
- [7] 杨 海,云 璐,王 宏. 盐酸罂粟碱注射液致急性肝功能损伤1例[J]. 中国药师,2019,22(1):125-126.
- [8] 四川省医学科学院·四川省人民医院,个体化药物治疗四川省重点实验室,电子科技大学医学院,等. 国家重点监控药品超说明书临床合理应用专家共识[J]. 医药导报,2023,42(12):1737-1751.
- [9] 黄映霓,孟光兴,李艳香. 我国药品不良反应报告结构变动分析[J]. 医药导报,2025,44(6):982-988.
- [10] 中华医学会临床药学会. 老年人心血管疾病合并神经精神疾病多重用药风险防控专家共识[J]. 中国药房,2022,33(23):2817-2825.
- [11] 高倩谊,曾运红. 老年患者衰弱及多重用药、潜在不合理用药的双向关系研究进展[J]. 中国疗养医学,2025,34(4):73-78.
- [12] 游 涛,赖 丹,胡 稻. 罂粟碱联合栓塞治疗对老年颅内动脉瘤患者免疫炎症、认知功能水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(20):4936-4939.
- [13] 谢耀武,黄 丽,刘建英,等. 盐酸罂粟碱片治疗非阻塞性冠状动脉缺血性疾病的效果[J]. 中国当代医药,2025,32(16):61-64.
- [14] 杨 媛,邢 颖,甄健存. 优化罂粟碱注射液给药方式的研究[J]. 中国药物警戒,2012,9(11):645-646.
- [15] 姜 皓,张 冰,章之琪,等. 基于中药注射剂说明书的静脉用药调配中心警戒思考与实践[J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6184-6188.

(收稿日期:2025-06-03;修回日期:2025-11-24)

稿件查询专线(023)86592565 外联发行(023)86592257(传真)