

热毒宁注射液不良反应影响因素的Logistic回归分析

王 绚*,许 静,徐 进[#](南京医科大学附属南京儿童医院药学部,南京 210008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0194-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.13

摘要 目的:了解临床使用热毒宁注射液发生药品不良反应(ADR)的可疑影响因素,为指导临床安全、合理用药提供科学依据。方法:通过检索维普、中国期刊全文数据库及万方数据库2005年1月—2015年6月热毒宁注射液所致ADR的病例报道,采用多因素Logistic回归分析方法,对患者使用热毒宁注射液的临床特点及影响热毒宁注射液的ADR相关因素进行研究。结果:检索到176例病例。热毒宁注射液ADR累及器官/系统主要为皮肤及其附件损害(42.61%),其次为全身性ADR(24.43%)、消化系统ADR(13.64%)等。热毒宁注射液ADR的主要影响因素包括患者性别、年龄、过敏史、既往患病史、合并用药、剂量、静脉滴注速度等。结论:热毒宁注射液的ADR可能与患者的年龄、过敏史、静脉滴注速度、合并用药等有关,医护人员应仔细询问患者既往过敏史和用药史,辩证论治、合理用药,加强用药监护,增强预防意识,以减少ADR的发生。

关键词 热毒宁注射液;药品不良反应;影响因素;Logistic回归分析

Logistic Regression Analysis of Influential Factors of ADR Induced by Reduning Injection

WANG Xuan, XU Jing, XU Jin (Dept. of Pharmacy, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the suspected influential factors of ADR induced by Reduning injection, and to provide scientific evidence for safe and rational drug use in the clinic. METHODS: ADR reports induced by Reduning injection during Jan. 2005-Jun. 2015 were retrieved from VIP, CJFD and Wangfang database. Logistic regression multiple factor analysis was used to study clinical characteristics of Reduning injection and influential factors of ADR induced by Reduning injection. RESULTS: 176 cases were selected. Main ADR induced by Reduning injection was lesion of skin and its appendends (42.61%), followed by systemic ADR (24.43%), digestive system ADR (13.64%), etc. The main influential factors were gender, age, allergy history, past medical history, drug combination, dose and intravenous drip rate, etc. CONCLUSIONS: ADR induced by Reduning injection may be related to age, allergy history, intravenous drip rate, drug combination, etc. Medical staff should carefully inquiry previous history of allergy and medication, implement individualized treatment dialectically, strengthen medication monitoring, enhance the awareness of prevention to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Reduning injection; ADR; Influential factors; Logistic regression analysis

热毒宁注射液由金银花、栀子和青蒿三味常用中药精制而成,属于国家二类新药,具有清热、疏风、解毒的功效,临床上退热作用迅速、抗病毒效果显著^[1],主要用于外感风热所致感冒、咳嗽、高热不退、上呼吸道感染等症。近年来,随着热毒宁注射液在临床的广泛应用,其药品不良反应(ADR)明显增多^[2]。已有一些针对热毒宁注射液ADR发生相关因素的研究报道,如黎明全等^[3]采用单因素及多因素条件Logistic回归模型,分析热毒宁注射液ADR发生的可能影响因素,但尚缺乏热毒宁注射液ADR发生相关因素的系统性分析。本文通过检索医药期刊文献,收集了176例热毒宁注射液ADR病例,对影响ADR的相关因素进行Logistic回归分析,以期热毒宁注射液的安全、合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期

刊全文数据库(CJFD)、万方数据库2005年1月—2015年6月期间热毒宁注射液致ADR的报道。检索任意字段包括“热毒宁注射液”和“ADR”;主题词不含综述或进展,篇名不含经验或总结,选择精确方式检索。纳入标准:(1)热毒宁注射液ADR的病例报道;(2)报道需详细记载患者性别、年龄、过敏史、原发疾病、单次用药剂量、用药途径、合并用药、临床表现、临床诊断和预后情况等影响热毒宁注射液ADR的相关因素。排除标准:(1)未能详细记载热毒宁注射液ADR的相关要素,2项或以上信息记载不详的文献;(2)热毒宁注射液ADR的综述、理论探讨或二次文献分析;(3)涉嫌一稿多投或抄袭的文献。

1.2 数据统计与分析

1.2.1 因变量 因变量X为热毒宁注射液ADR的类型,分别为皮肤及其附件损害、全身性ADR、神经系统ADR、消化系统ADR、呼吸系统ADR和心血管系统ADR。

1.2.2 自变量 自变量Y为热毒宁注射液发生ADR的可能影响因素,分别为年龄、性别、民族、既往患病史、药

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:025-83117533。
E-mail: xuan_jeanne@163.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:025-83117223。E-mail: xujin_cn@163.com

物过敏史、有无合并其他疾病、有无合并其他药物、用药总天数、单次用药剂量、溶剂选择、单次溶剂的剂量、静脉滴注速度及发生ADR的时间。

1.2.3 统计学方法 采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析,先用单因素分析对自变量进行筛选,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,再将具有统计意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,得出热毒宁注射液 ADR 的影响因素数据。

2 结果

2.1 描述性分析

2.1.1 资料的一般情况 176 例热毒宁注射液 ADR 病例报告中,男性 98 例,女性 78 例;年龄最大者 58 岁^[4],最小者 2 个月^[5],3 岁以下 92 例(52.27%),4~10 岁 49 例(27.84%),11~20 岁 15 例(8.52%),21~30 岁 10 例(5.68%),31~40 岁 5 例(2.84%),41 岁以上 5 例(2.84%)。

2.1.2 ADR 累及器官/系统及临床表现 热毒宁注射液致 ADR 累及皮肤及其附件、全身性、消化系统、呼吸系统、神经系统、心血管系统等器官/系统,其中皮肤及其附件损害构成比最高(42.61%),主要表现为皮疹、瘙痒和斑丘疹等,其次为全身性 ADR 和消化系统 ADR,具体见表 1。

表 1 热毒宁注射液 ADR 累及器官/系统及临床表现
Tab 1 Organs/systems and clinical manifestations of ADR induced by Reduning injection

ADR 累及器官/系统	例数	构成比, %	临床表现(例数)
皮肤及其附件	75	42.61	皮疹、瘙痒(35),斑丘疹(21),荨麻疹(14),潮红,渗出性红斑(5)
全身性	43	24.43	过敏性休克(14),过敏样反应(12),发热,寒战(8),高热、出汗(4),疼痛(3),眶周水肿(2)
消化系统	24	13.64	恶心、呕吐(10),腹泻(8),腹痛腹胀(6)
呼吸系统	19	10.80	剧烈咳嗽、喉部不适(9),气促气短(6),胸闷、呼吸困难(4)
神经系统	10	5.68	嗜睡(4),头晕(3),惊厥、抽搐(3)
心血管系统	5	2.84	心悸(3),发绀(1),苍白(1)

2.2 热毒宁注射液 ADR 影响因素 Logistic 回归分析

热毒宁注射液 ADR 影响因素的 Logistic 回归分析结果见表 2。

3 讨论

3.1 热毒宁注射液 ADR 与患者性别关联性评价

研究发现,男性患者发生皮肤及其附件损害(OR=0.658, $P=0.002$)和消化系统 ADR (OR=3.956, $P=0.042$)的可能性大于女性患者,差异有统计学意义,与文献[6]调查结果基本一致,可能与男性对热毒宁注射液致敏原的敏感性较高有关。

3.2 热毒宁注射液 ADR 与患者年龄关联性评价

经 Logistic 回归筛选得出,年龄是发生皮肤及其附件损害(OR=5.042, $P=0.005$)及全身性 ADR (OR=1.019, $P=0.009$)的危险因素。统计显示,年龄呈边缘性

表 2 热毒宁注射液 ADR 影响因素的 Logistic 回归分析结果

Tab 2 Logistic regression analysis of influential factors of ADR induced by Reduning injection

因变量(X)	有统计学意义的自变量(Y)	P	比值比(OR)	95%置信区间(CI)
皮肤及其附件损害	性别	0.002	0.658	0.534~0.860
	年龄	0.005	5.042	1.623~15.597
	过敏史	0.041	4.315	1.020~22.390
	静脉滴注速度	0.024	17.083	3.108~91.214
全身性 ADR	年龄	0.009	1.019	1.002~1.178
	合并用药	0.021	2.468	1.160~4.513
	静脉滴注速度	0.019	11.845	1.281~107.613
神经系统 ADR	过敏史	0.030	0.921	0.847~0.996
	用药剂量	0.047	2.018	1.010~4.034
	发生 ADR 的时间	0.000	0.360	0.215~-0.530
消化系统 ADR	性别	0.042	3.956	0.980~16.325
	静脉滴注速度	0.036	0.738	0.567~0.951
	合并用药	0.012	1.157	1.034~1.270
	单次溶剂剂量	0.006	0.337	0.089~0.602
呼吸系统 ADR	既往患病史	0.018	1.087	1.002~1.166
	溶剂的选择	0.015	0.214	0.077~0.564
	单次溶剂剂量	0.068	0.061	0.004~1.324
心血管系统 ADR	用药剂量	0.001	1.115	1.056~1.180
	溶剂的选择	0.034	0.740	0.587~0.975

和倾向性分布,病例报告以儿童为主,主要集中在 6 岁以下患者,该年龄段 ADR 发生率与 6 岁以上患者相比差异具有统计学意义($P<0.05$),与国内同类研究结果^[7-9]相似。儿童是热毒宁注射液 ADR 的高发群体,可能与其易患呼吸系统疾病,临床较多使用热毒宁注射液治疗有关。儿童处于特殊生理时期,自身机体尚未发育完全,药物在体内代谢慢于成人,更易产生药物蓄积。同时,低年龄段患者皮肤较高年龄段患者薄,皮肤细嫩,更易受损伤^[10]。

3.3 热毒宁注射液 ADR 与患者过敏史和既往患病史关联性评价

热毒宁注射液发生皮肤及其附件损害(OR=4.315, $P=0.041$)与药物过敏史有关,提示过敏史每增加一个数量级,发生 ADR 的危险性是上一数量级的 431.5%,过敏史可视为“危险因素”^[11]。热毒宁注射液发生 ADR 的原因可能是因为金银花中的绿原酸是一种半抗原,具有很强的致敏原作用,可引起变态反应,通过与蛋白质上的氨基结合形成免疫原性复合物而致敏^[12-13],且药用辅料吐温 80 也具有显著的致敏作用。提示临床用药前一定要仔细询问患者是否有药物过敏史,有过敏史或过敏体质的患者尽量避免使用,及时排除潜在的用药风险,减少 ADR 发生的可能性。患者的既往患病史(OR=1.087, $P=0.018$)是发生呼吸系统 ADR 的显著影响因素,可能由于患者既往患病史对身体机能产生一定的影响,造成对药物的代谢和耐受力降低,较易出现过敏反应、呼吸系统 ADR 等^[14]。

3.4 热毒宁注射液 ADR 与用药剂量关联性评价

热毒宁注射液发生神经系统 ADR(OR=2.018, $P=$

0.047)及心血管系统 ADR($OR=1.115, P=0.001$)与剂量有关。提示随着剂量的增加,神经系统及心血管系统 ADR 发生的危险性增大。热毒宁注射液说明书尚未标注 3 岁以下儿童的用法用量,且各年龄层次无精确剂量,临床给药剂量仍为粗放模式,随意性较大。若极量用药则会相对提高患者单次药物浓度,增加用药风险。因此,临床用药应尽量避免超剂量用药,药品生产企业也应及时修改完善药品说明书,切实保障公众用药安全。

3.5 合并用药的关联性评价

合并用药对消化系统($OR=1.157, P=0.012$)ADR 和全身性 ADR($OR=2.468, P=0.021$)会产生显著性影响,与前期研究相符。热毒宁注射液药性寒凉,抗菌药物按照中医理论也属于寒凉药物范畴^[15],若临床治疗时合并使用这两类药物,较易损伤患者的脾胃功能,导致胃肠系统 ADR 的发生。中药注射液成分复杂,内在质量不稳定,与其他药物联用时易出现 pH 改变、色泽加深等。刘会茹等^[16]发现,热毒宁注射液与注射用炎琥宁存在配伍禁忌,两种药物混合使用时立即出现沉淀,并有不同程度的絮状物析出。提示临床应尽量避免联用存在配伍禁忌的药物,若需联用应冲洗输液管或更换输液器并保持一定时间间隔^[17]。

3.6 热毒宁注射液 ADR 与静脉滴注速度的关联性评价

热毒宁注射液发生皮肤及其附件损害($OR=17.083, P=0.024$)、全身性 ADR($OR=11.845, P=0.019$)和消化系统 ADR($OR=0.738, P=0.036$)与静脉滴注速度有关,与既往研究报道相符。黎明全等^[3]通过巢式病例对照设计,发现滴注速度是热毒宁注射液 ADR 发生的影响因素(估计系数显著不为 0, $P=0.043$)。滴注速度过快则药物局部浓度过高,易使不溶性微粒在毛细血管内聚集,堵塞毛细血管而致头晕、疼痛、刺激性皮炎等;滴注速度过慢,中药注射液易发生水解、氧化、变色等而导致 ADR^[18]。由此可见,滴注速度必须根据患者年龄、病情、药物性质、输液总量、输液目的等多方面因素确定。一般情况下,推荐成年人滴注速度为 40~60 滴/min,儿童和老年患者滴注速度则相应减慢。

3.7 热毒宁注射液辨证论治分析

念其滨等^[11]分析“辨证论治准确程度”是中药注射剂 ADR 发生的“保护因素”,提示辨证论治准确程度越高,发生 ADR 的几率越小。热毒宁注射液主治外感风热,用于热证,不适用于畏寒发热等寒凉型病症或体质的患者,否则容易发生腹痛、腹泻或胃脘痛等 ADR。提示临床上应正确掌握热毒宁注射液的适应证,遵循辨证论治的诊疗规律,切不可盲目滥用。

4 结语

本文显示,患者年龄、性别、既往患病史、过敏史、用药剂量、合并用药、静脉滴注速度、辨证论治准确程度等因素对热毒宁注射液 ADR 的发生有一定影响,Logistic 回归分析结果较为科学可信。医务人员应高度重视危险因素与 ADR 的关联性,临床用药需注意:(1)用药前

认真询问患者过敏史和用药史,特别是中药注射剂过敏史,对过敏体质、特异性体质或高敏体质者应谨慎用药,权衡利弊。(2)在中医药理论的指导下辨证论治,按照药品说明书规范合理用药,慎配伍用药,避免滴注速度过快、长期用药及超适应证用药、超剂量用药、超浓度用药等超说明书用药的情况^[19]。(3)即用即配,避免不溶性颗粒增多影响药液质量^[20]。(4)注射前后冲管或更换输液器是降低 ADR 的重要环节,可保持导管通畅,避免药液刺激局部血管,防止不相容药物和液体的混合。(5)加强用药过程监护,尤其是密切关注用药后 30 min 内患者的反应,动态了解患者用药情况,同时避免忽略迟发型 ADR^[21],并注意个体差异性。一旦出现异常,立即停药并对症处理,以减少 ADR 的损伤。

本研究尚存在一些不足,如样本数量有限,多中心、大样本的医院集中监测较少;文献质量参差不齐,统计结果可能存在一定程度偏倚;筛选因素不够多,可能漏掉一些 ADR 的危险因素。今后可进一步扩大观察样本,进行更大范围的前瞻性研究;并开展药品上市后安全性再评价,更加客观全面地反映热毒宁注射液的安全性。同时,热毒宁注射液引起的 ADR 类型究竟与何种成分有关,其机制如何,也有待进一步的探讨。

参考文献

- [1] 罗先才.热毒宁注射液药理作用临床应用及不良反应[J].中国药物警戒,2013,10(4):215-218.
- [2] 韦又嘉.热毒宁致严重过敏反应 1 例[J].中国药物警戒,2009,6(1):54-56.
- [3] 黎明全,萧伟,谢雁鸣,等.基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析[J].中医杂志,2014,55(9):786-790.
- [4] 王训乐.热毒宁注射液 21 例不良反应文献分析[J].中国校医,2013,27(9):714-715.
- [5] 阿依努尔·热合木,金锋,汤韧.20 例热毒宁注射液致 ADR 文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(7):424-426.
- [6] 常艳鹏,萧伟,杨伟,等.热毒宁注射液医院集中监测 ADR 特征分析[J].中医杂志,2014,55(9):791-794.
- [7] 徐梦雪,刘彬,王刚.热毒宁注射液不良反应 46 例报告分析[J].儿科药学杂志,2012,18(11):27-29.
- [8] 杨雪,杨玉涛,李文武,等.182 例热毒宁注射液药品不良反应报告分析[J].光明中医,2012,27(6):1250-1252.
- [9] 邵艳.我院热毒宁注射液致 ADR 65 例分析[J].中国药房,2015,26(8):1096-1098.
- [10] 吴嘉瑞,张冰.双黄连注射剂不良反应文献的数据挖掘研究[J].中国药物警戒,2008,5(3):139-143.
- [11] 念其滨,冯峰.中药注射剂 ADR 影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2010,30(19):1704-1705.
- [12] 黄帅.热毒宁注射液致过敏性休克 1 例[J].齐鲁药事,2009,28(9):573.
- [13] 黄芳华.绿原酸及其中药注射剂的安全性问题状况分析[J].中国中药杂志,2008,33(22):2716-2719.
- [14] 石庆平,姜晓东,桑冉,等.参麦注射液不良反应影响因素

唑来膦酸对系统性红斑狼疮合并骨质疏松患者骨密度及骨代谢的影响^Δ

梅 坚^{1*}, 王 静¹, 李 芹¹, 梁 贇^{2#} (1. 云南省第一人民医院风湿免疫科, 昆明 650032; 2. 云南省第一人民医院内分泌科, 昆明 650032)

中图分类号 R593.24¹; R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0197-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.14

摘 要 目的: 探讨唑来膦酸对系统性红斑狼疮(SLE)合并骨质疏松患者骨密度(BMD)及骨代谢的影响。方法: 收集2012年3月—2015年1月在我院治疗并自愿参加本研究的70例SLE合并骨质疏松患者的临床资料, 按治疗方案不同分为观察组和对照组, 各35例。两组患者均给予泼尼松和羟氯喹以维持治疗SLE, 对照组患者在此基础上加用钙剂及骨化三醇等传统抗骨质疏松药物进行治疗; 观察组患者在对照组基础上加用唑来膦酸注射液4 mg, ivgtt, 滴注时间>30 min, 每年1次, 治疗3年。记录两组患者治疗前及治疗1年后腰椎、股骨颈、大转子和Ward's三角区的BMD, 治疗前和治疗1周及1年后血清中钙、磷、I型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTx)、N端中段骨钙素(N-MID-OT)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)水平, 以及治疗过程中的并发症情况。结果: 两组患者治疗前上述各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1年后, 两组患者各部位BMD水平均明显提高, 且观察组患者各部位BMD水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗1年后, 两组患者血磷、血钙水平及对照组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平明显低于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组患者治疗1年内骨折及股骨头坏死的发生率分别为5.71%和25.71%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 唑来膦酸可有效减轻SLE合并骨质疏松患者骨吸收程度, 降低骨代谢率, 提高BMD, 减少骨折及股骨头坏死的风险。
关键词 唑来膦酸; 系统性红斑狼疮; 骨质疏松; 骨密度; 骨代谢

Effects of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Osteoporosis

MEI Jian¹, WANG Jing¹, LI Qin¹, LIANG Yun² (1. Dept. of Rheumatic Immunology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650032, China; 2. Dept. of Endocrinology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of zoledronic acid on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with osteoporosis. **METHODS:** Clinical information of 70 patients with SLE complicated with osteoporosis who volunteered for the study were collected from our hospital during Mar. 2012 to Jan.

Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 587-589.
[15] 岳鹏程. 过用抗菌药物与中医伤津伤阳现象[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(9): 26.
[16] 刘会茹, 卢学军. 3种常用抗病毒中药注射剂的配伍观察[J]. 中成药, 2012, 34(4): 771-774.
[17] 李延瑞, 孙世光. 热毒宁注射液临床使用合理性及安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(7): 569-572.
[18] 刘林红. 中药注射剂致ADR情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(9): 845-847.
[19] 李蓉, 董志, 路晓钦, 等. 热毒宁注射液不良反应事件监测及安全性评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(3): 233-236.
[20] 王永香, 刘涛, 王振中, 等. 热毒宁注射液与溶剂配伍稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 2990-2993.
[21] 方岚峰, 叶佩雯, 司徒淑贤. 热毒宁注射液致不良反应七例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(20): 146-147.
(收稿日期: 2016-02-14 修回日期: 2016-04-03)

(编辑: 李 劲)

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81260286)
* 主治医师。研究方向: 风湿免疫性疾病。电话: 0871-63638784。E-mail: 13888017962@139.com
通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 内分泌代谢性疾病。电话: 0871-63627418。E-mail: 13888660606@139.com

本栏目协办
上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司