

基于真实世界数据的莪术油注射液临床用药特征分析

李心怡¹, 武玉卓¹, 杨基举¹, 周园园², 田贵华¹

(1 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2 安徽医科大学药学院, 合肥 230032)

[摘要] **目的:** 基于真实世界数据分析莪术油注射液临床用药特征, 为其临床合理用药提供参考。**方法:** 基于全国 12 家医院 HIS(hospital information system) 系统中提取的 894 例接受莪术油注射液治疗的病例数据, 采用频数分析方法对患者一般性资料和用药情况进行描述分析, 并利用 VOSviewer 软件结合 Python 程序对 894 例患者原患疾病和联合用药情况进行可视化关联分析。**结果:** 894 例使用莪术油注射液患者中, 诊断为上呼吸道感染的频率最高, 治疗总体有效率达 99.55%; 894 例病例数据中超过说明书规定滴速使用的病例占 11.52%, 报告不良反应 3 例。在莪术油注射液联合用药方面, 溶媒主要以 5% 葡萄糖注射液(73.60%) 为主且多与热毒宁注射液、盐酸氨溴索注射液等联用。**结论:** 莪术油注射液在呼吸系统和消化系统相关疾病治疗中具有重要的应用价值, 但目前现有数据资料有限, 莪术油注射液临床应用的有效性和安全性仍需要进一步完善。加强中药注射液上市后有效性和安全性再评价工作, 对莪术油注射液等中药注射液的临床合理用药提供更高质量证据支撑。

[关键词] 真实世界数据; 莪术油注射液; 临床用药分析

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0547-06

Analysis of clinical medication characteristics of zedoary turmeric oil injection based on real world data

LI Xin-yi¹, WU Yu-zhuo¹, YANG Ji-ju¹, ZHOU Yuan-yuan², TIAN Gui-hua¹

(1 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical medication characteristics of zedoary turmeric oil injection based on real world data, and to provide reference for its clinical rational medication. **Methods:** Based on the data of 894 cases treated with zedoary turmeric oil injection extracted from the HIS system of 12 hospitals in China, the general data and medication status of the patients were described and analyzed by using frequency analysis method. The visual correlation analysis of the original diseases and combined medication status of 894 patients was carried out by using VOSviewer software and python program. **Results:** Among 894 patients who were administered zedoary turmeric oil injection, the frequency of upper respiratory tract infection was the highest, and the overall effective rate of treatment was 99.55%. Among the 894 cases, 11.52% were over the prescribed dropping rate, and 3 cases of adverse reactions were reported. In the aspect of combined use of zedoary turmeric oil injection, the solvent is mainly 5% glucose injection (73.60%), and it is mostly combined with Reduning injection and ambroxol hydrochloride injection. **Conclusion:** zedoary turmeric oil injection has important application value in the treatment of respiratory and digestive system-related diseases. However, there are occasional mild adverse events, which may be related to the non-standard infusion operation. The existing data is limited, and the effectiveness and safety of zedoary turmeric oil injection in clinical application still need to be further improved. The reevaluation of the effectiveness and safety of traditional Chinese medicine injection should be strengthened after being listed. Also, higher quality evidence

[作者简介] 李心怡, 女, 博士研究生, 主要从事针药结合治疗慢性疼痛机制研究。E-mail: 736623836@qq.com。

[通讯作者] 田贵华, 女, 研究员, 主要从事中医药防治慢性疾病的智能诊疗、疗效评价和效应机制研究。E-mail: rosetgh@163.com。

support should be provided for the clinical rational use of traditional Chinese medicine injection such as zedoary turmeric oil injection.

[Key words] real world data; zedoary turmeric oil injection; clinical medication analysis

中药注射剂是在中药制剂基础上发展起来的新剂型,具有疗效好、药效发挥快的优点,近年来在临床上应用广泛,取得了显著疗效。但因一些偶发的严重不良反应事件,使其临床推广受到巨大阻力。因此,加强中药注射液上市后有效性和安全性持续追踪、总结临床用药特征、规避因非合理用药产生的风险,对于中药注射液持续开发和临床应用具有重要指导意义。莪术油注射液是从中药莪术中提取的挥发油制成的乳浊液型中药注射液,已被《中华人民共和国药典》2005年版收载,在临床中具有广泛应用前景^[1]。近期,莪术油注射液体内外抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)作用研究表明,莪术油体外对SARS-CoV-2类病毒具有较强抑制作用且具有浓度依赖性。在常规治疗的基础上联用莪术油注射液可改善新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者因SARS-CoV-2感染引起的咳嗽、促进肺部病灶吸收、降低肺损伤,具有重要的临床价值^[2-3],但莪术油注射液偶发的不良反应值得持续关注^[4]。本研究采用回顾性研究结合数据可视化分析方法,对收集的894例临床病历资料中莪术油注射液的使用情况进行分析,以期临床合理用药以及莪术油注射液治疗的有效性和安全性提供依据。

资料与方法

1 数据来源

本研究采用回顾性研究方法,以医院HIS(hospital information system)系统为数据仓,从全国12家分中心单位筛选2021年1月—2021年12月就诊且接受莪术油注射液治疗的894例病例数据,由2名研究者将患者的病例报告表(CRF)资料扫描后使用Excel进行数据录入和管理。

2 数据提取与标准化处理

对使用莪术油注射液患者的资料数据进行规范化处理,规范提取了基本信息(年龄、性别、过敏史、入院科室等)、疾病信息(西医诊断、疾病转归)、医嘱内容(给药剂量、溶媒剂量、用药时间等)、联合用药及不良反应。

3 数据统计与分析

基于CRF表进行数据统计,根据莪术油注射液

药品说明书为临床用药分析依据。数据统计的内容主要包括患者的基本情况、住院情况、莪术油注射液的用药情况、预后转归及不良反应,基本情况包括患者的性别、年龄、入院诊断等内容;莪术油注射液的用药情况包括用药方式、用药剂量、联合用药情况等。采用SPSS 21.0统计学软件进行分析,计数资料采用例数和构成比进行统计描述。

利用VOSviewer软件^[5]结合Python对非文献数据的关联关系进行可视化分析,对使用莪术油注射液的诊断结果和联合用药信息进行了关联网络分析。利用Python将诊断结果和联合用药情况根据RIS.文件格式进行自定义文本格式转换,将构建的RIS.文件采用VOSviewer软件进行关联分析与作图,得到诊断结果和用药信息的关联分析结果,构建可视化诊断用药的关联网络图。

结果

1 患者一般信息

894例临床病历资料中,男性患者530例(59.28%)、女性患者364例(40.72%);患者年龄分布方面,18岁以下的患者占53.47%,见表1。

表1 患者基本信息

| 分类 | 例数/n | 百分比/% |
|------------------|------|-------|
| 性别 | | |
| 男性 | 530 | 59.28 |
| 女性 | 364 | 40.72 |
| 年龄/岁 | | |
| $X \geq 60$ | 192 | 21.48 |
| $60 > X \geq 18$ | 224 | 25.06 |
| $18 > X \geq 12$ | 48 | 5.37 |
| $12 > X \geq 3$ | 268 | 29.98 |
| $3 > X \geq 1$ | 120 | 13.42 |
| $1 > X \geq 0$ | 42 | 4.70 |

2 原患疾病

2.1 原患疾病频次统计 使用莪术油注射液的894例患者的主要诊断中,排名前10位的疾病主要集中在呼吸系统疾病和消化系统疾病,依次为上呼吸道感染、高血压病、支气管炎、胃肠系统功能紊乱、支气管肺炎、急性支气管炎、轻度贫血、2型糖尿病、

乙型流感和慢性胃炎,见表2。

表2 患者所患疾病前10位的疾病

| 原患疾病 | 频次/n | 原患疾病 | 频次/n |
|---------|------|--------|------|
| 上呼吸道感染 | 127 | 急性支气管炎 | 38 |
| 高血压病 | 91 | 轻度贫血 | 34 |
| 支气管炎 | 85 | 2型糖尿病 | 32 |
| 胃肠道功能紊乱 | 74 | 乙型流感 | 30 |
| 支气管肺炎 | 65 | 慢性胃炎 | 28 |

2.2 原患疾病关联分析 关联分析网络关联图表示(线段越粗表示关系越密切,即联用的频率越高),在894例病历资料中,原患疾病以呼吸系统疾病共患病或呼吸系统和消化系统疾病共患病的情况较多,如上呼吸道感染伴支气管炎、肺部感染伴重症肺炎、上呼吸道感染伴胃肠功能紊乱、支气管肺炎伴肠系淋巴结炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴慢性胃炎等,见图1。

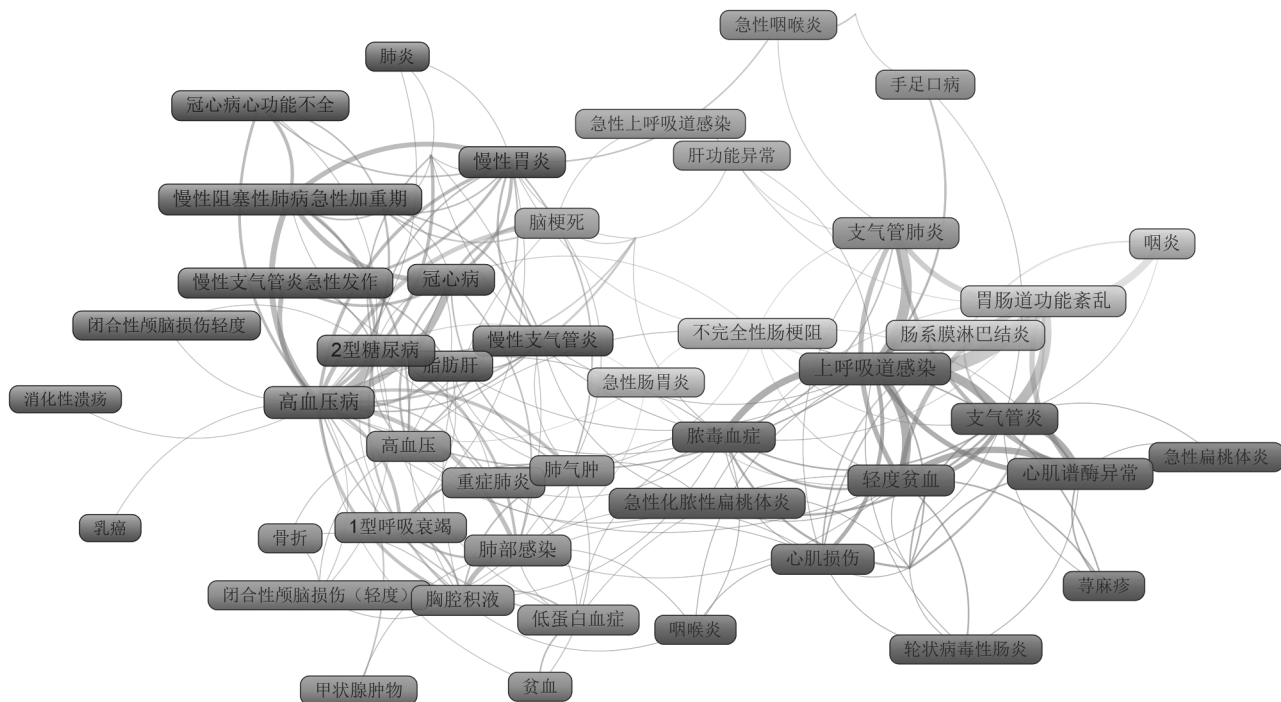


图1 894例原患疾病关联分析

3 莪术油注射液的使用分析

3.1 用法与用量 本研究统计结果显示,在894例病例数据中,以5%葡萄糖注射液为莪术油注射液使用溶媒的有658例,占73.60%;使用0.9%氯化钠注射液为溶媒的有236例,占26.40%;在正常使用滴速(30~40滴·min⁻¹)范围内的病例有397例(44.41%),超过规定滴速使用的病例有103例(11.52%),见表3。

3.2 联合用药分析 关联分析网络关联图表明(线段越粗表示关系越密切,即联用的频率越高),在894例病历资料中,莪术油注射液的溶媒主要以5%葡萄糖注射液为主(73.60%),而使用0.9%氯化钠注射液的占26.40%。最常与热毒宁注射液、

盐酸氨溴索注射液、地塞米松磷酸钠注射液等联用,见图2。

表3 莪术油注射液的溶媒、使用剂量、滴速分布

| 用法和用量 | 频次/n | 百分比/% |
|------------------------------|------|-------|
| 溶媒 | | |
| 5%葡萄糖注射液 | 658 | 73.60 |
| 0.9%氯化钠注射液 | 236 | 26.40 |
| 滴速/滴·min⁻¹ | | |
| 10~30 | 394 | 44.07 |
| 30~40 | 397 | 44.41 |
| 40~60 | 103 | 11.52 |

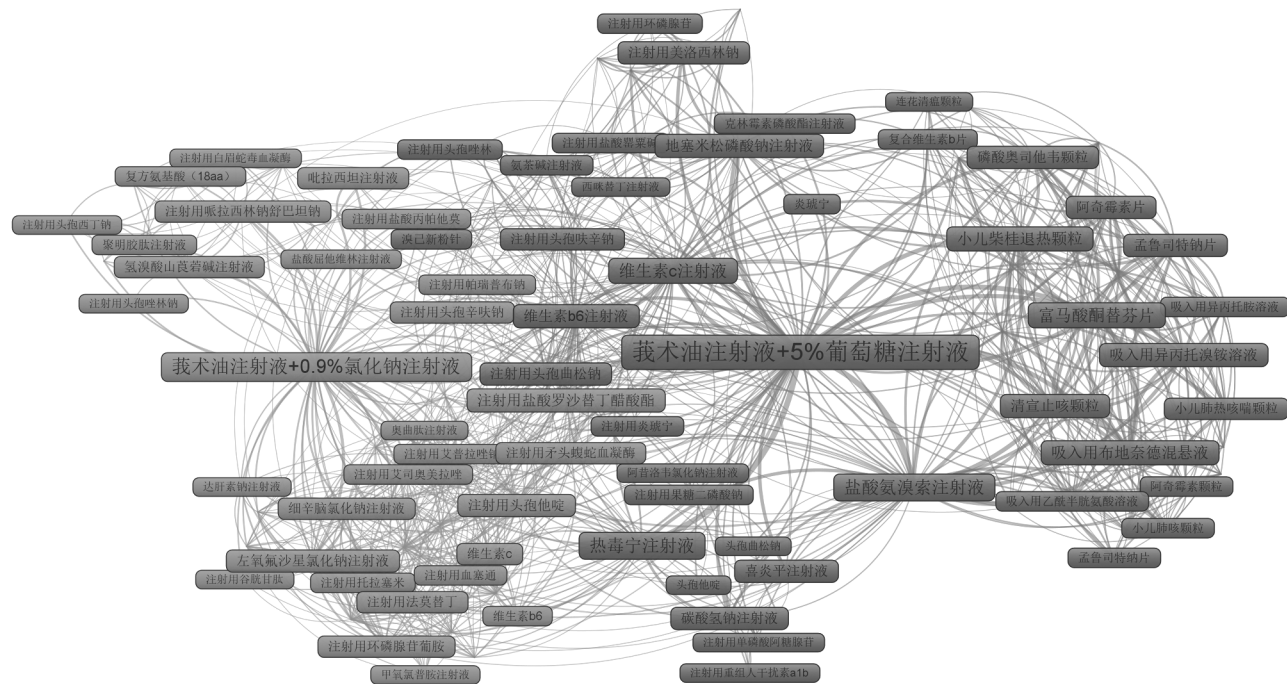


图2 894例原患疾病莪术油注射液联合用药网络分析

4 预后转归及不良反应

4.1 预后转归 由临床医生根据使用莪术油注射液的894例患者的相关生化指标结果对预后转归进行判断。治愈551例,占61.63%;显效209例,占23.38%;有效130例,占14.54%;总体有效率达99.55%。无效4例,占0.45%,见表3。

表3 患者疾病转归

| 疾病转归 | 例数/n | 百分比/% |
|------|------|-------|
| 治愈 | 551 | 61.63 |
| 显效 | 209 | 23.38 |
| 有效 | 130 | 14.54 |
| 无效 | 4 | 0.45 |

4.2 不良反应 共记录不良反应3例(0.34%),主要表现为皮肤潮红、皮疹、瘙痒、恶心等轻度症状,经停药和对症处理后症状均得到控制,无死亡病例发生。

讨论

中药莪术味辛、苦,性温,归肝脾胃经,具有破血行气、消积止痛的功效,现代研究表明莪术油注射液的主要成分包括莪术醇、吉马酮、 α -蒎烯、 β -蒎烯、莪术二酮、榄香烯等多种倍半萜^[6],具有强大的抗炎、

抗菌、抗病毒作用,广泛应用于病毒引起的感冒、上呼吸道感染、小儿病毒性肺炎、消化道溃疡、甲型病毒性肝炎、小儿病毒性肠炎、病毒性心肌炎及脑炎等。本研究基于真实世界研究,采用VOSviewer软件结合Python对894例非文献病例数据进行可视化处理,展示了真实世界中莪术油注射液的临床用药规律。

从所收集的894例病历资料的研究结果来看,患者用药基本符合莪术油注射液适应证,主要集中于呼吸系统疾病,特别是病毒引起的上呼吸道感染。莪术油注射液具有广谱抗病毒作用,能直接抑制流感病毒、呼吸道合胞病毒等,其机制可能与抑制病毒从被感染的细胞中复制和释放有关^[7-8],近期发现莪术油注射液对SARS-CoV-2同样有一定的抑制作用^[9]。同时,莪术油注射液能明显改善肺部微循环,消除血小板聚集,修复肺损伤,有报道单用莪术油葡萄糖液治疗支气管炎,总有效率明显优于利巴韦林(病毒唑)及其他抗生素^[10]。此外,本研究还发现在呼吸系统合并胃肠消化系统疾病中,莪术油注射液同样显示出明显的优势。中医在治疗呼吸系统疾病时从整体性入手,强调“肺与大肠相表里”,即调理呼吸系统疾病的同时注重对胃肠消化系统的调节,以恢复机体功能。越来越多的现代研究同样证实呼吸系统和胃肠消化系统存在着组织胚胎学、免

疫学上的互相关联^[11],呼吸系统疾病和消化系统疾病常相互影响。因此,运用“肺与大肠相表里”理论在临床上治疗呼吸系统疾病已经在中医学及西医学领域中得到了充分的肯定。现代研究表明莪术油在抗炎、抗病毒、抗菌的同时还能改善微循环和缓解胃肠功能紊乱^[12]。在莪术油注射液联合腹腔镜治疗单纯性粘连性肠梗阻的临床研究中发现,联用莪术油注射液可有效抑制粘连形成,缓解胃肠功能紊乱,保持病灶内血液循环顺畅,缓解肠黏膜缺氧、缺血情况,降低腹胀、腹痛或排气障碍的发生^[13]。

我国已成为世界上滥用抗生素最严重的国家之一^[14],据报道,我国约有 50% 的医院门诊患者使用抗生素。在这些门诊患者中,74.0% 的患者使用了 1 种抗生素,25.3% 的患者使用了 2 种或 2 种以上抗生素^[15],抗生素的滥用已严重威胁国民的健康安全。莪术油中的莪术醇具有较强的抗菌作用^[16],现代药理学研究证实莪术油中有效成分能抑制金黄色葡萄球菌、 β 溶血性链球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌等^[17]。有研究表明莪术油注射液与头孢曲松钠等抗生素类药物联合使用时能提高其单独使用时的疗效^[18],且莪术油注射液的不良反应发生率显著低于抗生素类药物^[1],因此,在临床适应证的治疗中,适当运用莪术油注射或联合抗生素运用,有望达到临床疗效的同时减少抗生素的滥用。

中药注射剂的安全性一直受到广泛关注,近年中药注射剂的不良反应报道日趋增多,国家药品不良反应监测中心发布的《国家药品不良反应监测年度报告(2019)》指出,2019 年的中药导致的不良反应/事件中,注射给药的占比高达 62.8%,其中静脉注射给药占到注射给药的 92.5%^[19]。中药注射液不良反应发生的影响因素可能存在于药材、提取物、制剂工艺、辅料、储存运输、临床应用等多个环节。因此,明确中药注射剂的不良反应,从而避免不良反应的发生对于其临床应用具有重要的参考意义。常虹等^[20]报道,莪术油注射液不良反应发生率约为 0.2%~0.3%,主要表现为呼吸困难、紫绀、过敏样反应、胸闷、过敏性休克等,本研究 894 例资料中共收集记录不良反应 3 例,患者主要表现为皮肤潮红、皮疹、瘙痒、恶心等症状,停药后基本缓解。从整理的病历资料中发现,3 例存在不良反应的患者在使用莪术油注射的同时都有合并用药的情况,而莪术油属乳浊状液型注射液,当和其他药剂合用可致乳滴抱团聚拢而出现“破乳”现象,致使不良反应发

生^[21]。也有资料显示在输液中每增加一种药物,微粒数就显著增加,可导致机体出现发热、过敏等不良反应,并且由于中药注射剂组分复杂、活性物质多,同样可能刺激机体产生抗体而引起过敏反应^[22]。此外,记录的资料显示 3 例患者在使用时的滴速均高于 40 滴·min⁻¹,而现有莪术油注射液药品说明书规定滴速为 30~40 滴·min⁻¹,注射剂滴速过快可能会导致短时间内血液中药物浓度升高过快,也可能引起循环血量增加加重心脏负担,机体受到的刺激加大而导致不良反应发生^[23],同样有研究证实滴速过快可能是莪术油注射液不良反应发生的重要因素^[24-25]。因此,药物说明书和相关管理规范应进一步加强中药注射剂的临床使用与管理,以保障患者用药安全^[26]。此外,注射剂相比口服药物而言,往往需要患者更高的配合度,积极向患者普及使用规范,提高患者的参与度,促进医患的良性互动,将有效杜绝不良反应的发生。

莪术油注射液在临床使用中也有超说明书用药情况存在,考虑其中原因一方面可能与医生根据文献报道或临床经验用药有关;另一方面,中医治疗疾病不是着眼于病的异同,而是着眼于病机的区别,不同的疾病在发展过程中,由于出现了相同的病机,可采用同一方法治疗,即“异病同治”。然而,造成超说明书用药的具体原因尚需进一步分析探讨,但值得注意的是,在使用该药时要重点关注超说明书用药可能给患者带来风险。此外,同样值得我们思考的是,随着中药注射剂的广泛应用,在一定限度上扩展了中药的给药途径和扩大了其主治范围,在推进中药现代化过程中发挥了重要作用^[27],因此针对现有莪术油注射液的真实世界用药分析,可考虑进一步开展相关前瞻性临床研究和基础研究,以完善莪术油注射液的使用说明书,为临床合理用药提供高质量证据支持^[28]。

综上所述,本研究基于真实世界的回顾性研究方法,以医院 HIS 系统为数据源,对莪术油注射液真实世界临床用药相关信息进行了可视化分析,初步获取和总结了莪术油注射液的临床用药特征。但就真实世界研究而言,本次研究收集的临床资料时间跨度较短、样本量较小,虽然可部分反映莪术油注射剂的用药情况,但仍需进一步的前瞻性临床试验进行评估和验证。此外,对于中药注射剂未来的发展,需进一步加强中药注射剂临床应用合理性与安全性监管,构建公认、适宜于医疗机构的中药注射剂临床

应用合理性与安全性再评价体系,开展中药注射剂相关循证医学研究,为临床医师治疗合理性及患者用药安全性提供证据支撑。

[参 考 文 献]

- [1] 黎桂玉,林基勇,赵铁建,等. 莜术油注射液静脉注射安全性的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):133-141.
- [2] 李瑶,吴建华,谢艳华. 莜术油的研究进展[J]. 陕西中医药大学学报,2017,40(3):118-121.
- [3] 周园园,戴志娟,张淑君,等. 莜术油注射液抗新型冠状病毒作用的体内外研究[J]. 安徽医科大学学报,2022,57(4):664-667,672.
- [4] 王勇,杨秀荣,张丽,等. 莜术油注射液致严重变态反应 1 例[J]. 医药导报,2020,39(9):1309-1310.
- [5] ECK NJV, WALTMAN L. VOS: A new method for visualizing similarities between objects [J]. *Springer Berlin Heidelberg*, 2007: 299-306.
- [6] 王璐,唐少文,徐航,等. 莜术油注射液治疗轮状病毒性肠炎的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国药业,2019,28(7):65-68.
- [7] 章雄军,徐福兴,丁美祥,等. 莜术油注射液治疗流行性感冒样病例的临床观察[J]. 赣南医学院学报,2019,39(12):1220-1222.
- [8] 林冬梅,于淑云,初玉梅. 莜术油葡萄糖注射液治疗呼吸道的不良反应[J]. 中国新药与临床杂志,2003,(4):254-255.
- [9] 周园园,戴志娟,张淑君,等. 莜术油注射液抗新型冠状病毒作用的体内外研究[J]. 安徽医科大学学报,2022,57(4):664-667,672.
- [10] 徐程炜,陈子松. 莜术油葡萄糖注射液治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎疗效观察[J]. 浙江实用医学,2002(6):12,19.
- [11] 张琼,钱义明,姚颖. 基于“肺与大肠相表里”理论治疗老年性肺炎研究进展[J]. 天津中医药,2021,38(6):811-816.
- [12] 夏泉,黄赵刚,李绍平,等. 莜术油抗流感病毒和呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2004(3):357-358.
- [13] 赖大旺,谢斌,丁帮平. 莜术油注射液联合腹腔镜治疗单纯性粘连性肠梗阻的临床效果[J]. 中国当代医药,2018,25(30):57-59.
- [14] 李炜,向俊,易晶,等. 基于 CNKI 的 2000-2018 年我国抗生素滥用的文献计量学分析[J]. 中国社会医学杂志,2021,38(3):344-346.
- [15] 张延,严晓菊,孙越,等. 中国抗生素滥用现状及其在环境中的分布情况[J]. 当代化工,2019,48(11):2660-2662,2666.
- [16] 李业荣,桂蜀华,李翠平,等. 莜术挥发油主要成分莜术醇的体外抗真菌活性研究[J]. 广州中医药大学学报,2011,28(1):46-48.
- [17] 关道华. 莜术油注射液配伍近况文献研究进展[J]. 中国民族民间医药,2010,19(15):73-74.
- [18] 周仁江. 莜术油葡萄糖合用抗生素临床观察 189 例[J]. 重庆医学,2006(21):2008,2012.
- [19] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)[EB/OL]. (2020-04-13). https://www.cdr-adr.org.cn/center_news/202004/t20200410_47294.html.
- [20] 常虹,吴世福,李玉基,等. 737 例莜术油注射液不良反应分析及文献回顾[J]. 中国药物警戒,2017,14(6):359-363.
- [21] 黎桂玉,林基勇,赵铁建,等. 莜术油注射液静脉注射安全性的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):133-141.
- [22] 张岚. 莜术油注射液的不良反应及原因分析[J]. 中国医药指南,2012,10(17):608-610.
- [23] 欧阳宁. 中药注射剂溶媒选择和滴速与不良反应的相关性[J]. 黑龙江中医药,2020,49(5):83.
- [24] 廖学成,杨建清. 莜术油注射液临床不良反应与预防[J]. 航空航天医学杂志,2011,22(5):597-598.
- [25] 王小敏,谭喜莹. 374 份静脉滴注药品说明书中滴速、输液器具及配置时限项目标注情况分析[J]. 中国药业,2021,30(13):19-22.
- [26] 姚嘉麟,焦丽静,许玲. 中医的药物疗法与非药物疗法在肺癌循证实践中的进展及思考[J]. 世界临床药物,2021,42(5):325-329.
- [27] 夏玉茜,卫毅,张薇. 基于临床数据探讨中药注射剂的规范使用[J]. 安徽医药,2013,17(7):1256-1257.
- [28] 李久旭,梁潇,李芳,等. 我院中药注射液临床安全使用调查[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(Suppl 1):S23-S24.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-12-28