

# 基于电子诊疗数据的痰热清注射液联合用药疑似过敏反应风险的嵌套病例对照研究<sup>△</sup>

冯荣伟<sup>1\*</sup>, 张金虎<sup>2</sup>, 殷 玮<sup>1</sup>, 刘婷婷<sup>1</sup>, 王文习<sup>1#</sup> (1. 中国人民解放军白求恩国际和平医院药剂科, 石家庄 050081; 2. 河北省中医药科学院附属医院中西医结合临床内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1352-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.014



**摘要** 目的:探讨痰热清注射液与常见联合用药患者疑似发生过敏反应之间的关系。方法:收集2018年1月至2023年6月中国人民解放军白求恩国际和平医院和河北省中医药科学院附属医院有痰热清注射液使用记录的患者的病例资料进行嵌套病例对照研究,使用倾向值匹配的方法按照年龄、性别、科室筛选对照组病例,通过抗过敏药物评估疑似过敏反应,利用单因素分析和多因素分析的Logistic回归方法,扩大样本量进行敏感性分析。结果:从痰热清注射液处方用药患者中筛选得到403例作为研究组,多因素Logistic回归分析显示,痰热清注射液与5种药物联合应用会增加过敏反应的风险,分别为头孢曲松( $OR=3.476, 95\%CI=2.473\sim4.205$ )、利多卡因( $OR=1.462, 95\%CI=1.136\sim1.801$ )、氨溴索( $OR=1.225, 95\%CI=1.013\sim1.522$ )、莫西沙星( $OR=1.904, 95\%CI=1.257\sim2.469$ )和维生素C( $OR=1.436, 95\%CI=1.107\sim1.834$ );而痰热清注射液与头孢硫脒联合应用会降低过敏反应风险( $OR=0.711, 95\%CI=0.562\sim1.112$ )。敏感性分析结果与上述结果基本一致。结论:使用痰热清注射液发生疑似过敏反应可能与5种药物(头孢曲松、利多卡因、氨溴索、莫西沙星和维生素C)联合应用有关,临床联合用药时应注意。

**关键词** 痰热清注射液;过敏反应;联合用药;敏感性分析;不良反应;Logistic回归

## Nested Case-Control Study on Risk of Suspected Allergic Reactions Induced by Drug Combination of Tanreqing Injection Based on Electronic Diagnosis and Treatment Data<sup>△</sup>

FENG Rongwei<sup>1</sup>, ZHANG Jinhui<sup>2</sup>, YIN Wei<sup>1</sup>, LIU Tingting<sup>1</sup>, WANG Wenxi<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Bethune International Peace Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050081, China; 2. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Hospital of Hebei Academy of Chinese Medical Sciences, Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the correlation between Tanreqing injection and suspected allergic reactions in patients with common drug combination. **METHODS:** Case data of patients with Tanreqing injection recorded in Bethune International Peace Hospital of the Chinese People's Liberation Army and Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine from Jan. 2018 to Jun. 2023 were collected for nested case-control study. The control group cases were screened by age, gender and department by using propensity value matching method. Suspected allergic reactions were evaluated by anti-allergic drugs, and sensitivity analysis was conducted by univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis with expanded sample size. **RESULTS:** Totally 403 patients with Tanreqing injection were selected as the study group. Multivariate Logistic regression analysis showed that the combination of Tanreqing injection and five drugs increased the risk of allergic reactions, namely ceftriaxone ( $OR=3.476, 95\%CI=2.473\sim4.205$ ), lidocaine ( $OR=1.462, 95\%CI=1.136\sim1.801$ ), ambroxol ( $OR=1.225, 95\%CI=1.013\sim1.522$ ), moxifloxacin ( $OR=1.904, 95\%CI=1.257\sim2.469$ ) and vitamin C ( $OR=1.436, 95\%CI=1.107\sim1.834$ ); while the combination of Tanreqing injection and ceftiamidone ( $OR=0.711, 95\%CI=0.562\sim1.112$ ) reduced the risk of allergic reactions. The sensitivity analysis results were basically consistent. **CONCLUSIONS:** The suspected allergic reactions of Tanreqing injection may be related to drug combination of five drugs (ceftriaxone, lidocaine, ambroxol, moxifloxacin and vitamin C), care should be taken in the clinical drug combination.

**KEYWORDS** Tanreqing injection; Allergic reactions; Drug combination; Sensitivity analysis; Adverse drug reactions; Logistic regression

△ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2020264)

\* 副主任药师。研究方向:药理学。E-mail:13643389680@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:药理学。E-mail:1163064525@qq.com

痰热清注射液是国家批准的二类新药,是由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘经加工混合而成的中药注射剂,具有清热、解毒、化痰、抗菌和抗病毒等作用,在新型冠状病毒感染患者治疗中发挥了积极作用<sup>[1]</sup>。痰热清注射液在临床上常用于支气管炎、扁桃体炎和急性早期肺炎等疾病的治疗,常与其他药物联合应用<sup>[2]</sup>。多项研究结果表明,与常规治疗相比,联合痰热清注射液在提高疗效、更快缓解症状和缩短住院时间方面获益更大<sup>[3-5]</sup>。近年来,痰热清注射液的药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)在全国各地陆续有报道。研究结果表明,痰热清注射液最常见的ADR包括过敏、恶心、腹泻、静脉炎、心悸和发热等,绝大部分ADR均在24h内出现,转归痊愈或好转<sup>[6]</sup>。其中过敏反应发生比例最高,约占整个ADR的50%~90%,主要表现为头晕、皮疹和瘙痒,也有严重过敏性休克的报道<sup>[7-9]</sup>。在临床实践中,痰热清注射液与其他药物联合应用非常常见,痰热清注射液的ADR/药品不良事件病例中,联合用药占比较高<sup>[10]</sup>。但是,痰热清注射液引起过敏反应的机制尚不清楚,其常见的联合用药的相关风险因素也鲜有报道。本研究旨在探讨痰热清注射液联合应用的常见处方药与疑似过敏反应之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2018年1月至2023年6月中国人民解放军白求恩国际和平医院和河北省中医药科学院附属医院门诊或者住院使用痰热清注射液患者的电子病历,剔除缺少相关资料的病历后,共有8182份病历纳入研究范围。采用病例对照研究方法,将研究对象分为对照组和研究组。(1)研究组纳入标准:①使用痰热清注射液24h内发生疑似过敏反应;②使用痰热清注射液前和后3d均未使用抗过敏药物,如异丙嗪、葡萄糖酸钙、地塞米松、肾上腺素、去甲肾上腺素和甲泼尼龙等;③处方中包含抗过敏药物。(2)对照组纳入标准:使用痰热清注射液治疗的过程中,均未使用抗过敏药物。在符合对照组纳入标准的病例中,以年龄、性别作为匹配因素,通过倾向值匹配中的马氏距离匹配法,按照1:1进行匹配。采用逻辑回归模型估计倾向得分,协变量包括年龄、性别。

### 1.2 暴露因素

本嵌套式病例对照研究中的暴露因素为最常见的20种与痰热清注射液联合应用的药物,这些药物均为痰热清注射液当日处方开具时共同应用的药物,剔除抗过敏药物,不考虑给药剂型、剂量和频次。20种与痰热清注射液联合应用的药物包括氨溴索、多索茶碱、阿奇霉素、头孢曲松、沙丁胺醇、左氧氟沙星、维生素C、莫西沙星、利多卡因、泮托拉唑、碳酸氢钠、溴己新、奥美拉唑、氯化钾、噻托溴铵、肝素钠、头孢哌酮舒巴坦、头孢硫脒、头孢唑林、呋塞米。

### 1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 26.0软件分析,对连续性数据采用Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 描述;二分类数据采用构成比描述。首先对20种与痰热清注射液联合应用的药物进行单因素分析,然后采用逐步回归法进行多因素Logistic回归分析法。采用风险比(OR)和95%CI评估痰热清注射液的合用药物与疑似过敏反应之间的关系, $P<0.05$ 为

差异有统计学意义。为了进一步评价上述Logistic回归结果的稳健性,本研究扩大了研究组样本量进行敏感性分析,纳入当日服用过抗过敏药物和使用痰热清注射液并在第2日停止使用痰热清注射液的患者。敏感性分析中,对照组的匹配方法与初始分析方法一致。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的基线资料

在8182例处方开具痰热清注射液的患者中根据纳入标准进行筛选,得到403例作为研究组,对照组的403例来源于同一队列研究,1:1匹配。另外,扩大样本量后的敏感性分析共有对照组患者951例,研究组患者951例。研究组与对照组的年龄和性别信息见表1,两组患者的基线特征大致相同。

表1 两组患者的基线资料

项目	特征	研究组(n=403)	对照组(n=403)
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		39.8±20.7	38.4±22.5
性别/例(%)	男性	220(54.6)	218(54.1)
	女性	183(45.4)	185(45.9)

### 2.2 单因素分析

研究组与对照组中20种联合用药方案的单因素分析结果见表2。由表2可见,痰热清注射液分别与头孢曲松、利多卡因、氨溴索、莫西沙星、维生素C、头孢哌酮舒巴坦和泮托拉唑等7种药物联合应用会增加过敏反应的风险;12种联合用药与过敏反应的风险无关,包括痰热清注射液分别与多索茶碱、阿奇霉素、沙丁胺醇、左氧氟沙星、碳酸氢钠、溴己新、奥美拉唑、氯化钾、噻托溴铵、肝素钠、头孢唑林、呋塞米联合应用;痰热清注射液与头孢硫脒联合应用,可降低过敏反应的风险。

表2 联合用药方案的单因素分析结果

自变量	研究组(n=403)	对照组(n=403)	OR	95%CI	P
氨溴索	46	48	1.487	0.847~1.844	<0.01
多索茶碱	43	49	1.134	0.573~1.660	0.479
阿奇霉素	30	28	1.901	1.108~2.467	0.214
头孢曲松	25	24	2.873	2.224~3.567	0.017
沙丁胺醇	23	24	1.172	0.703~1.531	0.698
左氧氟沙星	12	11	1.788	1.221~2.362	0.245
维生素C	35	39	1.712	1.195~2.249	<0.01
莫西沙星	20	16	2.031	1.132~3.078	<0.01
氯化钾	21	17	1.503	0.886~2.341	<0.01
利多卡因	16	17	1.982	1.199~2.605	<0.01
泮托拉唑	13	12	2.233	1.231~3.164	0.084
碳酸氢钠	10	11	2.764	1.864~3.673	0.080
溴己新	9	5	1.254	0.901~1.600	0.345
奥美拉唑	11	12	0.873	0.673~1.532	0.782
噻托溴铵	11	13	0.944	0.604~1.895	0.099
肝素钠	32	28	1.660	1.143~1.999	0.057
头孢硫脒	13	14	0.691	0.375~1.506	<0.01
头孢哌酮舒巴坦	18	17	1.734	1.002~2.389	<0.01
头孢唑林	7	9	1.636	1.202~2.123	0.553
呋塞米	8	9	0.911	0.673~1.885	0.389

### 2.3 多因素Logistic回归分析

20种联合用药方案的多因素Logistic回归分析结果显示,痰热清注射液与5种药物联合应用会增加过敏反应的风险,分别为头孢曲松(OR=3.476,95%CI=2.473~4.205)、利多卡因(OR=1.462,95%CI=1.136~1.801)、氨溴索(OR=1.225,95%CI=1.013~1.522)、莫西沙星(OR=1.904,95%CI=1.257~2.469)、维生素C(OR=1.436,95%CI=1.107~1.834);而头孢

硫脞是唯一一种与降低过敏反应风险相关的药物 ( $OR = 0.711, 95\%CI = 0.562 \sim 1.112$ ), 见表 3。

表 3 联合用药的多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	OR	95%CI	P
头孢曲松	3.476	2.473~4.205	<0.01
利多卡因	1.462	1.136~1.801	0.024
氨溴索	1.225	1.013~1.522	<0.01
莫西沙星	1.904	1.257~2.469	<0.01
维生素 C	1.436	1.107~1.834	0.037
头孢硫脞	0.711	0.562~1.112	<0.01

## 2.4 敏感性分析

研究组的样本纳入了当日使用抗过敏药物和痰热清注射液并在第 2 日停止使用痰热清注射液的患者, 研究组患者增至 951 例; 匹配的对照组患者相应增至 951 例, 共 1 902 例患者用于敏感性分析。结果显示, 上述 5 种药物仍然增加了过敏反应风险, 分别为头孢曲松 ( $OR = 4.327, 95\%CI = 3.365 \sim 5.581$ )、利多卡因 ( $OR = 1.555, 95\%CI = 1.264 \sim 1.900$ )、氨溴索 ( $OR = 1.302, 95\%CI = 0.945 \sim 1.673$ )、莫西沙星 ( $OR = 2.224, 95\%CI = 1.571 \sim 3.110$ )、维生素 C ( $OR = 1.774, 95\%CI = 1.465 \sim 2.113$ ); 此外, 头孢硫脞仍然可以减少过敏反应的发生风险 ( $OR = 0.604, 95\%CI = 0.497 \sim 0.793$ ), 见表 4。

表 4 敏感性分析的多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	OR	95%CI	P
头孢曲松	4.327	3.365~5.581	<0.01
利多卡因	1.555	1.264~1.900	0.04
氨溴索	1.302	0.945~1.673	<0.01
莫西沙星	2.224	1.571~3.110	<0.01
维生素 C	1.774	1.465~2.113	<0.01
头孢硫脞	0.604	0.497~0.793	<0.01

## 3 讨论

痰热清注射液在临床应用中的效果明显, 特别是在疫情期间作为新型冠状病毒感染治疗的中药注射剂, 发挥了比较理想的抗病毒作用<sup>[11]</sup>。但是, 中药注射液由于其本身成分复杂、致敏效力强的原因, 临床上发生过敏等 ADR 的概率和严重程度常高于一般的化学药<sup>[12]</sup>。因此, 在临床治疗期间要谨慎用药, 严格掌握联合用药发生 ADR 的配伍禁忌, 从而起到比较理想的预防作用。

本研究是利用医院电子病例信息数据库开展的一项真实世界队列内病例对照研究, 嵌入式病例对照研究和倾向值匹配评分法使研究组与对照组具有可比性和良好的平衡性。由于研究组和对照组受试者都来自同一研究队列, 因此可以最大限度地减少一些潜在的混淆偏差。以使用抗过敏药物作为疑似过敏反应的标志事件, 更有利于判断过敏事件的发生。本研究结果显示, 最常见的 20 种与痰热清注射液联合应用的药物中, 头孢曲松、利多卡因、氨溴索、莫西沙星和维生素 C 可能会增加痰热清注射液发生过敏反应风险; 头孢硫脞与痰热清注射液联合应用时, 可降低过敏反应发生风险。敏感性分析结果与初步结果一致。

头孢曲松与痰热清注射液常联合用于小儿支气管炎、社区获得性肺炎等呼吸道疾病的治疗, 疗效优于单纯使用西药, 既能发挥头孢曲松靶点明确的作用, 又能发挥痰热清注射液

广泛的药理作用<sup>[13]</sup>。已有文献报道了头孢曲松钠与痰热清注射液联合应用引起的过敏反应, 但是无法排除痰热清注射液迟发型过敏反应的可能性<sup>[14]</sup>。

利多卡因是临床上常见的局部麻醉药。本研究结果显示, 该药与痰热清注射液联合应用时, 发生过敏反应的风险增加, 可能与利多卡因注射液中的防腐剂对羟基苯甲酸甲酯有关<sup>[15]</sup>。在扩大样本后的敏感性分析中,  $OR$  增加, 提示 I 型过敏反应可能是利多卡因相关的主要过敏类型。不少研究报告了利多卡因的 ADR 发生情况, 且大部分为严重的 ADR, 发生于用药后 30 min 内<sup>[16]</sup>。

莫西沙星为氟喹诺酮类抗菌药物, 常用于急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎以及皮肤和软组织感染的治疗, 与痰热清注射液联合应用的疗效更好<sup>[17]</sup>。陈川<sup>[18]</sup>报告了痰热清注射液与莫西沙星序贯治疗致药液浑浊 1 例。药液浑浊或出现絮状物常是中药注射剂发生 ADR 的主要原因之一, 这可能是过敏反应风险增加的原因<sup>[19-20]</sup>。

氨溴索为溴己新的活性代谢产物, 是国内常用的祛痰药, 也是所有与痰热清注射液联合应用的药物中最常见的呼吸系统用药之一。研究结果显示, 氨溴索与痰热清注射剂联合应用可以起到协同作用, 在缓解慢性阻塞性肺疾病、肺部感染、哮喘和改善肺功能方面效果显著<sup>[21]</sup>。本研究发现, 氨溴索与痰热清注射液联合应用会增加过敏反应风险。黄爱琴<sup>[22]</sup>报告, 静脉滴注痰热清注射液时, 同时输注盐酸氨溴索, 输液管内会立刻出现白色沉淀和絮状物, 说明二者可能存在配伍禁忌。然而, 由于与氨溴索相关的过敏反应证据尚不明确, 本研究的这一发现需要进一步评估。

疑似过敏反应风险增加的合用药物还有维生素 C。维生素 C 常与痰热清注射液联合应用, 以增强患者的免疫功能。有研究结果显示, 痰热清注射液与维生素 C 的联合应用存在配伍禁忌, 可能与 ADR 发生率升高有关, 但没有提供详细信息, 过敏机制也不清楚<sup>[23]</sup>。

本研究利用医院电子病例数据对痰热清注射液与其他药物联合应用的过敏反应风险进行挖掘研究, 是利用真实世界数据对药品上市后配伍使用的安全性和有效性的再评价。但是, 本研究是对电子病历的回顾性分析, 无法进行因果推断, 且样本个体因素和药物相互作用之间存在较大差异, 虽然已采用倾向值匹配控制常见的组间混杂因素的影响, 但未观测到的混杂因素可能对本研究结果影响较大。例如, 治疗哮喘或喘息性支气管炎时会联合应用抗过敏的地塞米松等药物, 会对过敏反应的发生带来混淆因素。

综上所述, 痰热清注射液分别与头孢曲松、青霉素、利多卡因、氨溴索、莫西沙星、维生素 C 联合应用会增加疑似过敏反应的风险, 相关性还需进一步深入研究, 特别是开展针对药物相互作用和过敏机制的研究, 从而更好地了解其安全性。

## 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.

(下转第 1359 页)