

[医院药房]

# 清开灵注射液不良反应影响因素的分析

吉萌萌<sup>1</sup>, 吴嘉瑞<sup>2</sup>, 武红莉<sup>3</sup>, 杨伟<sup>3</sup>, 向兴华<sup>4</sup>, 王忠<sup>3</sup>, 荆志伟<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院, 北京 100700; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 4. 湖南科技大学, 湖南湘潭 411201)

**摘要:** 目的 分析清开灵注射液不良反应影响因素。方法 基于多中心、前瞻性医院集中监测 2013 年 1 月至 2016 年 3 月使用清开灵注射液的 30 842 例患者, 采用巢式病例-对照研究, 通过 Logistic 回归进行分析, 主要内容为既往史、过敏史、不良反应史等。结果 共发生不良反应 92 例, 发生率为 0.3%, 属于偶见不良反应, 与其关系密切的危险因素为既往病史肿瘤、不良反应史皮疹、西医诊断胃炎、中医辨证中风病, 保护因素为合并用药为中药。结论 与清开灵注射液不良反应发生关系密切的危险因素为既往罹患肿瘤疾病、曾患有皮疹不良史、现患有胃炎等, 而与中药联合应用时能对其起到保护作用。

**关键词:** 清开灵注射液; 不良反应; 影响因素; 医院集中监测; 巢式病例-对照研究; Logistic 回归

**中图分类号:** R287

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2021)01-0277-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.055

清开灵注射液是根据古方安宫牛黄丸组方原则改制而成的一种中药制剂, 收载于 2005、2010、2015 年版《中国药典》, 由胆酸、珍珠母(粉)等组成, 具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的功效, 临床应用于急性小儿上呼吸道感染、小儿高热惊厥、肺炎、肝炎、脑血管疾病等<sup>[1]</sup>。关于该制剂的安全性问题, 既往研究人员进行了基于系统评价的安全性文献分析、医院信息管理系统(HIS)分析等<sup>[2-3]</sup>, 发现了不良反应信号, 但来源于多个文献的数据质量参差不齐, 无法获得较为准确的不良反应数据; 被动监测数据分析无法计算不良反应发生率, 也无法获知其影响因素, 并存在低报、漏报的缺点。

医院集中监测研究可获取清开灵注射液使用患者用药、不良反应发生的全部信息, 能计算不良反应发生率, 并得出其发生特征及影响因素。因此, 本研究基于多中心、前瞻性的医院集中监测设计方法, 采用 Logistic 回归分析清开灵注射液不良反应发生的影响因素, 为该制剂安全合理用药提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 本研究采用多中心、前瞻性的医院集中监测设计方法, 在全国共设有 48 家监测机构, 包括深圳仁爱医院、三门峡市中心医院、新郑市中医院、大连大学附属中山医院、灵宝市第一人民医院、石家庄市中医院、新乡市中医院、石家庄市中心医院、河南省中医学第三附属医院等, 对 2013 年 1 月至 2016 年 3 月在监测机构所有使用河北神威药业有限公司生产的清开灵注射液的患者进行监测。

**1.2 监测形式及内容** 按照中成药医院集中监测规范<sup>[4]</sup>制

定统一的监测方案、监查规范, 并成立研究组、督查组, 深入临床观察、随访患者用药反应, 由临床医师/护师/药师填写集中监测表。主要收集 3 个信息, 分别为清开灵注射液集中监测观察表(A 表)、清开灵注射液不良事件观察表(B 表)、清开灵注射液集中监测合并用药表(CM 表), 包括: ①一般信息, 即性别、年龄、民族, 所在医院和科室, 既往病史、过敏史; ②诊断信息, 即西医、中医辨证信息; ③用药信息, 即清开灵注射液(河北神威药业有限公司)使用方式、用药天数、药物剂量、溶剂种类和用量、注射持续时间、滴速、间隔用药时间; ④联合用药信息, 即合并用药类别、名称、剂量、厂家、批号; ⑤不良反应/事件信息, 即名称、发生时间、症状、体征、临床检验、结果、转归、预后、关联性评价结果等。

**1.3 质量控制** 主要从监测中心、监测人员、监测进度、原始文件、电子数据、档案管理、质量管理 7 个方面实施, 其中原始文件、电子数据是重要内容, 前者主要是防止漏报病例及检查监测表填写质量。本研究通过调取医院信息系统数据中研究时间范围内使用清开灵注射液的病例数, 并与实际登记例数比对, 检查是否有漏报情况。同时, 与原始病历对照溯源进行检查, 要求具备规范性、及时性、准确性、真实性。电子数据要求与纸质监测表内容一致。

**1.4 数据管理** 本研究通过监测表进行数据采集。首先进行现场核查, 主要是核对源数据与监测表或电子数据的一致性, 再对所有数据进行整体核查与清理, 包括清除重复数据、修改错误数据及疾病名称和药物名称不标准的数据。采用独立双人双份数据录入、差异校验功能的方式, 将监

收稿日期: 2019-12-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473514, 81704199); 国家重点研发计划(中医药现代化研究)(2017YFC1700406-2)

作者简介: 吉萌萌(1994—), 女, 硕士, 从事中药临床药理研究。E-mail: nybjmm@163.com

\* 通信作者: 荆志伟(1977—), 男, 博士, 研究员, 从事中成药临床药理学研究。Tel: (010) 64089827, E-mail: drjzw@163.com

测表数据录入到“清开灵注射液安全性监测数据管理系统”中。

1.5 伦理审查与国际注册 本监测已通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会的伦理审查, 国际临床注册号 NCT01764204。

1.6 数据处理

1.6.1 数据标准化及编码 参照国际通用的《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)<sup>[5]</sup>, 对西医诊断名称进行规范命名的标准化处理; 参照《中医内科学》, 对中医辨证、证型进行标准化处理; 参照《WHO 药品不良反应术语》, 对病例中的不良反应名称进行标准化处理。再对年龄、用药时间、用药剂量等计量数据, 以及性别、给药途径等分类变量给予数据编码; 对药物名称、用药原因、既往病史等变量进行记录, 汇总分析后进行编码; 对不合理用药因素进行双重编码, 每个指标评分均分为5个等级, 赋值0~4。分级原则结合文献和专家意见确定。

1.6.2 统计分析 通过 R3.5.0 软件进行处理, 计数资料采用描述方法分析频数及百分比, 计量资料采用分段描述频数

和百分比。基于统计描述结果, 根据显著性水平  $P \leq 0.2$  及临床信息, 筛选出可疑影响因素, 构建 Logistic 回归模型。

1.7 巢式病例对照设计 基于多中心、前瞻性医院集中监测数据, 采用巢式病例-对照研究, 按照发生、未发生药品不良反应人群 1:3 比例匹配, 条件为同性别、年龄相差不超过3岁、同一适应症、同一中心号(若中心无法匹配择用省份匹配), 以形成平衡的巢式病例对照数据集。

2 结果

2.1 发生、未发生不良反应患者的描述性分析 本监测由48家国内医疗机构参加, 共纳入30842例使用清开灵注射液的病例, 其中92例发生不良反应, 发生率为0.3%, 属于偶见不良反应。按照巢式病例-对照研究设计, 对上述92例和276例未发生不良反应的影响因素进行描述性分析。

2.1.1 既往史 92例不良反应中25例有既往病史, 见表1, 其系统分布见表2。由此可知, 可疑影响因素为肺癌、高脂血症、前列腺增生、胃炎, 可疑系统分布为肿瘤、肾脏及泌尿系统疾病、生殖系统及乳腺疾病、胃肠系统疾病。

表1 既往病史情况

既往病史	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	既往病史	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	既往病史	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值
阿尔茨海默;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	虹膜炎;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	视物不见;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
阿尔茨海默;有	1 (1.09)	0 (0.00)		虹膜炎;有	0 (0.00)	1 (0.36)		视物不见;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
艾滋病;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	甲状腺机能亢进;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	输血;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
艾滋病;有	0 (0.00)	1 (0.36)		甲状腺机能亢进;有	0 (0.00)	1 (0.36)		输血;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
白内障;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	截瘫;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	糖尿病;无	90 (97.83)	268 (97.10)	1
白内障;有	1 (1.09)	0 (0.00)		截瘫;有	1 (1.09)	0 (0.00)		糖尿病;有	2 (2.17)	8 (2.90)	
白内障摘除_人工 晶体植入术;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	颈椎病;无	92 (100.00)	273 (98.91)	0.576	糖尿病性视网膜 病变;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
白内障摘除_人工 晶体植入术;有	0 (0.00)	1 (0.36)		颈椎病;有	0 (0.00)	3 (1.09)		糖尿病性视网膜 病变;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肠梗阻;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	静脉曲张;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	痛风;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肠梗阻;有	1 (1.09)	0 (0.00)		静脉曲张;有	0 (0.00)	1 (0.36)		痛风;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆囊多发结节;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	阑尾切除术;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	胃癌;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
胆囊多发结节;有	0 (0.00)	1 (0.36)		阑尾切除术;有	0 (0.00)	1 (0.36)		胃癌;有	1 (1.09)	0 (0.00)	
胆囊结石;无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	阑尾炎;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	胃出血;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
胆囊结石;有	1 (1.09)	1 (0.36)		阑尾炎;有	1 (1.09)	0 (0.00)		胃出血;有	1 (1.09)	0 (0.00)	
胆囊切除;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	淋巴结炎;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	胃炎;无	88 (95.65)	274 (99.28)	0.036
胆囊切除;有	0 (0.00)	10.36)		淋巴结炎;有	0 (0.00)	1 (0.36)		胃炎;有	4 (4.35)	2 (0.72)	
胆囊息肉;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	慢性阻塞性肺 疾病;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	心肌梗死;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
胆囊息肉;有	1 (1.09)	0 (0.00)		慢性阻塞性肺 疾病;有	1 (1.09)	0 (0.00)		心肌梗死;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆囊炎;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	脑出血;无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	心肌缺血;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
胆囊炎;有	0 (0.00)	1 (0.36)		脑出血;有	0 (0.00)	2 (0.72)		心肌缺血;有	0 (0.00)	1 (0.36)	
癫痫;无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	脑梗塞;无	88 (95.65)	269 (97.46)	0.478	心肌炎;无	92 (100.00)	274 (99.28)	1
癫痫;有	0 (0.00)	2 (0.72)		脑梗塞;有	4 (4.35)	7 (2.54)		心肌炎;有	0 (0.00)	2 (0.72)	
肺癌;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	脑供血不足;无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	心律失常;无	92 (100.00)	274 (99.28)	1
肺癌;有	2 (2.17)	0 (0.00)		脑供血不足;有	1 (1.09)	0 (0.00)		心律失常;有	0 (0.00)	2 (0.72)	
肺结核;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	脑血栓;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	心脏病;无	90 (97.83)	274 (99.28)	0.261
肺结核;有	0 (0.00)	1 (0.36)		脑血栓;有	0 (0.00)	1 (0.36)		心脏病;有	2 (2.17)	2 (0.72)	
肺气肿;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	帕金森综合征;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	新生儿肺炎;无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肺气肿;有	0 (0.00)	1 (0.36)		帕金森综合征;有	0 (0.00)	1 (0.36)		新生儿肺炎;有	0 (0.00)	1 (0.36)	

续表 1

既往病史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值	既往病史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值	既往病史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值
肺水肿:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	贫血:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	眩晕症:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1
肺水肿:有	0 (0.00)	1 (0.36)		贫血:有	1 (1.09)	0 (0.00)		眩晕症:有	0 (0.00)	2 (0.72)	
高血压:无	82 (89.13)	247 (89.49)	1	葡萄膜炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	血管性痴呆:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
高血压:有	10 (10.87)	29 (10.51)		葡萄膜炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		血管性痴呆:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
高脂血症:无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	前列腺炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	血糖升高:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
高脂血症:有	2 (2.17)	0 (0.00)		前列腺炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		血糖升高:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
骨质增生:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	前列腺增生:无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	眼肌麻痹:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
骨质增生:有	0 (0.00)	1 (0.36)		前列腺增生:有	2 (2.17)	0 (0.00)		眼肌麻痹:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
冠心病:无	90 (97.83)	269 (97.46)	1	肾囊肿:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	腰椎间盘突出:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438
冠心病:有	2 (2.17)	7 (2.54)		肾囊肿:有	1 (1.09)	0 (0.00)		腰椎间盘突出:有	1 (1.09)	1 (0.36)	
青光眼:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	肾萎缩:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	乙型肝炎:无	92 (100.00)	273 (98.91)	0.576
青光眼:有	1 (1.09)	1 (0.36)		肾萎缩:有	1 (1.09)	0 (0.00)		乙型肝炎:有	0 (0.00)	3 (1.09)	
乳腺纤维瘤:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	失明:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	银屑病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
乳腺纤维瘤:有	1 (1.09)	0 (0.00)		失明:有	1 (1.09)	0 (0.00)		银屑病:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
神经根型颈椎病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	食道癌:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	支气管炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
神经根型颈椎病:有	1 (1.09)	0 (0.00)		食道癌:有	1 (1.09)	1 (0.36)		支气管炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肾病综合征:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	视力下降:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	脂肪肝:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
肾病综合征:有	1 (1.09)	0 (0.00)		视力下降:有	0 (0.00)	1 (0.36)		脂肪肝:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
肾功能不全:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	蛛网膜下腔囊肿:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1				
肾功能不全:有	1 (1.09)	0 (0.00)		蛛网膜下腔囊肿:有	0 (0.00)	1 (0.36)					
智力低下:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	蛛网膜下腔出血:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1				
智力低下:有	1 (1.09)	0 (0.00)		蛛网膜下腔出血:有	0 (0.00)	1 (0.36)					

表 2 既往病史系统分布情况

既往病史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值	既往病史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值
代谢及营养类疾病:无	88 (95.65)	266 (96.38)	0.756	内分泌系统疾病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
代谢及营养类疾病:有	4 (4.35)	10 (3.62)		内分泌系统疾病:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
耳及迷路类疾病:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	皮肤及皮下组织类疾病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
耳及迷路类疾病:有	0 (0.00)	2 (0.72)		皮肤及皮下组织类疾病:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肝胆系统疾病:无	91 (98.91)	273 (98.91)	1	肾脏及泌尿系统疾病:无	89 (96.74)	276 (100.00)	0.015
肝胆系统疾病:有	1 (1.09)	3 (1.09)		肾脏及泌尿系统疾病:有	3 (3.26)	0 (0.00)	
感染及侵袭类疾病:无	91 (98.91)	267 (96.74)	0.462	生殖系统及乳腺疾病:无	90 (97.83)	275 (99.64)	0.155
感染及侵袭类疾病:有	1 (1.09)	9 (3.26)		生殖系统及乳腺疾病:有	2 (2.17)	1 (0.36)	
各类神经系统疾病:无	84 (91.30)	262 (94.93)	0.31	胃肠道系统疾病:无	86 (93.48)	274 (99.28)	0.004
各类神经系统疾病:有	8 (8.70)	14 (5.07)		胃肠道系统疾病:有	6 (6.52)	2 (0.72)	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:无	91 (98.91)	271 (98.19)	1	心脏器官疾病:无	89 (96.74)	264 (95.65)	0.77
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:有	1 (1.09)	5 (1.81)		心脏器官疾病:有	3 (3.26)	12 (4.35)	
各种手术及医疗操作:无	92 (100.00)	272 (98.55)	0.576	血管与淋巴管类疾病:无	82 (89.13)	246 (89.13)	1
各种手术及医疗操作:有	0 (0.00)	4 (1.45)		血管与淋巴管类疾病:有	10 (10.87)	30 (10.87)	
呼吸系统_胸及纵隔疾病:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	血液及淋巴系统疾病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
呼吸系统_胸及纵隔疾病:有	1 (1.09)	2 (0.72)		血液及淋巴系统疾病:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
肿瘤:无	87 (94.57)	275 (99.64)	0.004	眼器官疾病:无	89 (96.74)	272 (98.55)	0.373
肿瘤:有	5 (5.43)	1 (0.36)		眼器官疾病:有	3 (3.26)	4 (1.45)	

2.1.2 既往不良反应史 92例不良反应中7例有既往不良反应史,其中2例为肝损害,5例为皮疹,有无既往不良

不良反应史差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表3。

表 3 既往不良反应史情况

既往不良反应史	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值
肝损害:无	90 (97.83)	270 (97.83)	1
肝损害:有	2 (2.17)	6 (2.17)	
皮疹:无	87 (94.57)	275 (99.64)	0.004
皮疹:有	5 (5.43)	1 (0.36)	

2.1.3 临床诊断 92例不良反应中西医诊断(疾病及疾病系统)分别见表4~5,中医辨证见表6。由此可知,可

疑西医诊断(疾病)为脑供血不足、肺炎、尿路感染、肾衰、胃炎、脑卒中,可疑西医诊断(疾病系统)为呼吸系

表4 西医诊断(疾病)情况

西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P值	西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P值	西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P值
vogt小柳原田综 合征:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	皮肤擦伤:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	视乳头水肿:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
vogt小柳原田综 合征:有	0 (0.00)	1 (0.36)		皮肤擦伤:有	1 (1.09)	0 (0.00)		视乳头水肿:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
白内障:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	脾机能亢进:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	视网膜中央静脉阻塞:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438
白内障:有	0 (0.00)	2 (0.72)		脾机能亢进:有	1 (1.09)	0 (0.00)		视网膜中央静脉阻塞:有	1 (1.09)	1 (0.36)	
鼻窦炎:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	贫血:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	损伤:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
鼻窦炎:有	0 (0.00)	2 (0.72)		贫血:有	0 (0.00)	1 (0.36)		损伤:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
鼻炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	葡萄膜炎:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	糖尿病:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1
鼻炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		葡萄膜炎:有	1 (1.09)	1 (0.36)		糖尿病:有	1 (1.09)	2 (0.72)	
鼻中隔偏曲:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	气管炎:无	76 (82.61)	224 (81.16)	0.877	糖尿病肾病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
鼻中隔偏曲:有	0 (0.00)	1 (0.36)		气管炎:有	16 (17.39)	52 (18.84)		糖尿病肾病:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
扁桃体炎:无	86 (93.48)	267 (96.74)	0.22	前部葡萄膜炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	糖尿病性视网膜病变:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
扁桃体炎:有	6 (6.52)	9 (3.26)		前部葡萄膜炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		糖尿病性视网膜病变:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
便秘:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	前葡萄膜炎:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	糖尿病性神经病变:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
便秘:有	0 (0.00)	1 (0.36)		前葡萄膜炎:有	0 (0.00)	2 (0.72)		糖尿病性神经病变:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
病毒性心肌炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	强直性脊柱炎:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	头昏:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
病毒性心肌炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)		强直性脊柱炎:有	1 (1.09)	2 (0.72)		头昏:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
玻璃体出血:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	全葡萄膜炎:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	头晕:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
玻璃体出血:有	0 (0.00)	1 (0.36)		全葡萄膜炎:有	0 (0.00)	2 (0.72)		头晕:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
痴呆:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	妊娠:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	胃肠炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
痴呆:有	1 (1.09)	0 (0.00)		妊娠:有	0 (0.00)	1 (0.36)		胃肠炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
脑供血不足:无	89 (96.74)	276 (100.00)	0.015	乳腺炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	胃溃疡:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
脑供血不足:有	3 (3.26)	0 (0.00)		乳腺炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		胃溃疡:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
丹毒:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	褥疮:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	胃炎:无	90 (97.83)	275 (99.64)	0.155
丹毒:有	0 (0.00)	1 (0.36)		褥疮:有	1 (1.09)	0 (0.00)		胃炎:有	2 (2.17)	1 (0.36)	
胆管炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	软组织损伤:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	哮喘:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
胆管炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		软组织损伤:有	0 (0.00)	1 (0.36)		哮喘:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆结石:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	腮腺炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	心绞痛:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
胆结石:有	0 (0.00)	2 (0.72)		腮腺炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		心绞痛:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆囊结石:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	上呼吸道感染:无	62 (67.39)	175 (63.41)	0.572	心律失常:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
胆囊结石:有	1 (1.09)	0 (0.00)		上呼吸道感染:有	30 (32.61)	101 (36.59)		心律失常:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆囊切除术:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	神经炎:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	心脏病:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1
胆囊切除术:有	0 (0.00)	1 (0.36)		神经炎:有	0 (0.00)	2 (0.72)		心脏病:有	1 (1.09)	2 (0.72)	
胆囊炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	肾衰:无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	胸膜炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
胆囊炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		肾衰:有	2 (2.17)	0 (0.00)		胸膜炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
低血糖:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	关节炎:无	90 (97.83)	269 (97.46)	1	胸腔积液:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
低血糖:有	1 (1.09)	0 (0.00)		关节炎:有	2 (2.17)	7 (2.54)		胸腔积液:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
动眼神经麻痹:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	冠心病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	眩晕:无	92 (100.00)	273 (98.91)	0.576
动眼神经麻痹:有	0 (0.00)	1 (0.36)		冠心病:有	0 (0.00)	1 (0.36)		眩晕:有	0 (0.00)	3 (1.09)	
多发性骨髓瘤:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	喉炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	血栓闭塞性脉管炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
多发性骨髓瘤:有	0 (0.00)	1 (0.36)		喉炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		血栓闭塞性脉管炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
多囊肾:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	后葡萄膜炎:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	牙龈炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
多囊肾:有	1 (1.09)	0 (0.00)		后葡萄膜炎:有	1 (1.09)	2 (0.72)		牙龈炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
发热:无	91 (98.91)	269 (97.46)	0.685	昏迷:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	牙周炎:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1
发热:有	1 (1.09)	7 (2.54)		昏迷:有	0 (0.00)	1 (0.36)		牙周炎:有	0 (0.00)	2 (0.72)	
肺癌:无	90 (97.83)	274 (99.28)	0.261	急性胰腺炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	咽炎:无	89 (96.74)	266 (96.38)	1
肺癌:有	2 (2.17)	2 (0.72)		急性胰腺炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)		咽炎:有	3 (3.26)	10 (3.62)	
肺部感染:无	92 (100.00)	272 (98.55)	0.576	脊髓炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	眼脉络膜炎:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
肺部感染:有	0 (0.00)	4 (1.45)		脊髓炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)		眼脉络膜炎:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
肺结核:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	截瘫:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	眼球震颤:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肺结核:有	0 (0.00)	2 (0.72)		截瘫:有	1 (1.09)	0 (0.00)		眼球震颤:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肺炎:无	86 (93.48)	268 (97.10)	0.124	精神分裂症:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	腰椎间盘突出:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
肺炎:有	6 (6.52)	8 (2.90)		精神分裂症:有	0 (0.00)	1 (0.36)		腰椎间盘突出:有	1 (1.09)	0 (0.00)	

续表 4

西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	西医诊断 (疾病)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值
风湿性多肌痛:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	阑尾炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	抑郁症:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
风湿性多肌痛:有	0 (0.00)	1 (0.36)		阑尾炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)		抑郁症:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
腹痛:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	慢性阻塞性肺疾病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	翼状胬肉:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
腹痛:有	1 (1.09)	0 (0.00)		慢性阻塞性肺疾病:有	1 (1.09)	0 (0.00)		翼状胬肉:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肝功能受损:无	88 (95.65)	271 (98.19)	0.236	脑星型细胞瘤:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	银屑病:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1
肝功能受损:有	4 (4.35)	5 (1.81)		脑星型细胞瘤:有	0 (0.00)	1 (0.36)		银屑病:有	1 (1.09)	2 (0.72)	
肝硬化:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	脑炎:无	91 (98.91)	273 (98.91)	1	支原体感染:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肝硬化:有	0 (0.00)	2 (0.72)		脑炎:有	1 (1.09)	3 (1.09)		支原体感染:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
高血压:无	88 (95.65)	271 (98.19)	0.236	尿路感染:无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	痔疮:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
高血压:有	4 (4.35)	5 (1.81)		尿路感染:有	2 (2.17)	0 (0.00)		痔疮:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
骨折:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	呕吐:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	中耳炎:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
骨折:有	0 (0.00)	1 (0.36)		呕吐:有	0 (0.00)	1 (0.36)		中耳炎:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
骨质疏松:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	帕金森病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	脑卒中:无	92 (100.00)	269 (97.46)	0.2
骨质疏松:有	0 (0.00)	1 (0.36)		帕金森病:有	0 (0.00)	1 (0.36)		脑卒中:有	0 (0.00)	7 (2.54)	
关节疼痛:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	疱疹:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	纵膈多发性淋巴 结增大:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
关节疼痛:有	0 (0.00)	1 (0.36)		疱疹:有	1 (1.09)	2 (0.72)		纵膈多发性淋巴 结增大:有	0 (0.00)	1 (0.36)	

表 5 西医诊断 (疾病系统) 情况

西医诊断 (疾病系统)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	西医诊断 (疾病系统)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值	西医诊断 (疾病系统)	发生不良反 应/[例(%)]	未发生不良反 应/[例(%)]	P 值
代谢及营养类 疾病:无	90 (97.83)	274 (99.28)	0.261	肿瘤:无	90 (97.83)	272 (98.55)	0.642	妊娠期产褥期及围产 期状况:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
代谢及营养类 疾病:有	2 (2.17)	2 (0.72)		肿瘤:有	2 (2.17)	4 (1.45)		妊娠期产褥期及围产 期状况:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
耳及迷路类 疾病:无	92 (100.00)	273 (98.91)	0.576	皮肤及皮下组织 类疾病:无	89 (96.74)	272 (98.55)	0.373	肾脏及泌尿系统 疾病:无	90 (97.83)	275 (99.64)	0.155
耳及迷路类 疾病:有	0 (0.00)	3 (1.09)		皮肤及皮下组织类 疾病:有	3 (3.26)	4 (1.45)		肾脏及泌尿系统 疾病:有	2 (2.17)	1 (0.36)	
肝胆系统疾病:无	88 (95.65)	265 (96.01)	1	全身性疾病及给药部 位各种反应:无	91 (98.91)	269 (97.46)	0.685	胃肠系统疾病:无	88 (95.65)	270 (97.83)	0.276
肝胆系统疾病:有	4 (4.35)	11 (3.99)		全身性疾病及给药部 位各种反应:有	1 (1.09)	7 (2.54)		胃肠系统疾病:有	4 (4.35)	6 (2.17)	
感染及侵袭类 疾病:无	36 (39.13)	89 (32.25)	0.28	各种手术及医 疗操作:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	心脏器官疾病:无	91 (98.91)	272 (98.55)	1
感染及侵袭类 疾病:有	56 (60.87)	187 (67.75)		各种手术及 医疗操作:有	0 (0.00)	2 (0.72)		心脏器官疾病:有	1 (1.09)	4 (1.45)	
各类神经系统 疾病:无	84 (91.30)	248 (89.86)	0.839	各种先天性家族性 遗传性疾病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	血管与淋巴管 类疾病:无	87 (94.57)	271 (98.19)	0.129
各类神经系统 疾病:有	8 (8.70)	28 (10.14)		各种先天性家族性 遗传性疾病:有	1 (1.09)	0 (0.00)		血管与淋巴管 类疾病:有	5 (5.43)	5 (1.81)	
各类损伤中毒及 手术并发症:无	91 (98.91)	273 (98.91)	1	呼吸系统胸及纵膈 疾病:无	84 (91.30)	266 (96.38)	0.088	血液及淋巴 系统疾病:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1
各类损伤中毒及 手术并发症:有	1 (1.09)	3 (1.09)		呼吸系统胸及 纵膈疾病:有	8 (8.70)	10 (3.62)		血液及淋巴系统 疾病:有	1 (1.09)	2 (0.72)	
各种肌肉骨骼及结 缔组织疾病:无	89 (96.74)	265 (96.01)	1	精神品类:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	眼器官疾病:无	89 (96.74)	264 (95.65)	0.77
各种肌肉骨骼及结 缔组织疾病:有	3 (3.26)	11 (3.99)		精神品类:有	0 (0.00)	2 (0.72)		眼器官疾病:有	3 (3.26)	12 (4.35)	

统胸及纵膈疾病、肾脏及泌尿系统疾病、血管与淋巴管类疾病,可疑中医辨证为肝湿郁热、邪热闭肺、邪热阻络、中风病。

2.1.4 给药剂量 92例不良反应、276例无不良反应中给药剂量在0~50 mL范围内,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表7。

表6 中医辨证情况

中医辨证	发生不良反应		P	中医辨证	发生不良反应		P	中医辨证	发生不良反应		P
	应/[例(%)]	未发生不良反应 应/[例(%)]			应/[例(%)]	未发生不良反应 应/[例(%)]			应/[例(%)]	未发生不良反应 应/[例(%)]	
痹症:无	88 (95.65)	266 (96.38)	0.756	热郁:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	痰饮:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
痹症:有	4 (4.35)	10 (3.62)		热郁:有	1 (1.09)	0 (0.00)		痰饮:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
胆腑郁热:无	86 (93.48)	276 (100.00)	0.642	蛇串疮病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	痰瘀:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1
胆腑郁热:有	6 (6.52)	0 (0.00)		蛇串疮病:有	1 (1.09)	0 (0.00)		痰瘀:有	0 (0.00)	2 (0.72)	
风湿证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	肾虚证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	瞳神翳小病:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
风湿证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		肾虚证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		瞳神翳小病:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
风痰证:无	91 (98.91)	274 (99.28)	0.438	湿热证:无	89 (96.74)	266 (96.38)	1	脱位病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
风痰证:有	1 (1.09)	2 (0.72)		湿热证:有	3 (3.26)	10 (3.62)		脱位病:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
风邪:无	90 (97.83)	272 (98.55)	0.642	痰蒙窍证:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	外热上扰:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
风邪:有	2 (2.17)	4 (1.45)		痰蒙窍证:有	1 (1.09)	0 (0.00)		外热上扰:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
风燥伤肺证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	痰热:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	下焦热盛:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
风燥伤肺证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		痰热:有	1 (1.09)	0 (0.00)		下焦热盛:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肝胆郁热:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	痰血阻络证:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	邪热闭肺:无	92 (100.00)	264 (95.65)	0.043
肝胆郁热:有	0 (0.00)	1 (0.36)		痰血阻络证:有	1 (1.09)	0 (0.00)		邪热闭肺:有	0 (0.00)	12 (4.35)	
肝风内动证:无	91 (98.91)	272 (98.55)	1	脾虚证:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	邪热内闭证:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
肝风内动证:有	1 (1.09)	4 (1.45)		脾虚证:有	1 (1.09)	2 (0.72)		邪热内闭证:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
肝经湿热证:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	气虚证:无	91 (98.91)	275 (99.64)	0.438	邪热阻络证:无	92 (100.00)	262 (94.93)	0.025
肝经湿热证:有	1 (1.09)	1 (0.36)		气虚证:有	1 (1.09)	1 (0.36)		邪热阻络证:有	0 (0.00)	14 (5.07)	
肝经郁热证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	气血亏虚证:无	92 (100.00)	274 (99.28)	1	心悸:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25
肝经郁热证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		气血亏虚证:有	0 (0.00)	2 (0.72)		心悸:有	1 (1.09)	0 (0.00)	
肝气犯胃:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	气阴亏虚证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	阴虚证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肝气犯胃:有	0 (0.00)	1 (0.36)		气阴亏虚证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		阴虚证:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
肝湿郁热证:无	90 (97.83)	275 (99.64)	0.155	气滞证:无	91 (98.91)	274 (99.28)	1	阴阳两虚:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1
肝湿郁热证:有	2 (2.17)	1 (0.36)		气滞证:有	1 (1.09)	2 (0.72)		阴阳两虚:有	0 (0.00)	1 (0.36)	
火热内盛:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	热毒:无	90 (97.83)	261 (94.57)	0.259	瘀血阻络证:无	90 (97.83)	267 (96.74)	0.738
火热内盛:有	0 (0.00)	1 (0.36)		热毒:有	2 (2.17)	15 (5.43)		瘀血阻络证:有	2 (2.17)	9 (3.26)	
脾胃虚弱证:无	92 (100.00)	275 (99.64)	1	热淋病:无	91 (98.91)	276 (100.00)	0.25	中风病:无	88 (95.65)	275 (99.64)	0.015
脾胃虚弱证:有	0 (0.00)	1 (0.36)		热淋病:有	1 (1.09)	0 (0.00)		中风病:有	4 (4.35)	1 (0.36)	

表7 给药剂量情况

给药剂量/mL	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值
0~10(包括10)	4 (4.35)	15 (5.43)	0.564
10~20(包括20)	42 (45.65)	132 (47.83)	
20~30(包括30)	24 (26.09)	72 (26.09)	
30~40(包括40)	20 (21.74)	56 (20.29)	
40~50(包括50)	2 (2.17)	1 (0.36)	

2.1.5 溶剂种类 92例不良反应、276例无不良反应中溶剂种类包括0.9%生理盐水、10%葡萄糖、5%葡萄糖、葡萄糖氯化钠注射液，剂量在100~500 mL之间。其中，溶剂种类差异无统计学意义 ( $P=0.772$ )，溶剂剂量差异有统计学意义 ( $P=0.063$ )。

2.1.6 间隔用药 92例不良反应、276例无不良反应中54例有间隔用药，其中发生不良反应的仅1例，差异有统计学意义 ( $P=0.015$ )。

2.1.7 合并用药 92例不良反应中合并用药情况见表8。在系统类别方面，可疑影响因素为OTC感冒用药 ( $P=0.009$ )、OTC呼吸系统药物 ( $P=0.2$ )、代谢及内分泌系统药物 ( $P=0.184$ )、解热镇痛抗炎药 ( $P=0.134$ )、内科学用药 ( $P=0.061$ )、中成药 ( $P=0.112$ )；在药理作用方面，可疑影响因素为感冒类药 ( $P=0.072$ )、过敏介质阻释药 ( $P=0.015$ )、解热镇痛药 ( $P=0.053$ )、抗高血压药

( $P=0.072$ )、利尿药 ( $P=0.2$ )、葡萄糖及其他 ( $P=0.062$ )、其他解热镇痛抗炎药 ( $P=0.052$ )、其他免疫抑制剂 ( $P=0.062$ )、脱水药 ( $P=0.111$ )、维生素补充药 ( $P=0.004$ )、血管活性药 ( $P=0.072$ )、中药 ( $P=0.063$ )。

2.2 不良反应影响因素分析

2.2.1 单因素 Logistic 回归分析 基于表1~8，筛选出不良反应影响因素可能为肺癌、高脂血症、前列腺增生、胃炎、肿瘤、肾脏及泌尿系统疾病、生殖系统及乳腺疾病、胃肠系统疾病、既往过敏史、既往不良反应史、皮疹、脑供血不足、肺炎、尿路感染、肾衰、胃炎、脑卒中、呼吸系统胸及纵隔疾病、肾脏及泌尿系统疾病、血管与淋巴管类疾病、肝湿郁热证、邪热闭肺、邪热阻络证、中风病、溶剂剂量、间隔用药时间、奥拉西坦、吡格列酮、碘帕醇、二氧丙嗪、二乙酰氨基乙酸乙二胺、复方氢氧化铝、核黄素

表8 合并用药情况

合并用药	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值	合并用药	发生不良反应/[例(%)]	未发生不良反应/[例(%)]	P值
奥拉西坦;无	92 (100.00)	266 (96.38)	0.072	双歧杆菌三联活菌;无	90 (97.83)	275 (99.64)	0.155
奥拉西坦;有	0 (0.00)	10 (3.62)		双歧杆菌三联活菌;有	2 (2.17)	1 (0.36)	0.072
吡格列酮;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	甜梦胶囊;无	92 (100.00)	265 (96.01)	
吡格列酮;有	2 (2.17)	0 (0.00)		甜梦胶囊;有	0 (0.00)	11 (3.99)	0.2
碘帕醇;无	92 (100.00)	269 (97.46)	0.2	痛舒片;无	92 (100.00)	269 (97.46)	
碘帕醇;有	0 (0.00)	7 (2.54)		痛舒片;有	0 (0.00)	7 (2.54)	0.027
二氧丙嗪;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	维生素;无	92 (100.00)	261 (94.57)	
二氧丙嗪;有	2 (2.17)	0 (0.00)		维生素;有	0 (0.00)	15 (5.43)	0.155
二乙酰氨基乙酸乙二胺;无	85 (92.39)	239 (86.59)	0.194	小儿清热止咳口服液;无	90 (97.83)	275 (99.64)	
二乙酰氨基乙酸乙二胺;有	7 (7.61)	37 (13.41)		小儿清热止咳口服液;有	2 (2.17)	1 (0.36)	0.119
复方氢氧化铝;无	88 (95.65)	276 (100.00)	0.004	辛伐他汀;无	92 (100.00)	267 (96.74)	
复方氢氧化铝;有	4 (4.35)	0 (0.00)		辛伐他汀;有	0 (0.00)	9 (3.26)	0.015
核黄素磷酸钠;无	89 (96.74)	274 (99.28)	0.102	盐酸哌甲酯;无	92 (100.00)	260 (94.20)	
核黄素磷酸钠;有	3 (3.26)	2 (0.72)		盐酸哌甲酯;有	0 (0.00)	16 (5.80)	0.2
降糖灵;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	知柏地黄丸;无	92 (100.00)	269 (97.46)	
降糖灵;有	2 (2.17)	0 (0.00)		知柏地黄丸;有	0 (0.00)	7 (2.54)	0.015
联苯双酯滴丸;无	89 (96.74)	253 (91.67)	0.159	止血明目颗粒;无	92 (100.00)	260 (94.20)	
联苯双酯滴丸;有	3 (3.26)	23 (8.33)		止血明目颗粒;有	0 (0.00)	16 (5.80)	0.111
南星止痛膏;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	肿痛安;无	88 (95.65)	272 (98.55)	
南星止痛膏;有	2 (2.17)	0 (0.00)		肿痛安;有	4 (4.35)	4 (1.45)	0.072
舒肝解郁;无	90 (97.83)	276 (100.00)	0.062	注射用阿莫西林克拉维酸钾;无	92 (100.00)	265 (96.01)	
舒肝解郁;有	2 (2.17)	0 (0.00)		注射用阿莫西林克拉维酸钾;有	0 (0.00)	11 (3.99)	

磷酸钠、降糖灵、联苯双酯滴丸、南星止痛膏、舒肝解郁、双歧杆菌三联活菌、甜梦胶囊、痛舒片、维生素、小儿清热止咳口服液、辛伐他汀、盐酸哌甲酯、知柏地黄丸、止血明目颗粒、肿痛安、注射用阿莫西林克拉维酸钾、OTC感冒用药、OTC呼吸系统药物、代谢及内分泌系统药物、解热镇痛抗炎药、内科用药、中成药、感冒类药、过敏介质阻释药、解热镇痛药、抗高血压药、利尿药、葡萄糖、其他解热镇痛抗炎药、其他免疫抑制剂、脱水药、维生素补充药、血管活性药、中药。再将其进行单因素 Logistic 回归分析，结果见表9。

2.2.2 多因素 Logistic 回归分析 将表9结果纳入多因素 Logistic 回归模型，采用逐步回归法和 AIC 评分标准，结果见表10。由此可知，发生不良反应的危险影响因素为既往病史肿瘤、既往不良反应史皮疹、西医诊断胃炎、中医辨证中风病，保护因素为合并用药为中药。

### 3 讨论

清开灵注射剂临床应用广泛，但大多局限于单中心、小样本<sup>[6-7]</sup>，研究质量有待评估，而且不良反应报道也多为个案报道<sup>[8-10]</sup>。课题组在2012年12月至2014年10月5800例使用清开灵注射液（河北神威药业有限公司）患者的医院集中监测的基础上<sup>[11]</sup>，对30842例患者进行大规模监测，以期分析影响不良反应发生的因素，结果显示92例发生不良反应，发生率为0.3%，属于偶见不良反应，而且症状均较轻微，以各种类型过敏反应为主，与说明书<sup>[12]</sup>基本相似，再通过 Logistic 回归分析筛选出与其关系密切的危险影响因素为既往罹患肿瘤、曾有皮疹不良史、现患有胃炎、中风病<sup>[13]</sup>，保护因素为合并用药为中药，但其范围太

表9 不良反应的单因素 Logistic 分析

可疑影响因素	估计系数	P值
胃炎	1.829	0.037
肿瘤	2.760	0.012
生殖系统及乳腺疾病	1.810	0.141
胃肠系统疾病	2.257	0.006
既往过敏史	0.830	0.084
既往不良反应史	1.152	0.036
皮疹	2.760	0.012
肺炎	0.849	0.125
胃炎	1.810	0.141
呼吸系统胸及纵隔疾病	0.930	0.058
肾脏及泌尿系统疾病	1.810	0.141
血管与淋巴管类疾病	1.136	0.078
肝湿郁热证	1.810	0.141
中风病	2.526	0.025
二乙酰氨基乙酸乙二胺	-0.631	0.143
核黄素磷酸钠	1.530	0.097
联苯双酯滴丸	-0.992	0.113
双歧杆菌三联活菌	1.810	0.141
小儿清热止咳口服液	1.810	0.141
肿痛安	1.128	0.116
代谢及内分泌系统药物	-0.605	0.137
解热镇痛抗炎药	-0.583	0.101
内科用药	-0.609	0.047
中成药	-1.083	0.082
解热镇痛药	-1.848	0.074
其他解热镇痛抗炎药	-1.961	0.057
脱水药	1.128	0.116
维生素补充药	2.257	0.006
中药	-0.570	0.048

表 10 不良反应的多因素 Logistic 回归分析

可疑影响因素	系数(标准误)	系数95%置信区间	OR 值	OR 值 95% 置信区间	P 值
肿瘤	2.91 (1.19)	(0.57, 5.24)	18.27	(1.77, 188.25)	0.01
胃肠系统疾病	1.93 (1.04)	(-0.10, 3.96)	6.89	(0.90, 52.52)	0.06
皮疹	4.02 (1.37)	(1.33, 6.70)	55.57	(3.79, 815.59)	0.003
肺炎	1.13 (0.71)	(-0.26, 2.52)	3.10	(0.77, 12.47)	0.11
胃炎	2.53 (1.29)	(0.00, 5.06)	12.54	(1.00, 157.12)	0.05
肝湿郁热证	2.44 (1.36)	(-0.23, 5.11)	11.49	(0.79, 166.27)	0.07
中风病	2.89 (1.34)	(0.26, 5.51)	17.93	(1.30, 248.20)	0.03
核黄素磷酸钠	1.45 (0.93)	(-0.36, 3.27)	4.28	(0.70, 26.28)	0.12
联苯双酯滴丸	-1.03 (0.68)	(-2.37, 0.31)	0.36	(0.09, 1.36)	0.13
肿痛安	1.54 (0.91)	(-0.23, 3.32)	4.69	(0.79, 27.74)	0.09
解热镇痛药	-2.87 (1.77)	(-6.34, 0.60)	0.06	(0.00, 1.83)	0.11
其他解热镇痛抗炎药	-2.06 (1.21)	(-4.42, 0.31)	0.13	(0.01, 1.36)	0.09
维生素补充药	1.56 (0.99)	(-0.37, 3.49)	4.77	(0.69, 32.94)	0.11
中药	-1.18 (0.39)	(-1.95, -0.42)	0.31	(0.14, 0.66)	0.002

过笼统,无法具体是哪几味药材,也无法明确它们与清开灵注射液之间的关系,需要今后作进一步分析。易艳等<sup>[14]</sup>通过动物实验认为,用药剂量与清开灵注射液产生类过敏反应明显相关;本研究发现,监测病例在溶剂、给药剂量、间隔用药时间方面大多符合说明书要求,但也存在少数患者给药剂量超出规定范围。

综上所述,在临床使用清开灵注射液时,建议医生仔细询问患者既往病史、不良反应史,对于原先罹患肿瘤、皮疹不良史,以及现在患有胃炎、中风病的患者,应慎用该制剂,同时密切关注用药后情况,若条件允许,建议在使用前进行小剂量皮试,待安全后再用药,并且使用剂量应严格控制在说明书范围内,以期确保临床安全性。除此之外,医护人员应有处理清开灵注射液发生不良反应的能力<sup>[15]</sup>,抓住救治良机,尽量减少其发生。

参考文献:

[1] 张真真,梁 艳,崔 瑛,等.清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展[J].吉林中医药,2017,37(3):320-324.  
 [2] 艾春玲,谢雁鸣,黎明全,等.清开灵注射液不良反应/事件发生率的 Meta 分析[J].中国中药杂志,2015,40(24):4770-4778.  
 [3] 滕 月,荆志伟,王连心,等.基于真实世界的 12385 例使用清开灵注射液患者临床用药特征分析[J].中医杂志,2018,59(3):215-219.  
 [4] 廖 星,谢雁鸣,王连心,等.中成药上市后临床安全性医院集中监测报告规范的建议[J].中国中西医结合杂志,

2019,39(2):242-248.  
 [5] 董景五.疾病和有关健康问题的国际统计分类(第一卷)[M].北京:人民卫生出版社,2008.  
 [6] 钟 颖,张永东,杨子雄.47 例清开灵注射液不良反应报告分析[J].内蒙古中医药,2015,34(7):102-103.  
 [7] 范旭升,徐魁魁,孙兴珍.中药注射剂致严重不良反应 24 例分析[J].中国乡村医药,2015,22(11):48;50.  
 [8] 轩宗香,韦 娜,达选荣.清开灵注射液致过敏反应 1 例[J].医学理论与实践,2018,31(5):652.  
 [9] 杨立芝.清开灵注射液致过敏反应 2 例报告[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(25):390.  
 [10] 罗新辉.清开灵注射液致过敏性休克 1 例[J].东南国防医药,2012,14(6):506;519.  
 [11] 张庆丽,王 忠,荆志伟,等.清开灵注射液上市后安全性医院集中监测 5800 例[J].中国药物警戒,2015,12(7):417-419;423.  
 [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015 年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:1529.  
 [13] 郝 园,孔翔瑜,吴泰相.277 篇 1486 例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):162-175.  
 [14] 易 艳,李春英,赵 雍,等.清开灵注射液类过敏反应特点及致敏物质初步筛选研究[J].中国中药杂志,2018,43(1):154-159.  
 [15] 李希国,柳 青,张 花,等.142 例清开灵注射液致过敏性休克的特点与相关因素分析[J].中成药,2019,41(6):1476-1478.