

基于真实世界研究速效救心丸疑似过敏影响因素

谢蓓莉^{1,2}, 吕健¹, 谢雁鸣^{1*}, 孙粦希¹, 赵福海², 王欢³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 3. 中国人民大学统计学院, 北京 100872)

摘要: **目的** 基于真实世界研究速效救心丸疑似过敏影响因素。**方法** 收集全国 37 家大型三级甲等医院信息系统 (HIS) 中使用速效救心丸的病例, 采用巢式病例对照研究, 在性别相同、年龄 ± 5 岁的匹配条件下, 按 1:4 匹配比例分为过敏组、对照组, 比较 2 组患者在合并疾病、合并用药、住院天数分段、单次剂量分段等方面的差异, 探究与服用速效救心丸发生疑似过敏反应相关的影响因素。**结果** 速效救心丸服用疗程在 8~14、15~28 d 时, 可能会促使疑似过敏反应的发生。**结论** 临床上速效救心丸服用疗程在 8~28 d 时, 需密切关注患者情况, 避免过敏反应发生, 从而提高临床用药安全性。

关键词: 速效救心丸; 疑似过敏; 影响因素; 真实世界; 巢式病例对照研究

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)01-0289-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.057

速效救心丸为《中国药典》记载的第一个纯中药滴丸制剂, 被称为“中华第一滴丸”^[1], 其主要组成药物为冰片、川芎等, 有活血、行气、止痛等功效, 用于预防和治疗冠心病, 缓解心绞痛急性发作^[2]。该制剂临床应用广泛, 除了治疗心血管疾病外, 还能缓解偏头痛等多种痛证^[3]、内服外敷以治疗带状疱疹^[4]等。

临床用药安全的主要挑战之一是药物不良反应, 而药物过敏反应作为其特殊类型, 发生率占了 1/6^[5]。药物过敏不仅可能导致皮疹等皮肤损害, 严重者可累及心脑等重要脏器, 甚至引起休克死亡, 危害性较大, 需要临床工作者密切关注患者病情变化及新发症状, 快速准确地查明病因, 以便及时正确地处理^[6]。

虽然关于速效救心丸药物过敏反应的临床报道较少, 但仍存在, 如河北省文安县卫生局曾报道过因服用该制剂出现皮疹低烧的案例^[7]。对于速效救心丸这类临床常用药, 其应用越普遍, 意味着药物不良反应发生的案例也越来越多。

巢式病例对照研究被证实是一种低偏倚、高效益的研究方法^[8], 较适合研究药物过敏反应机制^[9]。本研究采用该方法分析速效救心丸发生疑似过敏反应的影响因素, 对保障临床用药安全具有重要意义。

1 资料

1.1 来源 本研究数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的 HIS 大型集成数据仓库, 共检索到 37 家三甲医院 HIS 系统收录的 2001 年至 2015 年住院病例, 与 ID 号核对去重后, 共有 23 575 例纳入分析。

1.2 定义

1.2.1 疑似过敏反应界定 从开始使用速效救心丸到停用该药的时间范围在 0~24 h 内, 停药后 24 h 内使用抗过敏药物 (苯海拉明、异丙嗪、扑尔敏、赛庚啶、息斯敏、特非拉丁、地塞米松、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、咪唑斯汀、依巴斯汀、非索非那定、左西替利嗪、葡萄糖酸钙等 16 种), 用药前与用药过程中均未使用抗过敏药物, 并剔除 24 h 后仍使用抗过敏药、24 h 后重新使用速效救心丸者。

1.2.2 可疑过敏因素界定 ①合并用药为剔除“1.2.1”项下抗过敏药物后的频数前 30 位者; ②基础疾病以西医为主, 选择慢性疾病作为基础疾病 (如高血压、糖尿病、高脂血症等)。

2 方法

2.1 类型设计 采用巢式病例对照研究。

2.2 人群分组 将 HIS 中使用了速效救心丸分为过敏组 (使用速效救心丸, 并且发生疑似过敏反应的人群)、对照组 (使用速效救心丸, 并且未发生疑似过敏反应的人群)。对照组选择方法为在性别相同、年龄不超过 ± 5 岁的匹配条件下, 按 1:4 比例对使用速效救心丸, 并且未发生疑似过敏反应的人群进行匹配。

2.3 指标观察及可疑过敏因素分析 主要观察年龄、性别、入院科室、出院西医诊断等患者基本信息和可疑过敏因素。纳入分析的可疑过敏因素共 6 个, 分别为合并病 (频数前 30 位)、合并用药 (剔除“1.2.1”项下抗过敏药物后频数前 30 位的)、年龄分段、性别、住院天数分段、单次剂量分段, 并且作为匹配条件的年龄和性别不再纳入

收稿日期: 2020-05-08

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707400, 2018YFC1707410)

作者简介: 谢蓓莉 (1996—), 女, 硕士生, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病。E-mail: 1941624483@qq.com

* 通信作者: 谢雁鸣 (1959—), 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医临床评价方法。E-mail: ktzu2018@163.com

分析。

2.4 统计学分析 本研究采用单因素 Logistics 回归分析, 通过 SAS 9.2 软件进行处理。系数的解读参考各变量的“对照”, 系数为正表明在该条件下相对于“对照”, 发生过敏反应的可能性大, 系数为负则恰好相反。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 纳入病例 根据“1.2.1”项下界定标准, 发生过敏反应的有 179 例, 未发生过敏反应(对照组)的有 23 396 例, 再按“2.2”项下方法匹配, 最终纳入 896 个数据。

3.2 基本信息 179 例过敏患者入院方式以门诊为主, 入院病情为一般者占 47.95% (82 例); 入住科室以心内科、综合科、神经内科为主, 占比分别为 30.17%、7.82%、5.59%, 频数分别为 54 例、14 例、10 例; 年龄集中在 65~80 岁; 性别差异不大; 西医诊断频数及占比排前三的分别为高血压 (73 例, 10.77%)、冠心病 (79 例, 11.65%)、脑梗死 (42 例, 6.19%)。

3.3 Logistic 回归分析

3.3.1 合并疾病 表 1 显示, 在使用速效救心丸患者的合并疾病(频数排前 30 位)中不存在差异具有统计学意义 ($P > 0.05$) 的数值, 故常见的合并疾病与发生疑似过敏反应无显著相关性。

表 1 合并疾病对疑似过敏反应的影响

影响因素	系数	标准误	t 值	P 值
动脉粥样硬化	-0.194 00	0.103 22	-1.880 0	0.06
骨性关节炎	0.228 06	0.124 85	1.826 7	0.07
冠心病	0.021 57	0.064 04	0.336 9	0.74
呼吸系统感染	-0.051 50	0.079 53	-0.648 0	0.52
晶状体病	0.148 55	0.148 67	0.999 2	0.32
脑动脉硬化	-0.145 70	0.146 16	-0.997 0	0.32
贫血	0.185 97	0.179 49	1.036 1	0.30
眼科疾病	0.300 13	0.171 17	1.753 5	0.08
脑梗死	0.032 99	0.067 30	0.490 2	0.62
高血压病	0.038 76	0.066 37	0.584 0	0.56
血脂蛋白紊乱血症	0.137 69	0.088 65	1.553 1	0.12
恶性肿瘤	0.147 95	0.085 41	1.732 3	0.08
糖尿病	0.038 86	0.078 96	0.492 2	0.62
良性肿瘤	-0.172 90	0.118 04	-1.465 0	0.14
血液系统疾病	-0.080 60	0.199 58	-0.404 0	0.69
脂肪肝	0.192 66	0.112 70	1.709 4	0.09
慢性心功能不全	-0.019 60	0.079 16	-0.247 0	0.81
心律失常	0.005 26	0.084 09	0.062 6	0.95
胆结石	-0.146 30	0.128 02	-1.143 0	0.25
泌尿系感染	-0.158 60	0.125 02	-1.269 0	0.21
慢性阻塞性肺病	0.082 13	0.121 43	0.676 4	0.50
慢性胃炎	0.197 06	0.106 09	1.857 4	0.06
前列腺疾病	-0.014 50	0.107 40	-0.135 0	0.89
慢性肾功能不全	-0.130 10	0.130 92	-0.993 0	0.32
肢体僵硬	0.062 37	0.179 76	0.347 0	0.73
颈椎病	0.180 15	0.109 09	1.651 3	0.10
骨折	0.131 16	0.342 97	0.382 4	0.70
腰椎病	-0.066 00	0.266 22	-0.248 0	0.80
糖尿病肾病	-0.068 40	0.164 27	-0.416 0	0.68

3.3.2 合并用药 表 2 显示, 速效救心丸合并硝酸异山梨酯发生疑似过敏反应的可能性较小 ($P < 0.05$, 系数 < 0), 并且未发现疑似过敏反应危险因素的合并药物。

表 2 合并用药对疑似过敏反应的影响

影响因素	系数	标准误	t 值	P 值
丹红注射液	-0.081 10	0.093 59	-0.866 0	0.39
美托洛尔	0.047 61	0.063 62	0.748 4	0.46
硝酸异山梨酯	-0.160 00	0.061 32	-2.609 0	0.01
阿司匹林肠溶片	0.019 48	0.063 91	0.304 9	0.76
阿托伐他汀	-0.120 80	0.077 57	-1.557 0	0.12
奥美拉唑	-0.028 00	0.078 59	-0.356 0	0.72
复方氨基肝素	-0.023 50	0.113 05	-0.208 0	0.84
肝素	-0.049 30	0.062 56	-0.788 0	0.43
磷酸肌酸钠	0.082 21	0.137 24	0.599 0	0.55
氯化钾	-0.000 80	0.071 94	-0.012 0	0.99
氯吡格雷	0.164 64	0.104 19	1.580 2	0.12
维生素	-0.032 80	0.061 83	-0.530 0	0.60
硝酸甘油	-0.006 10	0.067 63	-0.090 0	0.93
血塞通	-0.015 80	0.076 89	-0.205 0	0.84
呋塞米	0.080 49	0.087 65	0.918 3	0.36
艾司唑仑	-0.027 80	0.077 02	-0.361 0	0.72
硝苯地平	0.018 72	0.065 36	0.286 4	0.78
复方丹参	0.086 09	0.068 76	1.252 0	0.21
利多卡因	-0.033 80	0.089 82	-0.376 0	0.71
门冬氨酸钾镁	0.011 99	0.092 53	0.129 6	0.90
氨氯地平	-0.018 90	0.072 68	-0.260 0	0.80
氨溴索	0.069 32	0.075 17	0.922 2	0.36
地西泮	0.138 45	0.073 72	1.878 0	0.06
果糖	0.060 54	0.094 91	0.637 9	0.52
螺内酯	-0.025 30	0.097 32	-0.260 0	0.80
左氧氟沙星	-0.000 80	0.067 58	-0.012 0	0.99
胰岛素	-0.046 30	0.072 02	-0.643 0	0.52
疏血通	-0.211 00	0.155 96	-1.353 0	0.18
二羟丙茶碱针	-0.104 10	0.111 80	-0.931 0	0.35
多巴胺	0.063 98	0.144 73	0.442 0	0.66

3.3.3 住院天数、疗程分段、剂量 表 3 显示, 当使用疗程在 8~14 d 或 15~28 d 时, 患者使用速效救心丸更容易发生疑似过敏反应。

表 3 住院天数、疗程分段、剂量对疑似过敏反应的影响

影响因素	系数	标准误	t 值	P 值
住院天数 4~7 d	-0.143 30	0.134 79	-1.063 0	0.29
住院天数 8~14 d	-0.326 50	0.126 76	-2.576 0	0.01
住院天数 15~28 d	-0.605 20	0.123 12	-4.915 0	0.00
疗程 4~7 d	0.021 84	0.148 68	0.146 9	0.88
疗程 8~14 d	0.318 53	0.112 24	2.837 8	0.00
疗程 15~28 d	0.640 38	0.151 45	4.228 4	0.00
单次剂量 7~9 粒	-0.203 70	0.245 23	-0.831 0	0.41
单次剂量 10~15 粒	0.017 20	0.058 54	0.293 8	0.77
单次剂量 >15 粒	-0.268 90	0.162 86	-1.651 0	0.10
每天剂量 2~18 粒	-0.361 70	0.143 25	-2.525 0	0.01
每天剂量 >18 粒	-0.475 90	0.153 53	-3.100 0	0.00

4 讨论

4.1 可疑性过敏反应机制 川芎、冰片是速效救心丸的主要组成成分, 两者均被报道过有患者服用后出现皮肤损害

等过敏症状^[10-11]。速效救心丸虽然仅由上述2味药材组成,但仍与组方汤剂一样有着丰富作用靶点和机制的特点,现有研究仍不能确定引起患者发生过敏反应的确切原因,可能是因为川芎提取物中川芎醇提、氯仿萃取成分使患者发生I型过敏反应,又可能是冰片内砷量过高,超过人体的耐受值(大于2%/g),抑或是两者协同作用^[11]。

4.2 疗程过敏机制 疗程分段8~14、15~28 d是导致速效救心丸发生疑似过敏反应的影响因素,药物服用时间都超过了7 d,中国中医科学院西苑医院翁维良主任曾归纳过引起中药不良反应的16种原因,其中就有用药时间过长^[12],可能是导致该药发生疑似过敏反应的原因之一。但也不能忽略另一种可能性——迟发性过敏反应,相较于立即性(即速发性)而言,它因存在或长或短的潜伏期而更为隐蔽,查找原因时也因时间较久远而更困难^[13]。目前,尚无明确研究能证明以上2种可能性的正确性,今后需继续对此进行研究。

4.3 合并用药分析 中西药联用在提高疗效的同时,可减少用量和不良反应,并缩短疗程^[14]。本研究发现,合并使用硝酸异山梨酯是速效救心丸发生疑似过敏反应的保护因素,即可能是两药合用时药效增强,快速缓解患者不适,避免疗程过长这一危险因素。另外,不排除硝酸异山梨酯自身某种药理机制能抵抗中药过敏的可能,在查阅文献时发现,合用该药物是多种药物发生疑似过敏反应的保护性因素,如参麦注射液、参附注射液等^[15-16],其作用原理值得深入探究。

4.4 真实世界研究药物安全性的优势及局限性 真实世界研究理念具有多种优势^[17],一是速效救心丸疑似过敏反应临床少见,而真实世界样本量较大,可为本研究的实现提供了前提;二是容易被患者及其家属所接受,伦理方面的可行性较高^[18]。但不能忽略的是,本研究属于回顾性研究,数据的完整性和准确性是突出问题之一^[19],故所得出的结论仍需今后进一步临床实践和药理实验进行证实。

4.5 研究意义 速效救心丸说明书上并未详细描述其过敏反应的表现及注意事项,其原因一是相关临床报道较少,二是中成药在此方面大多有所欠缺。因此,本研究既能指导临床更安全地使用速效救心丸,又能丰富关于该制剂过敏的资源信息,为后续深入考察其过敏机制提供思路。

参考文献:

[1] 谢大昌,沈建平.速效救心丸治疗冠心病心绞痛的临床研究

究进展[J].中医学报,2013,28(6):891-893.

[2] 吴宗贵,王肖龙,张敏州,等.速效救心丸治疗冠心病中国专家共识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3265-3267.

[3] 李兆秋,王德明,崔永芬.速效救心丸治疗偏头痛42例临床观察[J].中国中西医结合杂志,1996,16(7):416.

[4] 雷利锋.速效救心丸治疗带状疱疹临床体会[J].中国中医急症,2010,19(1):142-143.

[5] 魏庆宇,李全生.药物过敏国际共识(2014版)解读[J].医学与哲学(B),2015,36(7):31-34;56.

[6] 刘艳辉.1809例药物过敏性休克的综合分析[D].天津:天津医科大学,2007.

[7] 任恩强.速效救心丸引起过敏反应1例[J].医学理论与实践,1991,4(1):40.

[8] 叶冬青.巢式病例对照研究的设计及分析[J].疾病控制杂志,2001,5(1):65-68.

[9] 王连心,谢雁鸣,常艳鹏,等.主动监测在中药注射剂上市后临床安全性评价的应用及范例[J].世界中医药,2014,9(9):1132-1136.

[10] 朱波刚.速效救心丸引起过敏反应一例报告[J].中成药,1988,11(8):45.

[11] 叶卯祥,袁琴.速效救心丸的临床应用及过敏反应[J].时珍国药研究,1996,7(2):80-81.

[12] 宋涛,孙欣.中药合理用药问题的探讨[J].中国实用医药,2008,3(34):204-205.

[13] 杨宝峰,苏定冯.药理学[M].8版,北京:人民卫生出版社,2013:21-22.

[14] 谢煊芳,陈紫华,吴建文.浅述中西药联用的优势和存在的问题与对策[J].海峡药学,2020,32(1):178-179.

[15] 王连心,唐浩,谢雁鸣,等.巢式病例对照研究在HIS真实世界参麦注射液疑似过敏因素分析中的应用[J].中国中药杂志,2013,38(18):3019-3023.

[16] 白洋,杨薇,刘岷,等.734例参附注射液疑似过敏反应影响因素分析[J].中成药,2016,38(3):505-510.

[17] 陈吉,孙月,布优祥,等.中医领域真实世界研究现状分析[J].中国循证医学杂志,2018,18(11):1216-1223.

[18] 孙鑫,谭婧,唐立,等.重新认识真实世界研究[J].中国循证医学杂志,2017,17(2):126-130.

[19] 李敏,谢雁鸣,章轶立,等.基于巢式病例对照研究丹参川芎嗪注射液疑似过敏反应的影响因素分析[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(12):1707-1709.