

运用倾向性评分法探讨灯盏细辛注射液 使用剂量对肾功能的影响

黎元元¹ 唐浩² 李霖² 谢雁鸣¹

摘要 目的 分析灯盏细辛注射液临床用药剂量与肾功能指标肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)异常变化的关系,探讨用药剂量对肾功能的影响。**方法** 选择全国 20 家三甲医院信息系统(hospital information system, HIS)数据库中灯盏细辛注射液 21 498 例用药患者信息,符合年龄 18~80 岁的 13 696 例作为研究对象,依据单次给药剂量是否超药物说明书推荐剂量分为超剂量组(>40 mL)和常规组(≤40 mL)。以患者用药前后 7 天的 SCr、BUN 指标的变化作为结局评价指标,两次均有 SCr 检测值的 650 例,超剂量组 87 例,常规组 563 例;患者均有 BUN 检测值的 651 例,超剂量组 87 例,常规组 564 例。采用分层分析、倾向性评分方法进行分析。**结果** 以年龄、性别、入院病情、灯盏细辛注射液疗程分层分析,超剂量组与常规组肾功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);平衡 71 个混杂因素后倾向性评分方法,结果超剂量组与常规组肾功能异常变化比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 基于 HIS 数据分析发现超出说明书推荐剂量使用灯盏细辛注射液,未造成肾功能异常变化。

关键词 灯盏细辛注射液;用药剂量;肾功能;倾向性评分;实效研究

Effect of Dengzhan Xixin Injection Dosage on Renal function Using Propensity Score Estimation
LI Yuan-yuan¹, TANG Hao², LI Lin², and XIE Yan-ming¹ 1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 School of Statistics, Renmin University of China, Beijing (100872)

ABSTRACT Objective To observe clinical dose of Dengzhan Xixin Injection (DZI) on renal function and analyze its relation with abnormal changes of renal function indices [serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN)]. **Methods** The information of 21 498 patients who used DZI were recruited from 20 hospital information system (HIS) database across China. Of them, 13 696 patients in line with 18–80 years old were taken as subjects. They were assigned to the ultra-dose group (>40 mL) and the conventional dose group (≤40 mL) according to whether the single DZI dosage exceeded the recommended dosage in the drug instruction. Changes of SCr and BUN were taken as outcome evaluation indicators 7 days before and after administration of DZI. There were 650 cases with two SCr values, 87 in the ultra-dose group and 563 in the conventional dose group. There were 651 cases with two BUN values, 87 in the ultra-dose group and 564 in the conventional dose group. Data were analyzed using stratified analysis and propensity score estimation. **Results** No statistical difference existed in age, gender, admission condition, or stratification estimation results of DZI course between the ultra-dose group and the conventional dose group ($P > 0.05$). No statistical difference existed in changes of abnormal renal functions between the ultra-dose group and the conventional dose group after balancing 71 confounders factors by propensity score estimation ($P > 0.05$). **Conclusion** Analyzed based on HIS data, use of DZI exceeding recommended dosage did not result in abnormal changes of renal function.

KEYWORDS Dengzhan Xixin Injection; dosage; renal function; propensity score estimation; practical research

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.81403196)

作者单位:1.中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700); 2.中国人民大学统计学院(北京 100872)

通讯作者:谢雁鸣, Tel:010-64093302, E-mail:ktzu2014@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.12.1430

灯盏细辛注射液是从灯盏细辛 (*Erigeron breviscapus*) 中提取咖啡酸酯类及野黄芩苷类成分制取而成,具有活血祛瘀,通络止痛功效的中药注射剂^[1]。广泛应用于临床治疗脑梗死、冠心病等心脑血管疾病^[2,3]。随着用药人群的扩大,其安全性也更加受到关注。既往有报道出现急性肾功能的损害的不良反应用^[4]。基于医院信息系统 (hospital information system, HIS) 数据库分析发现,灯盏细辛注射液在目前使用中存在超说明书规定剂量的情况,这一部分人群虽然占比例小,但绝对数量仍不可忽视。因此,观察灯盏细辛注射液超说明书规定剂量使用对肾功能的影响,对指导临床合理安全使用十分重要。

资料与方法

1 数据来源 来自 2007 年 1 月—2011 年 6 月全国 20 家大型三甲医院 HIS 中所有用灯盏细辛注射液的患者 (21 498 例) 信息。数据分为 5 个模块,包括患者的一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查信息和分类费用信息,但不包括病程记录等文本数据^[5]。

2 数据纳入 纳入标准: (1) 患者年龄 18 ~ 80 岁; (2) 肾功能指标选择血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN); 使用灯盏细辛注射液前后 7 天有两次 SCr, BUN 检测者,若该时间段内有多次检测则取距开始用药前与停止用药后最近一次检测结果; (3) 若一位患者住院期间有多个不同剂量记录,则选择用药剂量最大的记录。

3 病例筛选及分组 根据药品说明书所载,单次给药途径为静脉滴注,使用剂量为 20 ~ 40 mL,以此为依据将单次给药剂量 > 40 mL 作为超剂量组,剂量 ≤ 40 mL 作为常规组。符合纳入标准的用药前后 7 天均有 SCr 检测值的 650 例患者,分为超剂量组 87 例,常规组 563 例;用药前后 7 天均有 BUN 检测值的 651 例患者,分为超剂量组 87 例,常规组 564 例。

4 结局指标 以 SCr、BUN 检测值高于该数据正常范围的 20% 作为判断其是否发生异常变化的依据。若用药前正常,但用药后异常,或者用药前异常,

用药后异常程度增加,则记录该患者为“异常”;用药后指标正常,则记录该患者为“无异常”;若用药前后都异常,但用药后异常程度减小,也记录该患者为“无异常”。

5 统计学方法 采用 SAS 9.2 和 R 2.15 软件包对数据进行统计,计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以年龄、性别、入院病情、灯盏细辛注射液疗程进行分层 χ^2 检验,并采用倾向性评分 (propensity score, PPS) 平衡混杂因素。根据对混杂因素控制的不同,采用了未倾向评分加权 Logistic 回归、倾向评分加权 Logistic 回归、带协变量调整倾向评分加权 Logistic 回归 3 种方法进行统计分析。

结果

1 病例筛选结果 (图 1)

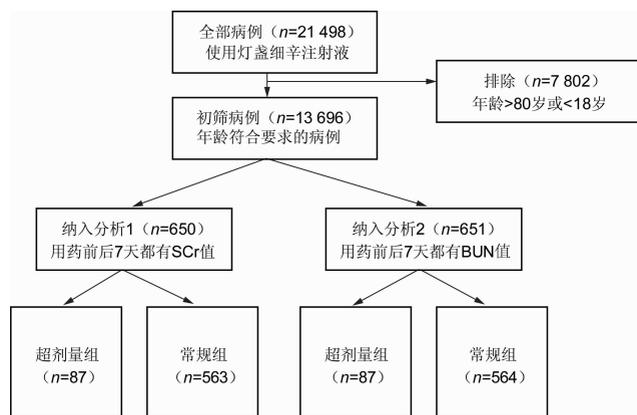


图 1 病例筛选流程图

2 两组灯盏细辛注射液使用前后肾功能变化比较 (表 1) 两组灯盏细辛注射液使用前后 SCr 变化比较,差异无统计学意义 (校正后的 $\chi^2 = 0.0004, P > 0.05$); BUN 变化比较,差异无统计学意义 (校正后的 $\chi^2 = 0.079, P > 0.05$)。

3 分层分析结果比较 (表 2) 分别按患者年龄 (分为 18 ~ 45、46 ~ 65、66 ~ 80 岁 3 个年龄段)、性别、入院病情 (一般、危、急)、灯盏细辛使用疗程 (≤ 14 天和 > 14 天) 分层后,经分层 χ^2 检验差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组灯盏细辛注射液使用前后肾功能变化比较 [例 (%)]

组别	SCr (650 例)		P 值	BUN (651 例)		P 值
	无异常	异常		无异常	异常	
超剂量	83 (95.40)	4 (4.60)	0.98	84 (96.55)	3 (3.45)	0.78
常规	531 (94.32)	32 (5.68)		545 (96.63)	19 (3.37)	

表 2 不同年龄、性别、入院病情及灯盏细辛使用疗程患者 SCr 和 BUN 比较 [例(%)]

项目	组别	SCr(650 例)		检验方法 P 值	BUN(651 例)		检验方法 P 值	
		无异常	异常		无异常	异常		
年龄	18~45 岁	超剂量	13(100)	0	Fisher 检验	12(92.31)	1(7.69)	Fisher 检验
		常规	100(97.09)	3(2.91)	1.00	102(99.03)	1(0.97)	0.21
	46~65 岁	超剂量	31(93.94)	2(6.06)	Fisher 检验	33(100)	0	Fisher 检验
		常规	204(93.15)	15(6.85)	1.00	210(95.45)	10(4.55)	0.37
66~80 岁	超剂量	39(95.12)	2(4.88)	Fisher 检验	39(95.12)	2(4.88)	Fisher 检验	
	常规	227(94.19)	14(5.81)	1.00	233(96.68)	8(3.32)	0.64	
平衡后				分层 χ^2 检验 0.66			分层 χ^2 检验 0.99	
性别	男	超剂量	46(93.88)	3(6.12)	Fisher 检验	46(93.88)	3(6.12)	Fisher 检验
		常规	314(93.73)	21(6.27)	1.00	328(97.33)	9(2.67)	0.18
	女	超剂量	34(97.14)	1(2.86)	Fisher 检验	35(100)	0	Fisher 检验
		常规	193(94.61)	11(5.39)	1.00	195(95.59)	9(4.41)	0.36
平衡后				分层 χ^2 检验 0.68			分层 χ^2 检验 0.92	
入院病情	一般	超剂量	76(95.00)	4(5.00)	Fisher 检验	77(96.25)	3(3.75)	Fisher 检验
		常规	445(93.88)	29(6.12)	1.00	456(96.41)	17(3.59)	1.00
	危	超剂量	0	0		0	0	
		常规	19(86.36)	3(13.64)		22(100)	0	
	急	超剂量	7(100)	0		7(100)	0	
		常规	67(100)	0		67(97.10)	2(2.90)	
平衡后				分层 χ^2 检验 0.70			分层 χ^2 检验 0.96	
疗程	≤14 天	超剂量	65(95.59)	3(4.41)	Fisher 检验	65(95.59)	3(4.41)	Fisher 检验
		常规	441(94.64)	25(5.36)	1.00	451(96.78)	15(3.22)	0.49
	>14 天	超剂量	18(94.74)	1(5.26)	Fisher 检验	19(100)	0	Fisher 检验
		常规	90(92.78)	7(7.22)	1.00	94(95.92)	4(4.08)	1.00
平衡后				分层 χ^2 检验 0.66			分层 χ^2 检验 0.97	

注:SCr 性别缺失 27 例,BUN 性别缺失 26 例

4 基于倾向性评分法对混杂因素控制的研究(图 1、2) 根据提取的 HIS 数据的实际情况筛选出 71 个可疑的混杂因素作为协变量,具体包括性别、年龄(分段处理)、医疗费用类别(医疗保险、公费、自费)、入院病情(危、急、一般)、住院费用、住院天数(危、急、一般)、用药疗程、病危天数、病重天数、合并疾病(选取频率最高的前 10 种,以及合并其他疾病统一合并为一种,共 11 种)、合并用药(除灯盏细辛注射液以外的使用药频率前 50 位者,以及其他用药统一合并为一种,共计 51 种)。加权前后每个协变量均值无差异检验的具体 P 值均有所调整。71 个混杂因素有大部分已被平衡,SCr 未被

平衡的 9 个协变量是 L.谷胺酰胺 + 贝那普利 + 胰岛素 + 腺苷钴胺 + 罂粟碱 + 头孢地嗪 + 甲钴胺 + 其它合并用药 + 糖尿病;BUN 未被平衡的 9 个协变量是还原型谷胱甘肽 + 利多卡因 + 东莨菪碱 + 果糖 + 复方维生素 + 硫酸镁 + 腺苷钴胺 + 罂粟碱 + 氨氯地平。

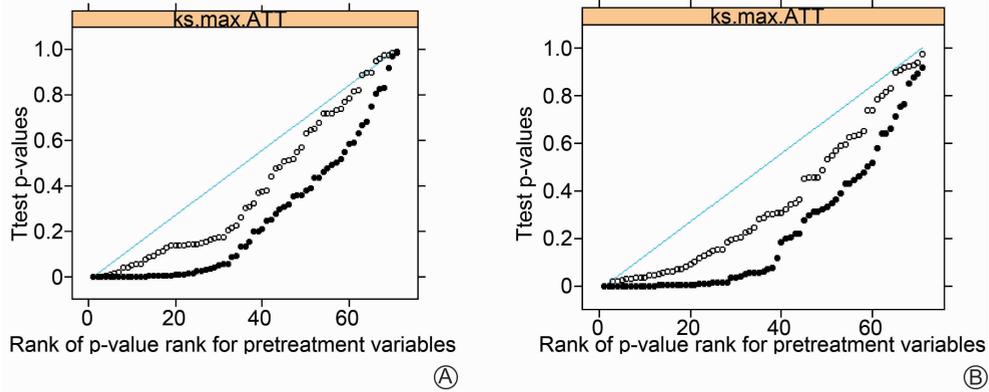
图 2 所示:加权前(实心点)许多协变量在两组间比较,差异有统计学意义;加权后(空心点)大多数协变量在两组间比较,差异无统计学意义, P 值沿着 45 度的直线即[0,1]均匀变量的累积分布分散开。

5 3 种 Logistic 回归分析比较(表 3) 3 种方法估计的回归系数都 <0,但差异无统计学意义(P>0.05)。

表 3 3 种方法估计的回归系数和 P 值

方法	SCr		BUN	
	回归系数	P 值	回归系数	P 值
未加权的 Logistic 回归	-0.224	0.681	-0.224	0.681
倾向评分加权后的 Logistic 回归	-0.334	0.569	-0.334	0.569
带协变量倾向评分加权 Logistic 回归*	-0.303	0.637	0.186	0.850

注: SCr 选用的协变量为:L.谷胺酰胺 + 贝那普利 + 胰岛素 + 腺苷钴胺 + 罂粟碱 + 头孢地嗪 + 甲钴胺 + 其他合并用药 + 糖尿病;BUN 选用的协变量为:还原型谷胱甘肽 + 利多卡因 + 东莨菪碱 + 果糖 + 复方维生素 + 硫酸镁 + 腺苷钴胺 + 罂粟碱 + 氨氯地平



注:实心点为加权前,空心点为加权后;A 为 ScR;B 为 BUN

图 2 倾向评分平衡协变量效果

讨 论

基于前期不良反应个案分析文献^[6]分析发现,灯盏细辛注射液用量大多数未超出说明书 20~40 mL 的用量,发生不良反应似乎与剂量无明显相关性,但由于病例数太少,结论缺乏可推广性,因此本研究在大样本的电子医疗数据中探索灯盏细辛使用剂量对肾功能的影响。HIS 数据库分析发现,灯盏细辛注射液在真实世界使用中存在超说明书规定剂量的情况,84 950 条给药记录中 >40 mL 的记录有 3 736 条(4.40%),其中最大剂量为 80 mL。因此,本研究对这一部分人群的用药前后肾功能指标进行分析,以了解超说明书推荐剂量的使用是否造成肾功能的损害。由于既往不良反应文献为急性肾功能损害的报道^[4],因此本实验观察 HIS 数据库住院期间的使用灯盏细辛注射液前后 7 天的肾功能变化可以在一定程度上客观反应其安全性。

倾向性评分法是由 Rosenbaum 和 Rubin 于 20 世纪 80 年代提出,是一个可以处理非随机化研究数据、控制或平衡混杂偏倚,使研究结果接近随机对照研究效果的一种有效的统计方法^[7]。倾向性评分法作为一种均衡基线的新方法,能够将多个混杂变量综合为一个变量即倾向评分,通过平衡两对比组的倾向评分而有效地均衡混杂变量(也称协变量)的分布,从而达到控制混杂偏倚的目的^[8]。为了评价病例组和对照组患者人群之间肾功能测量结果的差异,分别建立 3 种分析模型,目的是为了从多个角度说明灯盏细辛使用剂量引起肾功能 SCr、BUN 发生异常的可能性的影响,即平均处理效应。结果显示,3 种方法结果基本一致,平衡了其他因素后,超说明书推荐剂量使用灯盏细辛注射液并未对肾功能 SCr、BUN 指标异常变化有显著性影响。此外灯盏细辛注射液在临床中除被用于

治疗冠心病与脑梗死外,还可用于治疗糖尿病、高血压病甚至肾功能不全者^[9],也有文献报道灯盏细辛注射液可改善大鼠肾脏间质纤维化程度,具有肾脏保护作用^[10],基于 2009—2012 年 1 390 例自发呈报系统数据分析亦未有肾功能损害的报道^[11],因此初步得出灯盏细辛注射液属于安全性较高的药物。但临床应用中仍需遵照中药注射剂临床使用规范,按照说明书的剂量和疗程规范使用,对老年人、孕妇、儿童等特殊人群用药需谨慎等,以确保用药安全和人民健康。

本研究的局限性在于 HIS 系统存在全国多家医院结构不统一,无法利用 HIS 病例文本数据,因此存在大量缺失数据、错误数据、重复数据等噪音,有许多混杂因素存在,临床基于原患疾病引起的 SCr、BUN 异常的影响因素也不可忽视。只有对混杂因素进行很好的控制才能获得更加真实的结果。本研究采用多种方法控制了可能的混杂因素,并慎重选择统计方法,因此结果应该具有一定的真实性。不过 HIS 数据来源于医院级别为三级甲等医院,因此研究结论在基层医院推广时也要注意其代表性。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典:2010 年版[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010.
- [2] 侯凌波, 乔利军, 郭建文. 灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者血清 VEGF、MMP-9、EPCs 水平的影响[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2373-2378.
- [3] 王凤姣, 谢雁鸣, 廖星, 等. 灯盏细辛注射液佐治冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3298-3307.
- [4] 彭评志. 灯盏细辛注射液致急性肾功能衰竭 2 例[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(8): 682.
- [5] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的构建与实现[J]. 中国中药杂

志, 2011, 36(20): 2883 - 2887.

[6] 黎元元, 谢雁鸣. 灯盏细辛注射液不良反应个案文献计量学分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2789 - 2791.

[7] McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies [J]. *Psycholog Methods*, 2004, 9(4): 403.

[8] 叶晓勤, 杨伟, 谢雁鸣, 等. 基于倾向性评分的中医复杂干预临床疗效评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 218 - 221.

[9] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣, 等. 基于 HIS 灯盏细辛注射液“真实世界”临床用药特点分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2718 - 2722.

[10] 邓英辉, 于洁, 林琼真, 等. 灯盏细辛注射液对大鼠肾间质纤维化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 142 - 145.

[11] 黎元元, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 基于自发呈报系统 1390 例灯盏细辛注射液不良反应报告预警分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2998 - 3002.

(收稿:2014 - 08 - 04 修回:2016 - 05 - 11)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯 灿
唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)
 王昌恩 王学美 王硕仁 王 舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才 史载祥
 白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘 平 刘 良
 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 苏 励 杨任民 杨宇飞
 杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成 李 恩
 李 涛 李焕荣 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 时毓民 邱 峰 张大钊
 张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野 陈冬燕
 范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊 周霁祥 郑国庆
 赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶 栗原 博(日本)
 徐凤芹 徐治鸿 徐 浩 殷惠军 郭 军 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英 黄晓愚 黄 熙
 黄璐琦 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生 董竞成 董福慧 韩济生
 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国)

Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)