

· 数据挖掘 ·

基于真实世界的喜炎平注射液治疗支气管炎的复杂网络分析

董可欣^{1,2}, 吴蔚², 王志飞^{1*}, 李利寻¹, 杨云云³

(1. 中国中医科学院 中医临床基础理论研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 望京医院, 北京 100102; 3. 中国人民大学, 北京 100872)

[摘要] 目的:探究在真实世界中喜炎平注射液治疗支气管炎的中西药群组模块,为临床中西药治疗支气管炎的提供参考。方法:从全国29家医院信息系统(HIS)提取应用喜炎平注射液治疗支气管炎的共13 874例,运用禁忌(Tabu)搜索算法进行复杂网络分析,获得喜炎平注射液治疗支气管炎的子结构及关联信息,分析临床用药方案。结果:支气管炎的病原体治疗方案,①细菌感染可选择喜炎平注射液+头孢呋辛;②病毒感染可选择喜炎平注射液+干扰素;③支原体感染可选择喜炎平注射液+阿奇霉素。针对支气管炎的临床表现分型及并发症选择适宜用药方案,①单纯型支气管炎的考虑喜炎平注射液+氨溴索+肺力咳合剂+布洛芬;②喘息型支气管炎的考虑喜炎平注射液+异丙托溴铵+布地奈德+沙丁胺醇;③支气管炎的并发病毒性脑炎的考虑喜炎平注射液+甘露醇+呋塞米+苯巴比妥+神经节苷脂+免疫球蛋白;④支气管炎的并发病毒性心肌炎的考虑喜炎平注射液+磷酸肌酸钠+维生素C。结合支气管炎的中医特点选择联用中药治疗。结论:该研究数据来源于真实世界,提取总结出喜炎平注射液治疗支气管炎的临床表现分型及并发症的联合用药方案,但临床上需要针对其具体情况,个体化制定治疗方案。

[关键词] 真实世界; 喜炎平注射液; 支气管炎的; 禁忌(Tabu)搜索算法; 联合用药

[中图分类号] R284.2;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0175-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211213

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210730.1009.001.html>

[网络出版日期] 2021-07-30 14:01

Complex Network Analysis of Xiyanping Injection in Treatment of Bronchitis Based on Real World

DONG Ke-xin^{1,2}, WU Wei², WANG Zhi-fei^{1*}, LI Li-xun¹, YANG Yun-yun³

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;

3. Renmin University of China, Beijing 100872, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the group modules of Chinese medicine and western medicine for the treatment of bronchitis patients with Xiyanping injection based on the real world to provide references for the clinical treatment of bronchitis with Chinese medicine and western medicine. **Method:** Medical records of 13 874 patients with bronchitis treated by Xiyanping injection were extracted from 29 hospital information systems (HISs) in China, and complex network analysis was carried out using Tabu Search algorithm to obtain the substructure and associated information of core drug combination of Xiyanping injection for the treatment of bronchitis and to analyze clinical medication protocols. **Result:** Medication protocols for the pathogens of bronchitis are listed below: Xiyanping injection + cefuroxime for bacterial infection. Xiyanping injection +

[收稿日期] 20210324(032)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707410)

[第一作者] 董可欣,在读硕士,从事呼吸系统感染性疾病的中医药防治,E-mail:kx1047753683@163.com

[通信作者] * 王志飞,博士,副研究员,从事中药上市后评价,E-mail:wzhftcm@163.com

interferon for viral infection. Xiyanning injection + azithromycin for mycoplasma infection. According to the clinical symptoms and complications of bronchitis, the appropriate medication protocols were as follows: Xiyanning injection + ambroxol + Feilike mixture + ibuprofen for uncomplicated bronchitis. Xiyanning injection + ipratropium bromide + budesonide + salbutamol for asthmatic bronchitis. Xiyanning injection + mannitol + furosemide + phenobarbital + gangliosides + immunoglobulin for bronchitis complicated with viral encephalitis. Xiyanning injection + creatine phosphate sodium + vitamin C for bronchitis complicated with viral myocarditis. The combined medication of Chinese medicine for the treatment of bronchitis was adopted based on its characteristics of traditional Chinese medicine. **Conclusion:** The data of this study were derived from the real world. The combined medications protocols of Xiyanning injection targeting the clinical symptoms and complications of bronchitis were extracted and summarized. However, it is necessary to formulate an individualized medication protocol according to the specific condition.

[Keywords] real world; Xiyanning injection; bronchitis; Tabu search algorithm; combined medication

支气管炎是一种呼吸系统常见病,常由微生物感染、物理或化学性刺激,导致气管、支气管及周围组织发生急性或慢性非特异性炎症,最终出现咳嗽、咳痰或伴有喘息,若治疗不当可能会使炎症进一步加重,或并发其他系统疾病^[1]。年老体弱者易患此病,如50%的儿童在6岁之前至少发作一次喘息性支气管炎^[2]。对于支气管炎的治疗,西医有着对症应用的口服、雾化和静脉药物,然而治疗作用有限。中西药联用治疗支气管炎的疗效已成为近年来临床研究的热点。喜炎平注射液(以下简称喜炎平)为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* 提取物制剂,其主要成分是穿心莲内酯磺化物,《江西草药》记载穿心莲^[3]:“清热凉血,消肿止痛,治胆囊炎,支气管炎,高血压,百日咳”,以苦寒之性达清热解毒、止咳止痢之功。《喜炎平注射液治疗呼吸系统感染性疾病临床应用专家共识(成人版)》及说明书指出^[4],喜炎平广泛用于流行性感、支气管炎、扁桃体炎、肺炎、细菌性痢疾等感染性疾病。目前已有较多临床研究取证喜炎平治疗支气管炎的安全性以及联用中西药的疗效,但缺乏真实世界研究中大量数据支持。相较于随机对照试验(RCTs),真实世界研究需要临床大样本数据,更能真实客观地反映临床情况,为药品的安全性和有效性再评价提供更有力的证据^[5]。李利寻等^[6]基于真实世界研究,对194 873例使用喜炎平的患者进行用药特征分析,为适用疾病研究提供思路。因此,本研究在其基础上,进一步挖掘在真实世界研究中喜炎平治疗支气管炎患者联合用药情况,并对治疗方案进行中西药群组模块探究,分析用药组合规律,以期探索核心用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 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真实世界医院信息系统(HIS),从全国29家三级甲等医院构建的HIS中提取西医诊断主要诊断为“支气管炎”(Bronchitics, ICD-10编码J40)的患者,按照纳入和排除标准,共13 874例。HIS是通过ELT技术将多家医院医疗数据规范整合而成,主要包含患者的住院信息、医嘱信息、诊断信息、检验信息、经济指标5个主题^[7]。本研究提取住院基本信息、住院诊断信息(中医、西医)和住院医嘱信息的数据。

1.2 数据纳入与排除标准 纳入标准:住院西医诊断表中主要诊断为支气管炎的住院患者;使用喜炎平注射液 ≥ 1 次同时有合并用药的支气管炎患者;治疗结局为治愈、好转。合并用药为喜炎平最早开始使用时间和最终停止使用时间之内联合使用的药物。排除标准:西医诊断表中无支气管炎诊断;仅使用喜炎平作为治疗的支气管炎患者。

1.3 数据标准化 各医院在诊断、药品名称、数据单位等方面存在差异,为了使数据具有可分析性,采用人工智能匹配和人工审核的方法对数据进行标准化处理。以世界卫生组织(WHO)制定的国际疾病分类(ICD)为标准,对西医诊断名称进行规范化;化学药物和生物药物名称采用药物的解剖学、治疗学及化学分类法(ATC)编码,中成药参照《国家医保药品目录》编码进行标准化处理。

1.4 数据处理 将标准化数据录入Excel软件,并应用SAS 9.4统计分析软件对录用药物进行频次分析。

1.5 统计分析 禁忌(Tabu)搜索算法由GLOVER等在1986年首次提出,是一种用来避免局部最优解

的亚启发式随机搜索方法。Tabu是指禁止重复前面的工作,即在搜索过程中标记已经到达的局部最优解,避免出现循环搜索,以达到全局逐步寻优^[8-9]。本研究运用复杂网络UCINET 6.653分析软件获得整体网络,Tabu搜索算法将整体网络划分成子网络,并用不同的子网络为元素(元素表示对应节点的密度值)计算密度值矩阵。在密度值矩阵中,节点的密度值大于整体网络为1,反之为0,进而形成不同子网络的二值关系矩阵。在关系矩阵中,1表示不同子网之间存在关系,0表示无关系。最后利用矩阵法或社群图显示不同子网之间的关系。

Tabu搜索算法对子结构(子网络)划分原则为在所有节点集合的组成中,如果一个节点的子集可

以使节点界面上方差和达到最小值,则Tabu搜索算法将该子集划分为一组。算法优点在于通过人为设置几个分类的个数不断进行子集划分,根据划分结局来确定最优分类数,这样可以改变由于划分不足或过多而导致的子集划分不足和节点分配严重失衡的问题^[10]。因此,根据真实世界研究喜炎平治疗支气管炎联合用药信息,利用Tabu搜索算法对药物之间存在的多层次结构关系进行分析,探索治疗方案的核心药物构成。

2 结果

2.1 喜炎平核心联用中西药 该人群共13 874例,提取中西药物共721种,本研究纳入中西药频次超过140的药品共115种,联用药物频次见表1。

表1 喜炎平核心联用中西药用药频次

Table 1 Frequency of Xiyanning core combined with Chinese and Western medicine

No.	分类	名称	频数/次	No.	分类	名称	频数/次
1	西药	氨溴索	9 484	28	西药	吡哆美辛	807
2	西药	异丙托溴铵	3 117	29	中药	穿心莲制剂	754
3	西药	维生素类	2 875	30	中药	清热解毒剂	737
4	西药	布地奈德	2 770	31	西药	氨基酸.含与多肽的复方	709
5	西药	磷肌酸	2 588	32	中药	痰热清注射液	708
6	西药	地塞米松	2 352	33	中药	肺力咳合剂	704
7	西药	头孢呋辛	2 330	34	西药	茶碱	688
8	西药	肝素	2 291	35	西药	吡哆醇	687
9	西药	青霉素	2 191	36	西药	异丙嗪	679
10	西药	布洛芬	2 125	37	西药	利巴韦林	666
11	西药	干扰素类	2 076	38	西药	双歧杆菌活菌制剂	651
12	中药	消炎止痛膏	1 660	39	西药	免疫球蛋白类	649
13	西药	青霉素含β内酰胺酶抑制剂类的复方	1 651	40	西药	神经节苷脂类及神经节苷脂衍生物	634
14	西药	对乙酰氨基酚与非安定药的复方	1 615	41	西药	特布他林	616
15	西药	多种维生素.单方	1 609	42	中药	化痰.止咳.平喘剂	597
16	西药	免疫增强剂	1 592	43	西药	消毒灭菌药	597
17	西药	沙丁胺醇	1 545	44	西药	对乙酰氨基酚	589
18	西药	美洛西林	1 413	45	西药	利多卡因复方	579
19	西药	肝病治疗药	1 288	46	西药	磺苄西林	564
20	西药	多种维生素和微量元素	1 267	47	西药	止泻的微生物	563
21	西药	甘露醇	1 227	49	西药	头孢噻肟	548
22	西药	西咪替丁	1 175	49	西药	阿莫西林和酶抑制剂	546
23	西药	头孢曲松	1 155	50	中药	康复新液	540
24	西药	阿奇霉素	1 091	51	西药	头孢替安	535
25	西药	抗坏血酸.维生素C.	1 087	52	西药	孟鲁司特	532
26	西药	水合氯醛	1 007	53	西药	溴己新	519
27	西药	呋塞米	1 001	54	西药	福尔可定	517

续表 1

No.	分类	名称	频数/次	No.	分类	名称	频数/次
55	西药	苯巴比妥	507	86	中药	强力枇杷露	232
56	西药	糜蛋白酶	499	87	西药	纳美芬	229
57	中药	清热剂	490	88	西药	甲泼尼龙甲强龙	214
58	西药	甲泼尼龙	448	89	西药	头孢唑林	210
59	西药	头孢硫脒	427	90	西药	奥美拉唑	205
60	中药	内服药	398	91	中药	喘可治注射液	204
61	西药	氯苯那敏复方	393	92	西药	赖氨匹林	199
62	西药	伪麻黄碱复方	383	93	西药	干扰素 $\beta_{1\alpha}$	192
63	西药	肿瘤辅助用药	379	94	西药	辅酶A	190
64	中药	消痛贴膏	369	95	西药	胸腺肽	190
65	中药	小儿肺咳颗粒	368	96	西药	灌肠药	185
66	西药	富马酸	349	97	西药	左氧氟沙星	181
67	西药	干扰素	335	98	中药	小儿热速清颗粒	177
68	中药	蒙脱石散制剂	324	99	中药	小儿咳喘灵口服液	175
69	中药	金荞麦片	306	100	西药	肾上腺素	174
70	中药	复方紫草油	290	101	西药	乙酰水杨酸	173
71	中药	醒脑静注射液	287	102	西药	抗感染药	166
72	西药	其他神经系统用药	263	103	西药	阿昔洛韦复方	163
73	西药	阿糖腺苷	261	104	西药	萘苄碱	161
74	西药	咪达唑仑	261	105	中药	化癥通脉剂	161
75	西药	抗生素	253	106	西药	胞磷胆碱	160
76	中药	润肺化痰剂	250	107	西药	庆大霉素	158
77	西药	腺苷	250	108	中药	醒脾养儿颗粒	157
78	西药	头孢西丁	250	109	西药	双氯芬酸	156
79	西药	口服再水化作用盐配方	248	110	中药	热毒宁注射液	155
80	西药	肝素类	246	111	中药	小儿柴桂退热颗粒	151
81	西药	拉氧头孢	241	112	西药	酚妥拉明	149
82	西药	头孢米诺	238	113	西药	维生素A和维生素D的复方	145
83	西药	干扰素 α	234	114	西药	头孢他啶	142
84	西药	氟化钠 18F	233	115	中药	丹红注射液	140
85	西药	肌苷	233				

根据 Tabu 搜索算法的子网划分原则,115 种中西药构成的网络可被划分为 30 个中西药子结构(子群),根据整体网络、子结构密度矩阵及关系矩阵,可以得到上述 30 个子结构间的关联信息,见表 2。各子结构即为针对支气管炎及其并发症的临床用药方案。研究显示,除编号为 14,17,18,27 和 30 的子结构间呈现出孤立状态外,其余 25 个子结构存在紧密联系。编号 8~10,13,19,20,24,26,28,29 子结构与其他子结构中的联系较多,说明子结构所含药物与其他子结构的联系较多,并得出相应子网展开

图,见图 1,2。

2.2 喜炎平核心联用西药 联用西药共 538 种,研究纳入用药频次超过 70 的西药共 118 种,见表 3。

根据 Tabu 搜索算法的子网划分原则,118 种西药构成的网络可被划分为 30 个西药子结构,见表 4。研究表明,除编号为 3,12,13,16,18,19,20,29 和 30 子结构间呈现出孤立状态,其余 21 个子结构存在紧密联系。编号 1,6,10,11,17,23,24,26,28 子结构与其他子结构中的联系较多,说明子结构所含药物与其他子结构的联系较多,见图 3,子网展开图见图 4。

表3 喜炎平核心联用西药频次

Table 3 Frequency of Xiyanning core combined with Western medicine

No.	西药名称	频数/次	No.	西药名称	频数/次
1	氨溴索	9 484	60	抗生素	253
2	异丙托溴铵	3 117	61	腺苷	250
3	维生素类	2 875	62	头孢西丁	250
4	布地奈德	2 770	63	口服再水化作用盐配方	248
5	磷肌酸	2 588	64	肝素类	246
6	地塞米松	2 352	65	拉氧头孢	241
7	头孢呋辛	2 330	66	头孢米诺	238
8	肝素	2 291	67	干扰素 α	234
9	青霉素	2 191	68	氟化钠 18F	233
10	布洛芬	2 125	69	肌苷	233
11	干扰素类	2 076	70	纳美芬	229
12	青霉素含 β 内酰胺酶抑制剂类的复方	1 651	71	甲泼尼龙甲强龙	214
13	对乙酰氨基酚与非安定药的复方	1 615	72	头孢唑林	210
14	多种维生素单方	1 609	73	奥美拉唑	205
15	免疫增强剂	1 592	74	赖氨匹林	199
16	沙丁胺醇	1 545	75	干扰素 $\beta_{1\alpha}$	192
17	美洛西林	1 413	76	辅酶A	190
18	肝病治疗药	1 288	77	胸腺肽	190
19	多种维生素和微量元素	1 267	78	灌肠药	185
20	甘露醇	1 227	79	左氧氟沙星	181
21	西咪替丁	1 175	80	肾上腺素	174
22	头孢曲松	1 155	81	乙酰水杨酸	173
23	阿奇霉素	1 091	82	抗感染药	166
24	维生素C	1 087	83	阿昔洛韦复方	163
25	水合氯醛	1 007	84	莨菪碱	161
26	呋塞米	1 001	85	胞磷胆碱	160
27	吡喹酮	807	86	庆大霉素	158
28	氨基酸含与多肽的复方	709	87	双氯芬酸	156
29	茶碱	688	88	酚妥拉明	149
30	吡哆醇维生素B ₆	687	89	维生素A和维生素D的复方	145
31	异丙嗪	679	90	头孢他啶	142
32	利巴韦林	666	91	泮托拉唑	137
33	双歧杆菌活菌制剂	651	92	酶乳杆菌	135
34	免疫球蛋白类	649	93	头孢孟多	133
35	神经节苷脂类及神经节苷脂衍生物	634	94	门冬氨酸镁	132
36	特布他林	616	95	丁卡因	117
37	消毒灭菌药	597	96	泼尼松	113
38	对乙酰氨基酚	589	97	氯雷他定	111
39	利多卡因复方	579	98	头孢哌酮和 β 内酰胺酶抑制剂	109
40	磺苄西林	564	99	铁、多种维生素和矿物质	109
41	止泻的微生物	563	100	头孢哌酮	106
42	头孢噻肟	548	101	标准的人免疫球蛋白.血管内给药	106
43	阿莫西林和酶抑制剂	546	102	丙卡特罗	106
44	头孢替安	535	103	双嘧达莫	105
45	孟鲁司特	532	104	黄芪注射液	102
46	溴己新	519	105	愈创甘油醚	101
47	福尔可定	517	106	阿伐他汀	100
48	苯巴比妥	507	107	止泻药.肠道抗炎抗感染药	97
49	糜蛋白酶	499	108	头孢克肟	96
50	甲泼尼龙	448	109	多巴胺	91
51	头孢硫脒	427	110	克林霉素	91
52	氯苯那敏复方	393	111	枯草杆菌活菌制剂	87
53	伪麻黄碱复方	383	112	维生素K	80
54	肿瘤辅助用药	379	113	复合辅酶	76
55	富马酸	349	114	氨氯地平	75
56	干扰素	335	115	美托洛尔	73
57	其他神经系统用药	263	116	安茶碱	73
58	阿糖腺苷	261	117	酚磺乙胺	72
59	咪达唑仑	261	118	维生素B ₁ 单方	70

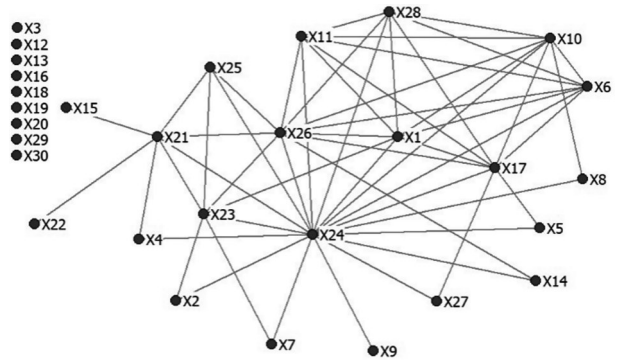
表4 喜炎平核心联用西药子结构情况分布

Table 4 Distribution of substructures of Xiyanning core combined Western medicine

子结构	药物编号	子结构	药物编号
1	8, 1, 3, 26, 33, 73	16	97, 117
2	40, 55, 71, 82, 116	17	11, 18, 25, 47, 90
3	96, 108	18	75, 93
4	29, 51, 64, 72, 77, 79	19	111, 118
5	57, 63, 70, 83, 85, 99	20	81, 98
6	20, 21, 22, 34, 36, 48	21	24, 32
7	49, 94, 110, 113	22	76, 107, 112
8	95	23	30
9	74	24	1, 6, 10, 12, 31, 45, 84
10	35, 59	25	46, 52, 58, 61
11	15, 19, 27, 39, 41	26	2, 3, 4, 7, 9, 16, 23, 28, 38, 43, 50
12	109	27	37, 54, 56, 60, 78, 89, 101, 103
13	67, 104, 105	28	5, 14, 17, 42, 44, 62, 80, 100
14	53, 88	29	66, 68, 86, 91, 92, 106, 114
15	69, 115	30	65, 87, 102

注:表中药物编号与表3中数字编号对应。

第一,对铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等多种细菌都具有抑制作用,使细菌生物被膜不易形成,调控细菌OS系统,抑制细菌外排泵mRNA表达,发挥抗细菌感染作用;第二,可有效灭活流感

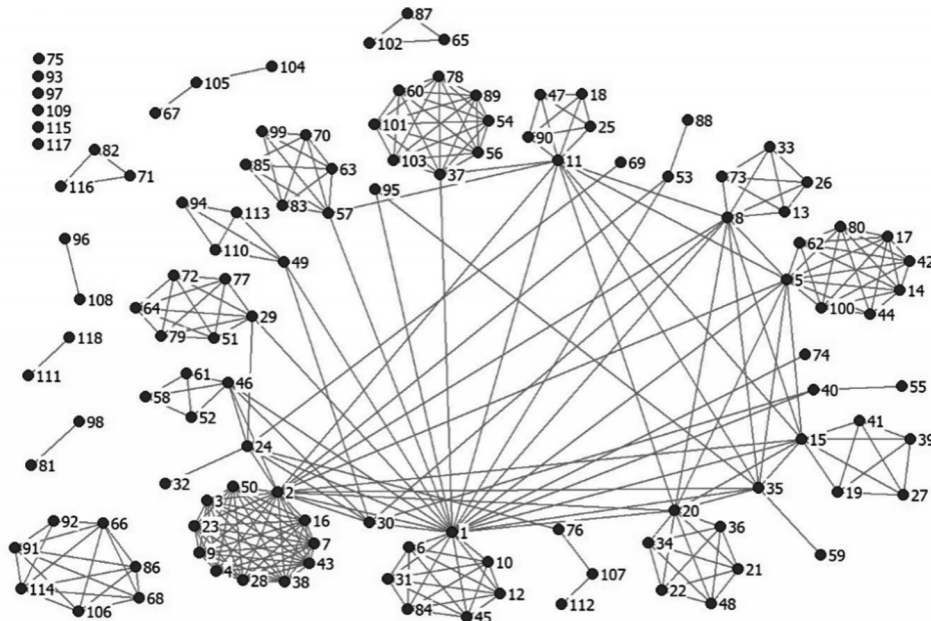


各节点数字与表4各子结构编号相对应

图3 喜炎平核心用药联用西药子结构关联分析

Fig. 3 Correlation analysis of substructure of Xiyanning core combined Western medicine

病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等多种致病病毒,阻断其DNA复制,减少病毒在宿主细胞内繁殖;第三,抗炎作用显著,可降低脂多糖(LPS)诱导的前列腺素内氧化酶还原酶表达水平以及减少前列腺素E₂(PGE₂)生成,减轻炎性改变。上述药理机制表明喜炎平注射液治疗支气管炎的优势在于其广谱的抗细菌和病毒作用,可用于病原体尚未确定时的支气管炎经验性抗感染治疗,或者治疗细菌、病毒混合感染导致的支气管炎。同时,该品种与多种抗感染药物具有协同作用,如头孢呋辛^[15]、阿奇霉素^[16]、干扰素^[17]等药物。因此,发挥喜炎平注射液治疗支气管炎优势,有助于缓解临床症状以及减少并发症的发生。



各数字节点与表3药物编号相对应

图4 喜炎平核心联用西药子结构子网展开

Fig. 4 Expanded view of substructure of Xiyanning core combination of Western medicine

3.2 支气管炎针对病原体用药方案分析 喜炎平联合中西药频次结果显示,常见联合使用的抗感染药物有头孢呋辛、青霉素类、干扰素、阿奇霉素等,结合药物种类提取出支气管炎针对病原体联合用药。**①喜炎平+头孢呋辛:**头孢呋辛是第二代半合成广谱头孢菌素类抗生素,对大多数革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌造成的呼吸道感染均有效,故此方案适用于敏感细菌感染导致的支气管炎患者,亦适用于敏感菌未确定之前的支气管炎经验性抗感染治疗。临床上联用具体抗生素应以药敏试验为主。**②喜炎平+干扰素:**干扰素具有抗病毒、调节免疫等作用,可破坏病毒RNA,并抑制RNA与蛋白质合成^[18]。故此方案适用于病毒感染导致的支气管炎患者。**③喜炎平+阿奇霉素:**阿奇霉素对肺炎支原体感染具有良好的抗菌活性,通过结合细菌细胞中核糖体50S亚单位,破坏细菌转肽过程,从而抑制细菌蛋白酶的合成^[19]。故此方案适用于肺炎支原体感染导致的支气管炎患者。

3.3 喜炎平注射液治疗支气管炎临床表现分型及并发症的临床联合用药方案分析 支气管炎按症状可以分为单纯型支气管炎和喘息型支气管炎,前者见咳嗽、咳痰,后者则伴有喘息痰鸣、肺内干啰音等症状、体征,故治疗方案有所区别。通过上述Tabu搜索算法获得的中西药、西药、中药等子结构划分、子结构间的关联以及支气管炎特征,提取出中西药核心联用方案存在联系较多的10,29子结构;西药核心联用方案中1,6,10,24,26子结构;中药核心联用方案中7,13子结构。结合人工选择、共识指南、疾病特征、并发症等提取出喜炎平注射液治疗支气管炎的用药组合治疗方案。

根据核心联用中西药组10,29子结构提取出单纯型支气管炎治疗方案:喜炎平+氨溴索+肺力咳合剂+布洛芬。氨溴索是与喜炎平注射液联用最多的西药品种,可刺激支气管黏膜浆液腺分泌,减少粘液腺分泌,降低痰液黏度,同时激活呼吸道黏膜纤毛功能,促痰液排出^[20]。肺力咳清热解毒、祛痰镇咳,可以舒张平滑肌紧张,降低气道阻力,缓解咳嗽^[21]。布洛芬是国内外临床广泛推荐应用的解热镇痛类药物,能够缓解因炎症介质前列腺素生成所导致发热、头痛等症状^[22]。故此方案适用于单纯型支气管炎伴发热的患者。

根据核心联用西药组编号24,26提取出喘息型支气管炎治疗方案:喜炎平+异丙托溴铵+布地奈德+沙丁胺醇。发病机制主要包括炎症反应、气道

高反应性以及支气管狭窄等。 β_2 肾上腺素能受体和胆碱能受体与喘息的发生、治疗高度相关,其中,激活 β_2 受体可松弛气道平滑肌,促进上皮细胞纤毛运动,促进肺表面活性物质分泌;M胆碱能受体激活会使腺体分泌增多和气管平滑肌收缩。控制和减少喘息急性发作有助于患者降低未来发展为哮喘的风险^[2]。该方案中异丙托溴铵抑制M受体,舒张支气管平滑肌,抑制黏液高分泌状态;布地奈德抑制气道局部炎症,降低气道高反应性;沙丁胺醇对支气管平滑肌上的 β_2 肾上腺素能受体有较高选择性,抑制平滑肌痉挛,从而缓解喘息症状,疗效优于单一药物治疗^[23]。故该方案适用于喘息型支气管炎的患者。若存在过敏状态可联用编号24子结构中孟鲁司特钠抗过敏。若患者病情进展为中-重度及以上或喘息急性发作时可考虑联用编号26子结构中甲泼尼龙加强抗炎解痉平喘。

支气管炎并发病毒性脑炎治疗用药方案分析。病毒性脑炎的发生与病毒感染有关,病原体主要包括肠道病毒、疱疹病毒、虫媒病毒等几大种类,其致病病毒突破血脑屏障,由血液进入脑组织,感染中枢神经系统,进而引起颅内压增高,出现头痛、发热、呕吐、意识障碍、癫痫发作等临床表现^[24]。根据核心联用西药组子结构编号1,6,10提取支气管炎合并病毒性脑炎治疗方案:喜炎平+甘露醇+呋塞米+苯巴比妥+神经节苷脂+免疫球蛋白。甘露醇和呋塞米针对脑水肿治疗,甘露醇降低颅内压,防止脑疝形成。呋塞米是临床常见利尿药。苯巴比妥镇静抗惊厥,治疗病毒性脑炎继发的癫痫症状。神经节苷脂、免疫球蛋白修复神经功能,有研究表明^[25-26],免疫球蛋白可降低神经元烯醇化酶、中枢神经特异性蛋白、神经生长因子等神经功能损伤标志物水平。另外,免疫球蛋白内产生的大量抗体可与抗原相互作用,从而使病毒失去致病作用,加快脑损伤恢复速度。故该方案适用于支气管炎合并病毒性脑炎的对症治疗。

支气管炎并发病毒性心肌炎治疗用药方案分析。病毒性心肌炎最常见病因是病毒感染,其中以引起肠道和上呼吸道感染的各种病毒为主,特别是柯萨奇病毒,其他如腺病毒、流感病毒、疱疹病毒等都能引发此病,病毒侵犯心脏并在心肌细胞中释放大量毒素,导致心肌细胞溶解、水肿、坏死,出现氧自由基增加,过氧化物酶(CAT)降低以及乳酸脱氢酶(LDH)升高^[27]。根据核心联用中西药组子结构26,29提取出喜炎平注射液治疗支气管炎并发病

病毒性心肌炎治疗方案:喜炎平+磷酸肌酸钠+维生素C。该方案中磷酸肌酸钠通过合成三磷酸腺苷(ATP),为受损心肌细胞供能,有效降低肌酸激酶同工酶(CK-MB), α -羟丁酸脱氢酶(HBDH),心肌肌钙蛋白I(cTnI)等心肌损伤标志物水平^[28]。维生素C是一种抗氧化剂,抑制活性氧积累,清除氧自由基,恢复心肌功能^[29]。喜炎平可破坏病毒DNA/RNA复制,使病毒失活,保护心肌细胞,因此成为指南推荐治疗病毒性心肌炎的中成药(证据级别为B级)^[30]。

3.4 支气管炎核心联用中药用药方案分析 支气管炎的病因为外感邪气犯于肺或由他脏累及于肺,宣降失常,壅遏肺气,肺气上逆而发病。病因有内外之分,支气管炎证候有虚实不同,实证有风寒、风热、燥邪、痰湿、痰热,虚证有气、阴之虚^[31]。综合中医病机、证候特点、治疗禁忌、核心联用中药组编号7,13子结构等提取出喜炎平注射液治疗支气管炎的用药组合治疗方案喜炎平+清热解毒剂+痰热清注射液。该方案中痰热清注射液清热化痰解毒,同时具有抗细菌、抗病毒以及解热镇静等作用,可治疗呼吸道感染性疾病^[32]。故此方案适用于痰热阻肺所致的咳喘气粗、痰多色黄、咽喉肿痛的患者。

4 研究的不足

Tabu搜索算法算法作为研究方法,获取喜炎平注射液治疗支气管炎联合应用中西药群组模块,探索喜炎平注射液治疗支气管炎临床表现分型及并发症的核心用药方案。数据来源于真实世界,虽然更能反映临床实际,但仍有数据缺失、数据质量参差不齐、信息不一致等问题。所以本研究总结联合用药方案仅供临床医生参考,具体应用时需基于患者个体情况、获益风险、配伍禁忌等制定个体化方案。在本研究基础上,可进一步选择其中单一子结构群组模块展开临床疗效和安全性评价及机制研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.
[2] 中国医疗保健国际交流促进会亚健康专业委员会中西医结合治疗学组.喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识[J].中西医结合研究,2020,12(1):32-35.
[3] 南京中医药大学.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2006.

[4] 王志飞,张洪春,谢雁鸣,等.喜炎平注射液治疗呼吸系统感染性疾病临床应用专家共识(成人版)[J].中国中药杂志,2019,44(24):5282-5286.
[5] 谢雁鸣,毛平,田峰.真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J].中药新药与临床药理,2010,21(3):324-327.
[6] 李利寻,王志飞,谢雁鸣,等.基于真实世界的喜炎平注射液194873例临床用药特征分析[J].中国中药杂志,2020,45(15):3518-3524.
[7] 庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.中药上市后再评价HIS“真实世界”集成数据仓库的设计方法探讨[J].中国中药杂志,2011,36(20):2880-2882.
[8] NOWICKI E, SMUTNICKI C. A fast taboo search algorithm for the job shop problem [J]. Management Sci, 1996, 42: 797-813.
[9] GLOVER F. Future paths for integer programming and links to artificial intelligence [J]. COR, 1986, 13(5): 533-549.
[10] 程豪,易丹辉,牟宗毅.基于社会网络分析的指标群划分及群间关系研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2018,20(4):505-513.
[11] 王刚,孙丹丹,耿子凯,等.穿心莲抗病毒作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(7):108-111.
[12] 李明,陈伟强,李岩.穿心莲内酯对巨噬细胞环氧酶2及其产物表达的影响[J].中国医药指南,2010,8(22):5-6.
[13] 陈萍.中药注射剂喜炎平的应用分析[J].现代预防医学,2010,37(15):3000-3001.
[14] 王璐,赵烽,许卉,等.喜炎平注射液对巨噬细胞分泌炎症因子的影响[J].中药药理与临床,2008,24(1):36-39.
[15] 郭剑锋.喜炎平联合头孢呋辛治疗急性支气管炎患者的疗效观察[J].医疗装备,2017,30(24):151-152.
[16] 黄志勇.喜炎平与阿奇霉素联用对肺炎支原体感染支气管炎患儿的临床疗效评价[J].抗感染药学,2019,16(7):1274-1276.
[17] 安红,高伟,贾运巧.干扰素雾化吸入联合喜炎平注射液治疗小儿急性毛细支气管炎疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(7):241-242.
[18] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.儿童喘息性疾病合理用药指南[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(19):1460-1472.
[19] 贾学云.阿奇霉素和甲泼尼龙琥珀酸钠治疗支原体感染所致大叶性肺炎患儿的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,5(35):78-80.
[20] 黄峻,黄祖瑚.临床药物手册[M].上海:上海科学技术出版社,2016.

- [21] 许悠悠. 肺力咳合剂在治疗小儿急性支气管炎中的应用[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(5): 121-122.
- [22] 刘君, 杜鸣. 布洛芬胶囊药理毒理研究综述[J]. 黑龙江医药, 2008, 21(4): 84.
- [23] 杜光, 赵杰, 卜书红, 等. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.
- [24] 冯绵焯, 娄燕. 病毒性脑炎的诊治研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1): 66-70.
- [25] 郑瑜, 蔡云望, 符启昌, 等. 注射免疫球蛋白对重症病毒性脑炎患儿血清神经功能指标的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 866-868.
- [26] 李东景, 马楠. 免疫球蛋白治疗儿童重症病毒性脑炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(36): 166-168.
- [27] 余庆乐. 维生素C联合磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎儿童的临床疗效和心肌酶水平的影响研究[J]. 心血管病防治知识, 2020, 10(33): 37-38.
- [28] 刘春, 周慧, 蒋海清. 磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎的临床疗效及其作用机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(10): 137-139.
- [29] 任晨霞, 麻丽霞, 郭萍, 等. 维生素C对体外培养的H9C2心肌细胞系的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(4): 231-234.
- [30] 中华中医药分会心血管分会. 国际中医临床实践指南·病毒性心肌炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18): 91-97.
- [31] 中华中医药学会肺系病分会, 中国民族医药学会肺病分会. 急性气管支气管炎中医诊疗指南(2015版)[J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 806-810.
- [32] 潘佩香. 痰热清注射液的药理作用及临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(17): 174-175.

[责任编辑 顾雪竹]