

· 临床 ·

榄香烯乳状注射液真实世界疑似过敏反应的相关因素探讨

宋清雅^{1,2}, 赵晓晓¹, 刘光宇^{2*}, 谢雁鸣^{1*}, 吴煜²

(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)

[摘要] 目的: 基于医院信息系统分析榄香烯乳状注射液引发疑似过敏反应的因素。方法: 从全国60家三甲医院信息系统中收集使用过榄香烯乳状注射液的病例, 采用巢式病例对照设计法, 按疑似过敏组与对照组人数1:4的比例匹配, 应用SAS 9.3对患者的性别、年龄、职业、入院途径、入院病情、诊断信息等进行频次及百分比的描述性分析。采用传统logistic回归及倾向性评分加权logistic回归方法对疑似过敏发生的影响因素进行分析, 自变量数量大于样本量者采用最小最大凹惩罚项(MCP)方法筛选关键变量, 比较两组患者的入院病情、住院病情、住院天数、诊断信息、用药信息等方面的差异。结果: 疑似过敏组及对照组患者男女比例均约为2:1, 年龄分段均以46~65岁居多, 对照组职业以“专业技术人员”为主, 疑似过敏组职业以“商业、服务业人员”和“办事人员和有关人员”为主, 入院方式均以门诊收入为主, 入院病情均主要为一般。与对照组比较, 疑似过敏组患者住院期间病情较重, 平均住院天数较短, 静脉滴注的给药方式所占比重较高, 治愈率及有效率较低。logistic回归分析结果显示, 疑似过敏组与对照组的入院病情、住院天数、合并疾病、用药剂量及疗程等差异均无统计学意义。结论: 榄香烯乳状注射液疑似过敏反应的发生多出现于首次用药过程中, 呈速发型, 低于常用剂量即可发生, 与静脉滴注的给药方式、住院期间病情较重存在相关性。与患者的入院病情、住院天数、疗程、合并用药信息、诊断信息等无明显关联。由此可推测榄香烯乳状注射液疑似过敏反应可能与患者的过敏体质、免疫状态相关。

[关键词] 榄香烯乳状注射液; 真实世界; 疑似过敏反应; 相关因素

[中图分类号] R242; R2-031; R287; R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0109-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221693 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220530.1204.007.html>

[网络出版日期] 2022-06-01 10:37

Factors Related to Real-world Suspected Allergic Reaction of Elememe Emulsion Injection

SONG Qingya^{1,2}, ZHAO Xiaoxiao¹, LIU Guangyu^{2*}, XIE Yanming^{1*}, WU Yu²

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*)

[Abstract] **Objective:** To analyze factors related to the suspected allergic reaction of elememe emulsion injection based on hospital information system. **Method:** Data on cases that used elememe emulsion injection were collected from the information systems of 60 first-class hospitals nationwide. The nested case-control design method was adopted. Finally, 30 cases were included in the suspected allergy group and 120 cases in the control group. SAS 9.3 was employed for descriptive analysis of the gender, age, occupation, admission route, conditions of patients at the admission, and the diagnosis with frequency and percentage. The factors affecting the occurrence of suspected allergic reaction were analyzed by conventional logistic regression and propensity

[收稿日期] 2021-12-18

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00702); 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)

[第一作者] 宋清雅, 硕士, 从事中西医结合防治肿瘤的临床与基础研究, E-mail: 15011365736@163.com

[通信作者] * 刘光宇, 硕士, 副研究员, 从事中药药理学研究, Tel: 010-13521085811, Email: liuguangyu78@126.com;

* 谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 从事中医临床评价方法研究, Tel: 010-64014411-3302, E-mail: ktzu2018@163.com

score weighted logistic regression. In the case that the number of independent variables was larger than the sample number, MCP (minimax concave penalty) was used to screen the key variables and the conditions of patients at admission, conditions of patients during hospitalization, hospital stay, diagnostic information, and medication information were compared between two groups. **Result:** The male-to-female ratio was about 2:1 in both groups and most of the patients were 46-65 years old. Patients in the control group were mainly "professional and technical personnel", and the majority in the suspected allergy group were "business and service personnel" and "clerks and related personnel". They were mainly admitted at the outpatient and conditions of patients were average at the admission. Compared with the control group, suspected allergy group showed severe conditions during the hospitalization, short average hospital stay, large proportion with intravenous infusion, and low cure rate and effective rate. The results of logistic regression analysis showed no statistical difference in conditions of patients at admission, hospital stay, combined diseases, medicine dosage, and treatment course. **Conclusion:** The suspected allergic reaction of elememe emulsion injection mainly occurs in the first administration with rapid onset even with the dose lower than the commonly used one. The occurrence is related to the intravenous infusion and the severe conditions of patients during hospitalization and has nothing to do with the conditions of patients at admission, hospital stay, treatment course, use of other medicines, and diagnostic information. In summary, it is mainly related to the constitution and immune status of patients.

[**Keywords**] elememe emulsion injection; real-word; suspected allergic reactions; related factors

2021年全球肿瘤流行病学统计数据预测,2020年全球将新增1 930万个癌症病例和1 000万个癌症死亡病例^[1]。中医理论认为,恶性肿瘤属“积证”范畴,可分为气滞血阻、瘀血内结、正虚瘀结3种证型,瘀证贯穿始终^[2]。来源于姜科植物温郁金的中药莪术、郁金、片姜黄具有不同程度的活血化瘀功效。目前,抗肿瘤中成药注射液达20余种,具有药效专一、迅速等特点^[3]。榄香烯乳状注射液(大连华立金港药业有限公司,国药准字H10960114)是由温郁金中提取的以 β -榄香烯、 γ -榄香烯、 δ -榄香烯为主要成分的乳状注射剂,为临床常用的具有抗肿瘤功效的中药提取物,亦符合中医辨证论治的特点,可抑制肿瘤细胞的生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,在增强放疗化疗疗效^[4]、降低放疗化疗不良反应^[5]、抗化疗药物耐药^[6]等方面亦有作用,也可提高机体细胞免疫功能^[7]、增强肿瘤细胞的免疫原性^[8],从而增强机体对肿瘤细胞的杀伤作用。榄香烯乳状注射液给药方式除静脉滴注达到抗肿瘤疗效外,注入胸腔或腹腔可抑制癌症患者胸腹水的生成^[9]。

榄香烯注射液作为临床常用剂型,但目前对其不良反应的报道数量较少且多为个例,尚缺乏较大数据的研究。研究表明,榄香烯注射液的不良反应多发生于首次用药及用药30 min至2 h,主要表现为静脉炎、发热、局部疼痛、过敏反应、轻度消化道反应、出血、肝功能异常等^[10]。因该药经对癌细胞亲和性强的乳化剂特殊处理后,对血管的刺激增强,

故静脉输注引起的静脉炎最为常见^[11];发热是静脉炎外较为常见的不良反应,多为一过性,应用消炎痛后可缓解,基本不影响进一步治疗^[12];局部疼痛多因榄香烯乳状注射液胸腔或腹腔注射后对机体的直接刺激作用引起,临床中多以麻醉止痛药利多卡因来缓解。过敏反应的发生除与中药注射剂本身的性质、制作工艺、纯度等有关外,与患者的特殊机能状态密切相关,过敏症状在皮肤表现为皮疹、红斑、瘙痒等,呼吸系统表现为哮喘、胸闷等,严重时刺激血管扩张,造成迷走血管性晕厥。高龄、过敏体质和伴有发热、失液、低血糖倾向^[13]的人群因代谢减慢,机能减退等原因,迷走血管性晕厥发生率增加。本研究基于电子医疗病历系统(HIS),对使用榄香烯乳状注射液后发生疑似过敏反应人群的基本特征、诊断、用药等信息与注射该药后未发生过敏反应的人群进行对比分析,旨在发现疑似过敏反应的影响因素,进一步指导临床用药。

1 材料与方法

1.1 数据来源 对全国范围内60家三甲医院HIS中患者的住院用药信息进行检索,其中使用榄香烯乳状注射液的医院共21家,从中提取至少使用过1次该药的患者,共有4 421例患者初步纳入分析。

1.2 疑似过敏反应界定方法 使用榄香烯乳状注射液后发生疑似过敏反应患者的界定标准为①使用榄香烯注射液前未使用抗过敏药;②使用榄香烯乳状注射液后停用该药;③停药24 h内使用抗过敏

药。根据界定标准,对初步纳入分析的4 421例病例进行再次筛选,得出使用榄香烯乳状注射液后发生疑似过敏反应的患者30例。

1.3 疑似过敏组和对照组界定 将所得发生疑似过敏反应的30例患者纳入过敏组。倾向性评分是在试验组与对照组中选择研究对象,构成新的试验组和对照组,用于进行两组间干预因素作用比较的方法。本研究采用巢式病例对照匹配方法,对4 391例未发生疑似过敏反应的人群进行筛选,使对照组与疑似过敏组的30例患者的一般信息相匹配,具体方法为①性别相同;②年龄相差 ≤ 5 岁^[14];③同一病例仅可被选为对照组1次。按照“疑似过敏组:对照组”为1:4的比例进行匹配,最终有120例数据纳入对照组。

1.4 信息提取与数据标准化 纳入疑似过敏组及对照组患者的住院基本信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查信息等。因不同医院数据结构、来源构建方法及类型等方面存在差异,为便于数据整合,对数据进行标准化处理。诊断名称标准化参考《国际疾病分类标准编码》(ICD-10)、《中医临床诊疗术语》。药物名称标准化参考药品说明书,商品名称统一为化学通用名称。

1.5 统计学方法 应用SAS 9.3对患者的性别、年

龄、职业、入院途径、入院病情、诊断信息等进行频次及百分率的描述性分析,Excel 2007辅助作图。采用传统logistic回归分析及倾向性评分加权logistic回归方法对疑似过敏发生的影响因素进行分析时,由于自变量数量大于样本量,需要用惩罚回归方法最小最大凹惩罚项(MCP)算法解决对变量(即影响因素)进行筛选^[15],以筛选出关键影响因素。

2 结果

2.1 两组患者人群一般信息比较 疑似过敏组男性20例,女性10例,年龄为40~79岁,平均年龄为(59.87 \pm 11.99)岁,中位年龄为58.50岁。对照组男性82例(68.33%),女性38例,年龄为18~84岁,平均年龄为(61.78 \pm 11.36)岁,中位年龄为63岁。对照组 ≤ 18 岁者有1例(0.83%),19~45岁者有8例(6.67%),46~65岁者有66例(55.00%),66~85岁者有45例(37.50%)。疑似过敏组19~45岁者有3例(10.00%),46~65岁者有18例(60.00%),66~85岁者有9例(30.00%)。疑似过敏组和对照组人群年龄分段均以46~65岁居多。除“不便分类的其他从业人员”外,对照组职业以“专业技术人员”为主,疑似过敏组职业以“商业、服务业人员”和“办事人员和有关人员”为主。见表1。

表1 两组患者职业分布比较

组别	例数	专业技术人员	办事人员和 有关人员	农、林、牧、渔、 水利业生产	商业、服务业	生产、运输操作 及有关人员	不便分类的 其他职业
对照组	120	17(14.17)	14(11.67)	5(4.17)	3(2.50)	3(2.50)	78(65.00)
疑似过敏组	30	2(6.67)	7(23.33)	3(10.00)	8(26.67)	1(3.33)	9(30.00)

2.2 两组患者入院信息比较

2.2.1 两组患者入院方式及病情比较 疑似过敏组及对照组患者的入院方式均以门诊收入为主,分别为29/30(96.67%)、115/120(95.83%),其余均由急诊入院。疑似过敏组入院科室中,外科临床部为22/30(73.33%),内科临床部为6/30(20.00%),医技科室为2/30(6.67%)。对照组入院科室中,外科临床部为62/120(51.67%),医技科室为44/120(36.67%),内科临床部为7/120(5.83%)。疑似过敏组入院病情一般者为29/30(96.67%),病情急者为1/30(3.33%)。对照组入院病情入院病情一般者为72/120(60.00%),病情危者为41/120(34.17%),病情急者占7/120(5.83%)。

2.2.2 两组患者住院天数比较 对照组患者住院

天数为11~154 d,平均住院天数为38 d。疑似过敏组住院天数为2~69 d,平均住院天数为21 d。住院天数分段中,对照组住院28 d以上者最多(67.50%),疑似过敏组住院天数以15~28 d者最多(30%)。详见增强出版附加材料。

2.2.3 住院期间病情 住院期间对照组病重57例(47.50%),平均病重天数为23 d,中位病重天数为15 d,病重天数分段以 ≥ 28 d者最多(28.07%)。疑似过敏组病重28例(93.30%),平均病重天数为12 d,中位病重天数为8.5 d,以病重4~7 d者最多(28.57%)。见表2。

对照组病危数据缺失104例,其余16例病危发生率为0。疑似过敏组病危8例(26.67%),平均病危天数为0.5 d,病危天数 ≤ 1 d者有7例(87.50%),病

表2 两组患者病重天数分布比较

Table 2 Comparison of days of serious illness segmentation between two groups 例(%)

分组	例数	≤1 d	2~3 d	4~7 d	8~14 d	15~28 d	>28 d
对照组	57	3(5.26)	5(8.77)	3(5.26)	16(28.07)	12(21.05)	18(31.58)
疑似过敏组	28	4(14.29)	2(7.14)	8(28.57)	5(17.86)	7(25.00)	2(7.14)

危天数分布在4~7 d者有1例,占12.50%。对照组治疗结局上,对照组好转57.5%,治愈19.17%,死亡

5%。疑似过敏组好转46.67%,治愈10.00%,死亡6.67%。疑似过敏组的结局较差。见表3。

表3 两组患者治疗结局比较

Table 3 Comparison of treatment outcomes between two groups 例(%)

分组	例数	治愈	好转	无效	未治	未知	死亡	其他
对照组	120	23(19.17)	69(57.50)	1(0.83)	0(0.00)	11(9.17)	6(5.00)	10(8.33)
疑似过敏组	30	3(10.00)	14(46.67)	0(0.00)	1(3.33)	5(16.67)	2(6.67)	5(16.67)

2.3 两组患者诊断信息比较 主要诊断选取疑似过敏组主要诊断为阳性的疾病,两组主要诊断以肺

恶性肿瘤为主,合并疾病以肺恶性肿瘤为主。见表4和表5。

表4 两组患者主要诊断比较

Table 4 Comparison of main diagnosis between two groups 例(%)

组别	例数	肺恶性肿瘤	高血压	肝囊肿	胆管恶性肿瘤	胆囊切除术后	反流性食管炎	不稳定性心绞痛	肺栓塞	腹腔淋巴瘤肉瘤	颈部淋巴结肿大
对照组	59	26(21.67)	13(10.83)	1(0.83)	1(0.83)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
疑似过敏组	26	5(16.67)	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)

组别	例数	卵巢恶性肿瘤	慢性支气管炎	脑出血后遗症	脑恶性肿瘤	脑脊液漏	食管恶性肿瘤	糖尿病	胸壁恶性肿瘤	胸膜继发性恶性肿瘤	转移性淋巴瘤
对照组	59	2(1.67)	2(1.67)	0(0.00)	4(3.33)	0(0.00)	6(5.00)	3(2.50)	0(0.00)	1(0.83)	0(0.00)
疑似过敏组	26	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)

2.4 两组患者榄香烯乳状注射液使用信息比较 对照组和疑似过敏组榄香烯乳状注射液最大注射剂量均为120 mL,最小注射剂量均为20 mL,见表6。对照组榄香烯每日平均注射剂量为110 mL,最大注射剂量为300 mL。≤200 mL者有117例,仅有1例注射剂量达300 mL。疑似过敏组榄香烯每日注射剂量均≤200 mL,平均注射剂量为94 mL,最大注射剂量为120 mL。见表7。

用药频次方面,对照组数据存在记录者有118例。其中,对照组每日用药1次者有116例,每日用药3次者有1例,每日用药5次者有1例。疑似过敏组均为每日用药1次。用药途径方面,对照组数据存在记录者的118例患者均为静脉滴入,疑似过敏组存在记录者的30例患者均为静脉滴入。用药疗程方面,对照组数据有120例,疑似过敏组数据有30例。对照组用药天数在9~29 d,平均用药12.31 d,用药疗程分段中以8~14 d居多,占69.17%;15~28 d者占30%;>28 d者占0.83%。疑似过敏组

用药疗程在0~0.99 d之间,平均用药0.27 d。合并用药取频次前15位最高者,见表8。

2.5 两组患者影响因素分析 因变量个数大于样本量,故采用MCP变量选择方法进行logistic回归(纳入分析的因变量为职业、入院病情危、入院病情一般、住院天数分段、疗程分段>28 d、疗程分段8~14 d、疗程分段≤3 d、剂量≤200 mg、肺恶性肿瘤、高血压、肺部感染、食管恶性肿瘤、糖尿病、冠心病、肺继发性恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、脑梗死、脑恶性肿瘤、恶性肿瘤维持性化学治疗、胸腔积液、纵隔淋巴结继发恶性肿瘤、前列腺增生、肝恶性肿瘤、肝素类、利多卡因、氯化钾、胸腺肽、维生素C、呋塞米、氨溴索、吡哆美辛、注射用胰岛素及其类似药物、重组人白细胞介素、庆大霉素、集落刺激因子、地西洋、甲氧氯普胺、凝血酶),结果显示大部分变量系数估计为0,仅疗程≤3 d者系数值为1。疗程≤3 d者系数值为1,故将疗程作为变量(term)单独分析,可得疗程≥28 d及疗程8~14 d者估计值(estimate)均为0,疗

表 5 两组患者合并疾病比较

组别	例数	肺恶性肿瘤	高血压	食管恶性肿瘤	脑恶性肿瘤	糖尿病	未特指部位的恶性肿瘤	肝囊肿	胰腺恶性肿瘤	淋巴结继发性恶性肿瘤
对照组	120	28(23.33)	14(11.67)	6(5)	5(4.17)	4(3.33)	5(4.17)	1(0.83)	3(2.50)	3(2.50)
疑似过敏组	30	6(20.00)	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	3(10.00)	0(0.00)	0(0.00)

组别	例数	卵巢恶性肿瘤	慢性支气管炎	鼻咽恶性肿瘤	胃恶性肿瘤	直肠恶性肿瘤	冠状动脉粥样硬化性心脏病	支气管哮喘	腹腔恶性肿瘤	胸膜继发性恶性肿瘤
对照组	120	2(1.67)	2(1.67)	2(1.67)	2(1.67)	2(1.67)	2(1.67)	2(1.67)	1(0.83)	1(0.83)
疑似过敏组	30	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)

组别	例数	颅内恶性肿瘤	皮肤恶性肿瘤	肝恶性肿瘤	肝继发性恶性肿瘤	乙状结肠恶性肿瘤	乳腺恶性肿瘤	贲门恶性肿瘤	肺继发性恶性肿瘤	腹膜继发性恶性肿瘤
对照组	120	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)
疑似过敏组	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0

组别	例数	盆腔继发性恶性肿瘤	转移性淋巴瘤	多系统继发性恶性肿瘤	胆囊切除术后	腹腔淋巴瘤肉瘤	病毒性肝炎	陈旧性肺结核	大脑神经胶质瘤	带状疱疹
对照组	120	1(0.83)	0(0.00)	1(0.83)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)
疑似过敏组	30	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

组别	例数	放射性肺炎	肺不张	肺部感染	腹腔积液	肝血管瘤	感染性发热	类银屑病	输尿管结石	上消化道出血
对照组	120	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)
疑似过敏组	30	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

组别	例数	前列腺增生	疱疹性咽峡炎	脑梗死	完全性右束支传导阻滞	椎-基底动脉供血不足	反流性食管炎	不稳定性心绞痛	肺栓塞	颈部淋巴结肿大
对照组	120	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
疑似过敏组	30	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)

组别	例数	脑脊液漏	脑梗死后遗症	胆管恶性肿瘤	胸壁恶性肿瘤	低蛋白血症	褥疮	脑出血后遗症
对照组	120	0(0.00)	3(2.50)	1(0.83)	0(0.00)	1(0.83)	1(0.83)	0(0.00)
疑似过敏组	30	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)

表 6 两组患者榄香烯乳状注射液单次注射剂量比较

组别	例数	P_0	P_{25}	$P_{50}(M)$	P_{75}	P_{100}	x	s	中位数绝对偏差(MAD)
对照组	120	20.00	100.00	120.00	120.00	120.00	107.17	20.87	0.00
疑似过敏组	30	20.00	80.00	110.00	120.00	120.00	94.00	31.58	14.83

表 7 两组患者每日用药剂量比较

组别	例数	P_0	P_{25}	$P_{50}(M)$	P_{75}	P_{100}	x	s	MAD	缺失值个数
对照组	120	40.00	100.00	120.00	120.00	300.00	110.00	25.99	0.000	2
疑似过敏组	30	20.00	80.00	110.00	120.00	120.00	94.00	31.58	14.83	0

程 ≤ 3 d者 estimate 为 53.13, 3 个疗程标准误依次为 361 036.29、71 069.69、88 036.11, P 保留 2 位小数后均为 1.00。

3 讨论

3.1 患者一般情况的影响因素分析 疑似过敏组与对照组男女比例均约为 2:1, 且以 46~65 岁居多。

两组入院科室均以外科临床部为主, 而疑似过敏组内科临床部收入院者所占比例亦较高, 对照组则由医技科室收入院的比例较高。可推测两组患者均以外科治疗入院为主, 对照组因检查、检验学异常从而入院治疗者较疑似过敏组多。入院时对照组病情危、急的比例较疑似过敏组多, 而结合住院期

表8 两组患者合并用药比较

组别	例数	肝素类	利多卡因	氯化钾	胸腺肽	维生素C	呋塞米	氨溴索	吡哌美辛
对照组	120	98(81.7)	85(70.8)	74(61.7)	65(54.2)	58(48.3)	53(44.2)	52(43.3)	46(38.3)
疑似过敏组	30	18(60.0)	7(23.3)	16(53.3)	18(60.0)	14(46.7)	10(33.3)	10(33.3)	7(23.3)

组别	例数	注射用胰岛素及类似药物	重组人白介素介素	庆大霉素	集落刺激因子	地西洋	甲氧氯普胺	凝血酶
对照组	120	41(34.2)	44(36.7)	41(34.2)	36(30.0)	40(33.3)	30(25.0)	39(32.5)
疑似过敏组	30	11(36.7)	13(43.3)	7(23.3)	10(33.3)	5(16.7)	11(36.7)	6(20.0)

间病情,疑似过敏组患者病危、病重的发生率高于对照组,病危比例明显高于对照组,而以病危 ≤ 1 d居多。故可推测疑似过敏组住院期间病情的加重与过敏反应相关。对照组患者的平均住院天数及住院天数分段高于疑似过敏组,而从治疗结局分析,疑似过敏组治愈及好转率均较对照组低。故对照组虽平均住院天数较过敏组长,但治疗结局较疑似过敏组好。但疑似过敏组平均病重天数、病重天数分段均低于对照组,且死亡率两组差别不大,故过敏反应多可在短期缓解,与患者的死亡率无明显关联。而因榄香烯乳状注射液的过敏反应而停用该药,可能与疑似过敏组“未治”“未知”比例较对照组高,而治疗结局较治愈率及好转率对照组低有关。

两组患者的主要诊断和合并疾病以肺恶性肿瘤居多,可见榄香烯乳状注射液临床应用中主要用于治疗肺癌。MCP算法进行logistic分析的结果亦显示,合并疾病两组差异无统计学意义,故榄香烯乳状注射液的过敏反应的发生与患者所合并的疾病关联性不大。但榄香烯乳状注射液的不良反应还包括胸闷、心悸、气短等心血管系统症状^[16],故合并心血管系统疾病者可能会加重合并疾病,需谨慎用药。肝囊肿出现频次较高,但其作为肝脏的良性病变,病变范围较小时通常不会影响肝功能,多无需治疗,且研究表明榄香烯乳剂联合肝动脉栓塞化疗可明显改善中晚期肝癌患者的临床症状、肝功能指标及患者的生活质量^[17],以此推测肝囊肿与榄香烯乳状注射液疑似过敏反应的发生关联性不大。

3.2 用药因素分析 榄香烯乳状注射液用药剂量显示,疑似过敏组用药剂量未超过常规剂量时,即已发生过敏反应。疑似过敏组用药疗程最长仅为0.99 d,即医嘱停止时间距离医嘱开始时间 < 24 h。而对照组榄香烯用药疗程最长达29 d,最短用药时间也长达为7 d。由此可知疑似过敏组出现的用药后的过敏反应发生较快。其他合并用药上,肝素类药物使用率较高,与肿瘤相关性血栓栓塞(CAT)有

关。除恶性肿瘤细胞本身及其代谢产物可造成高凝状态外,高龄、心血管基础疾病、化疗、放疗、手术等均是肿瘤患者发生血栓的危险因素^[18]。其中,化疗可使静脉血栓栓塞症发生风险提高近6倍^[19]。肝素为治疗和预防静脉血栓栓塞症(VTE)发生的首选药物,可有效降低肿瘤相关性VTE的死亡率^[20]。而榄香烯乳状注射液也可改善化疗所致血小板、纤维蛋白原升高的作用^[21],在长春瑞滨+顺铂(NP)方案与沙利度胺联合治疗的基础上加用榄香烯注射液可减轻晚期非小细胞肺癌患者的血小板及抗凝血酶活性降低程度^[22]。故在肝素等药物抗凝基础上加用该榄香烯时需警惕出血风险。

疑似过敏组胸腺肽、重组人白介素、甲氧氯普胺片的使用率高于对照组。胸腺肽为生物免疫调节剂,可通过提高T细胞、自然杀伤(NK)细胞、CD4/CD8等以增强恶性肿瘤患者的免疫功能^[23],胸腺肽 $\alpha 1$ 可延缓或抑制中性粒细胞的凋亡,提高机体抗感染能力^[24]。肺癌合并恶性胸腔积液的治疗中,胸腔灌注奥沙利铂的基础上加用胸腺肽注射液可有效延长患者的中位生存时间,改善T淋巴细胞功能,控制炎症反应^[25]。但胸腺肽易引发过敏反应,过敏体质者注射前及治疗终止后再用药时均需做过敏试验。故胸腺肽与榄香烯乳状注射液同时应用时应更加警惕过敏反应的发生。重组人白介素联合抗生素替考拉宁可提高肺癌合并肺部感染的疾病控制率^[26]。上述两药均为免疫调节剂,故推测疑似过敏组患者免疫状态可能较对照组差。而甲氧氯普胺为止吐药,可知过敏组消化不良反应发生率较对照组高。

对照组利多卡因、呋塞米、氨溴索、吡哌美辛、庆大霉素使用率较疑似过敏组高。利多卡因多用以减轻榄香烯乳状注射液胸腹腔注射引发的疼痛,呋塞米则用于利尿来减少水液滞留,故对照组胸腔或腹腔注射比例较疑似过敏组高,可推知静脉滴注的给药方式更容易导致过敏反应。对照组吡哌美

辛的使用率略高于疑似过敏组, 吡喹酮为榄香烯乳状注射液使用后导致发热的常用降温药, 可推测对照组发热出现的比例较疑似过敏组高。止咳化痰药氨溴索、抗感染药庆大霉素对照组使用率较疑似过敏组高, 可能与对照组肺部感染比例较过敏组高有关。

3.3 巢式病例对照匹配外的影响因素分析 因已采用巢式病例对照匹配方法, 使对照组与疑似过敏组患者的性别、年龄等一般信息相匹配, 故此类信息非榄香烯乳状注射液导致过敏反应的影响因素。MCP变量选择方法进行logistic回归的结果显示, 对照组与疑似过敏组患者的入院病情、住院天数、疗程、合并用药信息、诊断信息等差异无统计学意义。故可推测榄香烯乳状注射液导致的疑似过敏反应的发生主要与患者过敏体质、免疫状态等有关, 故进一步探索榄香烯乳状注射液的过敏反应与此两者的关系可进一步指导临床用药选择。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[2] 张伯臬. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985:189-190.

[3] 陈伟霞, 牛垚飞, 康研, 等. 抗肿瘤中成药注射剂研究现状[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23):5439-5442.

[4] 张明, 杜东杰, 石金苓, 等. β -榄香烯对结肠癌SW480细胞放疗增敏作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23):2719-2722.

[5] 杨梅, 谭越, 李纲, 等. 榄香烯乳注射液联合全颅放疗治疗乳腺癌脑转移的近期疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(20):9-10.

[6] 陈心蕊, 周末汇, 汪瑞辰, 等. β -榄香烯抗DDP耐药卵巢癌细胞SKOV3/DDP作用及机制研究[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(2):81-85.

[7] 郭宪伟. 静脉注射榄香烯乳对围手术期胃癌患者细胞免疫功能的影响[D]. 福州:福建中医药大学, 2010.

[8] 王乔宇, 赵志刚. 榄香烯抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(7):546-551.

[9] 姚睿媛, 俞超芹, 张丹英, 等. 榄香烯乳单药腔内注射缓解难治性卵巢癌恶性胸腹水(附12例)[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(14):2288-2290.

[10] 张改英, 崔发平, 刘永兰, 等. 榄香烯注射液不良反应及其防治[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19

(53):206-207.

[11] 吴相呈, 黄金华, 周伟生. 榄香烯乳的抑瘤作用及其不良反应的防治[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(1):70-72.

[12] 高文斌, 唐玉新. 榄香烯乳剂的几种少见不良反应及其临床防治[J]. 罕少疾病杂志, 2000, 7(1):42.

[13] 夏爱金, 梁丽容, 朱俊, 等. 56例榄香烯注射液不良反应文献分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(10):277-278.

[14] 王安铸, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 基于巢氏病例对照研究的醒脑静注射液疑似过敏反应影响因素分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(3):693-698.

[15] 孙红卫, 杨文越, 王慧, 等. 惩罚logistic回归用于高维变量选择的模拟评价[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(4):607-611.

[16] 高文斌, 吕明. 榄香烯乳剂致不良反应3例报道[J]. 罕少疾病杂志, 2000(2):65.

[17] 郭鹏, 朱为康, 李雁, 等. 榄香烯乳剂治疗中晚期肝癌的疗效与安全性的临床观察[J]. 世界中医药, 2018, 13(3):676-678, 682.

[18] 张彪, 白宇, 顾晓群. 肿瘤相关性血栓疾病的风险评估与治疗[J]. 实用老年医学, 2018, 32(4):306-311.

[19] MARTINEZ C, SUISSA S, RIETBROCK S, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study [J]. BMJ, 2016, 355:i5968.

[20] LYMAN G H, BOHLKE K, KHORANA A A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014 [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6):654-656.

[21] 董莹. 榄香烯乳注射液对化疗引起的易栓状态(血瘀证)的干预作用研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.

[22] 李书有. 榄香烯乳剂、NP方案、沙利度胺综合治疗对晚期非小细胞肺癌凝血功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(15):1673-1676.

[23] 张雷, 聂春兰, 侯莹, 等. 胸腺肽对恶性肿瘤患者外周血免疫细胞功能的影响[J]. 中外医学研究, 2015, 13(34):20-21.

[24] 辛海荣, 宋宇豹, 仲杨, 等. 胸腺肽 α 1对普外科肿瘤合并感染患者免疫功能和炎症细胞因子的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(22):2688-2690.

[25] 严米云, 胡家保. 奥沙利铂联合胸腺肽治疗肺癌合并恶性胸腔积液的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(16):80-82.

[26] 黎军辉, 刘明盛. 注射用重组人白介素联合替考拉宁对肺癌伴肺部感染患者的临床疗效[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(28):3994-3995.

[责任编辑 王鑫]