

- 32(5): 716-721.
- [14] 王 凯, 张伯礼, 崔远武, 等. 桔梗“载药上行”探寻与评议[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 271-275.
- [15] 修丽娟, 魏品康, 秦志丰, 等. 化痰中药抗肿瘤复发转移机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2886-2889.
- [16] 蒋 慧, 张恩户. 化痰止咳平喘药镇咳作用的文献再评价[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 167-169.
- [17] 李 健, 卢 朋, 张瑞贤, 等. 《中医方剂大辞典》中治疗肺痿方剂的用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 1-5.
- [18] 卢世秀, 晁恩祥. 寒温并用调气机——《伤寒论》寒温并用法及其临床应用[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(5): 293-295.
- [19] 杨勤军, 何振豪, 史 友, 等. 基于症状-证候-药物的新安医家治疗肺胀医案数据挖掘研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(6): 594-602.
- [20] 徐秀娟, 罗征秀. 儿童慢性咳嗽的治疗药物[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 209-212.
- [21] 李泽宇, 郝二伟, 李 卉, 等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 270-282.

疏血通注射液致出血风险因素分析

钱 程¹, 程雪桦², 吴建博¹, 常昕楠^{3*}, 周海峰¹, 高宁舟¹, 陈志龙^{1*}

(1. 复旦大学附属华东医院药剂科, 上海 200040; 2. 复旦大学附属华东医院中医科, 上海 200040; 3. 上海中医药大学附属曙光医院药学部, 上海 200021)

摘要: **目的** 分析疏血通注射液用药后诱发出血的风险因素。**方法** 对使用疏血通注射液的 161 例住院患者资料开展回顾性分析, 采用单因素分析、Logistic 回归分析考察诱发出血的风险因素, ROC 曲线预测出血风险临界值。**结果** 50 例患者 (占比 31.06%) 发生出血。非甾体抗炎药 (NSAIDs)、凝血酶原时间 (PT)、用药时间及联用抗血小板药、活血化瘀类中成药对疏血通注射液出血有显著影响 ($P < 0.05$)。出血风险预测模型 ROC 曲线 AUC 为 0.939, PT 大于 14.05 s (灵敏度 0.920, 特异度 0.892) 或用药时间长于 11.5 d (灵敏度 0.740, 特异度 0.793) 易引发出血。**结论** 在使用疏血通注射液等活血化瘀类中药注射剂时, 建议对患者开展出血风险因素评估, 以期为临床安全用药提供参考。

关键词: 疏血通注射液; 出血; 风险因素; 临床安全用药

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)01-0311-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.049

疏血通注射液为活血化瘀类中成药, 具有活血化瘀、通经活络功效, 临床上主要用于中风中经络急性期且辨证为瘀血阻络的证型^[1], 促进脑组织及脑微血管内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活剂是其发挥抗栓、溶栓作用的重要机制^[2-3]。疏血通注射液自 2002 年上市至今, 临床用药安全性评价表明出血是其重要不良反应 (ADRs) 之一, 临床表现主要为皮肤紫癜、消化道出血、眼底出血、牙龈出血、神经系统出血等, 并且长时间出血易导致患者发生贫血、继发感染、休克的风险增加^[4-5], 故避免或降低上述不良反应发生率是亟需解决的临床问题。

目前, 活血化瘀药在与抗血小板药等多药联合、患者多病共存条件下的合理使用为各界所关注, 但一直缺乏明

确的量化标准和可靠的临床证据^[6]。本研究回顾性分析致疏血通注射液发生出血的影响因素, 并建立风险预测模型, 以期降低该制剂临床应用不良反应发生率, 进一步为其他活血化瘀药联用抗血小板药的合理性考察提供参考^[7]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过循证医学证据确定诱发疏血通注射液出血的潜在风险因素, 并记录相关信息, 包括患者基本信息 [性别、年龄、体质量指数 (BMI)、查尔森共病指数、血小板计数、血红蛋白、内生肌酐清除率 (CCr)]、患者用药信息 [联合活血化瘀作用的中成药、抗血小板药物、非甾体抗炎药 (NSAIDs), 用药时间, 溶剂选择, 配置要求]、用药后凝血指标 [D-二聚体 (DD)、

收稿日期: 2024-07-19

基金项目: 国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培养项目 (2023); 上海科普教育发展基金会项目 (B202101)

作者简介: 钱 程 (1983—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中医临床药学。E-mail: anderson19830122@126.com

***通信作者:** 常昕楠 (1985—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中医临床药学。E-mail: cxn0201@163.com

陈志龙 (1968—), 男, 博士, 教授, 研究方向为临床药学。E-mail: zlchen1967@qq.com

凝血酶原时间（PT）、纤维蛋白原（FIB）、PT 活度国际标准化比值（INR）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、血浆凝血酶时间（TT）]。其中，CCr 以 Cockcroft-Gault 公式计算。

1.2 纳入标准 2023 年 1 月至 2023 年 12 月收治于复旦大学附属华东医院并使用疏血通注射液的住院患者。

1.3 排除标准 临床数据记录不完整；疏血通注射液用药适应症不适宜；肿瘤。

1.4 出血定义 出血包括实际观察到并在病史中记录的出血、隐血病例，其中前者包括临床上实际观察到并记录在案的各类出血现象及实验室镜检红细胞呈阳性，后者为便隐血试纸检测结果为阳性或弱阳性。

1.5 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理，计数资料组间比较采用卡方检验，计量资料组间比较采用独立样本 *t* 检验^[8]，对发生出血的 ADRs 组（出血组）和未出血

组（正常组）进行单因素分析，对具有显著差异的风险因素进行 Logistic 回归分析。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义^[9-11]。

采用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）^[12-13] 对 Logistic 回归分析中存在显著差异的计量资料风险因素进行效能评价，并计算检验变量曲线下面积（AUC），其大于 0.7 表示检验变量差异具有统计学意义，再进一步通过计算约登指数得到相应因素的风险临界值。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 161 例患者，其中男性 87 例，占比 54.04%；女性 74 例，占比 45.96%；监测到 50 例出血，其中隐血 8 例，确切观察到 42 例。

2.2 独立样本 *t* 检验 与正常组比较，出血组 BMI、疏血通注射液用药时间、APTT、PT、查尔森共病指数差异具有统计学意义（*P*<0.05），见表 1。

表 1 独立样本 *t* 检验结果

项目	组别	例数/例	平均值	标准差	<i>P</i>
BMI/(kg·m ⁻²)	正常组	111	23.274	2.982	0
	出血组	50	25.525	3.569	
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	正常组	111	130.344	20.650	0.269
	出血组	50	126.740	14.975	
血小板计数(×10 ⁹)/(g·L ⁻¹)	正常组	111	189.284	59.338	0.964
	出血组	50	188.840	51.660	
疏血通注射液用药时间/d	正常组	111	9.12	3.675	0
	出血组	50	13.56	4.367	
INR	正常组	111	0.990	0.9903	0.180
	出血组	50	1.362	1.3617	
PT/s	正常组	111	12.389	1.638	0
	出血组	50	17.251	4.739	
APTT/s	正常组	111	26.417	5.473	0
	出血组	50	31.499	7.560	
DD/(mg·L ⁻¹)	正常组	111	1.071	4.352	0.186
	出血组	50	2.093	4.880	
FIB/(g·L ⁻¹)	正常组	111	5.817	28.065	0.453
	出血组	50	2.822	1.521	
TT/s	正常组	111	18.148	3.017	0.176
	出血组	50	18.765	1.636	
查尔森共病指数	正常组	111	3.784	1.057	0
	出血组	50	4.420	0.859	

2.3 卡方检验 与正常组比较，出血组因素联合使用活血化瘀类中成药和抗血小板药物、非甾体抗炎药差异具有统计学意义（*P*<0.05），见表 2。

2.4 Logistic 回归分析 疏血通注射液在联用非甾体抗炎药、联用抗血小板药物和活血化瘀类中成药、用药时间延长、PT 上升的情况下，患者更易发生出血（*P*<0.05），见表 3。

2.5 出血风险预测模型 采用 Logistic 回归分析，将用药时间、PT、联用 NSAIDs、联用抗血小板药物和活血化瘀类

中成药 4 个相关因素代入回归模型，结果为 $P(1) = 1/[1 + \text{Exp}(-16.277 + 0.441X_{\text{PT}} + 1.67X_{\text{联用抗血小板药物和活血化瘀类中成药}} + 0.195X_{\text{用药时间}} + 1.493X_{\text{联用NSAIDs}})]$ ，进一步得到联合预测因子 *Y*，公式为 $Y = -16.277 + 0.441X_{\text{PT}} + 1.67X_{\text{联用抗血小板药物和活血化瘀类中成药}} + 0.195X_{\text{用药时间}} + 1.493X_{\text{联用NSAIDs}}$ 。

2.6 ROC 检验 将出血风险因素用药时间、PT 及 *Y* 分别构建 ROC 曲线，计算 AUC，结果均大于 0.7，差异具有统计学意义（*P*<0.05），以 *Y* 预测效能最优，见图 1、表 4。

表 2 卡方检验结果

项目	分组	例数/例		<i>P</i>
		正常组	出血组	
性别	男	59	28	0.737
	女	52	22	
年龄/岁	≥65	92	47	0.098
	<50	19	3	
CCr/(mL·min ⁻¹)	≥50	92	44	0.407
	≥20 且 <50	19	6	
药物调配浓度与说明书要求是否一致	一致	104	45	0.409
	不一致	7	5	
是否联用活血化瘀中成药	联用	67	22	0.053
	不联用	44	28	
是否联用非甾体抗炎药	联用	14	24	0
	不联用	97	26	
是否联用抗血小板药物	联用	78	40	0.197
	不联用	33	10	
是否联用抗血小板药物和活血化瘀类中成药	联用	13	25	0
	不联用	98	25	
溶剂	0.9%氯化钠注射液	101	48	0.426
	5%葡萄糖注射液	10	2	

表 3 Logistic 回归分析结果

出血结果	<i>B</i>	标准误	Wald	<i>P</i>	Exp(<i>B</i>)	Exp(<i>B</i>)95%置信区间	
						下限	上限
截距	-16.277	3.148	26.727	0	0	0	0
联用抗血小板药物和活血化瘀类中成药	1.670	0.662	6.370	0.012	5.315	1.452	19.447
联用非甾体抗炎药	1.493	0.675	4.891	0.027	4.451	1.185	16.716
查尔森共病指数	0.405	0.309	1.717	0.190	1.499	0.818	2.748
PT	0.441	0.128	11.868	0.001	1.544	1.209	1.998
用药时间	0.195	0.083	5.545	0.019	1.077	1.033	1.431
BMI	0.195	0.081	0.826	0.363	0.117	0.918	1.263
APTT	0.097	0.062	2.458	0.117	0.019	0.976	1.243

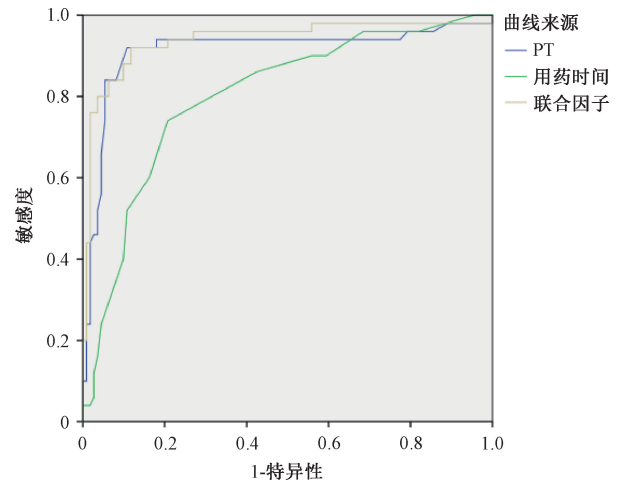


图 1 ROC 曲线

2.7 约登指数 临床研究表明，血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）活性变化与出血事件发生密切相关^[14]，而使用疏血通注射液后前者与用药时间密切相关，并且 PT 异常变化与出血事件发生也存在紧密联系^[15-16]，故本研究计算两者约登指数，公式为约登指数 = 敏感度 + 特异度 - 1。结果，

表 4 ROC 曲线参数

检验结果变量	AUC	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐进 95% 置信区间	
				下限	上限
PT	0.913	0.032	0	0.851	0.975
用药时间	0.801	0.038	0	0.727	0.876
Y	0.939	0.025	0	0.890	0.987

注：a 为在非参数假设下；b 为原假设，真区域 = 0.5。
PT、用药时间约登指数分别为 0.812(对应 PT 为 14.05 s)、0.533（对应用药时间为 11.5 d），即当使用疏血通注射液 PT 大于 14.05 s（灵敏度 0.920，特异度 0.892）或用药时间长于 11.5 d（灵敏度 0.740，特异度 0.793）时易引发出血。

3 讨论

通常情况下，活血化瘀药依据功效不同可分为破血逐瘀药和活血化瘀药，前者活血逐瘀效果更强，但使用不当更易诱发出血^[17]。疏血通注射液由地龙、水蛭 2 味中药组成，其中前者属于活血化瘀药，后者属于破血逐瘀药，故该制剂用药不当后的出血风险高于普通活血化瘀药，对其开展出血风险研究尤为必要。本研究发现，PT、APTT 延长可显著升高疏血通注射液出血风险，与前期报道一致。另

外, APTT 延长与水蛭提取物给药剂量显著相关^[18], PT、APTT 延长与地龙提取物给药剂量显著相关^[19]。

2023 年国家不良反应监测报告^[20]显示, 中药注射给药引发的不良反应占有所有中药不良反应的 56.3%, 并且呈逐年上升趋势, 但目前针对中药注射剂开展的安全性评估较简单, 缺少发生不良反应影响因素分析的研究。本研究对疏血通注射液诱发不良反应的风险因素开展研究, 是对中药注射剂风险预测及模型建立的大胆尝试, 值得在相关领域推广。同时, 在出血病例的认定过程中将隐血、实际观察到的出血案例一起纳入出血组, 即将不良反应风险前置, 对出血的预测、评估、干预有着深远意义。但本研究仅在本院患者中进行回顾性分析, 来源单一, 样本量较少, 用药后凝血指标的纳入标准有待优化, 可能造成结果偏倚。今后, 将考虑调整研究方案, 对用药后凝血指标的采样时间进一步标准化, 并扩大样本量, 对疏血通注射液出血因素风险预测模型加以验证, 不断提升临床用药合理性, 为其他活血化瘀类中成药联用抗血小板药等多药联用、多病共存条件下的合理应用提供参考。

参考文献:

[1] Fang H, Zhou H L, Zhang J C, *et al.* Effects of Shuxuetong Injection for cerebral infarction: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(35): e21929.

[2] Gu H Q, Xie X W, Jing J, *et al.* Shuxuetong for prevention of recurrence in acute cerebrovascular events with embolism (SPACE) trial; Rationale and design[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 311-314.

[3] 张 璇, 肖 兵, 胡长林. 疏血通注射液抗栓、溶栓作用机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(24): 1950-1952.

[4] 张小谦, 高峰丽. 61 例疏血通注射液不良反应文献分析[J]. *包头医学院学报*, 2011, 27(6): 66-67.

[5] 宋熙薇, 陈 静, 冷 静. 101 例疏血通注射液致不良反应分析[J]. *医药导报*, 2018, 37(S1): 129-131.

[6] 姜俊杰, 谢雁鸣, 张 寅, 等. 32546 例疏血通注射液医院集中监测研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(20): 3852-3858.

[7] 姜俊杰, 杨志欣, 谢雁鸣, 等. 真实世界研究疏血通注射液在老年人中的应用及不良反应特征分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(21): 2476-2480.

[8] Mishra P, Singh U, Pandey C M, *et al.* Application of

student's *t*-test, analysis of variance, and covariance[J]. *Ann Card Anaesth*, 2019, 22(4): 407-411.

[9] Emshoff R, Bertram A, Hupp L, *et al.* A logistic analysis prediction model of TMJ condylar erosion in patients with TMJ arthralgia[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 374.

[10] Li H X, Luo M Y, Luo J Y, *et al.* A discriminant analysis prediction model of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate based on risk factors[J]. *BMC Pregnancy Childb*, 2016, 16(1): 368.

[11] Tian S, Chen K, Xiao J J, *et al.* Logistic regression models of cytokines in differentiating vitreoretinal lymphoma from uveitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(10): e24689.

[12] Movahedi F, Padman R, Antaki J F, *et al.* Limitations of receiver operating characteristic curve on imbalanced data: Assist device mortality risk scores[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(4): 1433-1442. e2.

[13] Nahm F S. Receiver operating characteristic curve; overview and practical use for clinicians[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(1): 25-36.

[14] Zuo M, He Y X, Chen L, *et al.* Increased neuron-specific enolase level predicts symptomatic intracranial hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with endovascular treatment[J]. *World Neurosurg*, 2023, 180: e302-e308.

[15] 孙克保. 疏血通注射液对急性脑梗死患者血清 NSE 水平及功能恢复的影响[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(33): 80-81.

[16] 钟惠霞, 邓兆享. 疏血通对急性脑梗死患者血清 NSE 和 hs-CRP 的影响及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(2): 153-154; 156.

[17] Balendran C A, Lövgren A, Hansson K M, *et al.* Prothrombin time is predictive of low plasma prothrombin concentration and clinical outcome in patients with trauma hemorrhage: analyses of prospective observational cohort studies[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 14, 25(1): 30.

[18] 于小钧, 刘丛颖, 宋华英, 等. 中药地龙抗凝血活性的谱效相关性研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11): 2640-2643.

[19] 陈艳明, 夏 珂, 何 杨, 等. 疏血通注射液体外抗栓及抗凝作用研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(36): 4502-4505.

[20] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告 (2023 年) [R]. 2024.