

基于块模型的喜炎平注射液治疗上呼吸道感染用药方案的真实世界研究

李利寻¹, 张利丹¹, 王志飞^{1*}, 谢雁鸣¹, 杨云云², 范海伟³, 庄严⁴, 吕朗³

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国人民大学统计学院, 北京 100872

3. 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 江西 赣州 341000

4. 中国人民解放军总医院, 北京 100853

摘要: **目的** 基于大样本医疗电子数据探索喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的临床药物治疗规律, 为临床合理用药提供参考。**方法** 从中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的真实世界电子医疗数据仓库中提取喜炎平注射液治疗上呼吸道感染患者的医疗电子病历 27 584 例, 基于块模型 Tabu 搜索算法, 对患者的合并用药进行复杂网络分析, 最后对结果进行归纳得到临床用药规律。**结果** 复杂网络分析共纳入 119 种中西药, 根据算法对药物关系网络进行最优划分, 得到 30 个中西药子群, 并做出复杂网络图。**结论** 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的药物治疗包括对症、支持及针对合并疾病的方案, 临床实践中常根据实际情况组合应用。对症治疗主要针对发热、咳嗽、惊厥等症状; 支持治疗主要是维生素、氨基酸、电解质、益生菌的补充。上述方案与上呼吸道感染的指南或共识推荐常规治疗基本符合, 但可能存在抗生素不合理使用的情况。因此, 联合用药的合理性还需结合临床实际情况进一步探讨或开展临床研究进一步验证, 以期临床用药提供更为合理的证据。

关键词: 喜炎平注射液; 上呼吸道感染; 真实世界研究; Tabu 搜索算法; 复杂网络

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)06-1719-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.021

Real world study on therapeutic schemes of Xiyanping Injection in treatment of upper respiratory tract infection based on block model

LI Li-xun¹, ZHANG Li-dan¹, WANG Zhi-fei¹, XIE Yan-ming¹, YANG Yun-yun², FAN Hai-wei³, ZHUANG Yan⁴, LV Lang³

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

2. Statistical Institute of Renmin University of China, Beijing 100872, China

3. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and Traditional Chinese Medicine Injections, Ganzhou 341000, China

4. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To explore the medication therapeutic rule from large sample medical electronic record of upper respiratory tract infection treated by Xiyanping Injection (喜炎平注射液), in order to provide reference for clinical rational drug use. **Method** Electronic medical records of 27 584 cases of patients with upper respiratory tract infections treated with Xiyanping Injection were extracted from the real world electronic health data warehouse established by China Academy of Chinese Medical Sciences. The complex network analysis was carried out on the patients' concomitant medications by Tabu search algorithm of block model and the results were summarized to obtain the clinical medication rules. **Results** A total of 119 kinds of Chinese and western medicine were included in the complex network analysis. Tabu search algorithm was implemented to divide the medications relationship network into 30 subgroups to obtain the complex network chart. **Conclusion** The pharmacological treatment of Xiyanping Injection for upper respiratory tract infection includes support therapy and therapy to symptomatic and combined diseases, usually prescribed as combinations in the actual clinical practice situation. Symptomatic therapy was mainly for fever, cough, and convulsion. The support therapy was the supplements of vitamins, amino acids, electrolytes and probiotics. However, there seems to be a problem of irrational

收稿日期: 2020-10-13

基金项目: 国家重点研发计划项目“中药上市后临床研究共性技术及方法技术体系研究”(2018YFC1707410); 中国中医科学院自主选题项目(Z0650)

作者简介: 李利寻(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为循证中医药真实世界研究。E-mail: lixun_96@163.com

*通信作者: 王志飞, 副研究员, 博士生导师, 从事中药上市后评价研究。Tel: (010)64093205 E-mail: wzhtcm@163.com

use of antibiotics. Consequently, it is indispensable to further explore the rationality of medicine combination according to clinical actual circumstances or carry out clinical research to verify its effects.

Key words: Xiyanping Injection; upper respiratory tract infection; real world study; Tabu search algorithm; complex network

上呼吸道感染为呼吸系统常见疾病, 发病率高, 有时可伴有严重并发症, 需积极防治。病毒是引起上呼吸道感染的主要病原体, 占比 70%~80%^[1], 尤以流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒为主^[2-3]。中医认为上呼吸道感染属“感冒”“伤风”等范畴, 由六淫、时邪病毒侵入人体而致病, 风邪为主要原因, 肺失宣降是其主要病理表现^[2]。喜炎平注射液是从穿心莲中提取的穿心莲乙素(单体成分)经磺化工艺制成的现代中药注射剂, 具有抗炎、解热、抗菌和抗病毒作用, 对流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、柯萨奇病毒等多种病毒具有抑制作用^[4-5]。循证证据表明喜炎平注射液可有效改善上呼吸道感染患者的发热、咽痛等症状, 提高治疗总有效率^[6-7]。为进一步掌握临床真实诊疗环境中喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的用药情况, 发现用药规律, 促进临床合理用药, 基于 27 584 例患者的医疗电子病历开展了真实世界研究。

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构建的真实世界医疗电子数据仓库, 数据来自全国 29 家三甲医院信息系统(Hospital Information System, HIS), 时间为 2006 年 12 月~2016 年 6 月。数据结构包括住院西医诊断表、住院中医诊断表、住院结算记录表、住院主记录表、住院检查化验信息表、住院医嘱记录表。纳入标准为①住院西医诊断表中主要诊断为上呼吸道感染的住院患者; ②至少使用过 1 次喜炎平注射液的有合并用药的患者。排除标准为单用喜炎平注射液的患者。合并用药定义为在喜炎平注射液最早开始使用时间和最终停止使用时间之内使用的药物。

1.2 数据标准化

应用 AI 智能化匹配加人工审核的方法对患者的全部 35 项信息进行通用编码, 实现数据仓库全库数据的标准化。其中西医诊断信息采用《国际疾病分类标准编码》(ICD-10) 编码, 中医诊断信息参照《中医临床诊疗术语国家标准》编码; 化学药和生物药名称采用药物的解剖学、治疗学及化学分类法(anatomical therapeutic chemical, ATC) 编码,

中成药名称参照医保编码。

1.3 分析内容及方法

基于“块模型”的 Tabu 搜索算法开展复杂网络分析, 分析软件为 UCINET6.653。其中利用相似度量度的方法, 对不同类型的数据间关系进行数值计算, 得到关系型数据; 利用 Tabu 搜索算法的块模型, 针对指标节点将复杂网络分为多个“指标子群”, 再将其凝聚成较大规模的“指标群”; 调整指标群体的规模大小, 得到划分最合适的指标群子群^[8], 从中总结喜炎平注射液的联合用药方案。子群划分遵循的标准是如果构成网络的所有节点集合中, 存在 1 个使节点的截面组内方差和最小的节点子集, 那么 Tabu 搜索算法就将该子集分为一组。

1.4 数据分析流程

数据分析流程见图 1。

2 结果

2.1 患者基本情况和地域分布

患者年龄中位数为 3 岁, 年龄均值为 8.06 岁, 95% 置信区间(confidence interval, CI) 为 (7.88, 8.24), 18 岁以下的未成年人占比 89.11%, 18~45 岁的患者占比 5.42%, 45 岁以上的患者占比 5.46%。27 584 例患者中有 3400 例只使用了喜炎平注射液, 24 184 例患者有合并用药, 合并用药记录共有 136 895 条。合并用药共计 845 种, 其中中药 217 种, 化学药 628 种; 涉及药物类别 347 类, 其中中药 22 类, 化学药 325 类。患者就诊医院分布全国 7 个地区, 其中华中地区最多(表 1)。

2.2 中西药合并用药的复杂网络

中西药合并用药共 845 种, 其中化学药 628 种, 中药 217 种。将临床联合使用例数 ≥ 200 的药物纳入分析, 共计 119 种(表 2)。调整 Tabu 搜索算法参数, 选择最佳划分方案, 得到最适宜的 30 种药物子群(表 3 和图 2、3), 其中图 2 中的代码对应表 3 中的子群, 图 3 的数字代码对应表 2 中的药物。

3 讨论

3.1 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的用药规律

上呼吸道感染的现代医学处理原则是对症治疗, 包括消炎、退热、抗病毒等。作为穿心莲的提取物, 喜炎平注射液属于清热解毒类药物, 清热解

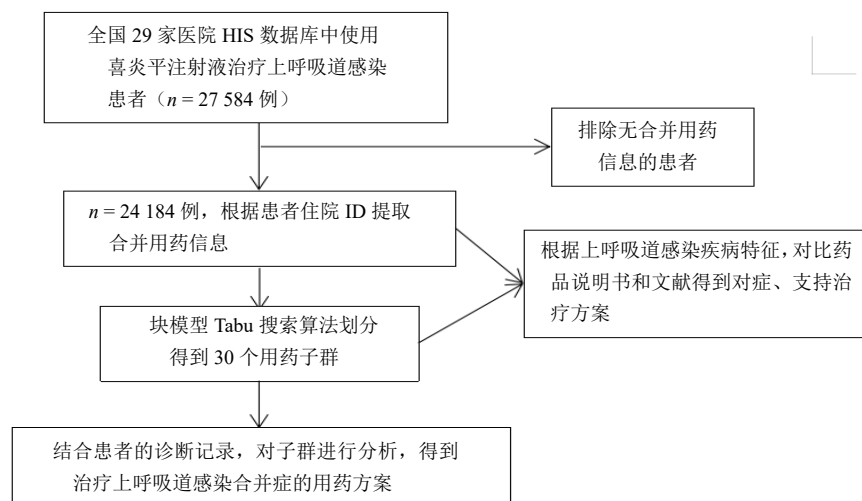


图 1 数据分析流程

Fig. 1 Flow chart of data analysis

表 1 患者就诊医院地域分布

Table 1 Districts distribution of hospitals in China

医院所在地域	频数	占比/%
东北	9	0.03
华北	85	0.31
华南	1797	6.51
西北	3479	12.61
华东	3805	13.79
西南	4481	16.24
华中	13 926	50.49

毒法是中医临床治疗上呼吸道感染常用的方法之一^[9]。针对患者合并用药情况以及复杂网络子群, 根据上呼吸道感染的疾病特征, 结合药品说明书以及文献, 筛选出可能的药物治疗方案。主要为与抗感染药物联用, 对症、支持治疗以及针对上呼吸道感染合并症的治疗。

3.2 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染与对症、支持类药物的联合使用情况

根据医疗电子病历中有中医诊断的记录显示, 风热 (39.62%) 和湿热 (24.80%) 是喜炎平注射液治疗上呼吸道感染占比最大的证候要素。结合患者

表 2 中西药合并喜炎平注射液用药分布

Table 2 Distribution of traditional Chinese medicine and western medicine combined with Xiyanping Injection

中西药代码	药物名称	例数	占比/%	中西药代码	药物名称	例数	占比/%
1	维生素类	5200	18.85	15	多种维生素的单方	2129	7.72
2	氨溴索	4407	15.98	16	肝病治疗药	2021	7.33
3	布洛芬	4297	15.58	17	多种维生素和微量元素	1938	7.03
4	青霉素	4222	15.31	18	布地奈德	1860	6.74
5	磷肌酸	3736	13.54	19	吡哌美辛	1555	5.64
6	头孢呋辛	3551	12.87	20	水合氯醛	1538	5.58
7	美洛西林	3485	12.63	21	免疫增强剂	1535	5.56
8	维生素 C	3400	12.33	22	青霉素 (含 β -内酰胺酶抑制剂) 类的复方	1522	5.52
9	地塞米松	3117	11.30	23	头孢硫脒	1490	5.40
11	肝素	2887	10.47	24	维生素 B ₆	1457	5.28
12	甘露醇	2830	10.26	25	异丙托溴铵	1452	5.26
13	西咪替丁	2716	9.85	26	对乙酰氨基酚	1416	5.13
14	对乙酰氨基酚与非安定药的复方	2211	8.02				

续表 2

中西药代码	药物名称	例数	占比/%	中西药代码	药物名称	例数	占比/%
27	头孢曲松	1385	5.02	75	头孢替安	439	1.59
28	阿莫西林和酶抑制剂	1337	4.85	76	蓝芩口服液	429	1.56
29	阿奇霉素	1330	4.82	77	头孢米诺	419	1.52
30	复方氨基酸	1324	4.80	78	泼尼松	419	1.52
31	利多卡因	1307	4.74	79	茶碱	417	1.51
32	消炎止痛膏	1296	4.70	80	赖氨匹林	416	1.51
33	清热解毒剂	1254	4.55	81	特布他林	406	1.47
34	呋塞米	1241	4.50	82	氯苯那敏（复方类）	401	1.45
35	神经节苷脂类及神经节苷脂衍生物	1207	4.38	83	福尔可定	392	1.42
36	阿糖腺苷	883	3.20	84	胞磷胆碱	379	1.37
37	肿瘤辅助用药	873	3.16	85	氯雷他定	368	1.33
38	利巴韦林	869	3.15	86	左氧氟沙星	366	1.33
39	康复新液	862	3.13	87	肝素类	361	1.31
40	双歧杆菌活菌制剂	845	3.06	88	头孢西丁	352	1.28
41	痰热清注射液	833	3.02	89	醒脾养儿颗粒	334	1.21
42	苯巴比妥	812	2.94	90	泮托拉唑	332	1.20
43	氟化钠	806	2.92	91	氟米松	301	1.09
44	甲泼尼龙	805	2.92	92	小儿热速清颗粒	297	1.08
45	异丙嗪	776	2.81	93	化瘀通脉剂	294	1.07
46	双氯芬酸	776	2.81	94	开喉剑喷雾剂（儿童型）	292	1.06
47	免疫球蛋白类	770	2.79	95	维生素 B ₂	291	1.05
48	沙丁胺醇	762	2.76	96	柴胡注射液	285	1.03
49	头孢噻肟	686	2.49	97	复方紫草油	278	1.01
50	消毒灭菌药	673	2.44	98	其他神经系统用药	268	0.97
51	灌肠药	659	2.39	99	双嘧达莫	256	0.93
52	糜蛋白酶	642	2.33	100	头孢他啶	252	0.91
53	拉氧头孢	640	2.32	101	α -干扰素	242	0.88
54	腺苷	594	2.15	102	复合辅酶	241	0.87
55	止泻的微生物	583	2.11	103	复方巴比妥	241	0.87
56	磺苄西林	567	2.06	104	口服再水化作用盐配方	239	0.87
58	奥美拉唑	564	2.04	105	抗生素	237	0.86
59	牛黄清心丸	544	1.97	106	化痰、止咳、平喘剂	227	0.82
60	庆大霉素	542	1.96	107	胸腺肽	225	0.82
61	肺力咳合剂	537	1.95	108	抗感染药	224	0.81
62	辅酶 A	537	1.95	109	皮肤科用药	222	0.80
63	醒脑静注射液	532	1.93	110	小儿柴桂退热颗粒	216	0.78
64	肌苷	531	1.93	111	阿伐他汀	214	0.78
65	乙酰水杨酸	525	1.90	112	门冬氨酸镁	212	0.77
66	干扰素	513	1.86	113	维生素（复方类）	208	0.75
67	头孢唑林	497	1.80	114	小柴胡颗粒	207	0.75
68	蒙脱石散制剂	493	1.79	115	咪达唑仑	206	0.75
70	孟鲁司特	471	1.71	116	维生素 B ₁	202	0.73
71	热毒宁注射液	469	1.70	117	甲泼尼龙（甲强龙）	201	0.73
72	溴己新	457	1.66	118	头孢哌酮	201	0.73
73	伪麻黄碱复方	453	1.64	119	维生素 A 和维生素 D 的复方	200	0.73

表 3 中西药子群

Table 3 Subgroup of combined traditional Chinese medicine and western medicine

群	药物名称	群	药物名称
X1	阿奇霉素、利巴韦林、皮肤科用药		化痰通脉剂、胸腺肽
X2	氨溴索、对乙酰氨基酚与非安定药的复方、奥美拉唑	X19	小儿热速清颗粒、开喉剑喷雾剂（儿童型）、抗感染药、
X3	阿糖腺苷、腺苷、肌苷		维生素 B ₁ 、维生素其它复方、甲泼尼龙（甲强龙）
X4	免疫球蛋白类、清热剂、头孢哌酮	X20	肝病治疗药、吡啶美辛、神经节苷脂类及神经节苷脂衍生物、
X5	维生素 A 和维生素 D 的复方		热毒宁注射液、泼尼松、头孢西丁、头孢他啶
X6	胞磷胆碱	X21	糜蛋白酶、头孢唑林、溴己新、左氧氟沙星、维生素 B ₂ 、
X7	美洛西林、沙丁胺醇、头孢噻肟、伪麻黄碱复方		柴胡注射液、复合辅酶、复方巴比妥、门冬氨酸镁
X8	消毒灭菌药、干扰素	X22	双嘧达莫、化痰止咳平喘剂
X9	双氯芬酸、蓝芩口服液、氟米松	X23	利多卡因复方、灌肠药、复方紫草油
X10	蒙脱石散制剂	X24	牛黄清心丸、氯苯那敏复方、小柴胡颗粒
X11	头孢硫脒、氟化钠、磺苄西林、穿心莲制剂、头孢米诺	X25	多种维生素和微量元素、免疫增强剂、消炎止痛膏、内
X12	止泻的微生物、福尔可定、α-干扰素、小儿柴桂退热颗粒		服药、口服再水化作用盐配方、抗生素
X13	干扰素类、头孢曲松、肺力咳合剂、醒脑静注射液、	X26	磷肌酸、西咪替丁、多种维生素单方、水合氯醛、康复
	头孢替安、赖氨匹林、特布他林、醒脾养儿颗粒		新液、孟鲁司特
X14	其他神经系统用药	X27	辅酶 A
X15	阿伐他汀	X28	布洛芬、复方氨基酸、双歧杆菌活菌制剂、痰热清注射
X16	氯雷他定		液、苯巴比妥、甲泼尼龙、异丙嗪
X17	咪达唑仑	X29	拉氧头孢
X18	庆大霉素、乙酰水杨酸、茶碱、肝素类、泮托拉唑、	X30	氨溴索、青霉素、头孢呋辛、维生素 C、地塞米松、肝素、
			甘露醇、布地奈德、维生素 B ₆ 、异丙托溴铵、对乙酰
			氨基酚、阿莫西林和酶抑制剂、呋塞米

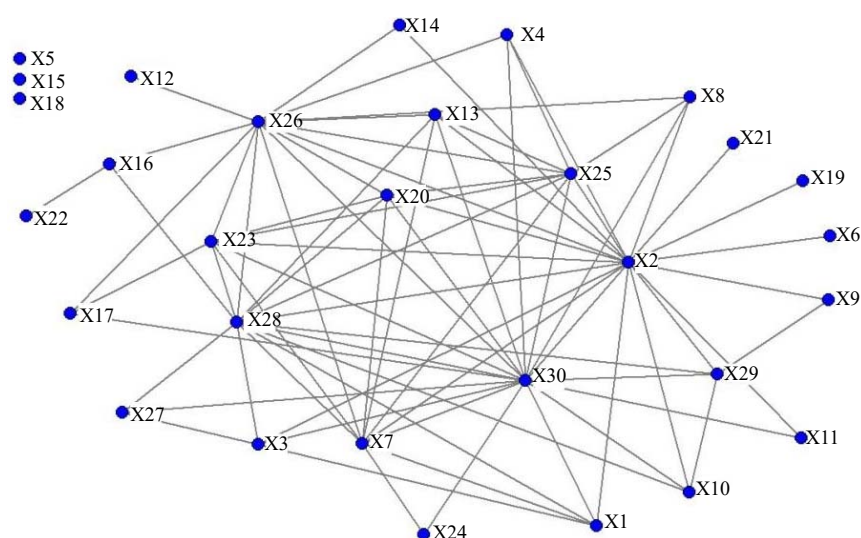
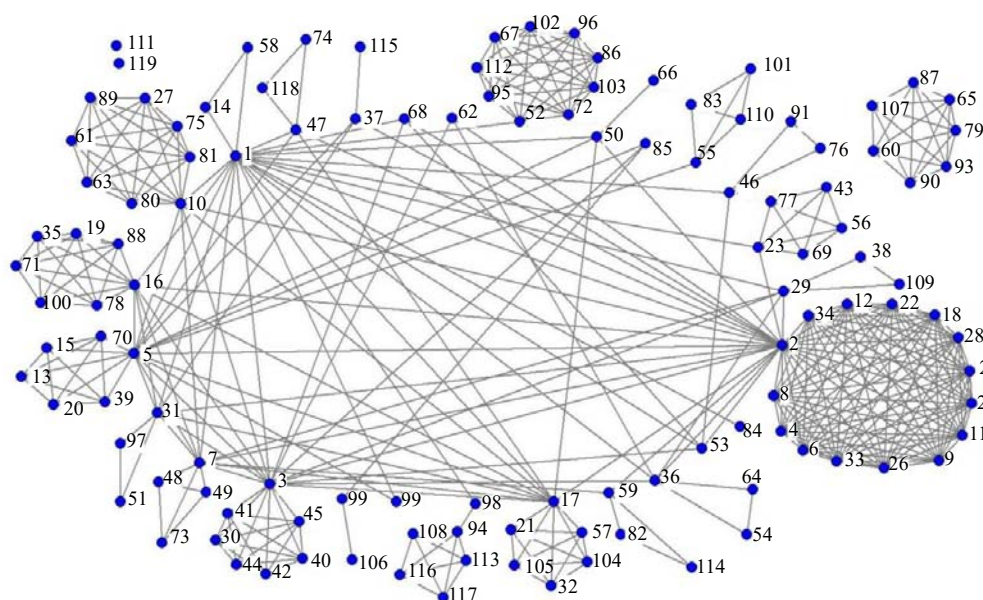


图 2 中西药子群关系图

Fig. 2 Correlation of combined traditional Chinese medicine and western medicine subgroup



图中数字与表 2 代码对应

the figures in the figure correspond to the codes in table 2

图 3 中西药子群展开图

Fig. 3 Correlation of combined traditional Chinese and western medicine

用药情况,推测与喜炎平注射液合并使用的某些中药(使用例数大于100例)/化学药可能是用于上呼吸道感染合并症的对症治疗。(1)上呼吸道感染见发热的合并用药:①化学药:布洛芬、对乙酰氨基酚、赖氨匹林;②中药(风热证):热毒宁注射液、小儿热速清颗粒。(2)上呼吸道感染见咳嗽、鼻塞流涕的合并用药:①化学药:氨溴索、溴己新、福尔可定、氯雷他定、伪麻黄碱;②中药(风热证):痰热清注射液;③其他合并中药:肺力咳合剂。(3)上呼吸道感染见胃肠道不适的合并用药:①呕吐:异丙嗪;②腹泻:蒙脱石散制剂;③脾虚泄泻:醒脾养儿颗粒;④调节肠道菌群:双歧杆菌活菌制剂。(4)上呼吸道感染见咽痛的合并用药:①化学药:双氯芬酸;②中药(风热证):蓝芩口服液、开喉剑喷雾剂(儿童型)。(5)上呼吸道感染见惊厥的合并用药:①化学药:水合氯醛、利多卡因、咪达唑仑、苯巴比妥;②中药:牛黄清心丸。咪达唑仑肌肉注射或水合氯醛溶液灌肠可用于未建立静脉通路的患者止惊治疗^[10],利多卡因可用于对苯巴比妥无效的惊厥^[11],苯巴比妥属于新生儿惊厥的一线用药^[12]。

其他支持治疗的药物包括(1)营养支持:①补充维生素:维生素B₆、维生素B₁、维生素A和维生素D的复方;②补充氨基酸:复方氨基酸;③补充电解质类:口服再水化作用盐配方;④促进代

谢:辅酶A、腺苷+肌苷、糜蛋白酶+维生素B₂+复合辅酶。(2)增强免疫:胸腺肽。

肺与大肠相表里,有研究表明部分反复呼吸道感染与肠道微生态平衡紊乱密切相关^[13],喜炎平注射液的有效成分穿心莲内酯具有改善肠道菌群的作用^[14],与益生菌类药物联用可以纠正肠道菌群紊乱及调节免疫^[15]。有研究显示益生菌对反复呼吸道感染具有治疗作用,但国内外关于此类报道并不多,且本研究显示益生菌制剂使用率并不高(1020例),说明该领域尚存在深入研究的空间^[16-17]。

3.3 上呼吸道感染治疗需要注意抗生素的合理使用

喜炎平注射液治疗上呼吸道感染与抗感染药物的联合使用情况主要有2种:(1)抗生素类药物:第2代头孢菌素使用的最多,如头孢呋辛;其次是广谱青霉素类、第3代头孢菌素,如美洛西林、头孢曲松。(2)抗病毒类药物:干扰素类使用最多,其次是核苷类和核苷酸类药物。

检索近10年治疗上呼吸道感染的指南/专家共识,总结化学药治疗情况为(1)单纯病毒感染无需使用抗菌药物,如合并细菌感染推荐使用青霉素类、大环内酯类、氟喹诺酮、第1代头孢菌素^[1,18-19];一般无需进行积极抗病毒治疗,免疫缺陷者可早期使用抗病毒药^[1]。(2)对症治疗:①有头痛、发热、全身肌肉酸痛等症状者,可酌情使用解热镇痛药,

如对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬等^[1,19-20]；②对于咳嗽症状较为明显者，可给予镇咳药右美沙芬、喷托维、福尔可定，祛痰药氨溴索、溴己新^[1,19-20]；③抗鼻塞、抗过敏：伪麻黄碱、氯苯那敏、氯雷他定或苯海拉明^[1,18-20]；④使用糖皮质激素减轻喉头水肿，常用泼尼松，重症可用地塞米松；烦躁不安者可用异丙嗪^[1]。（3）免疫调节剂在急性感染期可作为合并用药，主要包括细菌溶解产物、匹多莫德、胸腺肽等^[18]。根据中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》，感冒证候分为风寒束表、风热犯表、暑湿袭表。根据现有的指南/专家共识，以上 3 种证候的治则治法分别为辛温解表、宣肺散寒；辛凉解表、疏风清热；清暑祛湿解表^[20-22]。

总结真实世界患者的用药规律，除抗生素外的合并化学药基本与现有指南/专家共识的推荐用药一致。抗生素使用比例较大，而且主要应用第 2 代头孢菌素，与指南推荐的抗生素种类并不相符，说明其可能存在不合理使用的现象。袁向尚等^[23]发现，抗生素使用次数多是患者反复发生上呼吸道感染的独立危险因素；林宁等^[24]发现上呼吸道感染早期应用抗生素是感染后咳嗽发生的危险因素，建议临床治疗避免无指征使用抗生素。合并中药多对应于上呼吸道感染风热证的治疗，说明喜炎平注射液可能常用于治疗上呼吸道感染的风热证。合并用药统计结果显示，维生素和微量元素使用比例较大。多项研究表明钙、铁、锌、铜等微量元素以及维生素类的缺乏是上呼吸道感染的相关影响因素^[25-26]。建议患者平衡膳食、戒除偏食，保证足够的维生素和微量元素摄入。

3.4 喜炎平注射液治疗上呼吸道感染合并症的用药规律

复杂网络分析结果的网络图展现出药物的子群与子群之间、药物与药物之间的关联状态。真实世界中患者常患有多种合并疾病，根据复杂网络分析结果结合患者的并发症情况，分析复杂网络中某个子群中的某几种药物可能是针对上呼吸道感染合并疾病的药物治疗方案。对复杂网络子群 X30、X21、X28、X13 进行分析，依次得到以下用药方案。

3.4.1 上呼吸道感染合并病毒性脑炎（1879 例，6.81%） 喜炎平注射液+甘露醇+呋塞米+肝素+地塞米松+维生素 C+维生素 B₆。病毒性脑炎临床多采用综合治疗，轻症者抗病毒、降颅内压，重症者给予丙种球蛋白以及激素、营养脑细胞等治疗。甘露醇

为高渗性脱水药，具有降低颅内压的作用，常与呋塞米联用，地塞米松属于糖皮质激素，可降低毛细血管的通透性，抵抗炎症介质和氧自由基，促进神经系统复苏，维生素具有营养神经的作用^[27-28]。肝素是一种抗凝剂，几乎没有文献报道其用于病毒性脑炎的治疗。王伟等^[29]报道重度急性病毒性脑炎患者其体内存在血栓前状态，多项研究表明感染性疾病是颅内静脉窦血栓形成（cranial venous sinus thrombosis, CVST）的危险因素^[30-31]；也有案例显示存在 CVST 误诊为病毒性脑炎的情况，而抗凝治疗是 CVST 最有效的一线治疗，急性期需尽早应用肝素^[32-33]。本方案与目前的治疗方案基本一致，肝素的使用原因有待进一步考证。临床治疗需要充分了解并尽早防治疾病的并发症，并加强对疾病的鉴别能力、减少误诊率。

3.4.2 上呼吸道感染合并热性惊厥（1279 例，4.64%）

①喜炎平注射液+苯巴比妥+布洛芬+痰热清注射液+复方氨基酸+双歧杆菌活菌制剂；②喜炎平注射液+复方巴比妥+柴胡注射液+溴己新，并使用糜蛋白酶+维生素 B₂+复合辅酶+门冬氨酸镁进行支持治疗。陈艳玲等^[34]发现苯巴比妥对新生儿癫痫样惊厥电临床控制疗效确切，并对神经行为和发育改善方面有一定作用。但也有研究表示巴比妥类药物对患儿中枢造成的不良反应较大，易引起中枢性呼吸麻痹及呼吸衰竭，目前已不作为国内外临床指南的首选推荐用药^[35]。根据《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识（2017 实用版）》，药物止惊首选静脉缓慢注射地西洋^[10]，但用药记录中只有 137 例患者使用了地西洋，说明临床治疗方案应不断更新。喜炎平注射液具有解热作用^[4]，合并使用多种退热药对于患者的益处有待考证，需注意合并用药的安全性问题，建议临床精简用药方案。

3.4.3 上呼吸道感染合并手足口病（946 例，3.42%）

喜炎平注射液+康复新液+孟鲁司特+西米替丁，出现热性惊厥使用水合氯醛并可联用磷酸肌酸钠保护心肌^[36]。贺芝兰^[37]报道喜炎平注射液联用康复新液治疗手足口病具有疗效好、不良反应发生率低的特点。

3.4.4 上呼吸道感染合并支气管肺炎（690 例，2.50%）

喜炎平注射液+头孢曲松+肺力咳合剂+特布他林。临床治疗支气管炎常采用抗生素头孢曲松钠，但其单独使用疗效不佳，且容易产生耐药性，与喜炎平注射液联用疗效更好，可有效改善患者临

床症状及体征。肺力咳合剂具有清热解毒、润肺止咳的功效，与喜炎平注射液联用治疗肺炎可缩短患者恢复时间^[38-40]。

4 结论与局限性

本研究对患者合并用药进行统计分析和复杂网络分析，对结果进行归纳，分析了喜炎平注射液治疗上呼吸道感染的用药方案。从临床实际用药来看，对症支持治疗的用药方案与上呼吸道感染的常规治疗基本符合，说明从药理作用来看，在治疗上呼吸道感染时，喜炎平注射液多搭配与其药理作用相似或联合对症治疗药物，发挥其解热、抗炎、抗病毒作用；但可能存在抗生素滥用的情况，因此，联合用药的合理性还需结合临床实际情况进一步探讨或开展临床研究进一步验证。

本研究为真实世界研究，数据来源于全国 29 家三甲医院的 HIS 数据库，样本量大，如实反映真实医疗环境中的诊疗过程，揭示了喜炎平注射液在实际临床应用中，针对上呼吸道感染在不同情况下的用药方案，并分析了这些方案的优势和不足及其合理用药情况，为临床应用喜炎平注射液治疗上呼吸道感染提供参考。由于真实世界数据量大，数据管理和质量控制具有一定的难度，不可避免地存在一些偏倚及数据缺失的问题^[41]。基于块模型，可以通过提前设置“块”数，对指标节点进行若干次数的划分，来确定最优的分块数，避免因划分不足或过度所致的子集划分不充分、节点分配严重不平衡^[8]，这是算法的优点。但因“UCINET”软件每次只能纳入 120 个“成员”进行分析，因此又具有一定的局限性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性上呼吸道感染基层诊疗指南 (2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5): 422-426.
- [2] 梅雪, 彭衡阳, 刘天强, 等. 上呼吸道感染研究综述 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(2): 187-188.
- [3] 李静, 许爽, 杨显达, 等. 吉林省 2010 年 7—12 月上呼吸道感染病毒病原学检测结果分析 [J]. 中国卫生工程学, 2012, 11(6): 450-451.
- [4] 李志亨, 路新华, 龙晓英, 等. 穿心莲总内酯的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2854-2857.
- [5] 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.
- [6] 刘思艺, 陈莹, 郭海华, 等. 喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染疗效和安全性的系统评价 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 165-171.
- [7] 任晓琳, 李爱萍, 李晓惠, 等. 喜炎平注射液与利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染疗效的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 480-485.
- [8] 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.
- [9] 徐桂琴, 李晗, 李雪琴. 清热解毒法在急性上呼吸道感染中的应用分析 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(8): 1416-1417.
- [10] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.
- [11] 李洋洋, 秦炯, 曾超美. 新生儿惊厥的治疗 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2017, 11(9): 1613-1617.
- [12] 欧阳珊, 祁俊华, 何艳玲. 新生儿难治性惊厥药理学监护的教学查房 [J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(11): 32-35.
- [13] Magrone T, Jirillo E. The interplay between the gut immune system and microbiota in health and disease: Nutraceutical intervention for restoring intestinal homeostasis [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(7): 1329-1342.
- [14] 蔡楠, 李云鹃, 周桂荣, 等. 穿心莲内酯类制剂抗新型冠状病毒肺炎的相关理论依据和作用特点 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1159-1166.
- [15] 李风峰, 宋元玲, 吕建东, 等. 喜炎平注射液联合布拉氏酵母菌散剂对肺炎继发腹泻患儿肠黏膜屏障状态和免疫功能的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(2): 244-246.
- [16] Hishiki H, Kawashima T, Tsuji N M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of heat-killed *Pediococcus acidilactici* K15 for prevention of respiratory tract infections among preschool children [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1989.
- [17] 夏雯, 柯灵芝, 利莉, 等. 益生菌制剂对儿童反复呼吸道感染的疗效和免疫功能影响的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 140-146.
- [18] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉咽喉专业委员会, 许政敏, 付勇, 等. 儿童反复上呼吸道感染临床诊治管理专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 721-725.
- [19] 安徽省上呼吸道感染分级诊疗指南 [J]. 安徽医学, 2017, 38(8): 953-958.
- [20] 陆权. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识 (2013 年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.
- [21] 中华中医药学会肺系病分会, 中国民族医药学会肺病分会. 普通感冒中医诊疗指南 (2015 版) [J]. 中医杂志, 2016, 57(8): 716-720.

- [22] 奚肇庆, 余婉蓉, 刘清泉, 等. 外感发热(上呼吸道感染、流行性感冒)诊疗方案 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(4): 519-520.
- [23] 袁向尚, 王晓冬, 陈位北. 3~6 岁儿童反复发生上呼吸道感染影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(5): 606-608.
- [24] 林宁, 余楚婷, 范海媚, 等. 上呼吸道感染治疗用药对感染后咳嗽发病的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1904-1906.
- [25] 杜侃, 栾佐, 屈素清, 等. 反复上呼吸道感染与婴幼儿饮食结构的相关性研究 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(1): 81-84.
- [26] 曹祥, 黄晓燕. 布拉氏酵母菌联合维生素 D 对小儿反复呼吸道感染患儿细胞免疫、体液免疫功能及 25-(OH)D3 的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(16): 1744-1747.
- [27] 汪倩, 洪思琦. 儿童重症病毒性脑炎的治疗进展 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(19): 3015-3018.
- [28] 冯绵烨, 姜燕. 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.
- [29] 王炜, 罗克嫫, 李根山, 等. 急性病毒性脑炎患儿血栓前状态的研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(6): 501-503.
- [30] 张秋灵, 刘瑶, 蒋敏, 等. 颅内静脉窦血栓形成的临床特征研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(4): 38-42.
- [31] 李海云, 乔珊, 崔才三. 127 例颅内静脉窦血栓形成的回顾性分析 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2020, 58(5): 77-81.
- [32] 张全全, 秦义人, 王达鹏, 等. 颅内静脉窦血栓形成误诊报告 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 20-24.
- [33] 胡华, 刘锋昌, 宋文峰, 等. 18 例颅内静脉窦血栓形成误诊分析 [J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(3): 292-296.
- [34] 陈艳玲, 李薇, 陈葵带, 等. 苯巴比妥治疗新生儿癫痫样惊厥对新生儿神经行为和发育的影响 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2019, 9(5): 277-280.
- [35] 王翠玲. 热性惊厥的研究进展及合理用药 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(3): 18-21.
- [36] 蒋海珍. 小剂量多巴胺联合多巴酚丁胺在重症肺炎患儿中的临床效果分析 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 90-92.
- [37] 贺芝兰. 喜炎平联合康复新液治疗小儿手足口病效果观察 [J]. 药品评价, 2018, 15(21): 30-32.
- [38] 席江丽. 喜炎平注射液联合头孢曲松钠治疗小儿支气管肺炎的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(6): 968-969.
- [39] 陈忠华. 喜炎平注射液联合头孢曲松钠治疗小儿支气管肺炎的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(36): 11-12.
- [40] 邱小慧, 叶再奖, 王梅, 等. 肺力咳合剂联合喜炎平治疗小儿肺炎的临床疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2019, 23(35): 5033-5034.
- [41] 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.

[责任编辑 潘明佳]