

## 喜炎平注射液治疗病毒性脑炎用药方案的真实世界研究

盛 蕾<sup>1,2</sup>, 谢雁鸣<sup>1</sup>, 王志飞<sup>1\*</sup>, 李利寻<sup>1</sup>, 魏瑞丽<sup>1</sup>, 刘志帅<sup>3</sup>

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 南京中医药大学第二附属医院, 江苏 南京 210017

3. 中国人民大学统计学院, 北京 100872

**摘要:** **目的** 基于真实世界探索喜炎平注射液治疗病毒性脑炎的用药规律, 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库中提取喜炎平注射液治疗病毒性脑炎患者的医疗电子病历 10 845 例, 采用 Tabu 搜索算法及复杂网络分析, 对结果进行归纳得到临床用药规律。**结果** 纳入使用频次大于 11 的合并中西药共 119 种, 获得最优划分的 35 种药物子群及复杂网络图, 展现了喜炎平注射液联合其他药物治疗病毒性脑炎的最佳临床合并用药特征。**结论** 喜炎平注射液治疗病毒性脑炎的药物治疗包括抗病毒、对症支持、合并症及后遗症治疗的方案, 上述方案与病毒性脑炎的指南/专家共识推荐的治疗方案基本一致, 为临床用药提供了较为合理的证据。但在抗生素使用、中医治法组合上, 需根据临床实际情况进一步探讨验证。

**关键词:** 喜炎平注射液; 病毒性脑炎; 真实世界; 联合用药; 复杂网络

**中图分类号:** R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)10-3125-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.023

## A real world study of Xiyanping Injection in treatment of viral encephalitis

SHENG Lei<sup>1,2</sup>, XIE Yan-ming<sup>1</sup>, WANG Zhi-fei<sup>1</sup>, LI Li-xun<sup>1</sup>, WEI Rui-li<sup>1</sup>, LIU Zhi-shuai<sup>3</sup>

1. Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

3. School of Statistics of Renmin University of China, Beijing 100872, China

**Abstract: Objective** To explore the medication rule of Xiyanping Injection (喜炎平注射液) in the treatment of viral encephalitis based on the real world, and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** A total of 10 845 electronic medical records of Xiyanping Injection in the treatment of viral encephalitis were extracted from the real world electronic medical database constructed by the Institute of Clinical Basic Medicine of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences. Tabu search algorithm and complex network analysis were used to summarize the results and obtain the clinical medication rule. **Results** A total of 119 kinds of combined Chinese and western drugs with a frequency of use greater than 11 were included, and the best divided 35 drug subgroups and complex network diagram were obtained, which showed the best clinical combined medication characteristics of Xiyanping Injection combined with other drugs in the treatment of viral encephalitis. **Conclusion** Xiyanping Injection in the treatment of viral encephalitis included antiviral, symptomatic support, complications and sequelae, which were basically consistent with the guidelines of viral encephalitis expert consensus recommended treatment, providing reasonable evidence for clinical drug use. However, the combination of antibiotic use and traditional Chinese medicine treatment needed further discussion and verification according to the clinical situation.

**Key words:** Xiyanping Injection; viral encephalitis; real world; combination medication; complex networks

病毒性脑炎是指病毒侵袭脑实质引发的中枢神经系统感染性疾病, 以脑细胞组织损害和颅内高压为主要表现, 发热、恶心、呕吐、昏迷、惊厥、抽搐等是常见临床症状, 其发病率约为 0.16%, 重症

收稿日期: 2021-12-10

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00702); 第四批全国中医(西学中)优秀人才研修项目(国中医药办人教函[2019]64); 南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2020050); 江苏省卫生健康委科研课题(Z2018005)

作者简介: 盛 蕾, 女, 硕士生导师, 研究方向为脑卒中情志病的中西医结合治疗。E-mail: hejieqong1234@163.com

\*通信作者: 王志飞, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药上市后评价。E-mail: wzhtcm@163.com

病毒性脑炎致残率高达 20%，治疗难度大，患者预后较差<sup>[1]</sup>。穿心莲具有清热解毒、消肿止痛的作用，被誉为天然抗生素。喜炎平注射液是从穿心莲中提取的穿心莲乙素经磺化制成的中药注射剂<sup>[2]</sup>，对细菌性、病毒性感染相关疾病均有良好疗效<sup>[3]</sup>，在病毒性脑炎治疗中也得到了广泛应用，但缺乏大样本联合用药的真实世界观察。为进一步掌握临床真实诊疗环境中喜炎平注射液治疗病毒性脑炎的用药情况，发现用药规律，本研究基于 10 845 例患者的医疗电子病历开展了真实世界研究，以期指导临床合理用药。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

基于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的大型集成数据仓库，从全国范围内 29 家临床使用喜炎平注射液的大型三级甲等医院，抽取 10 845 例使用喜炎平注射液的适应证患者数据纳入研究，时间为 2006 年 12 月—2016 年 6 月。提取包括住院西医诊断表、住院中医诊断表、住院结算记录表、住院病程记录表、住院检查化验信息表、住院医嘱记录表等表中的数据。本研究所涉及的伦理问题已得到中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会审批（201111）。

研究人员在统计分析之前对收集的数据进行标

准化处理，其中诊断信息参照《国际疾病分类标准编码》（ICD-10）进行标准化，中医病、证参照新世纪第 2 版《中医内科学》和《中医诊断学》进行标准化，中西药药物名称参照药品说明书进行标准化。

### 1.2 纳入和排除标准

所提取数据库中出院诊断中主要诊断为病毒性脑炎；在住院过程中至少使用过 1 次喜炎平注射液，且在使用喜炎平注射液过程中有联合使用其他药物（联合用药是指在病毒性脑炎治疗周期中，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）；排除信息缺失的患者。

### 1.3 统计分析

采用 Tabu 搜索算法<sup>[4]</sup>开展复杂网络分析，计算不同类型的药物数据关系值，从而得到相应的关系型数据。将复杂网络中的不同指标节点划分为各个“指标子群”，寻找喜炎平注射液联合中西药物的相关性，进一步总结病毒性脑炎的组合治疗方案。

### 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

研究共纳入 10 845 例病毒性脑炎患者，男性 6886 例（63.50%），女性 3959 例（36.50%）。年龄分布以 1~12 岁为主，其中 2~3 岁占 71.28%。入

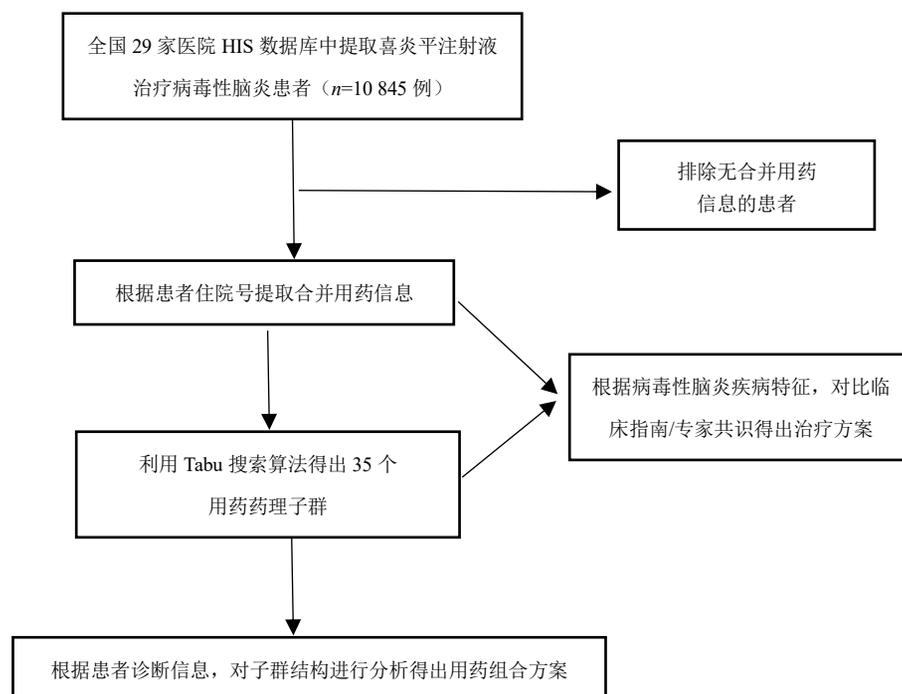


图 1 数据分析流程

Fig. 1 Data analysis process

院方式以急诊就诊为主(8170次, 75.33%)、门诊(2675次, 24.67%)。入院患者病情中一般、急、危的情况分别为4614例(42.54%)、5915例(54.54%)、

316例(2.91%)。患者就诊医院分布全国6个地区, 其中华中地区就诊人数为5770例(53.20%), 占比最多, 见表1。

表1 患者入院基本信息情况

Table 1 Basic information of patients admitted to hospital

入院基本信息	n/例	占比/%	入院基本信息	n/例	占比/%
年龄分段			急	5915	54.54
0~1岁	300	2.77	危	316	2.91
2~3岁	7730	71.28	入院方式		
4~6岁	1814	16.73	门诊	2675	24.67
7~12岁	840	7.75	急诊	8170	75.33
13~17岁	65	0.60	医院所在区域		
18~45岁	56	0.52	东北	101	0.93
46~69岁	31	0.29	华北	173	1.59
69岁以上	9	0.08	华东	1704	15.71
性别			华中	5770	53.20
男	6886	63.50	华南	1606	14.81
女	3959	36.50	西北	1491	13.75
入院病情					
一般	4614	42.54			

## 2.2 中西药合并用药的复杂网络

纳入使用频次大于11的合并中西药共119种, 其中化学药106种, 中药13种。将临床中西药联合使用纳入分析, 见表2。采用Tabu搜索算法, 获得子网络及密度矩阵, 计算整体网络的密度, 将密度矩阵转化为关系矩阵(转化原则为设定密度矩阵中大于整体网络密度取值的元素为1, 反之为0), 利用矩阵法或社群图展示不同子网络间关系, 划分最佳临床合并用药的多层次结构关系, 得到35种药物子群, 见表3和图2、3, 其中图2中的代码对应表3中的子群, 图3中的数字代码对应表2中的药物。若复杂网络子结构之间联系密集, 说明其所含的药物与其他子结构中的药物存在较多联系, 相应子群中的药物可能是针对病毒性脑炎合并疾病的药物治疗方案, 可以为临床药物合并使用及研发提供指导和借鉴。孤立状态子结构表明, 基于目前的数据信息, 对应的药物组合不存在与其他子结构中药物的合并使用情况, 或者可能性很小, 对新药物组合或药物处方的提出指导性意义不大。

## 3 喜炎平注射液联合其他药物治疗病毒性脑炎情况及特征分析

### 3.1 喜炎平注射液治疗病毒性脑炎药物联用情况分析

**3.1.1 抗病毒治疗药物** 病毒性脑炎的发病机制与病毒大量增殖对人体神经系统的直接侵袭及人体免疫系统对相关病毒抗原产生的剧烈免疫反应有关: 病毒的增殖导致神经胶质细胞增生、变性、坏死以及炎症细胞大量浸润; 产生的剧烈的免疫反应则又加重人体脑组织不同程度的损伤<sup>[5]</sup>。结合临床指南, 通过数据分析出其抗病毒的治疗方案包括①西药类: 干扰素类、抗病毒药类; ②中药类: 清热解毒剂。

以阿昔洛韦为代表的抗病毒药是治疗病毒性脑炎的首选药, 其主要通过模拟病毒多聚酶与人体核苷酸相结合的抗病毒机制, 掺入至病毒DNA中阻断其进一步延伸<sup>[6]</sup>。喜炎平注射液能够有效减少病毒血凝素的吸附作用, 进而阻断其进入人体宿主细胞增生复制, 并调节核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)细胞分子的免疫通路, 抑制病毒感染的神经胶质细胞中

表2 喜炎平注射液联用中西药的类别分布

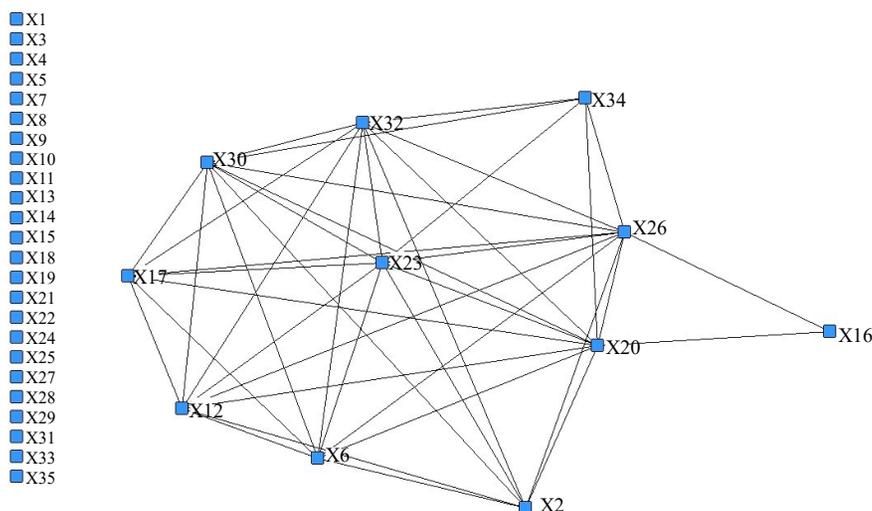
Table 2 Category distribution of Xiyanping Injection combined with traditional Chinese and western medicine

序号	类别	频次	序号	类别	频次
1	西药.渗透性轻泻药	8723	61	中药.活血化瘀剂	206
2	中药.清热解毒药	7691	62	西药.碳青霉烯类抗生素	203
3	西药.复合维生素 B 片剂	5787	63	西药.DNA 多聚酶抑制剂	203
4	西药.干扰素类	5155	64	西药.拟交感神经药类	186
5	西药.神经节苷脂类及衍生物	5126	65	西药.水杨酸及其衍生物	172
6	西药.醛类及衍生物	4596	66	中药.解表剂	168
7	西药.昔布类非甾体抗炎药	4439	67	西药.抗胆碱能药类	159
8	西药.胸腺肽类免疫增强剂	4384	68	西药.质子泵抑制药	151
9	西药.改善心肌供血类药物	4007	69	西药.颠茄生物碱解痉药	149
10	西药.治疗酒精依赖类药物	3188	70	西药.维生素 C 注射液	143
11	西药.祛痰药	2906	71	西药.ADP 受体拮抗剂	123
12	西药.奥氮平类抗精神病类药物	2871	72	西药.吩噻嗪类药物	115
13	西药.双氧水等消毒药	2804	73	西药.氨基苯甲酸酯类局麻药	103
14	西药.H <sub>2</sub> 受体拮抗药类	2742	74	西药.铁制剂	102
15	西药.磺胺类药物	2509	75	中药.扶正剂	97
16	西药.第2代头孢菌素	2407	76	中药.理气药	88
17	西药.保肝降酶药	2285	77	西药.香菇多糖类免疫增强剂	85
18	西药.肝素类	2257	78	西药.口服补液盐	75
19	中药.开窍剂	2218	79	西药.利奈唑胺等其他抗菌药	71
20	西药.昔康类非甾体抗炎药	1914	80	西药.口服维生素 B <sub>6</sub>	70
21	西药.肾上腺皮质激素类	1877	81	西药.氟喹诺酮类抗生素	66
22	西药.酰胺苯胺类药	1744	82	西药.感冒制剂	63
23	西药.第3代头孢菌素	1740	83	西药.亚硝基铁氰化物衍生物	62
24	西药.维生素 B <sub>2</sub> 片剂	1651	84	西药.叔胺类解痉药	57
25	西药.免疫球蛋白类	1645	85	中药.治风剂	56
26	西药.复方氨基酸	1598	86	西药.氨甲酰衍生物	52
27	西药.苯二氮革衍生物类	1503	87	西药.糖肽类抗生素	51
28	西药.抗痴呆药	1468	88	西药.抗眩晕药	50
29	西药.非核苷酸逆转录酶抑制剂抗病毒药	1363	89	西药.白三烯受体拮抗药	48
30	西药.多巴胺类药物	1296	90	西药.非经肠营养液	47
31	西药.大环内酯类抗生素	1237	91	西药.抗纤溶类止血药	45
32	西药.咪唑啉衍生物	1197	92	西药.维生素 K 注射液	40
33	中药.安神剂	1044	93	中药.消导剂	38
34	西药.α、β肾上腺素受体激动药	1036	94	西药.肠内营养药	37
35	西药.周围血管扩张药	1035	95	西药.糖皮质激素类	33
36	西药.酰胺类局麻药	924	96	中药.祛暑剂	31
37	西药.阿莫西林类广谱青霉素类	918	97	西药.神经氨酸酶抑制剂抗病毒药	30
38	西药.灌肠药	913	98	西药.黄嘌呤类	30
39	西药.巴比妥及其衍生物	798	99	西药.葡萄糖酸钙类	30
40	西药.第2代抗组胺药物	781	100	西药.三唑衍生物类	30
41	西药.人血白蛋白注射液	776	101	中药.益智剂	29
42	西药.抗偏头痛药	723	102	西药.垂体后叶素类止血药	26
43	西药.哌拉西林抗铜绿假单胞菌类青霉素	581	103	西药.抗真菌药	23
44	西药.去甲肾上腺激素类	569	104	西药.洋地黄苷类	23
45	中药.清热泻火药	562	105	西药.镇咳药	23
46	西药.注射用维生素 B <sub>1</sub>	496	106	西药.脂肪酸衍生物	22
47	中药.化痰止咳平喘剂	485	107	西药.林可酰胺类抗生素	22
48	西药.氯化钾类	458	108	西药.双半胱乙酯注射液化合物类	20
49	西药.钙通道阻滞剂	407	109	西药.第4代头孢菌素	19
50	西药.注射用维生素 B <sub>12</sub>	398	110	西药.丙酸类解热镇痛药	19
51	西药.脑细胞营养剂	395	111	西药.四环素类抗生素	18
52	西药.烷化剂类药物	394	112	西药.非苯二氮革类药物	16
53	西药.白介素类药物	352	113	西药.第3代抗组胺药物	16
54	西药.氨基糖苷类抗生素	339	114	西药.胃肠动力药	15
55	西药.保护肠黏膜类止泻药	333	115	西药.天然阿片碱	15
56	西药.苯基哌啶衍生物	297	116	西药.容积性泻药	12
57	西药.肠道益生菌类	227	117	西药.止吐药	12
58	西药.维生素 E 胶丸	216	118	西药.美沙拉嗪等肠道炎症抑制药物	12
59	西药.叶酸片	215	119	西药.解毒剂	12
60	西药.儿童维生素 D 钙片	212			

表 3 中西药类别子群

Table 3 Traditional Chinese and western medicine subgroup

群	中西药类别名称
X1	非核苷酸逆转录酶抑制剂抗病毒药、抗胆碱能药类
X2	清热解暑药、钙通道阻滞剂、注射用维生素 B <sub>12</sub> 、碳青霉烯类抗生素
X3	口服维生素 B <sub>6</sub> 、解表剂
X4	维生素 C 注射液、理气药、香菇多糖类免疫增强剂、大环内酯类抗生素、非经肠营养液
X5	治风剂、维生素 K 注射液、益智剂
X6	第 2 代抗组胺药物、氯化钾类
X7	活血化瘀剂、叔胺类解痉药、洋地黄苷类
X8	祛暑剂、黄嘌呤类、第四代头孢菌素、四环素类抗生素
X9	垂体后叶素等局部止血药、丙酸类解热镇痛药、天然阿片碱
X10	糖皮质激素类、双半胱乙酯注射液化合物类
X11	拟交感神经药类、扶正剂
X12	第 2 代头孢菌素、肝素类、苯二氮草衍生物类、周围血管扩张药、巴比妥及其衍生物、注射用维生素 B <sub>1</sub> 、脑细胞营养剂、质子泵抑制药
X13	葡萄糖酸钙类、三唑衍生物类、止吐药
X14	氟喹诺酮类抗生素
X15	肠道益生菌类、儿童维生素 D 钙片、ADP 受体拮抗剂
X16	抗偏头痛药、氨基甲酸酯类局麻药、利奈唑胺等其他抗菌药
X17	酰胺类局麻药、氨基糖苷类抗生素、叶酸片、颠茄生物碱解痉药
X18	吩噻嗪类药物、脂肪酸衍生物类、肠内营养药
X19	消导剂、胃肠动力药
X20	渗透性轻泻药、清热泻火药、感冒治剂、开窍剂、肾上腺皮质激素类、酰苯胺类药、第 3 代头孢菌素、复方氨基酸、阿莫西林类广谱青霉素类、哌拉西林抗铜绿假单胞菌类青霉素、白介素类药物
X21	抗眩晕药、镇咳药
X22	烷化剂类药物、苯基哌啶衍生物、水杨酸及其衍生物
X23	昔布类非甾体抗炎药、H <sub>2</sub> 受体拮抗药类、免疫球蛋白类、糖肽类抗生素
X24	祛痰药、白三烯受体拮抗药
X25	解毒剂
X26	复合维生素 B 片剂、神经节苷脂类及衍生物、醛类及衍生物、改善心肌供血类药物、磺胺类药物、昔康类非甾体抗炎药、多巴胺类药物
X27	维生素 E 胶丸
X28	氨甲酰衍生物
X29	亚硝基铁氰化物衍生物、抗纤溶类止血药、非苯二氮草类药物
X30	干扰素类、胸腺肽类免疫增强剂、双氧水等消毒药、保肝降酶药、咪唑啉衍生物、安神剂、灌肠药、护肠黏膜类止泻药
X31	神经氨酸酶抑制剂抗病毒药、抗真菌药、第 3 代抗组胺药物
X32	治疗酒精依赖类药物、奥氮平等抗精神病类药物、维生素 B <sub>2</sub> 片剂、抗痴呆药、人血白蛋白注射液
X33	铁制剂、口服补液盐
X34	去甲肾上腺激素类、化痰止咳平喘剂
X35	林可酰胺类抗生素、容积性泻药、美沙拉嗪等肠道炎症抑制药物

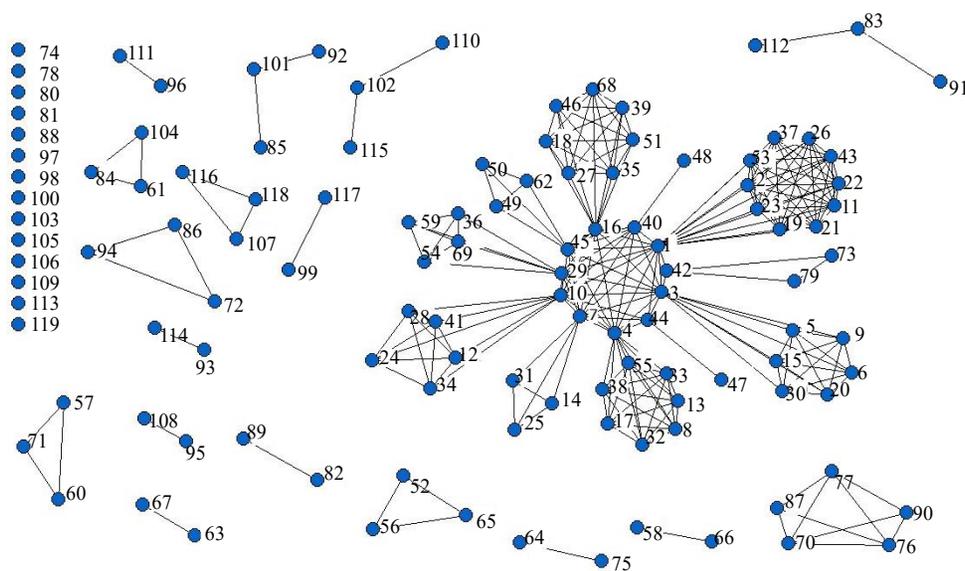


编号与表 2 一致

The numbers are consistent with table 2

图 2 中西药用药子群结构关系图

Fig. 2 Relationship diagram of subgroup structure of traditional Chinese and western medicine



编号与表 2 一致，网络中各小模块为图 2 各子结构的展开

The numbers are consistent with table 2, and each small module in the network is the expansion of each substructure in fig. 2

图 3 中西药用药子群结构展开图

Fig. 3 Structure expansion of traditional Chinese and western medicine subgroup

Bcl-2-相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 蛋白表达的上调, 减少其凋亡<sup>[7]</sup>。其主要化学成分穿心莲内酯可通过降低炎症因子信号通路的表达和激活, 抑制各类炎症因子的分泌, 从而有效改善人体免疫细胞的状态, 改善脑组织的炎症损伤程度<sup>[8]</sup>。因而喜炎平注射液+抗病毒药物+其他清热解毒剂协同治疗疗效更佳。

**3.1.2 对症支持治疗药物** (1) 免疫增强: ①免疫增强剂, 包括免疫球蛋白类、其他免疫增强剂; ②皮质甾体激素类; (2) 营养支持: ①维生素类; ②氨基酸及其衍生物类; ③肠内营养药与非经肠营养药物。

**3.1.3 合并症治疗药物** (1) 病毒性脑炎见发热的合并用药, 包括①化学药: 解热镇痛药; ②中药:

解表剂。(2)病毒性脑炎见咳嗽、咯痰的合并用药,包括①化学药:祛痰药、第2代头孢菌素、第3代头孢菌素、广谱青霉素类;②中药:化痰止咳平喘剂。(3)病毒性脑炎见胃肠道不适的合并用药,包括①化学药:渗透性轻泻药、保护肠黏膜类止泻药、肠道益生菌类、电解质溶液、口服补液盐等;②中药:消导剂。(4)病毒性脑炎见惊厥、抽搐的合并用药,包括①化学药:醛类及其衍生物、催眠镇静药、巴比妥类复方、苯二氮草衍生物类、局部麻醉药;②中药:解毒剂、开窍剂、安神剂。(5)病毒性脑炎见嗜睡、昏睡、昏迷、精神错乱的合并用药:①化学药:奥氮平等抗精神病类药物;②中药:开窍剂。

**3.1.4 后遗症治疗药物** (1)肢体瘫痪,包括①化学药:神经节苷脂类及神经节苷脂衍生物;②中药:活血化瘀剂、扶正剂。(2)癫痫发作,包括①化学药:抗癫痫药物;②中药:治风剂、安神剂。(3)头痛发作,包括①化学药:镇痛剂;②中药:治风剂。(4)记忆力、学习减退,包括①化学药:神经节苷脂类、维生素类;②中药:益智剂。

### 3.2 喜炎平注射液联合不同类别中药的证候与治法特征分析

病毒性脑炎属于中医的“颤证”“痉证”“温病”范畴,常因感受温热邪毒或湿浊之邪而发病,痰、湿、热等病理因素相互转化,上犯脑窍,引发“脑炎”<sup>[9]</sup>。湿热致病,湿邪动而不居,时而蒙蔽上窍,时而流注下行,湿热结合,热蒸湿动,酿痰蒙蔽上窍,可引起神志不清。基本病机为温邪外侵、阴阳失调,临床变证多端。根据《温病学》可将病毒性脑炎按照卫气营血传变规律分阶段论治,如靳玉兰<sup>[10]</sup>将病毒性脑炎辨证分为3型:邪犯卫气型,治以辛凉解表、清热化湿;邪炽气营型,治以清气凉营、泻火涤痰;邪入营血型,治以凉血清心、增液潜阳,治疗总有效率为99.07%。根据《中医内科学》和《中医诊断学》,可将本病划分为火热、痰、湿、风、气虚、阴虚、血虚7个基本证候,但临床多为各证型混合发病。如司志国等<sup>[11]</sup>治疗散发性脑炎例86例,将其分为痰湿瘀热、痰气郁结、痰蒙心窍、肝风内动4种证型,结果基本痊愈42例,显效21例,有效15例,无效2例。也有部分医家以病势缓急分期论治,如发病初起以蒿芩清胆汤宣通三焦,分消暑湿;病势危重以凉开三宝(安宫牛黄丸、紫雪和至宝丹)清热豁痰开窍;后期以生脉饮益气养阴<sup>[12]</sup>。

电子病历中显示了部分喜炎平注射液联合不同类别中药使用情况(表2),其中高频前5类中药为清热解毒药、开窍剂、安神剂、清热泻火药、化痰止咳平喘剂。益智剂、祛暑剂、消导剂等为低频类中药。通过与《中医脑病学》和《中西医结合儿科学》中关于本病证型划分及辨证论治特点对比,证型划分及临床辨证论治对比,说明真实世界治疗病毒性脑炎中药用药规律基本符合本病相应病机与证型,应用喜炎平注射液联合中药治疗病毒性脑炎患者时,可能会取得较好的效果。但高频用药中没有养阴类中药,扶正、理血类中药频次较低,与临床本病后期化燥伤阴、气阴两虚、气血亏虚等证型的治法不完全符合,说明喜炎平注射液联合其他中药治疗病毒性脑炎临床价值还有待进一步开发。

### 3.3 喜炎平注射液联合不同类别化学药临床治疗特征分析

检索近几年治疗病毒性脑炎的指南/专家共识相关临床研究,相关化学药治疗情况<sup>[13-15]</sup>如下。(1)抗病毒治疗:对所有疑似病毒性脑炎患者在确诊期间均推荐给予阿昔洛韦治疗,且用药时机要尽早。(2)对症支持治疗:①有惊厥症状者,可加予抗惊厥药物,如地西洋和苯巴比妥等;②对于难治性癫痫持续状态,可选择苯二氮草类,如咪达唑仑静脉连续泵入;③出现剧烈头痛、喷射性呕吐等症状者,可加用脱水剂来降颅压,如甘露醇、甘油果糖、高渗盐水等。(3)酌情使用糖皮质激素如地塞米松、甲泼尼龙,以及免疫球蛋白。合并用药统计结果显示,维生素使用比例较大,研究发现病毒性脑炎急性期病情严重程度与血浆维生素A水平呈正相关,也有研究指出维生素E缺乏与病毒性脑炎的发病有关<sup>[16-17]</sup>。

喜炎平注射液是治疗病毒性脑炎的安全有效药物,多位学者将其联合阿糖腺苷等药物治疗病毒性脑炎,在有效率、治愈率、不良反应等方面均优于常规治疗<sup>[18-20]</sup>。结合真实世界治疗病毒性脑炎用药规律,与现有指南/专家共识及相关临床研究的推荐用药对比,发现二者基本一致,说明喜炎平注射液联合化学药治疗方案临床效果较好。但在联合抗感染药物治疗方面,真实世界研究结果表明抗生素使用率较高(表2),指南指出抗病毒的同时要兼顾细菌颅内感染,但也要严格控制无指征超剂量联合应用抗生素,对诊断为病毒性脑炎的患者要进行既往抗生素应用综合评价<sup>[21]</sup>。

#### 4 讨论与局限性

病毒性脑炎的现代医学治疗原则中除了使用抗病毒药物治疗外,其余大多是支持性治疗与经验性治疗<sup>[22]</sup>。喜炎平注射液是由穿心莲的提取物制成,属于清热解毒类中药<sup>[23]</sup>,清热解毒法是中医治疗“温病”常用的方法之一。喜炎平注射液是小儿病毒性肺炎(2011年)、小儿急性发热(2011年)、手足口病(2016年)、儿童肺炎支原体肺炎(2017年)等多项指南/共识的推荐用药<sup>[3,24]</sup>。其所富含的穿心莲内酯对肠道病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒、轮状病毒等多种病原体均具有强效抑制作用<sup>[2]</sup>。针对患者合并用药情况及复杂网络子群,根据病毒性脑炎的疾病特征,结合相关指南/专家共识推荐,筛选出可能的药物组合治疗方案。

本研究为真实世界研究,数据来源于全国29家三甲医院的电子医疗数据库,样本量大,可反映真实医疗环境中的诊疗过程,揭示了喜炎平注射液联合中西药治疗病毒性脑炎的组合用药方案。通过总结对比指南/专家共识、证型划分及相关临床实验研究,发现本研究中的中西药治疗方案与其基本符合,能够为临床应用喜炎平注射液联合中西药治疗病毒性脑炎提供参考,但在与抗生素联合使用的时机把握需结合临床实际情况进一步探讨。另外,在治疗病毒性脑炎时,喜炎平注射液多与其药理作用相似或对症治疗药物联合应用,发挥抗病毒、解热、抗炎的疗效良好,在联合用药方案中起到基石作用,可在本研究基础上,进一步针对某种联合用药方案开展前瞻性临床疗效和安全性评价,为喜炎平注射液联合用药提供理论依据。中医方面,由于病毒性脑炎病机转化较为复杂,需针对其转变规律与临床证候特点,灵活使用清热解毒、化痰开窍醒神等治法辨证施治。本次收集的病毒性脑炎患者群中以小儿居多,病毒性脑炎主要是由中枢神经系统受肠道病毒、虫媒病毒、单纯疱疹病毒等传染性病毒感染所致,婴幼儿免疫系统和血脑屏障发育尚未成熟,抗病毒保护作用较弱,相对成人而言更容易罹患本病。

课题组既往通过收集30 759例患者数据,评价喜炎平注射液的用药安全性,共发生23例与喜炎平注射液相关的不良反应,发生率为0.75%。23例患者共发生34例次不良反应,临床表现为皮疹(19例次)、瘙痒(7例次)、寒战(4例次)、发热(3例次)和口唇发绀(1例次),不良反应程度均为一般,停药并给予抗过敏等对症治疗后19例当日好转或

痊愈,3例2 d内好转或痊愈,1例第14天好转。说明喜炎平注射液不良反应发生率较低,安全性良好<sup>[25]</sup>,但临床使用时仍要严格遵循《中药注射剂临床使用基本原则》<sup>[26]</sup>,密切关注不良反应,确保用药安全。

由于真实世界研究统计的数据不可避免地会存在重复、残缺、混杂等情况,一定程度上使得数据分析结果存在偏倚,可能会存在对收集信息进行统一化标准时,与首诊医生诊断有所出入,影响分析结果。需进一步制订疾病信息标准通则类标准和规范,建立科学、实用、可操作、符合临床、科研信息化需求的疾病信息标准化体系,开展疾病信息标准化的推广应用,加强对科研作者的疾病信息标准化培训宣讲,完善信息标准化的监测修订机制,建立健全“实施-推广-应用-监测-评价-反馈-修订-再应用”的良性循环机制。为进一步明确药物与使用目的、疾病程度间的规律,进一步研究可在合并用药提取时,同时纳入疾病阶段或病程、严重程度、合并症状等信息,更好地指导临床用药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Vasily V. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990—2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(11): 877-897.
- [2] 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.
- [3] 王志飞, 戎萍, 马融, 等. 喜炎平注射液临床应用专家共识 (儿童版) [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14): 2932-2936.
- [4] 耿洪娇, 谢雁鸣, 张敏. Tabu 搜索算法分析真实世界醒脑静注射液治疗颅脑损伤及合并症用药 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(14): 3324-3330.
- [5] 余波, 曹洁. 单纯疱疹病毒性脑炎发病机制研究进展 [J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(10): 56-59.
- [6] 吉宁, 赵行, 曾昕, 等. 核苷类抗疱疹病毒药物的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(3): 351-357.
- [7] 李立, 王燕平, 赵静, 等. 喜炎平注射液防治甲型H1N1流感分子机制的生物信息学分析 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(4): 337-341.
- [8] 管晨, 李敏, 任庆杰, 等. 穿心莲内酯通过抗炎和调节免疫提高EV71感染小鼠的生存率 [J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(9): 737-744.
- [9] 贾刘云, 孟毅, 王森, 等. 病毒性脑炎的病因病机探讨 [J]. *中医研究*, 2016, 29(10): 9-11.

- [10] 靳兰玉. 中西医结合治疗儿童病毒性脑炎临床研究 [J]. 中医儿科杂志, 2007, 3(6): 22-24.
- [11] 司志国, 郭凤鲁. 中西医结合治疗散发性脑炎 86 例临床分析 [J]. 实用中西医结合杂志, 1991, 4(1): 34-36.
- [12] 钟嘉熙, 史志云, 徐贤实. 刘仕昌教授治疗病毒性脑炎经验介绍 [J]. 新中医, 1991, 23(11): 2-4.
- [13] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: A review of diagnostic methods and guidelines for management [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(8): 999-e57.
- [14] 张宏亮, 黄振光, 邹小琴, 等. 儿童病毒性脑炎药物治疗循证指南的系统评价 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 505-509.
- [15] Solomon T, Michael B D, Smith P E, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults: Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines [J]. *J Infect*, 2012, 64(4): 347-373.
- [16] 邓荆月. 病毒性脑炎血浆维生素 A 水平变化与临床关系分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [17] Sheridan P A, Beck M A. The immune response to *Herpes simplex virus* encephalitis in mice is modulated by dietary vitamin E [J]. *J Nutr*, 2008, 138(1): 130-137.
- [18] 郇东梅. 喜炎平联合阿糖腺苷治疗儿童病毒性脑炎疗效 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 143-148.
- [19] 梅道启. 单磷酸阿糖腺苷联合喜炎平注射液治疗小儿病毒性脑炎 108 例临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(21): 86-87.
- [20] 刘晓敏, 张大春, 赵敏. 中西医结合治疗小儿重症病毒性脑炎临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 191-192.
- [21] 顾家富, 黄卫华, 杨晓峰. 儿童患者超剂量应用抗生素致抗生素脑病误诊为病毒性脑炎临床分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(8): 872-875.
- [22] Tyler K L. Acute viral encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 557-566.
- [23] 邢磊, 邢文文, 张坚, 等. 喜炎平注射液联合头孢西丁治疗急性扁桃体炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1458-1461.
- [24] 李利寻, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液治疗手足口病临床应用特征分析研究 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4641-4648.
- [25] 邓剑雄, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液上市后安全性再评价 [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 15-22.
- [26] 孙世光. 中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价体系构建 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1411-1414.

[责任编辑 潘明佳]