

基于真实世界的脉络舒通丸对肝功能指标影响的研究

成冯镜茗¹, 王连心^{1*}, 谢雁鸣^{1*}, 苗雨²

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国人民大学统计学院, 北京 100872

摘要: **目的** 应用医院信息医疗系统电子数据开展真实世界脉络舒通丸对肝功能指标影响的安全性临床研究。**方法** 基于全国 14 家大型三级甲等医院的医疗电子数据库, 将服用脉络舒通丸患者作为脉络舒通丸组, 未服用脉络舒通丸者作为对照组, 以性别相同、年龄 ± 5 岁为匹配条件, 按照 1:1 比例分组后 2 组均为 2387 例, 以用药后肝功能指标 [碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)] 作为结局评价指标, 通过倾向性评分方法控制研究中存在的混杂因素, 采用 3 种统计学方法进行安全性分析。**结果** 筛选出 12 个影响程度较高的混杂因素, 加权平衡了全部的混杂因素, 3 种统计学方法得到的结果均为 $P > 0.05$, 两组差异不具有统计学意义。**结论** 不能认为脉络舒通丸导致肝功能指标异常变化, 但鉴于倾向性评分法仅能控制已知潜在混杂因素, 无法实现对未知混杂因素的平衡, 不排除存在未知偏倚可能, 需开展相关前瞻性主动监测进一步获得其临床安全性证据, 从而指导脉络舒通丸的安全、科学、合理用药。

关键词: 脉络舒通丸; 医疗电子数据; 真实世界; 肝功能; 倾向性评分

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)11-3432-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.11.020

Effect of Mailuo Shutong Pill on liver function index based on real world

CHENG Feng-jingming¹, WANG Lian-xin¹, XIE Yan-ming¹, MIAO Yu²

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

2. College of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China

Abstract: Objective To conduct a clinical study on the safety in real world of Mailuo Shutong Pill (脉络舒通丸) on liver function indexes by using the electronic data of hospital information medical system. **Methods** Based on the medical electronic database of 14 large grade AAA hospitals in China, the patients were treated with Mailuo Shutong Pill as Mailuo Shutong Pill group, the patient were not treated with Mailuo Shutong Pill as the control group. Under the matching conditions of the same sex and ± 5 years old, there were 2387 cases in both groups according to the ratio of 1:1. The liver function indexes of alkaline phosphatase (ALP), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT) and total bilirubin (TBIL) were used as outcome evaluation indexes. The confounding factors in this study were controlled by propensity scoring method, and the safety was analyzed by three statistical methods. **Results** Twelve confounders with high influence were screened by the propensity scoring method, and all the confounders were weighted and balanced. The results obtained by three statistical methods were all $P > 0.05$, which meant the difference between the two groups was not statistically significant. **Conclusion** Mailuo Shutong Pill did not lead to abnormal changes of liver function index, but given the propensity score method can only control the known potential confounders, unable to realize unknown confounders, so unknown bias may exist. It needs to carry out related prospective active monitoring further

收稿日期: 2021-10-08

基金项目: 国家重点研发计划项目“十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究”(2018YFC1707400); 国家自然科学基金面上项目“区块链融合深度学习的中药上市后肾损伤预警模型研究”(81973982); 全国中医药创新骨干人才培养项目(Z0687)

作者简介: 成冯镜茗(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床(中成药上市后循证评价)。E-mail: cfjming@sina.com

***通信作者:** 王连心, 女, 研究员, 医学博士, 博士生导师, 研究方向为中药药物警戒及精准机制研究。

Tel: (010)64093140 E-mail: wlxing@126.com

谢雁鸣, 女, 首席研究员, 博士生导师, 研究方向为中医临床评价。Tel: (010)64093302 E-mail: ktzu2018@163.com

evidence for its clinical safety, thereby guiding the safe, scientific and rational use of Mailuo Shutong Pill.

Key words: Mailuo Shutong Pill; electronic medical data; real world; liver function; propensity score

随着中医药的应用越来越广泛, 药物安全性愈发起引起人们的关注, 1 项全国性回顾研究发现中国药物性肝损伤的发病率为 0.023 8%, 高于西方国家 (0.02%), 其中中药致肝损伤占 26.81%^[1]。随着不良反应报告监测评价体系逐步健全、法规制度不断完善, 以及对药物性肝损伤的认识不断加强, 药物性肝损伤的报告数量逐年增加^[2]。药物性肝损伤的临床回顾性研究显示, 口服给药占药物性肝损伤所有给药途径的 67.33%。

脉络舒通丸的药物组成为当归、苍术、白芍、玄参、水蛭、蜈蚣、黄柏、金银花、黄芪、甘草、薏苡仁、全蝎。全方具有清热解毒、祛湿消肿、化瘀通络的功效, 用于湿热瘀阻脉络所致的血栓性浅静脉炎^[3]和非急性期深静脉血栓形成所致的下肢肢体肿胀、疼痛、肤色暗红或伴有条索状物的治疗。安全性再评价是对上市后中药一个非常重要的研究内容, 目前文献中未发现脉络舒通丸导致肝功能损伤的不良事件的报道, 但尚缺乏该药对肝功能影响的安全性临床研究。本研究从中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的由全国范围内超过 60 多家大型三甲医院的医院信息系统 (hospital information system, HIS) 组成的大型集成数据仓库^[4]中, 提取其中 14 家大型三甲医院使用脉络舒通丸与未使用脉络舒通丸住院患者的电子医疗信息数据, 进而开展真实世界安全性研究, 旨在比较真实世界临床使用与不使用脉络舒通丸对患者肝功能指标异常变化是否造成直接影响, 从而为脉络舒通丸安全、合理用药提供安全性证据, 为中药上市后再评价的安全性研究等提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于数据仓库中 14 家医院的医院信息采集系统的电子医疗数据。

1.2 数据结构化

鉴于本研究的数据来自于不同医院, 数据结构存在差异, 首先开展数据库结构规范化, 整合数据模块, 并对变量设定与数据类型进行规范。

1.3 数据标准化

在进行数据分析前, 首先对提取的数据进行数据清洗和标准化处理, 西医病名根据西医《诊断学

(第九版)》^[5]将同一疾病不同名称进行标准化处理, 并采用世界卫生组织制定的国际疾病分类 (international classification of diseases, ICD) 第 10 次修订本《疾病和有关健康问题的国际统计分类》^[6] (ICD10) 对西医病名进行分类与编码; 中成药参照《中国药典》2015 年版^[7]和《国家医保药品手册》^[8]2017 版的编码进行标准化, 没有医保编码的中成药则根据编制规则进行编制并根据保留原始名称及不区分剂型的原则进行标准化, 化学药品的商品名采用世界卫生组织对药品的官方分类系统 (atomical therapeutic chemical, ATC) 系统 (即解剖学治疗学及化学分类系统) 统一转化为化学通用名。

1.4 数据纳入及分组标准

纳入病例匹配条件: 按照年龄 ± 5 岁, 性别相同的原则, 对使用和未使用脉络舒通丸的患者进行 1:1 匹配。

1.4.1 脉络舒通丸组 ①住院期间服用了脉络舒通丸至少 1 次; ②年龄 ≤ 100 岁; ③具有服用脉络舒通丸之前和之后 2 次 7 d 内的肝功能实验室理化检查, 实验室理化指标包括碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL), 且某一项指标用药前后的检查报告数据均未缺失; ④符合病例匹配条件。

1.4.2 对照组 ①住院期间从未服用脉络舒通丸; ②年龄 ≤ 100 岁; ③具有服用除脉络舒通丸外的药物之前和之后 2 次 7 d 内的肝功能实验室理化检查, 实验室理化指标包括 ALP、ALT、AST、GGT、TBIL, 且某一项指标用药前后的检查报告数据均未缺失; ④符合病例匹配条件。

1.5 数据分组结果

匹配后脉络舒通丸组和对照组分别纳入 2387 例患者, 共纳入 4774 例患者的数据。

1.6 结局指标与数据重新编码

原始数据中, 选取实验室理化指标 ALP、ALT、AST、GGT、TBIL 作为肝功能结局指标, 以上任意 1 项肝功能指标有无高于正常实验室指标取值上限的 1.2 倍作为判断肝功能指标是否发生异常变化的

依据。在用药开始前 7 d 内最近的 1 次检查作为第 1 次检查,用药后 7 d 内最近的 1 次检查作为第 2 次检查。第 1 次检查任意 1 项肝功能指标正常或异常,第 2 次检查肝功能指标均正常,或患者 2 次检查肝功能指标均有某项指标异常,但第 2 次检查同一指标的数值异常程度比第 1 次减少,则记录该患者“肝功能指标无异常变化”。若患者任意 1 项肝功能指标出现用药前指标正常、用药后异常,或用药前异常、用药后更加异常的情况,则判定为患者“肝功

能指标异常变化”。

1.7 统计分析

采用 SAS 9.4 统计软件和 R3.6.2。采用 3 种统计学方法 χ^2 检验、单变量的 Logistic 回归、不带混杂因素的倾向评分加权 Logistic 回归进行统计学分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

1.8 真实世界安全性研究技术路线

脉络舒通丸真实世界安全性研究技术路线见图 1。

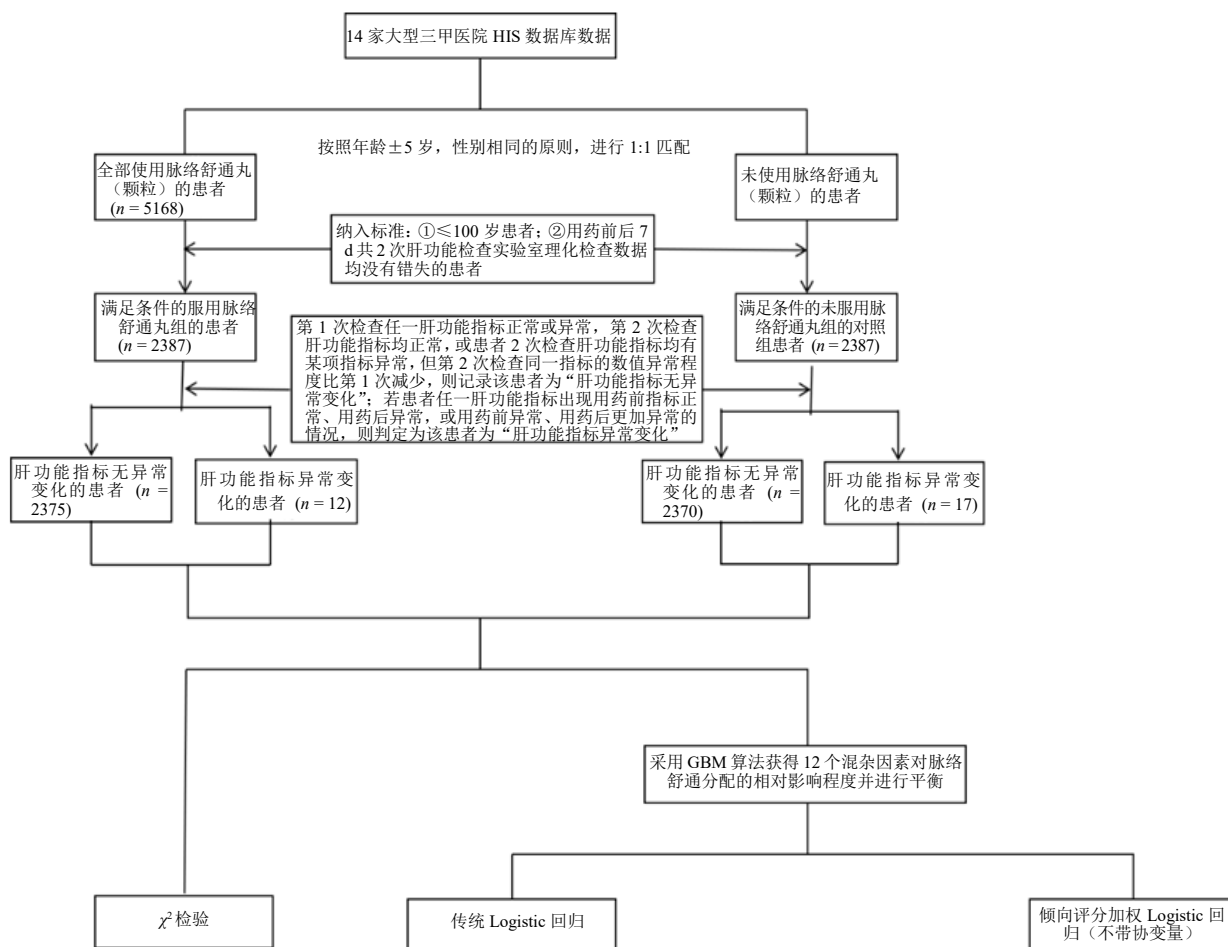


图 1 技术路线

Fig. 1 Technology roadmap

2 结果

2.1 一般情况

首先,使用 χ^2 检验初步明确具有潜在混杂因素的组间分布差异特征。最终从全国范围 14 家大型三甲医院提取 2387 例使用脉络舒通丸患者 (脉络舒通丸组) 及 2387 例未使用脉络舒通丸患者 (对照组) 医院信息数据。其中,脉络舒通丸组中有 12 例患者服药后出现肝功能指标异常变化 (占 0.50%),

有 2375 例患者服药后未出现肝功能指标异常变化 (占 99.50%); 对照组中有 17 例患者服药后出现肝功能指标异常变化 (占 0.71%), 有 2370 例患者服药后未出现肝功能指标异常变化 (占 99.29%)。经 χ^2 检验,在未平衡混杂因素的情况下,有无服用脉络舒通丸与肝功能指标异常变化无显著相关性 ($P > 0.05$),见表 1。

然而,运用常识以及专业知识判断,一些变量

可能与肝功能指标异常变化存在潜在的关联,如基本入院信息(年龄、性别等)、所患疾病、入院病情、合并用药情况等 12 个变量(表 2~6)在两组间存在较大的差异($P<0.05$)。12 个变量包括骨科疾病、高血压、肿瘤、糖尿病、冠心病、奥美拉唑、左氧氟沙星、呋塞米、甲氧氯普胺、年龄、住院天数、疗程。出现此情况的原因是由于本研究属于真实世界研究的范畴,数据属于观察性数据,医生根据患者的情况开具处方,患者根据自己的意愿

进行用药,纳入的人群只能从真实世界中已有的患者进行选择,因此,仅通过简单的 χ^2 检验得到的显著性结果可能并不能真正反映脉络舒通丸组与对照组对肝功能影响的差异,2 组的差异可能会因为存在的大量混杂因素而被放大或变小。因此,本研究需要通过一些控制和平衡混杂因素的方法来控制混杂对实验结果的影响,以进一步客观评估脉络舒通丸对肝功能指标影响的临床实效,得到更可靠的效应估计。

表 1 脉络舒通丸组与对照组肝功能指标是否异常变化的 χ^2 检验

Table 1 χ^2 test for abnormal changes of liver function indexes between Mailuo Shutong Pill group and control group

变量	对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
肝功能指标出现异常变化/例 (占比/%)	2370 (99.29)	2375 (99.5)	0.555	0.456
肝功能指标未出现异常变化/例 (占比/%)	17 (0.71)	12 (0.50)		

表 2 所患疾病的相关分布和 χ^2 检验情况 (具有统计学差异的部分)

Table 2 Correlation distribution and χ^2 test of diseases (part with statistical differences)

混杂因素		对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
骨外科疾病/例 (占比/%)	否	2180 (91.33)	1417 (59.36)	654.750	<0.001
	是	207 (8.67)	970 (40.64)		
高血压/例 (占比/%)	否	2149 (90.03)	2296 (96.19)	69.586	<0.001
	是	238 (9.97)	91 (3.81)		
肿瘤/例 (占比/%)	否	2343 (98.16)	2364 (99.04)	6.055	0.014
	是	44 (1.84)	23 (0.96)		
糖尿病/例 (占比/%)	否	2214 (92.75)	2320 (97.19)	48.369	<0.001
	是	173 (7.25)	67 (2.81)		
冠心病/例 (占比/%)	否	2020 (84.63)	2347 (98.32)	285.457	<0.001
	是	367 (15.37)	40 (1.68)		

表 3 合并用药的相关分布和 χ^2 检验情况 (具有统计学差异的部分)

Table 3 Correlation distribution and χ^2 test of drug combination (part with statistical differences)

混杂因素		对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
奥美拉唑/例 (占比/%)	否	2012 (84.29)	1826 (76.50)	45.483	<0.001
	是	375 (15.71)	561 (23.50)		
左氧氟沙星/例 (占比/%)	否	1972 (82.61)	2194 (91.91)	92.054	<0.001
	是	415 (17.39)	193 (8.09)		
呋塞米/例 (占比/%)	否	1954 (81.86)	2218 (92.92)	131.478	<0.001
	是	433 (18.14)	169 (7.08)		
甲氧氯普胺/例 (占比/%)	否	2090 (87.56)	2161 (90.53)	10.522	0.001
	是	297 (12.44)	226 (9.47)		

表 4 年龄的相关分布和 χ^2 检验情况 (具有统计学差异的部分)Table 4 Correlation distribution and χ^2 test of age (part with statistical differences)

混杂因素	对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
(0, 18]岁/例 (占比/%)	4 (0.17)	21 (0.88)	61.173	<0.001
(18, 45]岁/例 (占比/%)	276 (11.56)	428 (17.93)		
(45, 65]岁/例 (占比/%)	1169 (48.97)	1163 (48.72)		
(65, 75]岁/例 (占比/%)	527 (22.08)	430 (18.01)		
(75, 85]岁/例 (占比/%)	357 (14.96)	290 (12.15)		
(85, 100]岁/例 (占比/%)	54 (2.26)	55 (2.30)		

表 5 住院天数的相关分布和 χ^2 检验情况 (具有统计学差异的部分)Table 5 Correlation distribution and χ^2 test of inpatient days (part with statistical differences)

混杂因素	对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
(1, 7] d/例 (占比/%)	238 (9.97)	250 (10.47)	59.756	<0.001
(7, 14] d/例 (占比/%)	589 (24.68)	690 (28.91)		
(14, 28] d/例 (占比/%)	872 (36.53)	982 (41.14)		
(28, 42] d/例 (占比/%)	348 (14.58)	254 (10.64)		
(42, 56] d/例 (占比/%)	152 (6.37)	97 (4.06)		
>56 d/例 (占比/%)	188 (7.88)	114 (4.78)		

表 6 疗程的相关分布和 χ^2 检验情况 (具有统计学差异的部分)Table 6 Correlation distribution and χ^2 test of treatment course (part with statistical differences)

混杂因素	对照组 ($n = 2387$)	脉络舒通丸组 ($n = 2387$)	χ^2 值	P 值
(1, 3] d/例 (占比/%)	1359 (56.93)	2176 (91.16)	913.115	<0.001
(3, 7] d/例 (占比/%)	310 (12.99)	206 (8.63)		
(7, 14] d/例 (占比/%)	297 (12.44)	5 (0.21)		
(14, 28] d/例 (占比/%)	302 (12.65)	0 (0.00)		
>28 d/例 (占比/%)	119 (4.99)	0 (0.00)		

2.2 GBM 倾向性评分法

χ^2 检验发现脉络舒通组的上述影响因素 (混杂因素) 的分布与对照组存在显著差异, 本研究进一步应用倾向评分法进行加权来分析因果关系, 使用自适应 GBM 算法中的 K-S 统计量 (Kolmogorov-Smirnov test statistic) 作为测量 2 组混杂变量平衡的工具^[9-10], 对倾向评分方法进行客观值的估计, 通过估计倾向评分平衡混杂因素对处理分配的影响, 尽可能控制已知混杂因素可能造成的偏倚。

2.2.1 混杂因素 在进行倾向性评分的过程中, 每个混杂因素对处理分配过程中的相对影响程度是不同的, 根据每个混杂因素的对数似然比 (灵敏度与特异度) 改善的贡献程度, 以及检验倾向性评分后 2 组的混杂因素分布不均是否已被平衡的情况, 对

混杂因素的再处理分配的重要程度进行计算和排序。其影响程度见表 7。

2.2.2 倾向性评分法平衡混杂因素 倾向性评分法通过对对照组混杂因素进行加权, 使其发生的概率与试验组相等, 使得 2 组间的混杂因素无统计学差异, 具备相似的分布, 达到平衡。GBM 倾向评分法通过不断迭代优化 K-S 统计量, 并使其达到最小, 使得脉络舒通丸组和对照组之间的混杂因素达到很好的平衡。为了使 K-S 统计量达到最小, 本研究设定最大迭代次数为 5000。在第 3395 次迭代的时候, 2 组混杂因素的平衡达到最优。见图 2。

控制混杂因素会对结果产生影响, 因此, 根据真实世界数据的实际情况及专业知识的判断, 全面筛选了可能影响统计结果的因素, 有 12 个可疑的

表 7 混杂因素对处理分配的影响程度

Table 7 Influence of confounding factors on processing allocation

混杂因素	影响程度/%
疗程	48.79
骨外科疾病	31.36
冠心病	9.50
呋塞米	2.65
左氧氟沙星	1.91
高血压	1.37
年龄	1.28
住院天数	1.27
奥美拉唑	1.04
糖尿病	0.63
甲氧氯普胺	0.21
肿瘤	0.00

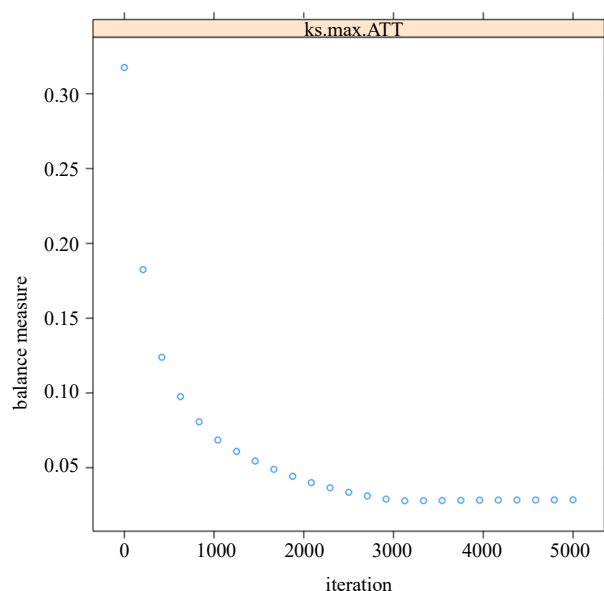


图 2 混杂因素平衡情况与迭代次数关系

Fig. 2 Relationship between confounding factors balance and iteration times

混杂因素，具体包括年龄、用药疗程、住院天数、所患疾病、合并用药。加权前后 2 组 12 个混杂因素差异检验的 P 值与均匀分布值见表 8。

倾向评分加权前后 2 组 K-S 检验混杂因素平衡情况见图 3。由图 3 可见，加权前所有 P 值几乎都小于 0.05，意味着几乎所有混杂因素在 2 组间都有显著差异。加权后 P 值在 $[0, 1]$ 区间内均匀分布，意味着多数混杂因素在 2 组间的差异不显著，接近于随机试验中通过检验接受 2 组混杂因素的无差异分布的情况。可见通过倾向评分加权处理，能够很好地平衡 2 组间混杂因素的分布差异。据此可认为，

倾向性评分平衡混杂因素的效果理想。

本研究使用了 2 种统计分析方法对真实世界脉络舒通丸使用与否对肝功能指标的影响是否存在差异性进行分析，首先采用了单变量的 Logistic 回归，得到的回归系数 $-0.3504 < 0$ ， P 值为 $0.354 > 0.05$ 。其次，在使用倾向评分对 2 组进行加权处理后，再次进行单变量 Logistic 回归，回归系数 $0.1271 > 0$ ，且 P 值 $0.766 > 0.05$ 。综上，尚不能认为，脉络舒通丸组与对照组患者肝功能指标异常变化的差异有统计学意义。

3 讨论

3.1 真实世界数据混杂因素的处理方法

本研究为真实世界研究，为非随机对照研究，数据缺乏随机化，组间患者基线特征分布不平衡，存在大量混杂因素，如何进行控制是真实世界研究对多个混杂因素进行调整的一大分析策略，可用于处理非随机对照研究中组间混杂因素分布不平衡问题。因而利用倾向性评分将 2 组数据的混杂因素进行平衡后，较好地控制了真实世界数据的混杂因素，尽可能减小混杂因素对研究结果的影响，使其相当于随机对照试验。GBM 是一种自适应、自动估计的倾向性评分方法，可对倾向性评分的效果进行呈现，适合处理含有数量较大、类型多样协变量的数据，本研究使用 GBM 算法通过 K-S 统计量工具评估倾向性评分的效应量，使其达到最小值，认为混杂因素逐渐达到平衡。有学者认为，在高维数据中推荐使用 GBM 算法估计倾向性评分^[11]。

3.2 3 种逻辑回归的应用

目前常使用 3 种 Logistic 回归方法估计某变量异常变化的处理效应：① Logistic 回归；② 倾向性评分加权的 Logistic 回归；③ 带混杂因素调整的倾向性评分加权 Logistic 回归。方法①未考虑组间混杂因素的存在，已知的混杂因素组间不平衡会导致结果准确率较低；方法②考虑组间混杂因素，运用倾向性评分方法对其进行平衡，降低混杂因素给结果带来的风险；方法③在方法②的基础上，考虑组间未被平衡掉的混杂因素，使其结果更接近于真实。本研究所有的混杂因素均已被平衡，所以仅采用方法①②开展研究^[9]。

3.3 脉络舒通丸对肝功能的影响

本研究应用 χ^2 检验、Logistic 回归、倾向性评分加权的 Logistic 回归从不同程度分析脉络舒通丸对患者肝功能指标变化的影响。结果表明 3 种统计

表 8 倾向评分加权前后混杂因素平衡情况

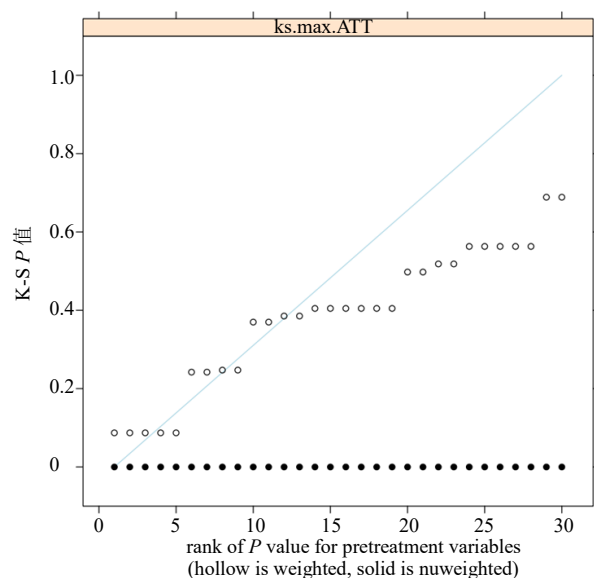
Table 8 Balance of confounding factors before and after propensity score weighting

混杂因素		脉络舒通丸组 混杂因素分布	倾向性评分前			倾向性评分后		
			对照组混杂因素分布	K-S	P	对照组混杂因素分布	K-S	P
骨外科疾病	否	0.594	0.913	0.320	<0.001	0.623	0.030	0.249
	是	0.406	0.087	0.320		0.377	0.030	
高血压	否	0.962	0.900	0.062	<0.001	0.958	0.004	0.528
	是	0.038	0.100	0.062		0.042	0.004	
肿瘤	否	0.990	0.982	0.009	0.01	0.988	0.002	0.551
	是	0.010	0.018	0.009		0.012	0.002	
糖尿病	否	0.972	0.928	0.044	<0.001	0.961	0.011	0.114
	是	0.028	0.072	0.044		0.039	0.011	
冠心病	否	0.983	0.846	0.137	<0.001	0.979	0.004	0.265
	是	0.017	0.154	0.137		0.021	0.004	
奥美拉唑	否	0.765	0.843	0.078	<0.001	0.779	0.014	0.504
	是	0.235	0.157	0.078		0.221	0.014	
左氧氟沙星	否	0.919	0.826	0.093	<0.001	0.904	0.015	0.138
	是	0.081	0.174	0.093		0.096	0.015	
呋塞米	否	0.929	0.819	0.111	<0.001	0.916	0.013	0.163
	是	0.071	0.181	0.111		0.084	0.013	
甲氧氯普胺	否	0.905	0.876	0.030	0.001	0.901	0.004	0.762
	是	0.095	0.124	0.030		0.099	0.004	
年龄	(0, 18]岁	0.009	0.002	0.007	<0.001	0.002	0.006	0.176
	(18, 45]岁	0.179	0.116	0.064		0.149	0.031	
	(45, 65]岁	0.487	0.490	0.003		0.490	0.003	
	(65, 75]岁	0.180	0.221	0.041		0.204	0.023	
	(75, 85]岁	0.121	0.150	0.028		0.127	0.005	
	(85, 100]岁	0.023	0.023	0		0.028	0.005	
住院天数	(1, 7] d	0.105	0.100	0.005	<0.001	0.083	0.021	0.080
	(7, 14] d	0.289	0.247	0.042		0.276	0.013	
	(14, 28] d	0.411	0.365	0.046		0.396	0.015	
	(28, 42] d	0.106	0.146	0.039		0.128	0.021	
	(42, 56] d	0.041	0.064	0.023		0.051	0.010	
	>56 d	0.048	0.079	0.031		0.065	0.018	
疗程	(1, 3] d	0.912	0.569	0.342	<0.001	0.897	0.015	0.051
	(3, 7] d	0.086	0.130	0.044		0.098	0.012	
	(7, 14] d	0.002	0.124	0.122		0.003	0.001	
	(14, 28] d	0	0.127	0.127		0.001	0.001	
	>28 d	0	0.050	0.050		0	0	

分析结果一致,表明脉络舒通丸的使用与否对肝功能指标变化没有显著影响,从不同程度控制混杂因素未能影响到统计的检验结果,说明脉络舒通丸对

肝功能的安全性较高。

脉络舒通丸具有一定的安全性,使用数据挖掘技术发现甘草、黄芪可以保护肝功能。樊建等^[12]分



实心点代表加权前，空心点代表加权后

The solid point represents before weighting, and the hollow point represents after weighting

图 3 倾向评分加权前后 2 组 K-S 检验混杂因素平衡情况
Fig. 3 Balance of confounding factors by K-S test before and after propensity score weighting

析了国家知识产权局中国专利公布公告网站收录的授权专利治疗化学性肝损伤的组方用药规律，对中药频次与分类、性味归经进行统计分析，并进行系统聚类分析、关联度与网络分析，发现核心药物为补虚药甘草、黄芪等，可见脉络舒通丸对肝功能具有一定的保护作用。

大量的动物实验显示脉络舒通丸中多种单味中药具有保护肝功能的作用，黄芪中的黄芪甲苷^[13]、黄芪总黄酮^[14]、黄芪多糖^[15]，金银花中的金银花醇提取物^[16]、金银花总黄酮^[17]，黄柏提取物^[18]，苍术水提物^[19]、苍术多糖^[20]，玄参水提物^[21]、玄参多糖^[22]、苯丙素苷^[23]，白芍总苷^[24]，当归提取物^[25]、当归多糖^[26]等组分可起到保护肝脏及恢复肝功能的作用，能使小鼠血清 ALT、AST 水平显著降低，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性增强，肝组织病理指数及细胞凋亡程度减轻，细胞膜脂质过氧化减轻，细胞膜通透性增加，在体外能改善肝细胞变性，使肝纤维化大鼠肝脏脂肪变性明显减轻、炎症细胞浸润减少及肝纤维化减轻，具有抗炎、抗氧化作用，能够有效延缓肝纤维化进程^[13]。

目前，未见有脉络舒通丸对肝功能影响的相关研究和报道，虽然脉络舒通丸中的主要成分蜈蚣、全蝎、水蛭在《中国药典》中被记载为有毒中药，

但其中的甘草可以解毒，同时调和诸药，甘草^[27]、白芍^[28]、黄芪^[29]与具有肝毒性中药配伍有增效减毒的作用，并且大量研究显示脉络舒通丸中的多味中药具有保护肝功能的作用。综上，脉络舒通丸具有一定的安全性，对肝功能具有一定的保护作用，暂未有证据证明脉络舒通丸对患者肝功能或其指标有显著的不利影响。

3.4 真实世界数据的来源与特点

本研究数据来源于医院信息采集系统的医疗病例数据，属于真实世界研究的范畴，真实世界的数据来源广，每家医院均有各自独立的信息采集系统，临床医师运用各家医院的独立的系统全面地记录各家医院的临床实际医疗行为，虽记录的内容大致相同，但每家医院的医疗系统对同一项目内容的数据记录及系统后台对数据的转化与定义不尽相同，将同类数据信息的提取与解读在技术上就有一定的难度，但中国中医科学院中医临床基础医学研究所克服了信息系统技术上的难题，建立了由全国 60 多家大型三甲医院的医疗信息系统数据组成的大型数据仓库，为该研究提供了技术上的支持。

4 讨论

本研究通过对 14 家大型三甲医院的医院信息采集系统数据库，运用 3 种统计学方法对脉络舒通丸进行真实世界安全性研究，结果显示脉络舒通丸对肝功能指标变化没有显著的影响，为脉络舒通丸的安全性研究提供了真实世界研究证据。该研究具有一定的真实性，数据来源真实，统计方法选择慎重，并尽力控制了其中已知的混杂因素，可作为 1 项安全性研究的线索和证据。本研究具有一定的局限性，仅纳入了部分三甲医院的数据，且数据在每家医院的分布情况未知，有可能造成潜在的偏倚，无法预知潜在的混杂因素对结果的影响；未来需要纳入更多的不同等级医院的病历数据，每家医院纳入的病例数应保持一致，发掘和使用新型的工具和方法处理潜在的混杂因素，减少偏倚，以得到准确度更高的结果。本研究仅作为线索或参考，应进一步开展前瞻性、设计科学、证据级别更高的临床安全性研究对结果进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cong W H, Xin Q Q, Gao Y Q. RE: Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1438-1439.

- [2] 苏凤云, 潘恩, 卓龙冉, 等. 山东省 570 家医疗机构 5066 例药物性肝损伤不良反应报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 784-788.
- [3] 李亚南, 刘小勇, 宋兆华. 脉络舒通颗粒联合西药对血栓性浅静脉炎患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2018, 40(6): 1266-1270.
- [4] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的构建与实现 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2883-2887.
- [5] 万学红, 卢雪峰. 诊断学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] 董景五. 疾病和有关健康问题的国际统计分类: ICD-10 (第 2 卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [8] 隋忠国, 梅全喜. 国家医保药品手册 (2017 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [9] 杨伟, 唐进法, 易丹辉, 等. GBM 倾向评分加权法用于因果推断的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(9): 1462-1472.
- [10] Rosenbaum P R, Rubin D B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70(1): 41-55.
- [11] 吴美京, 吴骋, 王睿, 等. 倾向性评分法中评分值的估计方法及比较 [J]. 中国卫生统计, 2013, 30(3): 440-444.
- [12] 樊建, 栾宁, 赵曙宇, 等. 基于国家专利的中药复方治疗化学性肝损伤用药规律研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 92-97.
- [13] 宋少刚, 田洁, 饶晓玲, 等. 黄芪总苷对四氯化碳所致大鼠肝纤维化的防治作用 [J]. 今日药学, 2015, 25(3): 176-178.
- [14] 谌卫龙, 李卫明, 张守华, 等. 黄芪总黄酮通过抗炎抗氧化作用减轻大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 江西医药, 2020, 55(10): 1404-1407.
- [15] 张国欣, 李能莲, 舍雅莉, 等. 黄芪多糖对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 376-379.
- [16] 滕杨, 谭天, 罗时旋, 等. 金银花醇提物的抗氧化及保肝作用 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(24): 57-59.
- [17] 马官英, 张庆刚, 钟瑞华, 等. 金银花总黄酮对氧化应激中肝星状细胞的保护作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(31): 2895-2897.
- [18] 梁华益, 农生斌, 韦家河, 等. 黄柏提取液对 D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤的预防性保护作用 [J]. 广西医学, 2018, 40(3): 303-305.
- [19] 塔西斯, 张洁, 杭永付, 等. 北苍术炮制前后水提液和多糖部位保肝作用比较研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 45-47.
- [20] 刘艳菊, 肖波, 季光琼, 等. 苍术炮制前后挥发油的急性毒性实验 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1670-1673.
- [21] 刘冠璋, 董婉茹, 于卉, 等. 玄参水提物对 CCL₄ 所致大鼠急性肝损伤的保护作用研究 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(5): 504-507.
- [22] 郑园园, 王健, 蒋剑平, 等. 玄参多糖对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝胰岛素信号通路的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1586-1592.
- [23] 黄才国, 李医明, 贺祥, 等. 玄参中苯丙素苷对大鼠肝损伤细胞凋亡的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(3): 160-161.
- [24] 王华, 魏伟, 岳莉, 等. 白芍总苷对卡介苗加脂多糖引起的小鼠免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 875-878.
- [25] 黄自平, 梁扩寰, 阮幼冰, 等. 当归对大鼠慢性 CCl₄ 肝损伤时肝脏超微结构的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(1): 16-17.
- [26] 王磊, 许小敏, 卢志伟, 等. 当归多糖防护 X 线辐射对大鼠肝脏损伤的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4284-4288.
- [27] 郎霞. 甘草降低栀子肝肾毒性的作用机制及物质基础初步研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [28] 齐双岩, 金若敏, 梅彩霞, 等. 白芍对川楝子减毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 84-86.
- [29] 刘树民, 姚珠星, 张丽霞. 黄芪对苍耳子肝毒性影响的实验研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(1): 17-20.

[责任编辑 潘明佳]