

基于真实世界的连花清瘟胶囊临床疑似过敏反应分析[△]

付常宽^{1,2*}, 刘福梅¹, 谢雁鸣^{1#}, 黎元元^{1#2} (1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0151-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.004



摘要 目的: 基于真实世界数据, 探讨连花清瘟胶囊临床发生疑似过敏反应的影响因素。方法: 收集全国 18 家三级甲等医院的医院信息系统中 5 902 例使用连花清瘟胶囊患者的住院信息, 采用回顾性巢式病例-对照研究设计、处方序列分析方法, 根据疑似过敏反应界定标准确定过敏组, 按照过敏组与对照组为 1:4 的比例, 以年龄 ± 5 岁、性别相同作为配比条件进行匹配, 确定对照组。采用倾向评分加权的 Logistic 回归建模分析方法, 分析住院时间、职业、住院节气、治疗时长、病情状态、单次用药剂量等因素与使用连花清瘟胶囊(颗粒)后发生疑似过敏反应的相关性。结果: 共纳入患者 145 例, 其中过敏组 29 例, 对照组 116 例。倾向评分加权的 Logistic 回归分析发现, 住院时间、住院节气、病情状态因素是临床使用连花清瘟胶囊(颗粒)后发生疑似过敏反应的影响因素($P < 0.05$); 职业、治疗时长、单次用药剂量对疑似过敏反应的发生无明显影响。结论: 使用连花清瘟胶囊(颗粒)发生疑似过敏反应的影响因素可能与住院时间、住院节气和病情状态等相关。

关键词 连花清瘟胶囊; 真实世界; 疑似过敏反应; 影响因素; 巢式病例-对照研究

Analysis on Clinical Suspected Allergic Reaction of Lianhua Qingwen Capsules Based on Real World[△]

FU Changkuan^{1,2}, LIU Fumei¹, XIE Yanming¹, LI Yuanyuan¹ (1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the influencing factors of suspected allergic reactions caused by Lianhua Qingwen capsules based on real-world data. **METHODS:** Hospitalization information of 5 902 patients received Lianhua Qingwen capsules were collected from hospital information system in 18 grade III, level A hospitals nationwide, retrospective nested case-control study design and prescription sequence analysis method were adopted, the allergy group was defined based on criteria for suspected allergic reactions, the control group was defined at a 1:4 ratio to the allergy group, with age ± 5 years and same gender as the matching criteria. A propensity score-weighted Logistic regression model was adopted to analyze the correlation between influencing factors such as length of hospital stay, occupations, solar terms of hospitalization, treatment duration, disease status and single-dose of medication with suspected allergic reactions after the application of Lianhua Qingwen capsules (granules). **RESULTS:** A total of 145 patients were enrolled, including 29 cases in the allergy group and 116 cases in the control group. Propensity score-weighted Logistic regression analysis indicated that the length of hospital stay, solar term of hospitalization and disease status were significant influencing factors of suspected allergic reactions after the clinical application of Lianhua Qingwen capsules (granules) ($P < 0.05$). While occupation, treatment duration and single-dose of medication showed no significant influence on suspected allergic reactions. **CONCLUSIONS:** The influencing factors of suspected allergic reactions after the application of Lianhua Qingwen capsules (granules) may correlate with the length of hospital stay, solar terms of hospitalization and disease status.

KEYWORDS Lianhua Qingwen capsules; Real world; Suspected allergic reaction; Influencing factors; Nested case-control study

[△] 基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2018YFC1707400); 中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目 (No. CI2021B003); 中国中医科学院科技创新工程项目 (No. CI2021A00702)

* 博士研究生。研究方向: 中医内科学及循证中医药研究。E-mail: 1161659564@qq.com

通信作者 1: 首席研究员。研究方向: 中医临床评价方法研究。E-mail: ktzu2018@163.com

通信作者 2: 研究员, 医学博士。研究方向: 中药上市后临床安全性评价研究。E-mail: chibjyy@163.com

连花清瘟胶囊(国药准字 Z20040063)是由麻杏甘石汤和银翘散合方加减化裁而成的中药复方制剂,具有清瘟解毒、宣肺泄热的功效,主要用于治疗属热毒袭肺证的流行性感,症见发热(或高热)恶寒,鼻塞流涕,肌肉酸痛,咳嗽,咽干咽痛,头痛,舌偏红、苔黄或黄腻等^[1]。现代药理学研究表明,连花清瘟胶囊具有抗病毒、抗炎、抗菌、抗肿瘤等药理作用^[2-5];在临床上可用于治疗社区获得性肺炎、新型冠状病毒感染、手足口病等疾病,且具有较好的安全性^[6-8]。研究表明,连花清瘟胶囊可以通过多靶点、多通路协同发挥治疗新型冠状病毒感染和流感病毒肺炎的作用^[9]。连花清瘟胶囊在临床治疗中虽较为普及、疗效显著,但仍偶有过敏反应等不良事件的发生^[10-11]。以往个案报道多局限于过敏反应发生时的症状和治疗论述,缺乏真实世界安全性研究层面的统计分析。本研究基于真实世界数据,分析使用连花清瘟胶囊(颗粒)后发生疑似过敏反应的影响因素,旨在为临床安全用药提供指导,降低过敏反应的发生风险,并丰富该药在真实世界中的安全性研究内容。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的覆盖全国 60 家大型三级甲等医院的医院信息系统(HIS)集成数据仓库^[12],抽取其中 18 家三级甲等医院中至少使用过 1 次连花清瘟胶囊(颗粒)的患者(共 5 902 例),收集患者基本信息、中西医诊断信息、医嘱信息及疑似发生过敏反应信息等。

1.2 数据标准化

HIS 集成数据仓库中的数据来源于多家医院的 HIS 系统,因此,进行数据分析前需对数据进行标准化处理。西医诊断名称参考《国际疾病分类标准编码》(ICD-10)进行标准化,中医诊断名称参考《中医临床诊疗术语》进行标准化;将 HIS 数据仓库中的西药药物商品名统一为化学通用名并进行合并,中成药中剂型不同而药物组成相同者进行合并。

1.3 疑似过敏反应界定方法

疑似过敏反应的界定标准:(1)使用连花清瘟胶囊(颗粒)前未使用抗过敏药(如苯海拉明、氯苯那敏、异丙嗪、赛庚啶、特非拉丁、氯雷他定、地塞米松、地氯雷他定、咪唑斯汀、西替利嗪、依巴斯汀、非索非那定、左西替利嗪、葡萄糖酸钙等);(2)使用连花清瘟胶囊(颗粒)0~24 h 内停药;(3)停药后 24 h 内使用上述抗过敏药。

1.4 研究设计与分组

本研究采用回顾性巢式病例-对照研究(NCCS)的方法,以所有使用连花清瘟胶囊(颗粒)的住院患者作为总队列,共 5 902 例。根据上述界定标准,发生疑似过敏反应的患者 29 例,未发生疑似过敏反应的患者 5 873 例。按照过敏组与对照组为 1:4 的比例,以年龄 ± 5 岁、性别相同作为配比条件进行配比,设置对照组,共 116 例患者被纳入对照组。

1.5 观察指标

由于年龄、性别已进行匹配,不纳入分析。纳入分析的疑似过敏反应的影响因素包括职业、住院时间、住院节气、治疗时长、病情状态、单次用药剂量等。

1.6 统计学方法

采用 SAS 9.2 软件进行统计分析,计数资料进行 χ^2 检验,

计量资料比较采用独立样本 *t* 检验;采用倾向评分加权 Logistic 回归分析方法对影响因素进行统计分析^[12]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共纳入患者 145 例,其中对照组 116 例,过敏组 29 例。过敏组患者中,男性 15 例(51.7%),女性 14 例(48.3%);年龄集中在 45~<65 岁(16 例,占 55.2%)。对照组患者中,男性 60 例(51.7%),女性 56 例(48.3%);年龄集中在 45~<65 岁(64 例,占 55.2%)。

2.2 疑似过敏反应影响因素分析

2.2.1 住院时间分析:住院时间为 4~7 d、>7~14 d、>14~28 d 和 >28 d 的系数分别为 -0.627、-1.111、-2.376 和 -0.579 (P 均 < 0.05),说明住院时间是使用连花清瘟胶囊(颗粒)后发生疑似过敏反应的影响因素,见表 1。

表 1 住院时间因素 Logistic 回归分析结果

变量(住院时间)	系数	OR	P
<4 d	-0.225	0.799	0.683
4~7 d	-0.627	0.534	0.031
>7~14 d	-1.111	0.329	<0.001
>14~28 d	-2.376	0.093	<0.001
>28 d	-0.579	0.561	0.048

2.2.2 职业分析:除商业、服务业人员和专业技术人员外,其余职业的系数均为正值;除职业缺失外,各项 $P > 0.05$,表明职业因素与疑似过敏反应的发生不存在显著关联,见表 2。

表 2 职业因素 Logistic 回归分析结果

变量(职业)	系数	OR	P
不便分类的其他从业人员	0.282	1.326	0.631
管理人员	0.093	1.097	0.872
国家机关、党群组织、企业、事业单位负责人	0.238	1.270	0.697
军人	0.772	2.165	0.178
离退人员	0.496	1.642	0.380
农、林、牧、渔、水利业生产人员	0.659	1.933	0.275
其他	0.289	1.335	0.611
缺失	1.234	3.437	0.037
商业、服务业人员	-0.198	0.820	0.760
生产、运输操作人员及有关人员	0.536	1.709	0.378
无业及自由职业	0.340	1.492	0.564
学生	0.291	1.339	0.678
专业技术人员	-0.124	0.883	0.837

2.2.3 住院节气分析:立春、小雪的系数分别为 -0.756、0.651, P 均 < 0.05,说明服用连花清瘟胶囊后易在立春、小雪节气时发生疑似过敏反应;而其他节气与疑似过敏反应的发生不存在显著关联,见表 3。

表 3 住院节气因素 Logistic 回归分析结果

变量(住院节气)	系数	OR	P	变量(住院节气)	系数	OR	P
处暑	-0.325	0.723	0.363	立夏	0.240	1.271	0.385
春分	-0.232	0.793	0.438	芒种	-0.464	0.629	0.173
大寒	0.042	1.043	0.887	清明	0.071	1.074	0.828
大暑	0.391	1.478	0.212	秋分	-0.217	0.805	0.437
大雪	-0.059	0.943	0.814	霜降	0.245	1.278	0.340
冬至	-0.248	0.780	0.360	夏至	0.090	1.094	0.715
谷雨	0.084	1.088	0.728	小寒	-0.137	0.872	0.660
寒露	-0.397	0.672	0.235	小满	0.239	1.270	0.508
惊蛰	0.245	1.278	0.396	小暑	0.488	1.629	0.065
立春	-0.756	0.470	0.045	小雪	0.651	1.917	0.026
立冬	-0.118	0.889	0.661	雨水	0.073	1.076	0.760
立秋	-0.071	0.931	0.814				

2.2.4 治疗时长分析:治疗时长为4~7 d、>7~14 d、>28 d的系数分别为0.164、0.407、0.206,而其他治疗时长的系数均为负值($P>0.05$),说明治疗时长与疑似过敏反应的发生不存在显著关联,见表4。

表4 治疗时长因素 Logistic 回归分析结果

变量(治疗时长)	系数	OR	P
>14~28 d	-0.890	0.411	0.130
<4 d	-0.053	0.948	0.919
>28 d	0.206	1.229	0.723
4~7 d	0.164	1.178	0.756
>7~14 d	0.407	1.502	0.479

2.2.5 病情状态分析:病情状态为危、一般的系数分别为-1.173、-0.556($P<0.05$),说明病情状态是疑似过敏反应发生的影响因素,见表5。

表5 病情状态因素 Logistic 回归分析结果

变量(病情状态)	系数	OR	P
危	-1.173	0.309	0.038
一般	-0.556	0.573	0.027

2.2.6 单次用药剂量分析:单次用药剂量 ≤ 3 g、>3~7 g、>7~11 g、>14 g的系数分别为0.578、-0.128、0.059、0.548(P 均>0.05),说明单次用药剂量与疑似过敏反应的发生不存在显著关联,见表6。

表6 单次用药剂量因素 Logistic 回归分析结果

变量(单次剂量/g)	系数	OR	P
>3~7	-0.128	0.880	0.690
>7~11	0.059	1.061	0.887
≤ 3	0.578	1.782	0.126
>14	0.548	1.730	0.341

3 讨论

连花清瘟胶囊(颗粒)的临床疗效显著,被广泛用于流行性感冒、新型冠状病毒感染、小儿手足口病、小儿和老年患者下呼吸道感染的治疗。临床研究表明,连花清瘟胶囊(颗粒)治疗老年支气管肺炎的不良反应发生率为1.64%^[13],治疗流行性感冒的不良反应发生率为3.9%^[14],治疗新型冠状病毒感染时未见与用药相关的不良反应^[15]。一项连花清瘟联合西药治疗新型冠状病毒感染的系统评价显示,连花清瘟胶囊(颗粒)的不良反应较少^[16]。目前,国内研究者对于连花清瘟胶囊的上市后不良反应研究仍以个案报道、文献的系统评价和Meta分析为主^[17-19]。彭丽丽等^[20]通过文献分析发现,连花清瘟胶囊发生不良反应的时间多在首次服药后30 min内,可累及多系统、脏器,其中皮肤及其附件的不良反应发生率为9.6%,以皮疹、瘙痒为主要表现。从药物组方角度考虑,临床使用薄荷醇、鱼腥草单味药物或复方制剂均有发生过敏反应的报道^[21-23],提示过敏反应的发生可能与上述药物有关。但上述研究缺乏对疑似过敏反应发生的影响因素讨论。

本研究结果发现,服用连花清瘟胶囊(颗粒)患者在立春、小雪节气更易发生疑似过敏反应。立春、小雪时节处于季节交替和风寒之邪较盛的时节,风为阳邪,其性开泻,易袭阳位,侵袭人体时常从口鼻和皮毛而入,可导致肺失宣降,腠理疏松,又因肺下络大肠,过敏性疾病常发生于皮肤、呼吸道及消化道,与中医肺、皮毛和大肠相对应^[24]。因此,在风寒较盛的

时节患者更易发生疑似过敏反应,提示临床医师在应用连花清瘟胶囊(颗粒)时应关注气温和节气变化,警惕过敏反应的发生。本研究结果发现,住院时间、病情状态与疑似过敏反应的发生相关,提示使用连花清瘟胶囊(颗粒)时应注意患者用药前后的病情状态,关注病情变化,中病即止,截断疗程,防止长期用药给患者带来的危害。

本研究在方法学上采用回顾性NCCS方法,NCCS最初由美国流行病学专家Mantel在1973年提出^[25]。NCCS综合了队列研究和病例-对照研究的优点,能减少或避免混杂因素在统计过程中的影响,具有低偏倚、高效益的特点,是适用于真实世界中上市后安全性研究的流行病学研究方法之一^[26-28]。本研究采用回顾性NCCS进行匹配,按照对照组与对照组为1:4的比例,以年龄 ± 5 岁、性别相同作为配比条件进行匹配,匹配效果较好,统计效能高。此外,本研究的数据来源于HIS数据仓库,原始数据来自全国大型三级甲等医院,数据来源可靠,数据质量较高。高质量的数据来源能更好地反映出真实世界的医疗状况,为次研究提供庞大的数据支撑。综合以上论述,可认为本研究在方法学上严谨、可行,研究设计科学、合理。

本研究的不足之处:(1)本研究是基于HIS数据仓库进行的回顾性NCCS并结合处方序列分析方法,仅以患者在应用连花清瘟胶囊(颗粒)后是否停药并服用过抗过敏药为界定标准,缺乏明确发生过敏反应的判断标准,所筛选的数据存在一定局限性^[29]。(2)HIS数据仓库提供的是回顾性数据,会存在一定的数据缺失和混杂因素,影响数据的统计分析^[30]。因此,本研究的结论仅供临床医师参考,有待于前瞻性的随机对照试验的验证。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1014.
- [2] DING Y W, ZENG L J, LI R F, et al. The Chinese prescription Lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 130.
- [3] 崔雯雯, 金鑫, 张彦芬, 等. 连花清瘟胶囊对脂多糖致急性肺损伤小鼠 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中成药, 2015, 37(5): 953-958.
- [4] 王艺竹, 王宏涛, 韩雪, 等. 连花清瘟胶囊水提物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌细菌生物膜的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 727-729, 790.
- [5] 文翔昊, 李冲, 郭露, 等. 连花清瘟胶囊对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制与诱导凋亡作用的观察[J]. 海峡药学, 2014, 26(12): 235-238.
- [6] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.
- [7] 胡小清, 万宇, 卢琴, 等. 连花清瘟胶囊联合头孢呋辛治疗社区获得性肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3216-3220.
- [8] 盛雄, 沈玲燕, 徐艳丽. 连花清瘟颗粒治疗手足口病 186 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(10): 778.

(下转第 159 页)