

- ergy [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2010, 2(2): 77-86.
- [16] ELKAR PS, LI JT. Cephalosporin allergy [J]. N Engl J Med, 2001, 345(11): 804-809.
- [17] DAULAT S, SOLENSKY R, EARL HS, et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(6): 1220-1222.
- [18] 李平, 卜书红, 周佳, 等. β -内酰胺类抗菌药物临床交叉过敏反应的发生机制及美国相关处理流程介绍[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3711-3715.
- [19] 浙江省医院药事管理质控中心, 浙江省微生物与免疫学会, 浙江省护理质控中心. 浙江省头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验指导意见[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1906-1909.
- (收稿日期: 2019-08-12, 修回日期: 2019-10-25)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.048

◇ 医院药学 ◇

基于 logistic 回归模型的前列地尔注射液引起静脉炎危险因素分析

张冬燕, 齐艳霞, 马培志

作者单位: 河南省人民医院药学部, 河南 郑州 450003

通信作者: 马培志, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学, E-mail: mpeizhi@163.com

摘要:目的 研究前列地尔注射液发生静脉炎相关的危险因素, 为临床应用中减少静脉炎的发生提供参考。方法 收集2018年1—12月河南省人民医院输注前列地尔注射液发生静脉炎的所有病历共29份作为试验组, 收集364例同期输注前列地尔的无静脉炎的住院病人作为对照组, 对致静脉炎的可能危险因素进行单因素分析及多因素非条件logistic回归分析。结果 单因素分析及多因素非条件二元logistic回归分析结果均显示, 病人过敏史、用药剂量、溶媒体积3个因素在试验组与对照组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$), 是前列地尔注射液引起静脉炎的独立危险因素。结论 临床使用前列地尔注射液时, 应加强过敏史、用药剂量、溶媒体积等危险因素的用药管理, 规范使用, 减少不必要的静脉炎发生。

关键词:前列地尔/副作用; 静脉炎; 危险因素; logistic回归

Analysis of risk factors of alprostadiol injection induced phlebitis based on logistics regression model

ZHANG Dongyan, QI Yanxia, MA Peizhi

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

Abstract: Objective To investigate related risk factors of alprostadiol injection induced phlebitis, and provide a reference for the prevention of the reaction. **Methods** Totally 29 clinical medical records of alprostadiol injection induced phlebitis in Henan Provincial People's Hospital from January to December 2018 were collected as experimental group; 364 medical records without alprostadiol injection induced phlebitis during the same period were included as control group. The single factor analysis and multivariate logistic regression analysis were conducted for the potential risk factors. **Results** Results of single factor analysis and multivariate logistic regression analysis showed that there was statistical significance in 3 factors including the history of allergy, dosage and solvent volume between experimental group and control group ($P < 0.05$), and they were independent risk factors to alprostadiol injection induced phlebitis. **Conclusion** During the clinical application of alprostadiol injection, great importance should be attached for the risk factors, including history of allergy, dosage and solvent volume, so as to prevent unnecessary allergic reactions effectively.

Key words: Alprostadiol/adverse effects; Phlebitis; Risk factor; logistic regression

前列地尔注射液常用于治疗由慢性动脉闭塞性疾病引起的肢体溃疡和由微血管功能障碍引起的四肢静息疼痛, 以及用于改善心脑血管微循环障碍^[1]。常见不良反应为静脉炎, 即静脉给药后病人出现沿静脉走向红肿、变硬、呈条索状、疼痛明显等临床症状, 给病人带来痛苦, 也影响临床治疗。在

临床应用过程中, 该药存在多种说明书外的用法。因此本研究拟对前列地尔注射液除制剂质量之外其他可控的静脉炎相关因素进行分析, 为临床应用中减少静脉炎的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1—12月河南省人民

医院内分泌科住院病人输注前列地尔注射液发生静脉炎的所有病例共 29 分作为试验组, 收集 364 例同期输注前列地尔的无静脉炎的住院病人作为对照组。河南省人民医院内分泌科使用的前列地尔注射液有两种, 厂家是北京泰德药业有限公司(凯时)和哈尔滨医药集团生物工程有限公司(曼新妥)。规格均为 10 μg: 2 毫升/支。

1.2 调查方法 查阅电子病历系统和护理病历系统病人病历资料, 获取性别、年龄、体质量、过敏史、溶媒、输液浓度、滴速、是否出现静脉炎等信息。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采取 *t* 检验, 计数资料采取 χ^2 检验。以是否发生静脉炎为因变量, 以“1.2”项下各因素为自变量进行单因素分析。对单因素分析中组间差异有统计学意义的变量进行多因素非条件二元 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 病例概况 本研究共纳入病例 393 例, 发生静脉炎例数 29 例(7.38%), 未发生静脉炎例数 364 例(92.62%)。80 例病人既往有过敏史(20.36%), 313 例无过敏史(79.64%); 315 例用药剂量符合说明书要求(80.15%), 78 例用药剂量偏大(19.85%); 336 例溶媒使用合理, 即前列地尔注射液直接静脉注射或溶于 10 mL 0.9% 氯化钠注射液(或 5% 葡萄糖注射液)缓慢静脉注射(85.50%), 57 例将前列地尔注射液溶于 100 mL 或 250 mL 溶媒中静脉滴注(14.50%); 滴速每分钟 20~45 滴者 82 例(20.87%), 滴速每分钟 46~65 滴者 311 例(79.13%)。试验组与对照组年龄和体质量差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 试验组与对照组年龄及体质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	体质量/kg
对照组	364	56.55±13.23	72.26±12.28
试验组	29	59.28±13.49	70.83±16.31
<i>t</i> 值		1.066	0.588
<i>P</i> 值		0.287	0.557

2.2 单因素分析结果 两组过敏史、用药剂量、溶媒体积差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组性别、滴速、不同商品名组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素非条件二元 logistic 回归分析结果 基于单因素分析的结果, 以病人的过敏史、用药剂量、溶媒体积、滴速为自变量进行多因素非条件二元 logistic 回归分析, 变量及赋值情况如下: 是否发生静脉炎(0: 未发生, 1: 发生), 过敏史(0: 无, 1: 有),

表 2 前列地尔注射液致静脉炎的可能危险因素的
单因素分析结果/例

自变量	对照组	试验组	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.153	0.696
男	239	18		
女	125	11		
过敏史			3.854	0.050
无	294	19		
有	70	10		
用药剂量			4.216	0.040
合理	296	19		
超量	68	10		
溶媒体积			13.858	0.000
合理	318	18		
不合理	46	11		
滴速			1.961	0.161
20~45 滴/分钟	73	9		
46~65 滴/分钟	291	20		
商品名			0.211	0.646
凯时	229	17		
曼新妥	135	12		

用药剂量(0: 合理, 1: 超量), 溶媒体积(0: 合理, 1: 不合理), 滴速(0: 20~45 滴/分钟, 1: 46~65 滴/分钟)。各变量以第一个值作为参考类别, 方法采用“Forward: LR”, logistic 回归分析结果见表 3, 从表 3 可以看出, 滴速对静脉炎发生与否影响不明显($P = 0.067$), 与单因素分析的结果一致, 而病人过敏史、用药剂量、溶媒体积是前列地尔注射液致静脉炎的独立危险因素($P < 0.05$); logistic 回归模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检测(H-L 拟合优度检验)显著性为 0.654, 表明模型拟合度良好($P > 0.05$)。

表 3 前列地尔注射液致静脉炎的可能危险因素的
多因素二元 logistic 回归分析结果

变量	变异系数	标准误	Wald χ^2 值	自由度	<i>P</i> 值	β 值	95%CI
过敏史	0.967	0.431	5.029	1	0.025	2.631	1.130~6.129
用药剂量	0.927	0.430	4.651	1	0.031	2.526	1.088~5.864
溶媒	1.525	0.426	12.835	1	0.000	4.596	1.995~10.586

3 讨论

3.1 静脉炎的发生与性别、年龄、体质量、不同商品名的关系 单因素分析显示, 试验组和对照组性别、年龄、体质量、不同商品名差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明性别、年龄、体质量、不同商品名不是静脉炎发生率增加的独立危险因素。

前列地尔注射液引起静脉炎的病例中, 男性比例为 62.07%, 高于女性(37.93%), 考虑到抽烟、饮酒、熬夜和其他不良生活习惯的原因, 男性患糖尿

病并发症和心脑血管疾病的风险更高,故使用前列地尔注射液进行治疗的比例更高,男性病人发生静脉炎的概率高于女性是构成比高造成的,性别并不是危险因素之一。病人年龄为(56.75±13.23)岁,年龄增长伴随着身体各脏器功能减退,中老年病人患病的概率高于青年人,用药的种类相应增加,加上药物代谢减缓,发生不良反应的概率和程度必然高于其他年龄段^[2]。

3.2 静脉炎的发生与过敏史、用药剂量、溶媒体积的关系 单因素分析和logistic回归分析显示,病人的过敏史、用药剂量、溶媒体积(输液浓度)是前列地尔注射液致静脉炎的独立危险因素。

logistic回归分析表明,使用前列地尔注射液时:(1)有过敏史的病人的静脉炎风险是无过敏史病人的2.631倍。一般认为既往存在药物或食物过敏史可能增加药物不良反应的发生风险,因此应要求病人在入院后详细记录过敏史。如有药物或食物过敏史,则应该在用药过程中应密切监护。(2)超剂量用药的病人发生静脉炎的风险是正常用药剂量病人的2.526倍。前列地尔注射液说明书规定:成人单次剂量1~2 mL(前列地尔5~10 μg),一日一次。本研究中超剂量用药病例的单次剂量为4 mL(前列地尔20 μg)。目前并无明确证据表明前列地尔注射液增加用药剂量与其治疗效果正相关,但是却增加了静脉炎的发生概率。前列地尔相关不良反应文献报道中,也存在超剂量用药的情况^[3]。(3)溶媒体积不合理的病人发生静脉炎的风险是溶媒体积合理的病人的4.596倍。前列地尔注射液说明书规定:1~2 mL(前列地尔5~10 μg)+10 mL生理盐水(或5%的葡萄糖)缓慢静注,或直接入小壶缓慢静脉滴注。本研究中溶媒体积不合理的病例选择的溶媒体积为100 mL或250 mL。我院内分泌病区使用的前列地尔注射液是前列地尔脂微球载体剂,溶媒体积偏大时,包封在脂微球中的前列腺素E1可能破裂并释放,刺激局部血管,导致血管通透性增加和炎性改变,引起静脉炎^[4]。此外,溶媒体积偏大,会增加前列地尔的滴注时间,长时间静脉滴注也增加了对血管的刺激性^[5]。相关不良反应文献报道中,也存在溶媒体积应用不合理的情况^[6-7]。

3.3 静脉炎的发生与滴速的关系 单因素分析和logistic回归分析均显示,滴速对静脉炎发生无显著影响($P > 0.05$),说明滴速不是静脉炎发生率增加的独立危险因素。

前列地尔注射液的说明书中规定缓慢静注或

缓慢静脉滴注,但并未注明特定的滴速。查阅文献发现关于滴速的意见不一:有文献认为输液速度过快,不良反应发生率较高,引起严重不良反应的概率会更大。因此建议在开始给药时将滴注速度调整至每分钟15~20滴,30 min后如无不舒适可以调节至每分钟30~40滴,以减轻不良反应的发生^[8]。另有研究表明,对于快速输注前列地尔的病人,外周静脉炎的发生率较低^[9-11]。张莉等^[10]认为,与慢速(20 min内滴注完)滴注相比,加压(5 min内滴注完)滴注可有效降低外周静脉炎的发生率。考虑原因为前列地尔快速输注时形成与平行于血液且独立分层的液体流,减少了药液对血管内壁的刺激,从而减少外周静脉炎的发生。研究表明,前列地尔溶液与血液流速接近时,两者能够迅速混合,减轻PGE1对血管内壁的刺激。

综上,前列地尔注射液的用药剂量、溶媒体积与病人过敏史都与不良反应的发生密切相关,在临床使用中,应严格按照药品说明书的用药要求,实时监测病人的用药情况,及时预防、处理发生的不良反应,确保病人用药的安全有效。

本研究的局限性:(1)试验组纳入样本量偏少。(2)文献中关于静脉炎的发生与滴速的关联性尚未形成统一观点,因此仍需要进行更大样本量的随机对照试验验证。

参考文献

- [1] 杨宝峰.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2016:281.
- [2] 尹思敏.450例注射用前列地尔不良反应分析[J].中外医疗,2015,34(8):122-123.
- [3] 杨玲,高家荣,李颖,等.前列地尔的不良反中文献分析[J].安徽医药,2016,20(3):603-605,606.
- [4] 梁永利,李泽,李晓敏,等.前列地尔注射液临床用药分析[J].中国药师,2016,19(12):2313-2315.
- [5] 王晶,张丹丹,卜晓翠.前列地尔两种给药途径对静脉炎发生率的影响[J].中国继续医学教育,2017,9(2):186-188.
- [6] 夏迎春.1767例住院患者使用前列地尔注射液回顾性调查[J].中国药师,2014,17(9):1541-1543.
- [7] 曹爱霖,唐彦玲,钱皎,等.前列地尔脂微球注射液临床超说明书用药干预分析[J].药学实践杂志,2018,36(5):475-478.
- [8] 郑秋.前列地尔致10例不良反应报告[J].海峡药学,2015,27(11):257-258.
- [9] 李鑫,刘植帆,胡建萍,等.对前列地尔所致外周静脉炎的可控因素分析[J].当代医药论丛,2018,16(2):15-16.
- [10] 张莉,李庆国,陈俪,等.前列地尔注射液入壶后不同输液速度引起静脉炎的比较[J].西南国防医药,2015,25(2):174-176.
- [11] 郑宏,韩卉,马梦,等.不同输液速度对于前列地尔所致静脉炎的影响研究[J].现代医药卫生,2018,34(15):2393-2395.

(收稿日期:2019-04-29,修回日期:2019-06-08)