

应用倾向性评分方法分析脉血康胶囊对缺血性脑血管病治疗结局的影响

陈仁波¹ 盖国忠¹ 谢雁鸣¹ 张文丽² 庄 严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 解放军海军总医院,北京,100048)

摘要 目的:探讨脉血康胶囊治疗缺血性脑血管病的治疗结局,了解脉血康胶囊对缺血性脑血管病治疗结局的影响,为临床合理用药提供借鉴。方法:选取基于全国 20 家大型三级甲等医院的电子医疗病历数据库,对使用和未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者按照一定的标准进行 1:1 匹配。将数据库中治疗结局为“痊愈”和“好转”的重新合并定义为治疗有效,将“无效”“死亡”和“其他”合并为治疗无效人群,通过倾向性评分的方法对重新合并后 2 组的治疗结局有效性进行比较。结果:匹配后使用脉血康胶囊患者组(A 组)与未使用脉血康胶囊(B 组)均为 2 449 例。在未控制混杂因素的情况下,2 组的有效率差异有统计学意义($P < 0.05$),A 组较 B 组治疗效果好。通过 3 种 Logistic 回归分析方法分别进行了分析,均显示回归系数大于 0,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者较不使用该药的缺血性脑血管病患者的治疗有效率高,能提高缺血性脑血管病患者的临床疗效。

关键词 倾向性评分;脉血康胶囊;缺血性脑血管病;电子病历;治疗结局;真实世界

Analysis of the Effects of Maixuekang Capsule on the Outcome of Ischemic Cerebrovascular Disease by the Application of Propensity Score Method

Chen Renbo¹, Gai Guozhong¹, Xie Yanming¹, Zhang Wenli², Zhuang Yan³

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

2 School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China; 3 Navy General Hospital, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100048, China)

Abstract Objective: Based on the hospital electronic medical record database, to discuss the treatment outcome of the ischemic cerebrovascular disease with Maixuekang capsule, find out the effects of Maixuekang capsule on the treatment outcome of ischemic cerebrovascular disease, and provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** This study was based on the database of electronic medical records of 20 large-scale tertiary-level hospitals across the country, and 1:1 matching of patients with ischemic cerebrovascular disease who used and not used Maixuekang capsules according to certain standards. Recombination of treatment outcomes in the database with “recovery” and “improvement” were defined as treatment effectiveness, “invalidity” “death”, and “other” were merged into treatment-ineffective populations. The efficacy of the group’s treatment outcomes was compared by propensity scores. **Results:** After matching, A group included 2449 cases treated with Maixuekang capsule and B group also included 2449 cases treated with Maixuekang capsule. The simple chi-square test results showed that the effective rate of the two groups had significant statistical difference ($P < 0.05$) in the absence of controlled confounding factors, and the treatment effect of group A was better than that of group B. Three logistic regression analysis methods were used for analysis. All showed that the regression coefficient was greater than 0, and all had statistical significance ($P < 0.01$). **Conclusion:** Patients with ischemic cerebrovascular disease who used Maixuekang capsules are more effective than that those do not use this drug, and can improve the clinical efficacy of patients with ischemic cerebrovascular disease.

Key Words Propensity score; Maixuekang capsule; Ischemic cerebrovascular disease; Electronic medical record; Treatment outcome; Real world

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.021

缺血性脑血管病(Ischemic Cerebrovascular Disease, ICVD)是由于脑局部血液循环障碍从而导致神经功能缺失而引起的一组疾病的总称,发病率高、致

残率高、死亡率高、复发率高和并发症多是本病的主要特点,目前已经严重危害人类的健康和生活^[1]。中医认为本病多属“中风”“偏枯”“薄厥”等范畴,病理

基金项目:国家中医药行业专项(201507003-8);国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-001-002、2015ZX09501004-001-009);北京市中医药科技发展专项(JJ2014-53);中国中医科学院自主选题项目(PY1303)

作者简介:陈仁波(1980.10—),男,硕士,助理研究员,研究方向:中医诊疗技术研究及疗效再评价, E-mail: pozi0707@sina.com

通信作者:谢雁鸣(1959.11—),女,学士,研究员,博士研究生导师,研究方向:中医临床评价方法研究, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn

性质多属本虚标实,病位在脑,病理因素多为痰、瘀、风、火、气。《血证论》认为:“化其瘀滞则偏枯疾废自愈也”。多认为缺血性脑血管病的病机核心为瘀血阻络^[2],瘀血阻滞脑络,神明不清则导致昏仆,瘀血阻滞经脉则出现偏枯、麻木不仁等。因此,活血化瘀方法在缺血性脑血管病治疗过程中发挥着重要作用。

脉血康胶囊为水蛭经适宜的加工制成的胶囊剂,为肠溶胶囊,内容物为灰褐色颗粒或粉末,该药属于活血化瘀类中药制剂,具有破血,逐瘀,通脉止痛的作用,用于癥瘕痞块,血瘀经闭,跌打损伤。研究表明脉血康胶囊可有效改善急性脑梗死患者神经功能缺损情况,提高其生命质量^[3],并能降低患者的纤维蛋白原水平,改善血液流变学^[4],改善患者血脂水平、血浆黏度和血小板聚集率,抑制凝血酶原活性^[5]。本研究基于医院电子病历,采用倾向性评分的方法观察脉血康胶囊治疗缺血性脑血管病是否对治疗结局有影响,较为客观的分析和评价脉血康胶囊治疗缺血性脑血管病的临床疗效,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 来源 选取中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的全国20家大型三甲医院数据库中2008年9月至2015年5月期间使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者信息(2 453例),以及未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者信息(35 117例)。患者信息包括基本信息、诊断信息、用药记录、实验室理化指标检查信息等。数据分析前首先对数据进行标准化处理,西医诊断参照ICD-10及西医《诊断学》对病名和疾病进行分类;西药的商品名称统一转化为化学通用名;中成药不对剂型进行区分,仅保留原始名称。

1.2 研究方法

1.2.1 纳入及排除标准 本研究从数据库中提取年龄在18岁以上人群;缺血性脑血管病治疗结局为治愈、好转、无效、死亡和其他的患者作为研究对象。研究剔除年龄小于18岁,以及治疗结局缺失的患者。

1.2.2 病例匹配与分组 按照年龄 ± 5 岁,性别相同、入院病情相似的原则,对使用和未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者进行1:1匹配。匹配后使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者组(A组)为2 449例,未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者组(B组)也为2 449例。

1.2.3 结局指标 以电子病历西医诊断表中缺血性脑血管病的治疗结果作为本研究的结局评价指

标,将“治愈”“好转”重新编码为治疗有效人群,“其他”“无效”“死亡”编码为治疗无效人群,以重新编码后的治疗结局作为2组间比较的结局变量。

1.3 统计学方法 采用SAS 9.0统计软件和R软件(2.15)。针对药物和疗效之间的关系,首先对匹配后的2组缺血性脑血管病人群的结局变量进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为更加深入的客观评价脉血康胶囊治疗缺血性脑血管病的疗效,避免混杂因素的影响,对A组和B组间45个可能混杂因素根据其控制程度的不同,分别采用Logistic回归(即在不考虑混杂因素的情况下进行线性回归分析)、不带协变量的倾向性评分加权Logistic回归(即尽可能的平衡大部分混杂因素,相当于随机试验,故不加入协变量调整)、带协变量的倾向性评分加权Logistic回归(即不仅进行倾向性评分加权,同时将未平衡的协变量也纳入线性回归模型中,从而获得更稳健的处理效应估计)3种方法建模,以消除协变量可能造成的偏倚。以上3种方法,准确性依次递增。

2 结果

2.1 2组治疗结果 有效率为58.13%,B组的有效率为0.33%,A组的治疗效果优于B组($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组治疗结果(例)

组别	有效	无效
A组($n = 2\ 453$)	1 426*	1 023
B组($n = 35\ 117$)	1 154	1 295

注:与B组比较,* $P < 0.05$

表2 混杂因素对处理分配的影响程度(前10位)

协变量	重要程度
职业	44.40
住院天数分段	14.25
住院总费用	13.11
前列地尔	3.22
银杏叶提取物	3.00
硝酸异山梨酯	2.59
法舒地尔	2.03
脑缺血	1.86
感冒清热	1.83
桂哌齐特	1.44

2.2 倾向性评分对混杂因素的平衡 考虑到影响2组间疗效的混杂因素分布不同,需要平衡2组患者共有的混杂因素。比如治疗费用、用药、合并病等变量在2组间存在差异,而这些变量本身也可能与治疗结果存在关联,如合并的基础疾病不同,可能疗效会有差异等。所以需要分析各混杂因素对处理分

配的影响程度进行分析,其中影响程度排在前 10 位的协变量见表 2。

但整体来看许多加权前 2 组间有显著性差异的协变量在加权后 P 值大于 0.05,说明得到了很好的平衡。见表 3。为更直观的观察 2 组平衡前后的情况,采用图的形式(图 1)展示加权前后 P 分布状态

与均匀分布值的比较情况,加权前(实心点)很多 P 接近于 0,说明差异有统计学意义;加权后(空心点)大多 P 都沿均匀变量的累积分布分散开来。所以可以认为经过加权后,2 组患者协变量的分布差异得到了明显改善。因此,通过倾向评分加权处理,能够很好的平衡 2 组间协变量的分布差异。

表 3 倾向评分加权前后协变量平衡情况

协变量	脉血康组	倾向性评分前			倾向性评分后		
		对照组	K-S	P	对照组	K-S	P
血栓性疾病	0.973	0.996	0.022	0	0.996	0.023	0
冠心病	0.637	0.761	0.124	0	0.737	0.1	0.001
上呼吸道感染	0.961	0.974	0.013	0.01	0.948	0.013	0.456
创伤	0.981	0.996	0.015	0	0.992	0.01	0.193
颈椎病	0.885	0.962	0.077	0	0.916	0.032	0.386
糖尿病神经病变	0.982	0.995	0.013	0	0.992	0.01	0.041
电解质代谢紊乱	0.979	0.968	0.011	0.021	0.975	0.004	0.504
骨质疏松症	0.979	0.99	0.011	0.002	0.991	0.012	0.026
眩晕	0.947	0.975	0.028	0	0.951	0.004	0.824
胃炎	0.968	0.989	0.022	0	0.988	0.02	0.001
脑萎缩	0.981	0.967	0.013	0.003	0.983	0.002	0.589
脑缺血	0.975	0.928	0.047	0	0.958	0.017	0.014
血塞通	0.806	0.839	0.033	0.003	0.813	0.007	0.824
阿托伐他汀钙	0.762	0.679	0.084	0	0.713	0.049	0.083
地西洋	0.842	0.909	0.067	0	0.895	0.053	0.04
桂哌齐特	0.738	0.655	0.083	0	0.726	0.012	0.632
前列地尔	0.577	0.805	0.229	0	0.538	0.039	0.264
疏血通	0.542	0.716	0.174	0	0.492	0.049	0.141
天麻素	0.868	0.926	0.058	0	0.837	0.031	0.247
硝酸异山梨酯	0.714	0.826	0.112	0	0.739	0.025	0.497
胰岛素	0.764	0.69	0.074	0	0.72	0.045	0.066
银杏叶提取物	0.612	0.833	0.221	0	0.754	0.143	0
复方甘草	0.871	0.922	0.051	0	0.896	0.025	0.269
奥扎格雷	0.856	0.788	0.068	0	0.851	0.005	0.765
丁咯地尔	0.882	0.947	0.065	0	0.918	0.037	0.02
氯化钾	0.756	0.681	0.075	0	0.713	0.043	0.12
硝苯地平	0.717	0.781	0.063	0	0.729	0.011	0.737
丹红注射液	0.761	0.798	0.037	0.002	0.776	0.014	0.642
感冒清热	0.853	0.943	0.091	0	0.777	0.076	0.044
硫酸氢氯吡格雷	0.837	0.768	0.069	0	0.85	0.013	0.395
氨溴索	0.878	0.83	0.048	0	0.873	0.004	0.823
卡托普利	0.874	0.917	0.043	0	0.918	0.044	0.005
甲氧氯普胺	0.891	0.938	0.046	0	0.893	0.002	0.952
美托洛尔	0.868	0.895	0.027	0.004	0.904	0.036	0.026
腺苷钴胺	0.849	0.931	0.082	0	0.848	0.001	0.977
阿卡波糖	0.868	0.91	0.042	0	0.902	0.034	0.048
贝那普利	0.869	0.922	0.053	0	0.867	0.002	0.934
右旋糖酐铁	0.88	0.949	0.069	0	0.888	0.008	0.693
法舒地尔	0.887	0.978	0.091	0	0.88	0.007	0.868
住院时间	0.012	0.029	0.017	0	0.013	0.001	0.093
职业	0.373	0.694	0.321	0	0.387	0.014	0.001
费用类别	0.158	0.086	0.073	0	0.169	0.01	0.323
住院总费用	0.111	0.351	0.24	0	0.103	0.009	0.108
病危时间	0.001	0.005	0.004	0	0.001	0	0.077
病重时间	0.001	0.004	0.003	0.003	0.002	0.001	0.19

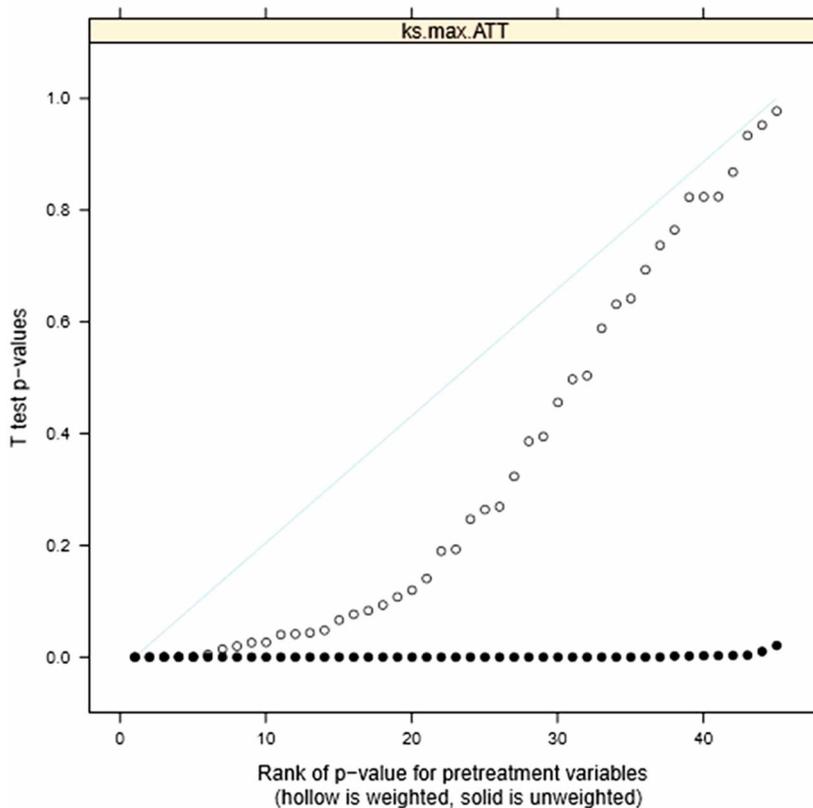


图 1 倾向评分加权前后 2 组 K-S 检验协变量平衡情况

2.3 Logistic 回归分析结果 采用前述的 3 种 Logistic 回归分析方法,比较 2 组缺血性脑血管病患者之间的疗效差异。见表 4。结果表明 Logistic 回归、不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归、带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归 3 种分析方法的回归系数均大于 0, P 值均小于 0.01, 差异有统计学意义。

表 4 3 种方法对缺血性脑血管病治疗疗效

方法	回归系数	P
Logistic 回归	0.447 41	<0.001
不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归	0.764 1	<0.001
带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归	0.817 824	<0.001

3 讨论

脉血康胶囊的主要成分为水蛭。现代医学认为水蛭内含由多种氨基酸组成的多肽物质水蛭素,具有抗凝抗栓、改善微循环的作用^[6]。中医古籍中也有很多关于水蛭活血化瘀及用来治疗瘀血类疾病的记载,《神农本草经》谓:“水蛭味咸平。主逐恶血瘀血、破血瘕积聚……生池泽”。《本草汇言》:“水蛭,逐恶血、瘀血之药也”。《本草经百种录》:“水蛭最喜食人之血,而性又迟缓善入,迟缓则生血不伤,善入则坚积易破,借其力以攻积久之滞,自有利而无害也”。后世张锡纯也高赞此药:“存瘀血而不伤新

血,纯系水之精华生成,于气分丝毫无损,而血瘀默然于无形,真良药也”。

缺血性脑血管病为脑局部血液循环障碍引起的疾病,病机核心多为瘀血阻络,因此活血化瘀法在治疗缺血性脑血管病中发挥重要作用。脉血康胶囊具有破血逐瘀、通脉止痛的作用,可用来治疗缺血性脑血管病。缺血性脑血管病是一类疾病的总称,脉血康胶囊在治疗这类疾病方面都具有一定的优势。研究表明,脉血康胶囊在治疗短暂性脑缺血发作方面能显著减少发作频次,安全性高,无明显不良反应^[7]。临床观察脉血康胶囊能明显的改善患者血流动力学指标^[8],与氟桂利嗪胶囊联合应用具有扩张脑血管,改善血液循环,增加脑血流量,治疗椎-基底动脉供血不足^[9]。另外,临床观察脉血康胶囊不仅对急性脑梗死发作具有提高生命质量、减小梗死灶的作用^[10],而且对脑梗死恢复期也能够改善患者血脂水平^[5]、血浆黏度和血小板聚集率。对缺血性脑卒中患者能够降低该类患者的血浆溶血磷脂酸(LPA)、血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞表面 Toll 样受体 4(TLR4)等水平达到改善缺血性脑卒中患者临床症状的目的^[11]。

倾向性评分的方法可以在缺乏随机化处理分配的情况下有效地平衡组间的混杂偏倚,增加组间的

可比性^[12]。在以往的研究中,已有文献证明倾向性评分方法可用于该类电子病历数据的分析^[13-15]。所以该研究通过倾向性评分的方法比较使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者与未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者的治疗结局,通过严格的年龄、性别、入院病情控制后进行1:1匹配得到2组各2449例患者。分别对未控制混杂因素及控制混杂因素后2组的治疗效果进行分析,均发现使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者较未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者的治疗效果要好。尤其是倾向评分加权处理很好平衡2组间协变量的分布差异后,通过不带协变量的倾向性评分加权 Logistic 回归和带协变量的倾向性评分加权 Logistic 回归的方法,能够有效地平衡已知的混杂因素,得出的结论更加可靠、更接近临床实际疗效。后2种回归模型能够很好的平衡混杂因素引起的偏倚,所以得出的结果更加接近临床真实效果。通过各种方法的分析结果可以看出,使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者较未使用脉血康胶囊的缺血性脑血管病患者的有效率高,能提高缺血性脑血管病患者的临床疗效。

该研究基于已有的电子医疗病历数据开展的回顾性分析,相较其他药物流行病学研究方法耗时少且经济,具有一定的优势。但是该研究得出的结果也存在一定的局限性,由于属于回顾性的观察数据,偏倚与混杂的会对结果造成一定影响。虽然通过倾向性评分的方法对已知45个混杂因素进行了平衡处理,但也无法确保已完全排除所有可能存在的混杂因素;同时,本研究纳入的病例来自全国20家三甲医院的电子医疗病历数据,存在选择性偏倚,不能全面反映全部医院的整体情况。因此,本研究结果仅作为临床用药参考,应针对脉血康胶囊治疗缺血性脑血管病开展大样本随机对照试验得出更加可靠的结论,为指导临床安全、合理用药提供证据。

参考文献

- [1] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(1):227-276.
- [2] 孟胜喜, 霍清萍. 基于转化医学的中医药防治缺血性脑血管病研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(4):432-435.
- [3] 张东伟, 谢晶军. 脉血康胶囊辅助治疗急性脑梗死临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(3):211-213.
- [4] 王国祥, 郑慧芬, 宗惠花, 等. 脉血康胶囊对脑梗死的疗效观察及对患者纤维蛋白原的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(5):447-449.
- [5] 郑文旭. 脉血康胶囊对脑梗死恢复期患者的临床效果研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4):247-249.
- [6] 郭晓庆, 孙佳明, 张辉. 水蛭的化学成分与药理作用[J]. 吉林中医药, 2015, 35(1):47-50.
- [7] 袁咏梅, 郝占芳, 王素蛟, 等. 脉血康胶囊治疗短暂性脑缺血发作的临床分析[J]. 牡丹江医学院学报, 2013, 34(5):39-40.
- [8] 白静丽. 脉血康胶囊对脑梗死患者的血流动力学变化及临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(5):561-562.
- [9] 孙耀华. 脉血康胶囊联合氟桂利嗪胶囊治疗椎-基底动脉供血不足疗效观察[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊), 2017, 4(20):3898-3899.
- [10] 张素爱. 脉血康胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(13):1549-1550, 1551.
- [11] 胡萍, 牛建平, 宋叶华, 等. 脉血康胶囊对缺血性卒中病人 LPA、hs-CRP 及单核细胞表面 TLR4 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7):854-858.
- [12] 杜立娟, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 基于倾向性评分法的真实世界中喜炎平注射液对肾功能影响的分析[J]. 北京中医药, 2016, 35(3):202-206.
- [13] 李园, 谢雁鸣, 刘艳, 等. 运用倾向性评分方法探讨血栓心脉宁片对冠心病治疗结局的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24):4791-4796.
- [14] 申浩, 杨伟, 谢雁鸣, 等. 运用倾向性评分的方法探讨联合使用灯盏细辛注射液对冠心病患者临床结局的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3166-3171.
- [15] 艾青华, 曾宪斌, 谢雁鸣, 等. 基于倾向性评分法研究真实世界参芪扶正注射液对肿瘤患者临床结局的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3129-3136.

(2017-10-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)