doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.14.027

基于平均住院日的新型冠状病毒肺炎用药关联规则分析*

郭安平,张 蕾,沈爱宗△

(中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院药剂科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID－19)患者治疗药物的用药规律。**方法** 选择某院 2020 年 1 月 20 日至 3 月 7 日收治的 COVID－19 患者 76 例,基于平均住院日分为 A 组(住院时长不超过 15 d,35 例)和 B 组(住院时长超过 15 d,41 例),分析患者的基本情况,采用 R 语言 Apriori 算法分析药物的关联规则,对所用药物数据进行分析,并对使用频次进行排序,绘制核心药物关联规则分布图。**结果** 两组患者一般情况中发热症状及肝功能受损比例有显著差异($P<0.05$)。患者均接受洛匹那韦利托那韦治疗,使用频次排名前 10 的药品依次为洛匹那韦利托那韦、莫西沙星、氨溴索、连花清瘟、α－干扰素、酪酸梭菌二联活菌、甲泼尼龙、血必净、甘草酸二铵、免疫球蛋白。A 组患者莫西沙星联合关联使用洛匹那韦利托那韦最多,B 组患者莫西沙星联合洛匹那韦利托那韦最多。两组间抗组胺药－改善肝功能药－抗病毒药、抗组胺药－止泻药－抗病毒药、抗组胺药－平喘药－抗病毒药、抗组胺药－泻药－抗病毒药、抗组胺药－胃肠动力药－抗病毒药、抗组胺药－利胆药－抗病毒药 6 种药物组合使用频次有显著差异($P<0.05$),其中抗组胺药－改善肝功能药－抗病毒药组合使用频次最多。**结论** 基于平均住院日分析 COVID－19 患者的用药规律,可为后续的临床治疗提供参考。

关键词:新型冠状病毒肺炎;平均住院日;用药关联;R 语言;药学服务

中图分类号:R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)14－0103－04

Medication Association Rules for the Coronavirus Disease 2019 Based on Average Length of Stay

GUO Anping, ZHANG Lei, SHEN Aizong

(*Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China · Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001*)

Abstract: Objective To investigate the medication rules of therapeutic drugs for patients with Coronavirus Disease 2019(COVID－19). **Methods** A total of 76 patients with COVID－19 admitted to a hospital from January 20th to March 7th, 2020 were selected and divided into group A(35 patients with a length of stay less than 15 d) and group B(41 patients with a length of stay more than 15 d) based on the average length of stay. The general information of patients was analyzed, the R language Apriori algorithm was used to analyze the medication association rules, the data of active drugs were analyzed, the daily defined doses(DDDs) of drugs was sorted, and the distribution of core medication association rules was drawn. **Results** There were significant differences in the proportion of fever symptoms and liver function damage of general information between the two groups($P<0.05$). All patients were treated with lopinavir and ritonavir, and the top 10 drugs were lopinavir and ritonavir, moxifloxacin, ambroxol, Lianhua Qingwen, α－interferon, clostridium butyricum, methylprednisolone, Xuebijing, diamine glycyrrhizinate and immunoglobulin. Moxifloxacin combined with associated use of lopinavir and ritonavir was used the most in group A, while moxifloxacin combined with lopinavir and ritonavir was used the most in group B. There were significant differences in the DDDs of the following six drug combinations between the two groups: antihistamines－drugs for improving liver function－antiviral drugs, antihistamines－antidiarrheal drugs－antiviral drugs, antihistamines－antiasthmatic drugs－antiviral drugs, antihistamines－laxatives－antiviral drugs, antihistamines－gastrointestinal motility agents－antiviral drugs, antihistamines－antiviral drugs($P<0.05$), among which the combination of antihistamines－drugs for improving liver function－antiviral drugs was the most frequently used. **Conclusion** Based on the average length of stay, the analysis of the medication rules for patients with COVID－19 can provide a reference for the follow－up clinical treatment.

Key words: Coronavirus Disease 2019; average length of stay; medication association; R language; pharmaceutical care

新型冠状病毒肺炎(COVID－19)[1]疫情波及全球,对公共卫生安全造成了巨大威胁[2]。世界卫生组织(WHO)于 2020 年 1 月 30 日宣布其为“国际关注的突发公共卫生事件”[3]。COVID－19 不仅导致医疗资源紧张,还造成沉重的经济和社会代价[4]。研究表明,患者的住院时长、药品不良反应及医疗成本关系密切[5－6]。本研究中回顾性分析了我院 2020 年 1 月 20 日至 3 月 7 日收治的 COVID－19 患者治疗药物的用药规律,为后续临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准[7]:咽拭子逆转录聚合酶链反应(RT－PCR)

*基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目[2019jyxm0972]。

第一作者:郭安平,女,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)ganpingah@163.com。

△通信作者:沈爱宗,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药事管理、药物经济学,(电话)0551－62283379－800。

新型冠状病毒核酸阳性，或病毒基因测序与已知的新型冠状病毒高度同源。

排除标准：住院时间短于 24 h。

病例选择与分组：选取我院 2020 年 1 月 20 日至 3 月 7 日收治的 COVID－19 患者 76 例。以平均住院日（15 d）为界点，分为 A 组（住院时长不超过 15 d，35 例）和 B 组（住院时长超过 15 d，41 例）。患者平均年龄 A 组为（43.50±18.14）岁，B 组为（45.30±15.96）岁，两组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2 方法

回顾性分析患者的临床资料，包括临床分型（轻型、普通型、重型、危重型）、性别、年龄、入院症状、武汉接触史、吸烟史、基础疾病、药物、入院时间、出院时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以率（%）表示。采用 R 软件分析患者的用药数据，利用 Apriori 算法分析药物组合、关联规则。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

76 例患者中，普通型较多（53 例），男性多于女性，外院转诊 13 例，入院症状包括发热、咳嗽、肌肉酸痛、咽痛、乏力、胸闷，部分患者有基础疾病。发热为首发症状入院，对住院时间有显著影响（$P<0.05$），肝功能损伤基础疾病对住院时间有显著影响（$P<0.05$）。详见表 1。

2.2 使用较频繁的药物

使用频次排名前 10 的药物见图 1。

2.3 核心药物关联情况

R 语言中使用关联规则 Apriori 算法进行数据挖掘，设置条件为支持度≥25%，置信度≥80%，项集项数≥2。共得到 10 组核心药物关联频繁项集，做出关系网络图，圆点越大，表示支持度越高（见图 2）。置信度大于 80%，说明表格中箭头左侧的药物在治疗方案使用时，该方案含有箭头右侧药物的概率大于 80%[8]。可见，A 组患者莫西沙星联合关联使用洛匹那韦利托那韦支持度最高，其次为连花清瘟关联使用洛匹那韦利托那韦；B 组患者莫西沙星联合洛匹那韦利托那韦使用支持度最高，其次为氨溴索和洛匹那韦利托那韦联用。详见表 2。

2.4 联合使用药物规律

6 组联用药物两组患者均使用，尤其在 B 组使用频次较多，住院时间较 A 组明显延长（$P<0.05$）。详见表 3。

3 讨论

本研究中，两组患者的平均住院日有显著差异（$P<0.05$）。

表 1 76 例 COVID－19 患者基本情况［例（%），$n=76$］

Tab. 1 General information of 76 patients with COVID－19［case(%), $n=76$］

项目		合计	A 组	B 组	P 值
分型	轻型	3(3.95)	2(5.71)	1(2.44)	NA
	普通型	53(69.74)	22(62.86)	31(75.61)	
	重型	3(3.95)	2(5.71)	1(2.44)	
	危重型	17(22.37)	9(25.71)	8(19.51)	
性别	男	44(57.89)	24(68.57)	20(48.78)	0.1
	女	32(42.11)	11(31.43)	21(51.22)	
武汉接触史	有	41(53.95)	18(51.43)	23(56.10)	NA
	无	35(46.05)	17(48.57)	18(43.90)	
病史	首诊	63(82.89)	26(74.29)	37(90.24)	0.08
	外院转入	13(17.11)	9(25.71)	4(9.76)	
吸烟史	有	3(3.95)	2(5.71)	1(2.44)	NA
	无	73(96.05)	33(94.29)	40(97.56)	
发热	有	66(86.84)	27(77.14)	39(95.12)	0.04
	无	10(13.16)	8(22.86)	2(4.88)	
咳嗽	有	48(63.16)	22(62.86)	26(63.41)	NA
	无	28(36.84)	13(37.14)	15(36.59)	
肌肉酸痛	有	4(5.26)	2(5.71)	2(4.88)	NA
	无	72(94.74)	33(94.29)	39(95.12)	
咽痛	有	4(5.26)	2(5.71)	2(4.88)	NA
	无	72(94.74)	33(94.29)	39(95.12)	
乏力	有	10(13)	6(17.14)	4(9.76)	NA
	无	66(87)	29(82.86)	37(90.24)	
胸闷	有	11(13.16)	4(11.43)	7(17.07)	NA
	无	65(86.84)	31(88.57)	34(82.93)	
肝功能受损	有	5(6.58)	0(0.00)	5(12.20)	0.05
	无	71(93.42)	35(100.00)	36(87.80)	
高血压	有	14(18.42)	8(22.86)	6(14.63)	NA
	无	62(81.58)	27(77.14)	35(85.37)	
糖尿病	有	9(11.84)	5(14.29)	4(9.76)	NA
	无	67(88.16)	30(85.71)	37(90.24)	
肾功能受损	有	6(7.89)	5(14.29)	1(2.44)	0.09
	无	70(92.11)	30(85.71)	40(97.56)	
炎症	有	4(5.26)	3(8.57)	1(2.44)	NA
	无	72(94.74)	32(91.43)	40(97.56)	

注：NA 为缺失值。

Note: NA is the missing value.

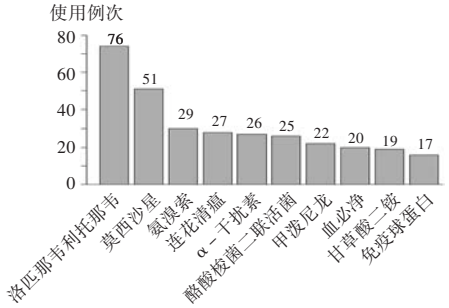
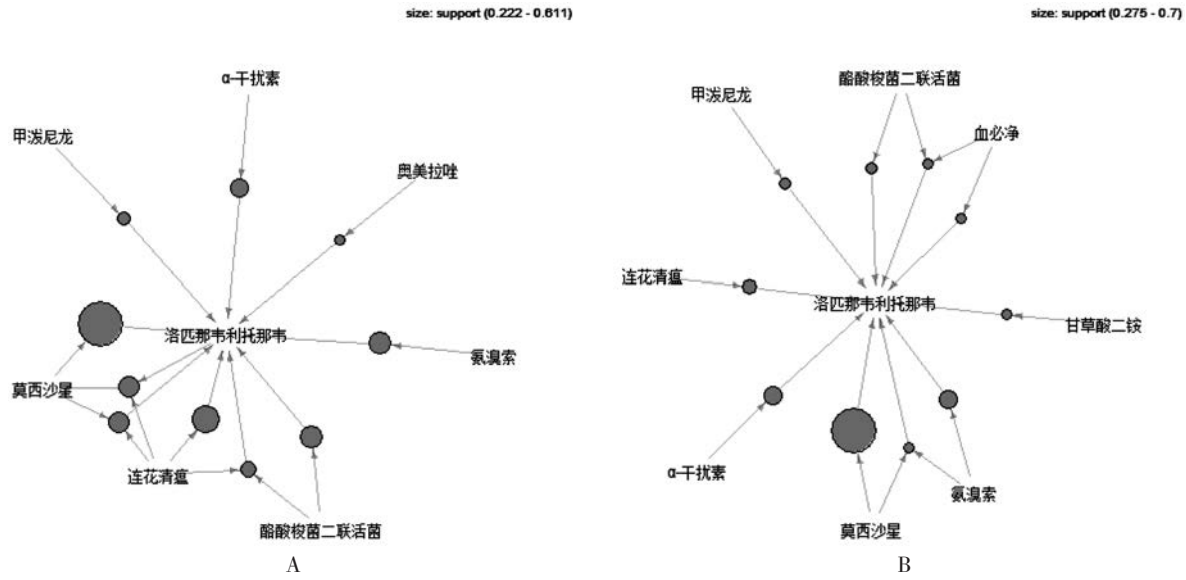


图 1 使用频次排名前 10 的药物

Fig. 1 Top 10 most frequently used drugs



A. A 组 B. B 组

图 2 常用药物关系网络

A. Group A B. Group B

Fig. 2 Relationship network of commonly used drugs

表 2 COVID－19 炎患者与核心药物关联规则分析(%)

Tab. 2 Analysis of association rules of core drugs in patients with COVID－19(%)

A 组			B 组		
关联规则	支持度	置信度	关联规则	支持度	置信度
莫西沙星－洛匹那韦利托那韦	61.11	95.70	莫西沙星－洛匹那韦利托那韦	70.01	100.00
连花清瘟－洛匹那韦利托那韦	41.71	100.00	氨溴索－洛匹那韦利托那韦	37.51	100.00
氨溴索－洛匹那韦利托那韦	36.12	86.70	α－干扰素－洛匹那韦利托那韦	37.52	100.00
酪酸梭菌二联活菌－洛匹那韦利托那韦	36.11	92.90	连花清瘟－洛匹那韦利托那韦	32.53	100.00
莫西沙星＋连花清瘟－洛匹那韦利托那韦	33.31	80.00	甲泼尼龙－洛匹那韦利托那韦	30.01	100.00
α－干扰素－洛匹那韦利托那韦	30.61	91.70	甘草酸二铵－洛匹那韦利托那韦	27.51	100.00
连花清瘟＋酪酸梭菌二联活菌－洛匹那韦利托那韦	27.83	100.00	血必净－洛匹那韦利托那韦	27.52	100.00
甲泼尼龙－洛匹那韦利托那韦	25.01	90.00	莫西沙星＋氨溴索－洛匹那韦利托那韦	27.52	100.00
奥美拉唑－洛匹那韦利托那韦	22.23	100.00	血必净＋酪酸梭菌二联活菌－洛匹那韦利托那韦	27.52	100.00

表 3 COVID－19 联合用药规律

Tab. 3 Combined medication rules for COVID－19

联合用药	平均住院日(d)		*P* 值
	A 组	B 组	
抗组胺药－改善肝功能药－抗病毒药	13	25	0.022
抗组胺药－止泻药－抗病毒药	8	20	0.017
抗组胺药－平喘药－抗病毒药	4	16	0.004
抗组胺药－泻药－抗病毒药	3	15	0.003
抗组胺药－胃肠动力药－抗病毒药	4	15	0.008
抗组胺药－利胆药－抗病毒药	4	13	0.029

国家卫生健康委员会发布多个版本的诊疗方案试行版，抗病毒药物品种和目录均有更新，前几版诊疗方案中推荐的是洛匹那韦利托那韦、α－干扰素(雾化吸入)、利巴韦林，在第六版诊疗方案中新增磷酸氯喹和阿比多尔[9]。本研究中纳入的患者使用抗病毒药物频次排序为洛匹那韦利托那韦、α－干扰素、奥司他韦、利巴韦林，表明抗逆转录病毒药物在临床选择上占有优势，洛匹那韦利托那韦作为核心抗病毒药物，在安徽 COVID－19 患者治疗中使用频次最高，用法为每次 400 mg/100 mg，1 日 2 次。洛匹那韦属人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂，可阻断 Gag－Pol 聚蛋白的分裂，抑制病毒颗粒成熟，阻断其感染力。利托那韦属针对 HIV－1 和 HIV－2 天冬氨酰蛋白酶的活性拟肽类抑制剂，通过抑制 HIV 蛋白酶，从而抑制 Gag－Pol 多聚蛋白前体生成，抑制 HIV 颗粒成熟，最终无法启动新的感染周期[9－10]。中药已在 COVID－19 的防治中全方位、全过程发挥着重要作用，结合不同地区患者的特点，依据中医的辨证施治理论予以治疗[11－12]。本次统计发现，使用较多的中成药是连花清瘟，该药先后 20 次被国家卫生健康委员会、国家中医药管理局发布的呼吸系统传染性疾病防治

诊疗方案列为推荐药物，具有广谱抗病毒、有效抑菌、退热抗炎、止咳化痰、调节免疫等系统干预作用[13]。姚开涛等[14]报道，连花清瘟能明显改善 COVID－19 患者的发热、咳嗽、咳痰、气促症状，缩短病程，提高疗效[14]。

本研究中采用 Apriori 算法，以洛匹那韦利托那韦为核心药物进行数据挖掘，得出两组药物联合关联规律[15-16]。当支持度为 35% 时，A 组患者用药包括莫西沙星、连花清瘟、氨溴索、酪酸梭菌二联活菌和洛匹那韦利托那韦关联等，B 组包括莫西沙星、氨溴索、α－干扰素和洛匹那韦利托那韦关联等。当支持度下降到 30% 时，两组分别增加了 α－干扰素和甲泼尼龙。这验证了连花清瘟及早和洛匹那韦利托那韦联用，有助于缩短住院时长。

本研究中，B 组的抗组胺药与抗病毒药、改善肝功能药联用例数最多，其次为抗组胺药与抗病毒药、止泻药联用，联合用药明显缩短了住院时长（$P < 0.05$）。分析原因，一方面为冠状病毒感染后对机体的损伤不仅影响肺、免疫系统，还会影响肝功能，FAN 等[17]研究发现，上海市超过一半的 COVID－19 患者入院时出现肝功能异常，转氨酶及炎性因子水平升高，肝脏病理切片还检测到脂肪变性，中央小叶坏死，故有理由相信新型冠状病毒也可攻击人体肝脏；另一方面，考虑药品不良反应，抗病毒药和抗菌药物使用疗程过长，导致其不良反应如皮疹、肝功能损伤、消化功能紊乱的发生概率明显升高[18-19]，建议后续关注关联药物的疗程和预后。

综上所述，本研究中基于平均住院日对我院 COVID－19 患者的用药情况进行分析，得出治疗该病的高频用药、用药组合和用药关联规则，为临床研究 COVID－19 的治疗提供参考。但本研究仍存在局限性，如样本量较少，单中心研究，有待进一步分析出院患者的随访资料，后期资料尚需完善。

参考文献

[1] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus－Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061－1069.

[2] 苏 石，李小承，蒿 花，等. 新型冠状病毒的研究进展[J]. 西安交通大学学报：医学版，2020，41(4)：479－482.

[3] LI X, WANG W, ZHAO X, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019－nCoV[J]. J Med Virol, 2020, 92(5): 501－511.

[4] MCKIBBIN W, FERNANDO R. Economics in the Time of COVID－19 [M]. London: Centre for Economic Policy Research, 2020: 45－51.

[5] SANDOVAL T, MARTÍNEZ M, MIRANDA F, et al. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients[J]. Int J Clin Pharm, 2020. doi: 10. 1007/s11096－020－01181－3.

[6] KUO YW, JERNG JS, LIN CK, et al. In－Hospital Patient Safety Events, Healthcare Costs and Utilization: An Analysis from the Incident Reporting System in an Academic Medical Center[J]. Healthcare (Basel), 2020, 8(4): 388.

[7] 国家卫生健康委办公厅，国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）的通知[EB/OL]. (2020－03－03)[2020－09－20]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020－03/04/content. 5486705. htm.

[8] NISHTALA PS, CHYOU TY, HELD F, et al. Association rules method and big data: Evaluating frequent medication combinations associated with fractures in older adults[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018, 27(10): 1123－1130.

[9] 车坷科，刘学梅，胡昌华. 基于最新诊疗方案中抗新型冠状病毒药物的回顾分析与药学监护[J]. 西南大学学报（自然科学版），2020，42(3)：1－9.

[10] 刘 颖，苏 娜，沈 超，等. 洛匹那韦－利托那韦用于病毒感染性疾病的有效性和安全性文献分析[J]. 医药导报，2020，39(5)：621－627.

[11] 刘昌孝，王玉丽，闫凤英. 认识新型冠状病毒肺炎，关注疫情防控药物研发[J]. 中国抗生素杂志，2020，45(2)：93－102.

[12] 张又莉，雷 亮，徐 勇，等. 金银花口服液治疗新型冠状病毒肺炎 80 例临床疗效分析[J]. 中国药业，2020，29(9)：23－26.

[13] 金 焱，杨 光，王前胜，等. 莲花清瘟胶囊治疗急性病毒性心肌炎的疗效及对血清 cTnT、CK－MB、CRP 的影响[J]. 中国老年学杂志，2015，35(12)：3285－3286.

[14] 姚开涛，刘明瑜，李 欣，等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒感染的肺炎回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(11)：8－12.

[15] 叶 枫，魏 星，谢 静，等. 基于数据立方体预测针灸相关疾病－基因－药物新关联[J]. 湖南科技学院学报，2019，40(5)：29－30.

[16] 姜月蓬，张 楠，曲 苗，等. 近年来代谢综合征中药疗法用药规律的文献研究[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(9)：1470－1474.

[17] FAN Z, CHEN L, LI J, et al. Clinical Features of COVID－19－Related Liver Functional Abnormality[J]. Clin Gastrogenterol Hepatol, 2020, 18(7): 1561－1565.

[18] 王融溶，徐 强，李 璐，等. 新型冠状病毒肺炎合并基础疾病患者抗病毒药物使用的药学监护策略[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(6)：612－616.

[19] 唐闻琼，苏丽娜，郑 君，等. 肠道菌群与重症肺部感染儿童全身炎症反应和应激反应的关系分析[J]. 中华医院感染学杂志，2019，29(23)：3637－3640.

（收稿日期：2020－10－22；修回日期：2021－01－12）