

# 注射用七叶皂苷钠致静脉炎影响因素的 Logistic 回归分析

田玉晴<sup>1</sup> 李瑞春<sup>1</sup> 刘悦<sup>1</sup> 郭春英<sup>1</sup> 杨超<sup>2</sup> 赵亚彤<sup>2</sup> 闫天元<sup>2</sup> 苏永超<sup>2</sup>

(衡水市人民医院 1. 康复医学科; 2. 骨科创伤科 河北衡水 053000)

**摘要** **目的:**探讨注射用七叶皂苷钠致静脉炎的影响因素,为采取有针对性的预防措施提供依据。**方法:**采用病例对照研究方法,收集2018年1月~2021年4月入住本院康复科和骨科创伤科并接受注射用七叶皂苷钠治疗的1210例患者,发生静脉炎者作为静脉炎组,同时随机抽取未发生静脉炎的患者组成非静脉炎组,静脉炎组与非静脉炎组以1:2比例匹配,采用多因素 Logistic 回归模型分析静脉炎发生的影响因素。**结果:**接受注射用七叶皂苷钠治疗的患者中,发生静脉炎115例(9.50%)。单因素分析结果显示,静脉炎组与非静脉炎组在低蛋白血症、血管条件评分、注射用七叶皂苷钠输液浓度、输液速度、同时输注药物种类、日输液总量、输液前冲管溶媒体积等方面的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,低蛋白血症 [ $OR=1.856, 95\%CI(1.089, 3.197)$ ]、血管条件评分 $\leq 8$ 分 [ $OR=3.045, 95\%CI(1.834, 5.067)$ ]、注射用七叶皂苷钠输液浓度 $>0.04\text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  [ $OR=2.430, 95\%CI(1.489, 3.894)$ ]、输液速度 $<30\text{ 滴}/\text{min}$  [ $OR=2.118, 95\%CI(1.329, 3.445)$ ]、同时输注药物 $>5$ 种 [ $OR=1.978, 95\%CI(1.241, 3.145)$ ]和日输液总量 $>1500\text{ ml}$  [ $OR=3.357, 95\%CI(2.271, 5.846)$ ]是注射用七叶皂苷钠致静脉炎的独立危险因素,而输液前冲管溶媒体积 $>50\text{ ml}$  [ $OR=0.489, 95\%CI(0.292, 0.818)$ ]是保护因素( $P<0.05$ )。**结论:**日输液总量、同时输注药物种类、注射用七叶皂苷钠输液浓度及输注速度、患者血管条件及低蛋白血症是注射用七叶皂苷钠致静脉炎的危险因素。临床实践中应加强对患者采取针对性的预防措施,降低该药致静脉炎的风险。

**关键词** 注射用七叶皂苷钠;静脉炎;病例对照研究;影响因素

中图分类号:R979.9 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)01-0045-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.01.007

## Logistic Regression Analysis of Influence Factors of Phlebitis Caused by Sodium Aescinate Injection

Tian Yuqing<sup>1</sup>, Li Ruichun<sup>1</sup>, Liu Yue<sup>1</sup>, Guo Chunying<sup>1</sup>, Yang Chao<sup>2</sup>, Zhao Yatong<sup>2</sup>, Yan Tianyuan<sup>2</sup>, Su Yongchao<sup>2</sup>

1. Department of Rehabilitation, 2. Department of Orthopedic, Hengshui People's Hospital,

Hengshui 053000, Hebei, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the influence factors of phlebitis caused by sodium aescinate injection so as to provide a basis for take pertinently preventive steps. **Methods:** A total of 1210 inpatients with sodium aescinate injection in department of rehabilitation and department of orthopedic in Hengshui People's Hospital from January 2018 to April 2021 were selected retrospectively. Patients with phlebitis were included in the phlebitis group, and the non-phlebitis patients were included in the non-phlebitis group. The phlebitis group and non-phlebitis group were matched according to the ratio of 1:2. Multiple factors Logistic stepwise regression was used to analyze the influencing factors of phlebitis. **Results:** There were 115 cases (9.50%) with phlebitis in patients with sodium aescinate injection treatment. Single factor analysis showed that there were statistically significant differences in the hypoproteinemia, vascular condition score, infusion concentration, infusion speed, the same type of drugs infused, total daily infusion, volume of flushing tube before infusion between phlebitis group and non-phlebitis group ( $P<0.05$ ). The results of Logistic regression analysis revealed that the independent risk factors of phlebitis caused by sodium aescinate injection were hypoproteinemia ( $OR=1.856, 95\%CI 1.089$  to  $3.197$ ), vascular condition score  $\leq 8$  ( $OR=3.045, 95\%CI 1.834$  to  $5.067$ ), infusion concentration  $>0.04\text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  ( $OR=2.430, 95\%CI 1.489$  to  $3.894$ ), infusion rate  $<30\text{ drops}\cdot\text{min}^{-1}$  ( $OR=2.118, 95\%CI 1.329$  to  $3.445$ ), simultaneous infusion injection of drugs  $>5$  kinds ( $OR=1.978, 95\%CI 1.241$  to  $3.145$ ) and daily infusion volume  $>1500\text{ ml}$  ( $OR=3.357, 95\%CI 2.271$  to  $5.846$ ), and the volume of flushing tube before infusion  $>50\text{ ml}$  ( $OR=0.489, 95\%CI 0.292$  to  $0.818$ ) was a protective factor ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Daily infusion volume, simultaneous infusion of drugs, aescin infusion concentration and infusion speed, patient's vascular conditions and hypoproteinemia are risk factors for phlebitis caused by sodium aescinate injection. In clinical practice, targeted preventive measures should be taken for pa-

tients to reduce the risk of phlebitis caused by the drug.

**KEY WORDS** Sodium aescinate injection; Phlebitis; Case-control study; Influence factors

注射用七叶皂苷钠系从七叶树科植物天师粟的干燥成熟种子中提取的一种含酯键的三萜皂苷,具有抗炎、抗渗出、增加静脉张力、降低血管通透性等多种作用,临床广泛用于创伤或手术所致肿胀、脑梗死及脑出血患者的康复治疗<sup>[1,2]</sup>。随着注射用七叶皂苷钠临床应用日趋广泛,其用药安全性问题也日益突出。国家药品不良反应监测中心报告显示,静脉炎是注射用七叶皂苷钠常见不良反应之一,约占13.30%,临床表现包括静脉走向部位红肿、血管异常、血管肿痛、静脉硬化等<sup>[3]</sup>。静脉炎不仅给患者带来痛苦,影响患者预后、延迟康复,也增加患者经济负担。目前,关于注射用七叶皂苷钠致静脉炎的相关研究以个案报道、队列研究、综述等为主<sup>[4,5]</sup>,而关于其影响因素的研究较少。鉴于此,本文采用病例对照研究方法,以未发生静脉炎的患者为对照,对注射用七叶皂苷钠致静脉炎影响因素分别进行单因素及多因素 Logistic 回归分析,旨在加强对使用注射用七叶皂苷钠的高危患者预防管理。为早期有针对性地采取相关临床干预措施及护理措施提供参考,从而降低静脉炎的发生风险,以减轻患者痛苦、提高临床疗效和护理质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性分析2018年1月~2021年4月衡水市人民医院康复科和骨科创伤科病房中使用注射用七叶皂苷钠(武汉爱民制药有限公司,规格:10 mg/支,批号:191119B、200416A)的病例1 210例。纳入标准:①连续使用注射用七叶皂苷钠时间不少于72 h;②本次入院前两周无注射用七叶皂苷钠制剂用药史;③输液静脉炎与使用注射用七叶皂苷钠相关(根据我国药品不良反应因果关系评价方法<sup>[6]</sup>,纳入关联性评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的病例);④临床资料准确、完整。排除标准:①在同一血管部位反复穿刺患者;②同时输注其他血管刺激性药物者;③输液静脉炎与注射用七叶皂苷钠关联性评价为可能无关、待评价和无法评价的病例。将注射用七叶皂苷钠用药期间发生静脉炎的患者列为静脉炎组,在未发生静脉炎的患者中随机抽取患者纳入非静脉炎组,静脉炎组与非静脉炎组按1:2比例匹配。本研究经本院伦理学委员会批准(伦理

批准号:H20210314),对涉及患者的隐私进行保护。

### 1.2 静脉炎诊断标准

采用美国静脉输液护理学会静脉炎程度判断标准<sup>[7]</sup>,0级为没有症状;1级为穿刺部位发红伴有或不伴有疼痛;2级为穿刺部位疼痛伴有发红和(或)水肿;3级为穿刺部位疼痛伴有发红,条索状物形成,可触摸到条索状的静脉;4级为输液部位疼痛伴有发红疼痛,条索状物形成,可触及静脉条索物长度>1英寸(2.54 cm),有脓液流出。

### 1.3 资料收集

查阅相关文献<sup>[4,5,8,9]</sup>,采用自制电子表格,收集注射用七叶皂苷钠致静脉炎的可能暴露因素。包括患者一般资料(性别、年龄、体重指数、过敏史、基础疾病、肝肾功能、血管条件)、输液器型号、注射用七叶皂苷钠相关情况(溶媒选择、输液浓度、用药剂量、滴速、用药时间)、同时输注多种药物、日输液总量、输液操作(从配制到输注时间、输液前冲管、冲管体积)。

血管条件的评估标准<sup>[7]</sup>:①血管弹性:优为3分,中为2分,差为1分;②充盈度:优为3分,中为2分,差为1分;③管径大小(ram):>2为3分,1~2为2分,<1为1分;④血管长度(cm):>2为3分,1~2为2分,<1为1分;⑤局部瘀斑:无为1分,有为0分;⑥静脉窦:无为1分,有为0分;⑦走行方向:直为1分,弯曲为0分。累积总分计为血管条件评分,评分越高,说明血管条件越好。

### 1.4 统计分析

使用SPSS 17.0软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料采用率、构成比进行描述,采用 $\chi^2$ 检验进行统计分析。将单因素分析有统计学意义( $P<0.05$ )的变量纳入多因素 Logistic 逐步回归模型进行影响因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 注射用七叶皂苷钠致静脉炎发生率及预后

1 210例患者共发生静脉炎115例,发生率为9.50%;其中63例为1级静脉炎,42例为2级静脉炎,10例为3级静脉炎。115例患者中男51例,女64例;年龄16~81岁,平均年龄(56.47±19.63)岁。症状较轻者及时更换输液部位后临床体征消失,较

重者同时予以热毛巾热敷、硫酸镁湿敷、利多卡因酒精湿敷及活血化瘀类药物外用等对症处理后痊愈。

### 2.2 注射用七叶皂苷钠致静脉炎的单因素分析

以发生输液静脉炎的115例患者为静脉炎组,以年龄、性别为配比值,按照1:2的配比原则在未发生静脉炎患者中抽取230例为非静脉炎组,对两组患者临床资料进行统计分析。结果显示,静脉炎组与非静脉炎组在低蛋白血症、血管条件评分、注射用七叶皂苷钠输液浓度、输液速度、同时输注药物种类、日输液总量、输液前冲管体积等方面差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 注射用七叶皂苷钠致静脉炎的单因素分析

临床资料	静脉炎组 (n=115)	非静脉炎组 (n=230)	$t/\chi^2$	P
患者一般情况				
性别(男/女)	51/64	113/117	0.836	0.361
年龄(岁)	56.47±19.63	54.28±20.64	1.078	0.282
体重指数 ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	22.37±8.86	23.19±7.75	0.836	0.392
过敏史(有/无)	21/94	30/200	1.657	0.198
糖尿病(有/无)	42/73	78/152	0.223	0.584
低蛋白血症 (有/无)	31/84	38/192	5.332	<b>0.021</b>
肝功能不全 (有/无)	18/97	29/201	0.595	0.439
心脑血管疾病 (有/无)	47/68	86/144	0.389	0.527
免疫系统疾病 (有/无)	14/111	18/212	1.118	0.290
血管条件评分 (分)	7.71±1.21	9.37±2.57	8.069	<b>&lt;0.001</b>
输液器针头型号 (7#)	86/29	182/48	1.228	0.267
注射用七叶皂苷钠用药与输注情况				
溶媒(0.9%氯化钠/10%葡萄糖)	75/40	162/68	0.716	0.377
输液浓度> 0.04 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ (有/无)	47/68	51/179	13.178	<b>&lt;0.001</b>
剂量>10 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (有/无)	36/79	58/172	1.433	0.232
输液速度<30 滴/min(有/无)	44/71	52/168	7.885	<b>0.005</b>
用药时间(d)	6.65±1.67	7.03±2.54	1.656	0.103
同时输注多种药物 (种)	5.12±0.88	3.94±1.17	10.227	<b>&lt;0.001</b>
日输液总量(ml)	1651.65±336.72	1487.52±249.36	8.178	<b>&lt;0.001</b>
输液操作				
从配制到输注时间(h)	1.23±0.26	1.17±0.31	1.116	0.172
输液前冲管 (有/无)	74/41	161/69	1.132	0.273
冲管溶媒体积 (ml)	55.37±22.14	78.54±15.21	13.241	<b>&lt;0.001</b>

### 2.3 注射用七叶皂苷钠致静脉炎多因素分析

以注射用七叶皂苷钠致静脉炎为因变量,将单因素分析有统计学意义( $P<0.05$ )的因素为自变量,进行多因素 Logistic 逐步回归分析显示,低蛋白血症( $OR=1.856$ )、血管条件评分 $\leq 8$ 分( $OR=3.045$ )、输液浓度 $>0.04 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ( $OR=2.430$ )、输液速度 $<30$ 滴/min( $OR=2.118$ )、同时输注药物 $>5$ 种( $OR=1.978$ )和日输液总量 $>1500 \text{ ml}$ ( $OR=3.357$ )是注射用七叶皂苷钠致静脉炎的危险因素,而输液前冲管体积 $>50 \text{ ml}$ ( $OR=0.489$ )是保护因素( $P<0.05$ ),见表2。

表2 注射用七叶皂苷钠致静脉炎的 Logistic 回归分析

相关因素	$\beta$	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P
低蛋白血症				
否			1.000	
是	0.618	4.782	1.856(1.089,3.197)	0.032
血管条件评分(分)				
>8			1.000	
$\leq 8$	1.113	8.551	3.045(1.834,5.067)	0.002
输液浓度( $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )				
>0.04			1.000	
$\geq 0.04$	0.887	9.234	2.430(1.489,3.894)	<0.001
输液速度(滴/min)				
>30			1.000	
$\leq 30$	0.751	7.457	2.118(1.329,3.445)	0.010
同时输注药物(种)				
$\leq 5$			1.000	
>5	0.682	7.983	1.978(1.241,3.145)	0.004
日输液量(ml)				
$\leq 1500$			1.000	
>1500	1.211	13.312	3.357(2.271,5.846)	<0.001
输液前冲管溶媒体积(ml)				
$\leq 50$			1.000	
>50	-0.715	5.124	0.489(0.292,0.818)	0.022

## 3 讨论

### 3.1 注射用七叶皂苷钠致静脉炎发生率

目前,关于注射用七叶皂苷钠致静脉炎发生率尚无权威报道。既往文献报道,注射用七叶皂苷钠连续用药3~5d,80%以上的患者可出现不同程度局部皮肤红肿,摸之静脉有条索感,有的静脉变硬、弹性消失等<sup>[10]</sup>。刘家文<sup>[10]</sup>报道120例使用注射用七叶皂苷钠的患者中,78例用药后发生静脉炎,发生率为65%。本研究显示,本院注射用七叶皂苷钠致静脉炎的发生率为9.50%,静脉炎发生率低于文献报道水平的原因可能是本院严格执行无菌输液操作、输液前后冲管等护理措施。尽管如此,仍有接近10%的患者在使用注射用七叶皂苷钠后发生不同程度的静脉炎。因此,有必要对注射用七叶皂苷钠致

静脉炎相关因素进行研究,以期进一步降低静脉炎发生风险,减轻患者痛苦。

### 3.2 注射用七叶皂苷钠致静脉炎相关因素

单因素分析结果显示,患者低蛋白血症、血管条件评分、输液浓度、输液速度、同时输注药物种类、日输液总量、输液前溶媒冲管体积与注射用七叶皂苷钠致静脉炎相关,而与过敏史、溶媒选择、用药时间、输液前冲管等无关。赵妮等<sup>[8]</sup>报道,有药物过敏史的患者易发生静脉炎,输液前后冲管是减少静脉炎的保护措施,与本研究的结果不一致。分析原因可能因为我院要求对有药物过敏史的患者慎用成分复杂的注射剂药物,同时要求在输液前后冲管,使得过敏史和输液前冲管与注射用七叶皂苷钠致静脉炎无关。另有文献报道,注射用七叶皂苷钠的溶媒 pH 小于人体血液 pH 是其发生静脉炎的重要诱因,故以葡萄糖为溶媒的静脉炎发生率较高<sup>[11,12]</sup>,与本研究结果不一致。注射用七叶皂苷钠说明书推荐溶媒为 10% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液,而 10% 葡萄糖注射液的 pH 为 4.5~7.5,与人体血液 pH(7.35~7.45) 相近,因此未显示出注射用七叶皂苷钠致静脉炎与溶媒相关。本研究显示,注射用七叶皂苷钠致静脉炎多发生在输液第 6 天左右,而临床常规用药时间一般不超过 7 d,故未显示用药时间与注射用七叶皂苷钠致静脉炎相关。

多因素分析结果显示,日输液总量>1 500 ml、同时输注药物种类>5 种、血管条件评分 $\leq$ 8 分、输液浓度>0.04 mg·ml<sup>-1</sup>、输液速度<30 滴/min 和低蛋白血症是注射用七叶皂苷钠致静脉炎的危险因素,而输液前冲管体积>50 ml 是保护因素。在这些危险因素中,日输液总量>1 500 ml 的 OR 值最大,提示相关度最大,可能与输注量大,对血管刺激性越大,发生静脉炎风险越高,同理输注药物越多,日输注量也就越大。张立宏等<sup>[9]</sup>报道,日输注量>1 500 ml 时静脉炎的发生率明显高于日输注量<1 000 ml 者,日输注量>2 500 ml 者易发生静脉炎。血管条件评分涉及血管弹性、血管充盈度、血管径大小、血管长度、局部瘀斑、静脉窦及血管行走方向,满分为 14 分,评分越高,血管条件越好,发生静脉炎风险越小,反之则风险越大<sup>[13]</sup>。廖霞等<sup>[7]</sup>也报道,血管条件评分 $\leq$ 8 分是蔗糖铁注射液发生静脉炎的独立危险因素之一。注射用七叶皂苷钠说明书中明确指出,成人用量为 5~10 mg 溶于 250 ml 溶媒中静脉滴注,即输液浓度不超过 0.04 mg·ml<sup>-1</sup>。高浓度的注射用七叶皂苷钠为刺激性强的药物,其使血管内压力升高,内膜受损,血管壁

通透性增加,故增加静脉炎发生风险<sup>[14]</sup>。本研究显示,注射用七叶皂苷钠输液速度<30 滴/min 是其发生静脉炎的危险因素之一,这可能与输液速度越慢,药物在局部血管停留时间越长,对血管的损害程度和刺激性越大,从而增加静脉炎发生风险。龙连园等<sup>[15]</sup>研究也发现,大白兔予静脉滴注注射用七叶皂苷钠,滴速为 50 滴/min 时,其静脉炎发生率小于输液速度为 30 滴/min。董桂芬等<sup>[16]</sup>研究也显示,60 滴/min 输液患者静脉炎发生率明显低于 30 滴/min 的患者。注射用七叶皂苷钠说明书指出,其与血浆蛋白结合率在 90% 以上,而低蛋白血症可能影响高蛋白结合率的药物在体内代谢能力,使血液中游离的药物浓度升高,导致静脉炎发生率提高;其次,低蛋白血症的患者营养状况较差,免疫功能低下,也可导致静脉炎发生。因此,增加患者(特别是低蛋白血症患者)的高蛋白饮食,改善营养状况,提高免疫力等在目前康复科已经开展实施。

### 3.3 本研究局限性

由于不同医疗机构在输液操作及患者护理措施等存在一定差异,而药物致静脉炎一般是多种因素共同导致的结果,不同文献报道的危险因素不完全相同,因此本研究结果对本院注射用七叶皂苷钠致静脉炎的早期预防具有较好的指导作用,而对其他医疗机构可能存在一定偏差。鉴于此,本研究计划下一步开展多中心、大样本量的病例对照研究,以期更全面了解注射用七叶皂苷钠致静脉炎的相关因素。

### 3.4 小结

综上所述,注射用七叶皂苷钠输液浓度>0.04 mg·ml<sup>-1</sup>及输注速度<30 滴/min、患者日输注量>1 500 ml、输注药物种类>5 种、血管条件评分 $\leq$ 8 分及合并低蛋白血症是注射用七叶皂苷钠致静脉炎的高危因素,输液前冲管体积>50 ml 是保护因素。

### 参 考 文 献

- 1 赵新才,杨全军,卢进,等.注射用七叶皂苷钠治疗后肿胀疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2018,29(14):1983-1987
- 2 王海波,管义祥,李军,等.七叶皂苷钠对高血压脑出血者恢复情况的影响[J].中华高血压杂志,2021,29(2):169-173
- 3 于一,王慧,刘红亮,等.注射用七叶皂苷钠安全性风险分析及思考[J].中国药物警戒,2021,18(2):174-177
- 4 张倩,左爱侠,赵云芳,等.注射用七叶皂苷钠致静脉炎的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(4):436-438

5 叶玉梅, 宋晴, 刘爱红, 等. 七叶皂苷钠所致静脉炎 380 例的原因及防护[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 745-746

6 杨华, 魏晶, 王嘉亿, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 581-584

7 廖霞, 宁宁, 朱红彦, 等. 蔗糖铁注射液致静脉炎相关因素的 Logistic 回归分析[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(10): 1174-1179

8 赵妮, 侯均, 石训仁. 中药注射剂致输液性静脉炎不良反应的危险因素分析[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(5): 577-580

9 张立宏, 芮婷, 李家珍, 等. 痰热清注射液所致静脉炎危险因素巢式病例对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1148-1151

10 刘家文. 注射用七叶皂苷钠引起静脉炎相关因素分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(3): 346-348

11 李强, 王丽. 552 例注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件

及说明书对比分析[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4514-4517

12 谢晓燕, 李清芳, 张惠霞, 等. 505 例注射用七叶皂苷钠不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(4): 229-232

13 赵晓燕, 宁宁. 年龄、血管条件与骨科患者静脉留置针所致静脉炎的相关性研究[J]. 中华现代护理杂志, 2008, 14(30): 3157-3159

14 陈宁. 20 例注射用七叶皂苷钠致静脉炎的相关因素分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 595-597

15 龙连国, 刘薇群, 陈红琢. 输注不同浓度及速度的七叶皂苷钠致静脉炎发生的实验研究[J]. 护理研究, 2016, 30(1): 50-53

16 董桂芬, 曾爱莲. 输液速度对七叶皂苷钠所致静脉炎的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(7): 1477-1478

(2021-06-10 收稿 2021-10-08 修回)

(上接第 12 页)

21 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020 年第 1 号)[EB/OL]. (2020-01-07) [2021-11-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200107151901190.html>

22 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(试行)的通告(2020 年第 77 号)[EB/OL]. (2020-11-24) [2021-11-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201126090030150.html>

23 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据技术指导原则(试行)》的通告(2021 年第 27 号)[EB/OL]. (2021-04-13) [2021-11-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>

24 Ong TC, Duca LM, Kahn MG, et al. A hybrid approach to record linkage using a combination of deterministic and probabilistic methodology [J]. J Am Med Inform Assoc, 2020, 27(4): 505-513

25 聂晓璐, 雷毅, 尉耘翠, 等. 《使用非结构化电子健康数据开展真实世界比较效果和安全性研究的报告规范》要点解读及思考[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 23-31

26 U. S Food and Drug Administration. Study Data Technical Conformance Guide[EB/OL]. (2021-10) [2021-11-06]. <https://www.fda.gov/industry/fda-resources-data-standards/study-data-standards-resources>

27 CDISC. FHIR to CDISC Joint Mapping Implementation Guide v1. 0[EB/OL]. (2021-09-01) [2021-11-06]. <https://www.cdisc.org/standards/real-world-data/fhir-cdisc->

joint-mapping-implementation-guide-v1-0

28 CDISC. SDTM Metadata Submission Guidelines v2. 0[EB/OL]. (2021-03-30) [2021-11-06]. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm/sdtm-metadata-submission-guidelines-v2-0>

29 姚明宏, 任燕, 贾玉龙, 等. 构建基于特许药械政策的真实世界数据研究模式[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 14-19

30 曹寒, 姚晨, 阎小妍, 等. 基于博鳌乐城真实世界数据开展特许医疗器械临床研究的设计类型和统计分析方法探索[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 6-13

31 李戈, 杨智荣, 赵厚宇, 等. 基于真实世界数据的研究中设置外对照的现状 & 案例解读[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 56-61

32 晋菲斐, 姚晨, 马军, 等. 高效可行的临床真实世界数据采集模式探索——海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实践[J]. 中国食品药品监管, 2020(11): 21-31

33 姚晨, 谢红炬, 郝新宝. 真实世界数据采集、治理与管理的一体化解决工具研究[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 62-70

34 赖俊恺, 王斌, 姚晨, 等. 从真实世界数据到临床研究数据的标准转化研究[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 39-46

35 彭晓霞, 苏健, 蔡思雨, 等. 开发专病 CDISC-CRF 助力我国真实世界数据生态建设[J/OL]. 中华流行病学杂志, 2021. doi:10.3760/ema.j.cn112338-20210629-00505

36 李延龙, 颜麟, 白玉婧. 乐城先行区真实世界数据研究过程中数据合规问题探析[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 28-38

(2021-12-06 收稿)