

基于BCPNN预警技术的喜炎平注射液致荨麻疹信号检测应用研究[△]

余超*,徐玉茗#,周 鹄,万凯化,李 穗,袁兴东(江西省药品不良反应监测中心,南昌 330046)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1921-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.13

摘要 目的:对江西省自发呈报系统药品不良反应(ADR)监测数据库中喜炎平注射液引起荨麻疹的信号进行数据挖掘及预警分析。方法:收集江西省自发呈报系统2004—2016年连续监测的ADR报告,建立数据库,利用贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法计算喜炎平注射液引起荨麻疹的信息成分(IC)值,分析信号IC值及其区间逐年变化趋势。结果:共收集2004—2016年间江西省ADR报告328 324例,经BCPNN法检测喜炎平注射液引起荨麻疹的信号IC值为1.10(IC值下限为0.65,上限为1.54),即显示有信号;各年信号IC值分布为-0.87~1.65。结论:BCPNN法结果提示荨麻疹是喜炎平注射液的预警信号,且风险有继续增加的趋势,预警精度随报告数量的增加而提高。

关键词 喜炎平注射液;贝叶斯置信传播神经网络;信号检测;自发呈报系统

Study on Signal Detection of Xiyanping Injection-induced Urticaria Based on BCPNN Warning Technology
YU Chao, XU Yuming, ZHOU Juan, WAN Kaihua, LI Sui, YUAN Xingdong (Jiangxi Provincial Drug Adverse Reaction Monitoring Center, Nanchang 330046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore and analyze signals of Xiyanping injection-induced urticaria from spontaneous reporting system database of Jiangxi province. **METHODS:** The continuous ADR report monitoring data were collected from spontaneous reporting system of Jiangxi province, and established database. Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method was used to calculate information component, IC value of Xiyanping injection-induced urticaria. The year-to-year changes of IC value and its interval were analyzed. **RESULTS:** A total of 328 324 ADR reports were collected in Jiangxi province during 2004-2016. The IC value of Xiyanping injection-induced urticaria detected by BCPNN method was 1.10 (the lower limit of IC value was 0.65, and upper limit was 1.54), i.e. there was signal and the IC value ranged from -0.87 to 1.65. **CONCLUSIONS:** The results of BCPNN method suggest that urticaria is a warning signal of Xiyanping injection. The risk is increasing gradually, and prediction precision increase with the addition of report quantity.

KEYWORDS Xiyanping injection; Bayesian confidence propagation neural network; Signal detection; Spontaneous reporting system

鉴于中药注射剂在临床的广泛应用,其药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)的报道逐年增多^[1],安全形势愈发严峻。2015年国家ADR监测数据显示,中药注射剂ADR/不良事件(Adverse drug event, ADE)报告12.7万例次,其中严重报告9 798例次(7.7%),中药注射剂ADR/ADE报告占中药报告的51.3%^[2]。喜炎平注射液属我国中医药创新的重要成果,系我省独家生产品种,作为支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾的常用药,在临床实践中发挥了重要的作用,具有广阔的前景。随着该药在病毒性感染疾病治疗和儿科应用的增多,加上自身成分复杂的原因,其ADR的报道也逐年增多^[3-4]。受限于中药注射剂安全性信息预警体系的缺失,中药注射

剂安全性的预警预测研究始终处于瓶颈^[5]。当前我国药物警戒体系尚未完全建立,药物警戒工作仍以传统的药品上市后ADR监测为主。基于此,本研究选择中药注射剂喜炎平为评价对象,连续监测江西省自发呈报系统(Spontaneous reporting system, SRS)十余年的监测数据,应用贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法建立预警模型,检测喜炎平注射液致荨麻疹的预警信号值,并分析信号值变化的时间规律,深入研究其安全性信号,为指导临床合理使用喜炎平注射液提供有益借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分析数据来源于2004—2016年国家ADR监测平台江西省SRS收集的ADR报告,原始数据中包含共88个变量,主要涵盖患者基本信息、ADR/ADE、药品信息、报告方相关信息等四大方面。

△ 基金项目:江西省自然科学基金项目(No.20142BAB205018)

* 主管医师。研究方向:药物流行病学。电话:0791-86220076。

E-mail: yuchao9@gmail.com

通信作者:教授级高级工程师。研究方向:药事管理。电话:

0791-86233789。E-mail: jxfda@126.com

1.2 资料清理与编码

去除错误数据以及重要信息缺乏的数据条目,对数据进行充分清理。对报告中出现的不规范药品名称、ADR/ADE 名称均严格按照药品通用名、《世界卫生组织 ADR 术语集》统一规整;对药物流行病学有意义的变量进行选择,去除姓名、电话等无关变量,在整理清除冗余的信息之后,对数据的各个变量进行编码。本研究采用目前 ADR 信号检测推荐采用的优先级(PT)条目进行编码。

1.3 数据拆分

将每份原始 ADR 报告中包含的多个怀疑并用药物和多种 ADE 进行拆分,简单分析药物与 ADE 之间是否存在因果关系,以获取相应的各项数据。假定 1 份报告中有 2 个怀疑药物,3 种 ADE,拆分后则会生成 6 条记录,代表 6 种不同的喜炎平/(喜炎平+合用药物)-ADE 组合。在针对药物间交互作用则只需拆分 ADE,即 3 条记录,而对于 ADE 进行信号检测,则需要拆分怀疑药品而不需要拆分 ADE,即 2 条记录。所以进行复杂的信号检测时,对于数据是否该拆分则由专家确定。

1.4 数据提取

采用比值失衡测量法(Measures of disproportionality)从数据库中提取喜炎平注射液发生荨麻疹的例数(A)和其他事件的例数(B),以及其他药物发生荨麻疹例数(C)和其他事件的例数(D)。该方法建立在经典的四格表的基础上,其目的就是评估 SRS 中实际出现的与某种药物有关的 ADR 数量与预期数量或者与其他药物引发的其他 ADR 数量的比值,当测量的比值大到一定的程度(“失衡”)时,就认为有信号,则可疑药物和可疑 ADR 之间存在某种联系,而非由于机会因素或者数据库“嘈杂背景”所致。

1.5 数据分析与统计学处理

采用优化的 BCPNN 法获得喜炎平注射液引起荨麻疹的信号指标信息成分(Information component, IC),IC 来源于交互信息(Mutual information),在分析两事物之间联系时,用 IC 值表示其联系强度,可适用于报告数 < 3 的情况。在药物警戒中,IC 值的大小反映了可疑药物与可疑 ADR 发生之间联系的强弱,如果 IC > 0,说明可疑药物与可疑 ADR 发生之间存在某种联系。因此,假定当没有药物和 ADR 报告时,药物与 ADR 是独立的。公式为:

$$IC = \log_2 \frac{p(y|x)}{p(y)} = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{A(A+B+C+D)}{(A+B)(A+C)}$$

式中, $p(x)$ 为药物 x 出现在报告中的概率; $p(y)$ 为 ADR/ADE y 出现在报告中的概率,也为先验概率; $p(y|x)$ 为后验概率; $p(x,y)$ 为药物 x 和 ADR/ADE y 同时出现在报告中的概率。

根据 BCPNN 法统计,在 SRS 中,目标药物与目标 ADR 的总数未知时,通过二项分布检验(采用 binomial 拟合优度检验验证),结合共轭先验分布及超参数等,可

得出 IC 值的均数 $E(IC)$ 及方差 $V(IC)$ 。本研究采用优化的 BCPNN 法,即将 BCPNN 法的方差 $V(IC)$ 缩小,分母由 $(\log_2)^2$ 优化为 $(\ln_2)^2$,这样误差更小,更精确,更适于对药品安全信号的初步检验,公式为:

$$E(IC_{ij}) = \log_2 \frac{(c_i + \gamma_j)(N + \alpha)(N + \beta)}{(N + \gamma)(c_i + \alpha_i)(c_i + \beta_i)} = \log_2 \frac{(c_i + \gamma_j)\gamma}{(N + \gamma)}$$

$$\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N + \alpha)(N + \beta)}{(c_i + \alpha_i)(c_i + \beta_i)}$$

$$V(IC_{ij}) = \frac{N - c_j + \gamma - \gamma_{ij}}{(c_j + \gamma_j)(1 + N + \gamma)} + \frac{N - c_i + \alpha - \alpha_i}{(c_i + \alpha_i)(1 + N + \alpha)} + \frac{N - c_j + \beta - \beta_i}{(c_i + \beta_j)(1 + N + \beta)}$$

$$(\ln_2)^2$$

$$IC \text{ 下限} = E(IC_{ij}) - 2\sqrt{V(IC_{ij})}$$

$$IC \text{ 上限} = E(IC_{ij}) + 2\sqrt{V(IC_{ij})}$$

式中, $\gamma_{ij} = 1, \alpha_i = \beta_j = 1, \alpha = \beta = 2, c_j = A, c_i = A + B, c_j = A + C, N = A + B + C + D$ 。信号强弱的判断标准:①无信号: $IC \leq 0$;②信号弱: $0 < IC \leq 1.5$;③信号中: $1.5 < IC \leq 3$;④信号强: $IC > 3 [IC = E(IC_{ij})]$ 。

应用 R 3.2.5 软件运行 BCPNN 法,并结合 Excel 2010 辅助绘图。

2 结果

2.1 喜炎平注射液预警信号检测结果

本研究连续监测了 2004—2016 年江西省 ADR 监测报告 328 324 例,检测喜炎平注射液致荨麻疹的预警信号。以年为时间点,计算 2004—2016 年各时间点的预警信号检测,结果见表 1。经 BCPNN 法检测喜炎平注射液引起荨麻疹的各年度合计信号 IC 值为 1.10(IC 值下限为 0.65,上限为 1.54),即显示有信号;各年信号 IC 值分布为 $-0.87 \sim 1.65$;分别于 2006、2009、2011—2016 年共 8 年出现喜炎平注射液致荨麻疹的预警信号,其中 2012 年的信号程度为中等。

表 1 2004—2016 年各年度喜炎平注射液致荨麻疹信号检测结果

Tab 1 Results of signal detection of Xiyanping injection-induced urticaria during 2004 to 2016

年份	A	B	C	D	N	γ	$V(IC)$	IC	IC 下限	IC 上限	信号程度
2004 年	0	0	8	285	293	9 669.44	74.35	-0.04	-17.29	17.20	无信号
2005 年	0	5	70	2 424	2 499	14 683.10	14.98	-0.23	-7.97	7.51	无信号
2006 年	1	4	226	8 322	8 553	53 500.02	8.23	0.79	-4.95	6.52	弱信号
2007 年	0	7	298	11 888	12 193	62 173.09	13.21	-0.26	-7.53	7.01	无信号
2008 年	0	15	359	17 181	17 555	53 515.32	8.68	-0.41	-6.30	5.48	无信号
2009 年	1	15	441	17 929	18 386	44 896.90	3.82	0.50	-3.41	4.42	弱信号
2010 年	0	33	434	17 433	17 900	21 668.80	4.72	-0.87	-5.21	3.48	无信号
2011 年	1	30	380	19 012	19 423	30 868.02	2.82	0.30	-3.06	3.66	弱信号
2012 年	5	65	384	29 693	30 147	32 826.37	0.78	1.65	-0.12	3.41	中信号
2013 年	4	112	568	40 278	40 962	25 030.19	0.71	0.92	-0.76	2.60	弱信号
2014 年	8	170	538	38 876	39 592	16 011.00	0.35	1.37	0.19	2.55	弱信号
2015 年	11	341	789	62 354	63 495	14 259.33	0.22	1.14	0.19	2.08	弱信号
2016 年	15	490	624	56 197	57 326	10 148.53	0.16	1.27	0.46	2.07	弱信号
合计	46	1 287	5 119	321 872	328 324	15 642.29	0.05	1.10	0.65	1.54	弱信号

2.2 喜炎平注射液预警信号变化趋势

2014—2016 年喜炎平注射液致荨麻疹 IC 值及其区

间变化趋势见图1。由图1可见,信号IC值呈逐年缓慢上升趋势,区间呈现逐步收缩趋势,提示计算精度越来越大,且风险值已较稳定,自2011年起,BCPNN法检测结果一直提示“荨麻疹”为喜炎平注射液的可疑信号。



图1 2004—2016年喜炎平注射液致荨麻疹IC值及其区间变化趋势

Fig 1 Trends for IC value and its interval of Xiyanying injection-induced urticaria during 2004 to 2016

3 讨论

喜炎平注射液系纯中药制剂,成分为穿心莲内酯磺化物,功能主治为清热解毒、止咳止痢,用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等,常用于上呼吸道感染^[6-8]。随着该药在临床上广泛使用,其ADR报告也日益增加,并有严重的ADR出现。国家ADR监测中心2012年6月发布的第48期《药品不良反应信息通报》^[9]针对该药品引起的严重过敏反应进行通报。从文献报道的情况来看,该药品的ADR发生率为1%~3%,主要涉及变态反应、消化系统反应、呼吸系统反应等^[10-12]。本研究以SRS数据库为基础开展了喜炎平注射液数据的预警信号检测分析,以期为该药品的预警体系构建提供参考。

经BCPNN法的信号检测结果显示,“荨麻疹”为喜炎平注射液的可疑ADR。BCPNN法采用贝叶斯思想构造的IC值作为预警统计量,能够很好地克服传统频数法在报告数较小(<3例)时因估计误差大致假阳性率高的缺陷,并可提供连续时间点的信号值,结合预警统计量及其区间绘制趋势图,通过观察各年的预警统计量及其区间的变化趋势,评估预警信号。本研究结果显示,喜炎平注射液致荨麻疹的信号IC值呈逐年缓慢上升趋势,区间呈现逐步收缩趋势,提示随着数据的积累,喜炎平注射液引起荨麻疹的信号越来越强烈,即估计精度(区间宽度)越来越窄,可认为风险值已趋于稳定。因此,可认为“荨麻疹”为喜炎平注射液的可疑信号,且风险有继续增加的趋势。随着报告数量的增加,预警精度将会有所提高。就其机制而言,喜炎平注射液由于受自身成分及剂型的影响,具有发生荨麻疹的诸多风险^[13]。其含有的多种蛋白质成分是产生变态反应的基础。静脉滴注后,未代谢的半抗原物质与血浆蛋白结合形成抗原-抗体复合物,激活补体产生过敏毒素,促使肥大细胞、嗜碱性粒细胞和血小板活化,释放组胺等炎症介质,引起局

部水肿,以及血管和周围组织细胞损伤,进而通过细胞溶解作用使损伤进一步加重,导致严重过敏反应,甚至引起死亡^[14-15]。对于中药注射剂,pH值变化或与其他注射剂联用均易引起不溶性微粒的形成,若微粒被输入人体,会引起荨麻疹等过敏样反应^[16]。荨麻疹并未在喜炎平注射液说明书“不良反应”中载明,且喜炎平注射液致荨麻疹的报告数量较少,用传统频数法检测其风险易被忽略,选用BCPNN法进行风险预测,深入挖掘出其潜在的风险信号,同时探索预警信号的时间趋势,可为新的罕见的ADR信号探索提供更加灵敏的检测方法,为药品安全管理决策部门提供更加科学的证据。

作为中药制剂,喜炎平注射液在临床应用过程中取得了较好的疗效,但ADR时有发生^[13],现有ADR监测手段难以早期评估临床有效性与安全性,更难以有效指导临床合理用药,间接引发ADR。因此,建立和完善喜炎平ADR监测和预警体系势在必行。但本研究采用BCPNN法分析其预警信号,并未涉及信号特征、发生机制、危险人群和可能引发途径等相关因素分析,下一步可针对人口学信息、疾病史等构建决策树等统计学模型进行更加深入地探索,为喜炎平注射液的临床合理、安全用药提供研究基础。

参考文献

- [1] 李秀明,姚峥嵘.中药注射剂安全性问题探析[J].世界中医药,2013,8(4):445-448.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告[EB/OL].(2016-07-13)[2016-09-01].<http://app1.sfdca.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>.
- [3] Xiao XW, Fu HZ, Luo YH, et al. Potential anti-angiogenic sulfates of andrographolide[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013,15(8):809-818.
- [4] Chong L, Chen W, Luo Y, et al. Simultaneous determination of 9-dehydro-17-hydro-andrographolide and sodium 9-dehydro-17-hydro-andrographolide-19-yl sulfate in rat plasma by UPLC-ESI-MS/MS after administration of xiyanying injection: application to a pharmacokinetic study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2013,27(7):825-830.
- [5] 朱梅萍,关溪,张磊.建立中药注射剂不良反应监测体系的实践和体会[J].中国医院管理,2013,33(2):47-48.
- [6] Allan JJ, Pore MP, Deepak M, et al. Reproductive and fertility effects of an extract of *Andrographis paniculata* in male Wistar rats[J]. *Int J Toxicol*, 2009,28(4):308-317.
- [7] Lee WR, Chung CL, Hsiao CJ, et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 expression by andrographolide in human monocytic THP-1 cells via inhibition of NF- κ B activation[J]. *Phytomedicine*, 2012,19(3/4):270-277.
- [8] Valdiani A, Kadir MA, Tan SG, et al. Nain-e Havandi *Andrographis paniculata* present yesterday, absent today: a plenary review on underutilized herb of Iran's pharmaceutical plants[J]. *Mol Biol Rep*, 2012,39(5):5409-5424.

我院心血管内科老年患者潜在药物相互作用导致药物不良事件的影响因素分析^Δ

廖朝峰*, 张吕钊, 刘莹珍(深圳市宝安区人民医院药学部, 广东 深圳 518101)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1924-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.14

摘要 目的:为减少不利的药物相互作用(DDI)、避免药物不良事件(ADE)的发生提供参考。方法:选择2015年6月—2016年3月我院心血管内科年龄大于65岁的患者,研究其潜在的药物相互作用(PDDI)导致ADE的影响因素,通过多因素Logistic回归分析相关因素与PDDI导致ADE发生的关系。结果:共纳入328例患者,其中有PDDI的患者共257例,PDDI共计452例次(包括轻微的PDDI 247例次,一般的PDDI 149例次、严重的PDDI 56例次)。患者年龄、同时使用的药物数、肌酐清除率、肝功能(Child-Pugh评分)与PDDI导致ADE的发生有关($P < 0.01$)。结论:对于PDDI引起的ADE,可以对患者年龄、同时使用的药物数、肌酐清除率、肝功能因素等进行风险评估,风险评估的高危患者应当提前干预,降低患者发生ADE的风险。

关键词 药物相互作用;药物不良事件;多因素Logistic回归;心血管内科

Analysis of Influential Factors for Potential Drug-drug Interaction-induced Adverse Drug Event in Elder Patients of Cardiovascular Department from Our Hospital

LIAO Chaofeng, ZHANG Lüzhao, LIU Yingzhen (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Bao'an District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for reducing disadvantageous drug-drug interaction (DDI) and avoiding adverse drug event (ADE). METHODS: The patients aged more than 65 were selected from cardiovascular department in our hospital during Jun. 2015-Mar. 2016. The influential factors for potential DDI(PDDI)-induced ADE were analyzed. The relationship of related factors with PDDI-induced ADE was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. RESULTS: A total of 328 patients were included, involving 257 PDDI patients, and totally 452 cases of PDDI (including 247 cases of mild PDDI, 149 cases of general PDDI and 56 cases of severe PDDI). The age, the number of drugs used simultaneously, Ccr and liver function (Child-Pugh score) were related to the occurrence of PDDI-induced ADE ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: For PDDI-induced ADE, the risk evaluation can be conducted for a series of factors, including age, the number of drugs used simultaneously, Ccr and liver function. For high-risk patients, intervene should be conducted in advance to reduce the risk of ADE.

KEYWORDS Drug-drug interaction; Adverse drug event; Multivariate Logistic regression; Cardiovascular department

药物不良事件(Adverse drug event, ADE)的发生越来越多,近几年引起了医疗卫生界的广泛关注^[1]。随着药物治疗过程的复杂化,药物相互作用(Drug-drug inter-

action, DDI)被认为是导致ADE发生的常见原因^[2-3]。DDI是指在药物治疗中,所应用的药物之间相互干扰和影响,改变了药物原有的理化性质、体内过程、靶组织对

- [9] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报:第48期:警惕喜炎平注射液和脉络宁注射液的严重过敏反应[EB/OL]. (2012-06-25) [2016-11-01].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/72891.html>.
- [10] 王燕萍,焦凯,何忠芳.喜炎平注射剂不良反应文献的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):236-239.
- [11] 吕艳.喜炎平注射液治疗急性上呼吸道感染临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2010,4(24):146-147.
- [12] 张德根.喜炎平注射液致过敏反应文献分析[J].实用药物与临床,2007,10(5):294-295.

- [13] 马建丽.喜炎平注射液引起儿童过敏反应37例[J].黑龙江医药,2011,24(3):433-434.
- [14] Fu S, Sun C, Tao X, *et al.* Anti-inflammatory effects of active constituents extracted from Chinese medicinal herbs against *Propionibacterium acnes*[J]. *Nat Prod Res*, 2012,26(18):1746-1749.
- [15] Panneerselvam S, Arumugam G, Karthikeyan NS. Effect of andrographolide on cysteamine-induced duodenal ulcer in rats[J]. *Nat Prod Res*, 2011,25(16):1560-1564.
- [16] Ghosh N, Ghosh R, Mandal V, *et al.* Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases[J]. *Pharm Biol*, 2011,49(9):970-988.

Δ基金项目:深圳市宝安区科技计划社会公益(医疗卫生类)项目(No.2015012)

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-27788311。E-mail:bayylcf@126.com

(收稿日期:2016-11-11 修回日期:2017-01-23)

(编辑:晏妮)