

随机森林法用于分析阿糖胞苷致不良反应发生的影响因素

凌 俐*, 陈 丽, 谢兆莉(解放军第149医院, 江苏连云港 222042)

中图分类号 R969.3;R979.1*9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1091-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.28

摘要 目的:采用随机森林法分析阿糖胞苷致不良反应(ADR)发生的影响因素。方法:对2013年5月—2014年5月辽宁省ADR监测系统收集到的阿糖胞苷致ADR病例报告100例,选取其影响因素,包括体质量、性别、年龄、给药途径、药品剂型、用药剂量、ADR发生季节、触发时间、生产厂家等,并将其作为解释变量。采用随机森林法对阿糖胞苷致ADR的影响因素进行分析,并将其与患者实际情况进行对比,以考察随机森林法在该过程中实施的可行性。结果:分别对患者ADR症状进行观察,其中患者通过静脉注射及鞘内用药发生的ADR较皮下注射多,差异有统计学意义($P<0.05$);触发时间对ADR症状有明显影响($P<0.05$)。结论:随机森林法能够准确地从复杂的数据中对真实的影响因素进行识别,临床意义重大。

关键词 随机森林法;阿糖胞苷;药品不良反应;影响因素

Random Forest Method for Influencing Factor Analysis in Adverse Drug Reactions Induced by Cytarabine

LING Li, CHEN Li, XIE Zhao-Li (No.149 Hospital of PLA, Jiangsu Lianyungang 222042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analysis the influencing factor on the occurrence of adverse drug reactions (ADR) induced by cytarabine by random forest method. METHODS: In total of 100 cases of ADR induced by cytarabine were collected from the Liaoning adverse drug symptoms monitoring system from May 2013 to May 2014, with the explanatory variables of ADR influencing factors' body weight, gender, age, route of administration, dosage form of the drug, dosage, ADR occurred season, trigger time and the manufacturers, etc. Random forest was used to analyze influencing factors of ADR, and the results were compared with the features of the cytarabine event to assess the feasibility of random forest method in spontaneous reporting system. RESULTS: The adverse drug symptoms of patients observed. The occurrence of ADR was significant more by vein and intrathecal injection, with significant difference ($P<0.05$). There was significant difference between the occurrence of adverse drug symptoms and trigger time ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The random forest method can identify the real important influencing factors from complex ADR datasets with significant clinic effect and worthy application.

KEYWORDS Random forest method; Cytarabine; Adverse drug reaction; Influencing factor

近几年来,阿糖胞苷不良反应(ADR)的发生率明显升高,严重影响广大患者的临床治疗效果。目前我国,随着医药技术水平的不断发展,越来越多的综合统计方法被应用于对ADR的统计中,以便于更好地分析ADR的原因。随机森林法是对决策树统计方式作出相应改进后得出的统计方法,被广泛应用于临床^[1-3]。本文中,笔者拟将随机森林法用于分析阿糖胞苷致ADR发生的影响因素,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2013年5月—2014年5月,辽宁等地先后出现了应用阿糖胞苷致ADR病例,其主要临床表现为截瘫与肌无力等。经对辽宁省ADR监测系统中阿糖胞苷致ADR病例报告100例进

行比较、分析,得出阿糖胞苷致ADR发生的影响因素,评价随机森林法用于分析阿糖胞苷致ADR发生影响因素的可行性。其中,选取的阿糖胞苷致ADR发生影响因素主要有体质量、性别、年龄、给药途径、药品剂型、用药剂量、ADR发生季节、触发时间、生产厂家等,并将其作为解释变量。

1.2 随机森林法

随机森林法是指采用较多数量决策树对临床相应数据较综合性的分类方法,其能够对临床相应的研究数据展开不同的预料与检测,并作出较为贴近实际的解释。其中,临床中不同病例产生的结局作为结局变量,随机森林法中决策树应用的最终目的即为药物在应用过程中发生了ADR。随机森林法应用时建立的基本步骤如下所示:(1)根据Bootstrap自助法在

- [1] 李端.药理学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2007:7.
[2] 程鲁榕.药品呼唤上市后再评价[J].中国药物警戒,2005,2(6):220.
[3] 刘军跃,李远志.运用PDCA循环实现绩效管理系统的有效沟通[J].商业研究,2006,49(23):41.

- [4] 徐佼,王卓,沈洪清,等.我国药品不良反应监测工作中存在的问题及对策探讨[J].中国药房,2013,24(8):1693.
[5] 沈明,张林祥.我院药品不良反应监测工作的持续质量改进[J].海峡药学,2013,25(1):287.
[6] 赵春明,赵红梅.基于PDCA循环的绩效管理系统的构建[J].内蒙古科技与经济,2006,25(20):88.

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0518-85534633。E-mail:2761304129@qq.com

(收稿日期:2014-08-27 修回日期:2014-09-20)
(编辑:李 劲)

最为原始的临床数据资料中有放回随机抽取 N 个研究的样本后,作为 N 棵树,树的数量即为 N 。(2)在不同树生成的时候,在研究的全部变量中平均选取变量数量为 M ,随后在 M 中挑选分类能力最强的一个变量,将选择的数据以此来分成不同的种类(见图1)。(3)在上述抽取样本的过程中没有被抽中的剩余数据作为本研究的测试集,以此来对每棵树的相应性能做出一定的评价。 M 、 N 是随机森林中两个重要的数据。

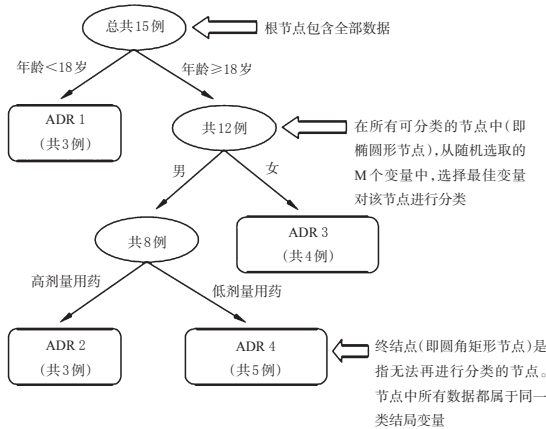


图1 单棵决策树建立的基本流程

Fig 1 Basic processes established by single decision tree

1.3 变量重要性评分

随机森林法在应用过程中得到的较为主要的结果便是变量重要性评分,其目的是对解释变量在结局发展中应用的重要性进行评价,重新排列测试集中的变量数列,并且对重新排列前与重新排列后出现误差率进行再次计算,比较两个误差率之间是否存在差值,差值或升高值则可作为本棵树的重要评分标准。在随机森林法应用的过程中,其结局变量的主要分类根据即为解释变量,变量重要性评分升高即表示该变量在应用时能力越高,当本研究中的药物影响因素取一个特定的数值后,病例的相应结局变量即成为药物在应用过程中的某种ADR。因此,ADR和药物影响因素之间的关系可以用变量重要性的评分高度决定。

1.4 数据分析

随机森林法其实现主要是应用R软件中的Package randomForest (Version 4.6~2),结局变量为ADR的类型,解释变量为体质量、性别、年龄、给药途径、药品剂型、用药剂量、ADR发生季节、触发时间、生产厂家等,根据分类树实施对随机森林法的建立,本研究中变量为9个, $M=3$, $N=500$,以 P 值作参考。

1.5 统计学方法

应用SPSS 15.0软件分析,计量数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,数据对比采取 χ^2 校验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随机森林法所计算的结果

在随机森林法所计算得到的各变量的重要性评分中,给药途径与触发时间重要性评分值 > 1.64 ,即 $P < 0.05$,为有统计学意义的变量。变量重要性评分的高低可以评价影响因素对ADR发生的影响。重要性较高,提示这些变量在ADR间的分布有明显的差异,即可以认为这些影响因素与ADR的发生存在关联。而不重要的影响因素则提示该因素在每一类ADR中

的分布都是均衡的。

2.2 给药途径对ADR症状的影响

分别对患者ADR症状进行观察,其中患者通过静脉注射及鞘内给药发生的ADR明显较多,与皮下注射比较差异有统计学意义($P < 0.05$),该结果与随机森林法分析结果一致。给药途径对ADR症状的影响见表1。

表1 给药途径对ADR症状的影响[例(%)]

Tab 1 Effects of administration route on adverse reaction symptoms [case(%)]

给药途径	皮疹	发热	肌无力	截瘫	合计
静脉注射	27(27.00)	14(14.00)	1(1.00)	1(1.00)	43(43.00)
皮下注射	2(2.00)	1(1.00)	1(1.00)	1(1.00)	5(5.00)
鞘内给药	6(6.00)	9(9.00)	27(27.00)	10(10.00)	52(52.00)

2.3 触发时间对ADR症状的影响

对患者ADR症状进行观察后,发现触发时间对ADR症状有明显影响($P < 0.05$)。触发时间对ADR症状的影响见表2。

表2 触发时间对ADR症状的影响[例(%)]

Tab 2 Effects of trigger time on adverse reaction symptoms [case(%)]

触发时间	皮疹	发热	肌无力	截瘫	合计
当天	4(4.00)	10(10.00)	1(1.00)	1(1.00)	16(16.00)
1~2 d	11(11.00)	6(6.00)	1(1.00)	2(2.00)	20(20.00)
3~7 d	10(10.00)	2(2.00)	2(2.00)	1(1.00)	15(15.00)
8~20 d	2(2.00)	3(3.00)	15(15.00)	9(9.00)	29(29.00)
≥ 21 d	4(4.00)	1(1.00)	14(14.00)	1(1.00)	20(20.00)

3 讨论^[4-13]

本研究结果显示,静脉注射与鞘内给药是引发ADR较多的两种给药途径,这与这两种给药方式药物吸收速度较快有关,药物通过在患者的血管与髓鞘内发生作用并产生ADR,对患者的影响十分恶劣^[4-5]。本研究中主要对ADR症状应用随机森林法进行统计并作为研究数据,对阿糖胞苷与ADR症状进行整体的分析,且对引发ADR的影响因素展开识别,根据随机森林法对药物进行较为综合的评价,同时确定肌无力与截瘫作为阿糖胞苷致ADR中重点关注的问题。本研究中的这些结果均符合ADR发生的相应规律,并且与该事件的统计结果相符合,进而体现了随机森林法在应用中具有十分重要的优势,并存在较大的可行性,为ADR的调查提供了一定的数据支持,具有重要的临床意义。本研究中,分别对患者ADR症状进行观察,其中患者通过静脉注射及鞘内给药发生的ADR较皮下注射多($P < 0.05$)。

临床上不同的药物其触发药物作用的时间不尽相同,但其触发时间的长短对药物是否发生ADR症状并没有较大的影响。本研究中主要有三个不同的方面对研究的结果产生一定的限制:

第一个方面是本研究中数据不是十分充足。随机森林法作为一种用数据对结果产生驱动的综合分类方法,ADR症状发生的自发呈报数据并不能够满足随机森林法研究的目的,并且在自发呈报的过程中有可能存在呈报遗漏或呈报数量低于实际数量、呈报患者或药物的质量不一以及研究中可用变量相对较少等多种因素,均能对本研究中随机森林法的统计结果造成一定的影响^[11-13]。在随机森林法综合分类过程中,不同变量的重要性会随着数量的不同而发生变化,数据大的变量其重要性也随之增加。

我院417例ADR报告分析

王芳芳*,陈维红*(山西大医院药剂科,太原 030032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1093-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.29

摘要 目的:了解我院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2013年上报的417例ADR报告进行统计、分析。结果:女性及≥50岁中老年患者发生ADR较多,分别占56.35%、61.39%;静脉滴注引发的ADR最多,占70.50%;抗感染药与抗肿瘤药为引发ADR的主要药品,分别占21.82%、20.62%;累及器官/系统以皮肤及其附件、消化系统损害为主,分别占27.58%、24.46%。结论:加强ADR的监测,提高医务人员对ADR的认识和重视程度,可避免或减少ADR的发生。
关键词 药品不良反应;合理用药;医院药学

Analysis of 417 Cases of Adverse Drug Reaction Reported in Our Hospital

WANG Fang-fang, CHEN Wei-hong (Dept. of Pharmacy, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics of adverse drug reaction (ADR) in our hospital and provide reference for the rational clinical use of drugs. METHODS: Totally 417 cases of ADR reports from our hospital in 2013 were statistically analyzed. RESULTS: ADR occurred mostly in female (56.35%) and elderly patients (61.39%). 70.50% of the cases with ADR were mainly caused by intravenous infusion. Anti-infective agents and antineoplastic agents were the main drugs caused ADR, accounting for 21.82%, 20.62%, respectively. ADR involving organs or systems were mostly skin and the damage of appendages and digestive system, accounting for 27.58%, 24.46%, respectively. CONCLUSIONS: Strengthening ADR monitoring and promoting the medical staff understanding and attention of ADR can avoid or reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Adverse drug reaction; Rational drug use; Hospital pharmacy

第二个方面是与方法有关的限制。随机森林法在临床上正处于不断发展的过程,其研究方法可能存在一定的不足之处,影响研究的结果。

第三方面是本研究中采用的是回顾性研究的方法,该方法应用时其外推性较差,数据只能根据呈报进行统计,无法对患者发生ADR的原因进行合理推测,进而可能造成ADR发生原因的遗漏等。因此,随机森林法还有待进一步的提高,以便于能够得到更符合实际的统计结果,发挥更重要的临床作用^[13-15]。本研究对患者进行观察发现,触发时间对ADR症状有明显影响($P < 0.05$)。随机森林法在应用的过程中,将药物的ADR进行分类与处理,并将ADR控制在最小范围内,为患者带来了较大的福音,具有重要的临床作用。

综上所述,临床上应用随机森林法能够从复杂的数据中对真实的影响因素进行准确的识别,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 钱维,王超,吴骋,等.运用随机森林分析药品不良反应发生的影响因素[J].中国卫生统计,2012,30(2):209.
- [2] 孟琴琴,陈豪,张拓红.北京市顺义区居民住院费用及影响因素分析[J].中国卫生统计,2011,29(3):291.
- [3] 牟洪.我院2008年和2009年药品不良反应监测报告分析[J].中国药业,2011,20(9):41.
- [4] 王维忠.2008年我院输液室抗菌药物不良反应报告106

例分析[J].中国药业,2010,19(1):39.

- [5] 陈军,黎碧玲,魏俊婷,等.我院2004—2006年412例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2008,19(1):88.
- [6] 刘跃林.我院2006年108例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2008,19(5):2423.
- [7] 朱丽莎,杨思芸,屈马静.153例药品不良反应报告的分析[J].重庆医学,2012,41(7):752.
- [8] 刘秋鹤,耿亚.我院2011年药品不良反应回顾分析[J].中国药物经济学,2012,7(6):144.
- [9] 徐莉华.社区医院门诊2005—2010年药物不良反应回顾性分析[J].中国药物经济学,2012,7(1):34.
- [10] Pae A, Kim JW, Kwon KR. ADR cases reported in a hospital in 2010[J]. *Anhui Medical Pharmaceutical Journal*, 2012, 16(4):423.
- [11] 李嵩,管向华.295例药品不良反应回顾性分析[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(4):542.
- [12] 杜德才,沈爱宗,姜玲.中药注射剂不良反应发生时间分析[J].中国医院药学杂志,2011,31(10):963.
- [13] 叶立新.我院86例药品不良反应监测报告分析[J].中国处方药,2014,12(4):38.
- [14] 刘春梅.我院药品不良反应的分析[J].中国现代药物应用,2014,8(11):176.
- [15] 李瑜,郭泽莉,吴妙燕.我院105例药品不良反应报告分析[J].中国实用医药,2013,8(24):7.

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0351-8379627。
E-mail: fangfang70303@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:药剂科管理。电话:0351-8379918。E-mail: whhchen@126.com

(收稿日期:2014-12-02 修回日期:2015-01-01)

(编辑:李 劲)