

热毒宁注射液不良反应影响因素的关联规则分析

高强¹, 秦柯², 王月峰¹

1. 新乡市中心医院/新乡医学院第四临床学院 药学部, 河南 新乡 453000

2. 新乡市食品药品评价中心, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 通过研究热毒宁注射液不良反应(ADR)与其可能影响因素之间的关联性, 总结热毒宁注射液 ADR 发生特点, 为减少热毒宁注射液 ADR 特别是严重 ADR 的发生提供有益信息。 **方法** 对 2017 年 1 月—2022 年 12 月河南省不良反应监测中心收集的热毒宁注射液相关 ADR 进行回顾性分析, 采用描述性统计方法分析 ADR 风险增加的可能影响因素, 包括年龄、性别和原患疾病等。使用 Apriori 算法评价 ADR 与影响因素之间的关联。 **结果** 共纳入有效 ADR 报告 1 028 例。近 2/3 的 ADR 发生于 14 岁及 14 岁以下患者中。主要累及器官为皮肤及其附件损害(55.54%), 其次有全身性损害(15.18%)、胃肠道系统损害(11.77%)和神经系统损害(5.25%)。关联规则分析中, 根据支持度和置信度的值挖掘了多个强关联规则。其中, 规则“是否伴随用药=是 and 年龄段=2~6 岁”与“ADR 分类=皮肤及其附件损害”的置信度最高其支持度、置信度和提升度分别为 6.42%、81.82%和 1.47。 **结论** 热毒宁注射液的不良反应主要发生在 14 岁以下人群; 2~6 岁且伴随用药的儿童尤其需要密切监测皮肤及附件损害类 ADR。

关键词: 热毒宁注射液; 药物不良反应; 关联规则; Apriori 算法

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0962-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.036

Analysis of risk factors for adverse drug reactions induced by Reduning Injection using association rules method

GAO Qiang¹, QIN Ke², WANG Yue-feng¹

1. Xinxiang Central Hospital/Department of Pharmacy, The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

2. Center for Food and Drug Evaluation of Xinxiang, Xinxiang 453000, China

Abstract: **Objective** To investigate adverse drug reactions (ADRs) induced by Reduning Injection by analyzing the associations between these ADRs and potential risk factors, and therefore provide useful information for reducing the incidence of ADRs induced by Reduning Injection, especially serious ADRs. **Methods** A retrospective analysis was performed on ADRs induced by Reduning Injection reported to the Center for ADR Monitoring of Henan during the period January 2017—December 2021. Descriptive statistic was used to analyze possible risk factors associated with increased risk of ADRs, including gender, age, pre-existing diseases, *et al.* Then the Apriori algorithm was used to evaluate the associations between ADRs and these risk factors. **Results** A total of 1 028 effective ADR reports were included in the study. Almost two-third (64.90%) of the ADRs occurred in patients under 14 years old (inclusive). Skin and appendages disorders (55.54%) were the most commonly involved organ systems, followed by body as a whole-general disorders (15.18%), gastrointestinal disorders (11.77%) and nervous system disorders (5.25%). Several strong association rules were mined based on support value and confidence value in associations rule analysis. The rule between concomitant medication = yes and age group = 2 — 6 and ADR category = skin and appendages disorders had the highest confidence, with a 6.42% support, 81.82% confidence and 1.47 lift values. **Conclusion** The ADRs induced by Reduning Injection occur mainly in the population under 14 years old, children aged 2 to 6 years with concomitant drugs are especially required to be closely monitored for ADRs of skin and appendages disorders. **Key words:** Reduning injection; adverse drug reaction; association rules; Apriori algorithm

收稿日期: 2023-01-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200944); 河南省市场监督管理局科技计划项目 (2022sj59)

作者简介: 高强, 男, 硕士研究生, 专业方向为医院药学。E-mail: 997508183@qq.com

热毒宁注射液是由青蒿、金银花、栀子提取物制成的中药注射剂^[1],具有抗病毒、抗炎、解热、增强免疫力的作用,临床上主要用于治疗外感风热所致感冒、咳嗽,症见高热、微恶风寒、头痛身痛、咳嗽、痰黄;上呼吸道感染、急性支气管炎见上述证候者。此外,热毒宁注射液用于治疗手足口病等疾病也有临床报道^[2]。2022 年,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》还将其列为重型和危重型确诊病例临床治疗期推荐用药。随着热毒宁注射液在更广泛人群中的使用,关于其不良反应(ADR)的报道也逐渐增多,其中包括分析其 ADR 影响因素的报道。与其他药物的 ADR 研究一样,这些研究一般使用传统统计学方法,通过 Logistic 回归模型来分析 ADR 发生与其影响因素的相关性^[3-4]。近年来随着大数据技术的发展,一些新的方法被引入 ADR 研究,如关联规则分析方法。这些研究的数据来源或者是文献^[5],或者是 ADR 数据库^[6-7]。关联规则分析是一种数据挖掘技术,它通过算法从大量数据中挖掘出数据之间的相关关系,Apriori 算法是其中一种代表算法,广泛应用于商业、通信等领域。目前,使用 Apriori 算法进行 ADR 分析虽有文献报道,但是较少,值得进一步探讨。本研究通过河南省药品不良反应监测平台收集热毒宁注射液的 ADR 报告,回顾性统计并建立关联规则模型对 ADR 数据进行分析,旨在发现其 ADR 发生的潜在规律,为临床合理使用热毒宁注射液,减少其不良反应的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

河南省药品不良反应监测平台 2017 年 1 月—2022 年 12 月共收集到了热毒宁注射液的 ADR 报告 1 238 例。

1.2 资料筛选

根据国家不良反应监测中心编制的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[8]进行关联性评价的判定。纳入标准:热毒宁注射液不良反应报告表中关联性评价为“肯定”“很可能”或“可能”的报告。排除标准:(1)关联性评价为“可能无关”“待评价”或“无法评价”的报告;(2)资料不完整或不明确;(3)超说明书用药。

1.3 数据统计与分析

1.3.1 数据预处理 按照《疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本(第 2 版)》^[9]将原患疾

病分类。按照《WHO 药品不良反应术语集》^[10]将不规范 ADR 名称转换为标准化术语并按累及器官/系统进行分类。将年龄分段,转化成有序离散变量。

1.3.2 描述性统计 采用回顾性研究方法,对患者性别、年龄段、原患疾病分类、ADR 相关情况进行统计汇总。

1.3.3 关联规则分析 使用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中基于 Apriori 算法的关联规则分析工具,对 ADR 数据表的以下字段:性别、年龄段、原患疾病分类、是否伴随用药、ADR 分类、ADR 严重程度、ADR 结果等信息进行数据分析。并使用“网络图”节点来直观展示 ADR 影响因素与 ADR 属性之间的关联程度。

2 结果

2.1 ADR 报告筛选

共收集到热毒宁注射液 ADR 报告 1 238 份,其中关联性评价为肯定、可能或很可能相关的有 1 233 份。剔除患者年龄 2 岁以下(超说明书用药)、年龄或性别缺失、ADR 名称或 ADR 结果不明确、用药原因与药品适应症明显不符等情况,共得到有效报告 1 028 份。

2.2 描述性统计

2.2.1 性别和年龄分布 热毒宁所致 ADR 的 1 028 例有效报告中,有男性 557 例(54.18%),女性 471 例(45.82%),男女比例为 1.18。年龄范围为 2~93 岁,发生 ADR 最多的年龄段为 2~14 岁,共 667 例(64.89%),见表 1。

表 1 性别和年龄段的分布

Table 1 Distribution of gender and age groups

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	占比/%
2~6	264	203	467	45.43
7~14	120	80	200	19.46
15~29	35	37	72	7.00
30~39	19	28	47	4.57
40~49	20	29	49	4.77
50~59	29	34	63	6.13
60~69	37	25	62	6.03
70 岁以上	33	35	68	6.61

2.2.2 原患疾病的分布 在发生 ADR 的患者中,原患疾病为呼吸系统疾病的患者比例最高,共 749 例(72.86%),其次是症状、体征及临床与实验室异常 79 例(7.68%)、传染病和寄生虫病 78 例(7.59%)和循环系统疾病 36 例(3.50%),见表 2。

表 2 原患疾病的分布

Table 2 Distribution of pre-existing diseases

原患疾病分类	疾病名称	n/例	占比/%
呼吸系统疾病	支气管肺炎、扁桃体炎、上呼吸道感染	749	72.86
症状、体征及临床与实验室异常	发热、水肿、腹痛	79	7.68
传染病和寄生虫病	疱疹性咽峡炎、脓毒血症、手足口病	78	7.59
循环系统疾病	冠心病、高血压、淋巴结炎	36	3.50
消化系统疾病	胃炎、肠炎、阑尾炎	21	2.04
损伤、中毒和外因的某些其他后果	肋骨骨折、颅内损伤、胸部外伤	15	1.46
泌尿生殖系统疾病	肾盂肾炎、前列腺增生	12	1.17
肿瘤	肺恶性肿瘤、肝癌	12	1.17
其他	糖尿病、过敏性皮炎、溶血性贫血	26	2.53

2.2.3 伴随用药情况 1028 例 ADR 报告中, 存在伴随用药的有 131 例, 未伴随用药的有 897 例。

2.2.4 ADR 累及系统/器官及临床表现 ADR 累及的系统/器官包括皮肤及其附件损害 571 例 (55.54%)、全身性损害 156 例 (15.18%)、胃肠系

统损害 121 例 (11.77%), 另外有神经系统损伤、心血管系统损害、呼吸系统损害用药部位损害等类别。皮肤及其附件损害的主要表现包括皮疹、瘙痒、荨麻疹、斑丘疹等, 全身性损害的主要表现包括疼痛、发热、寒战、高热等, 见表 3。

表 3 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

Table 3 Organ systems involved and major clinical manifestation of ADR

ADR 累及器官/系统	临床表现	n/例	占比/%
皮肤及其附件损害	皮疹、瘙痒、荨麻疹、斑丘疹	571	55.54
全身性损害	疼痛、发热、寒战、高热	156	15.18
胃肠系统损害	腹泻、恶心、呕吐、口干	121	11.77
神经系统损害	头晕、头痛、烦躁、局部麻木	54	5.25
呼吸系统损害	胸闷、呼吸急促、呼吸困难	52	5.06
心血管系统损害	心悸、静脉炎、心力衰竭	48	4.67
用药部位损害	注射部位疼痛、注射部位皮疹	14	1.36
其他	眶周水肿、视物模糊	12	1.17

2.2.5 ADR 严重程度及 ADR 结果 ADR 报告中, 严重 ADR 136 例 (男性 88 例, 女性 48 例), 其中危及生命 21 例。经停药或减量处理后, 553 例痊愈, 472 例好转, 3 例未好转。

2.3 ADR 影响因素与 ADR 属性关联强度

2.3.1 ADR 分类与影响因素的网络图 以性别、年龄段、原患疾病分类、是否伴随用药作为源字段, 以 ADR 分类作为目标字段, 得到网络图。是否伴随用药=否、年龄段=2~6 岁、原患疾病=呼吸系统疾病、性别=男、性别=女与 ADR 分类=皮肤及其附件损害之间有较强的关联数, 其关联数分别

为 482、436、320、315、256, 见图 1。

2.3.2 ADR 严重程度与影响因素的网络图 以性别、年龄段、原患疾病分类、是否伴随用药作为源字段, 以 ADR 严重程度作为目标字段, 得到网络图。原患疾病=呼吸系统疾病、年龄段=2~6 岁、年龄段=7~14 岁、性别=男、性别=女、是否伴随用药=是、是否伴随用药=否、与 ADR 严重程度=一般的链接数较高, 其关联数分别为 660、416、171、469、423、107、785。可知 ADR 严重程度=一般占全部 ADR 的 80%以上。因此, 大部分属性与 ADR 严重程度=严重的链接数较低, 见图 2。

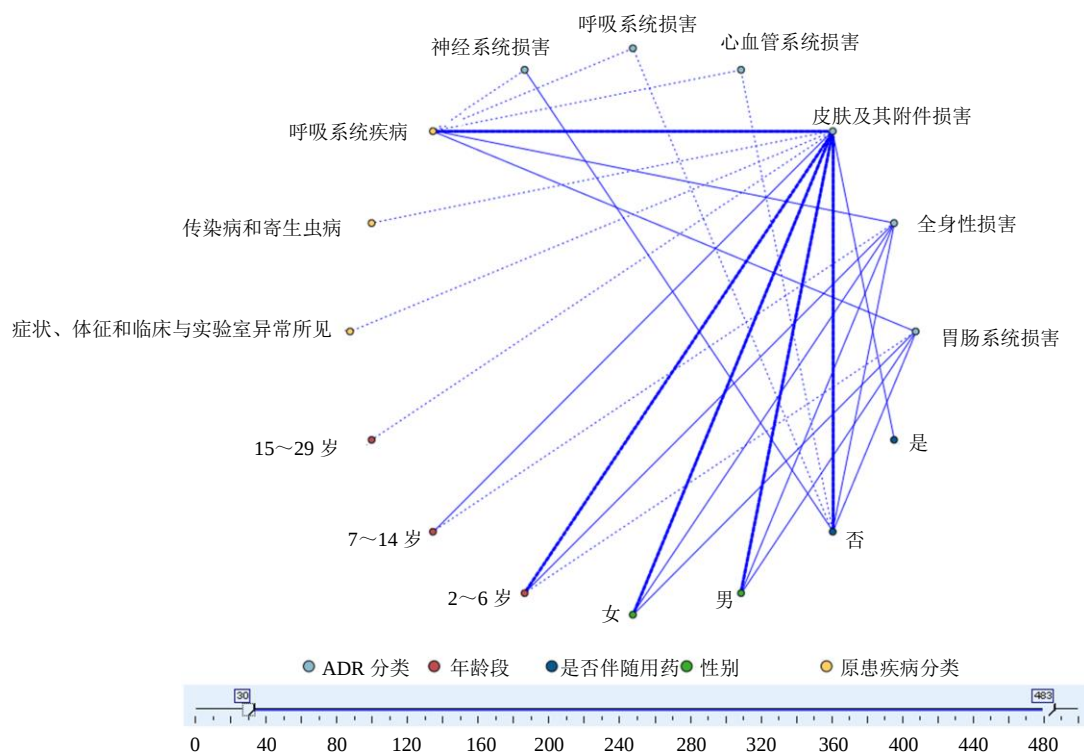


图1 ADR分类与ADR影响因素的关联分析

Fig. 1 Association analysis between ADR categories and risk factors of ADR

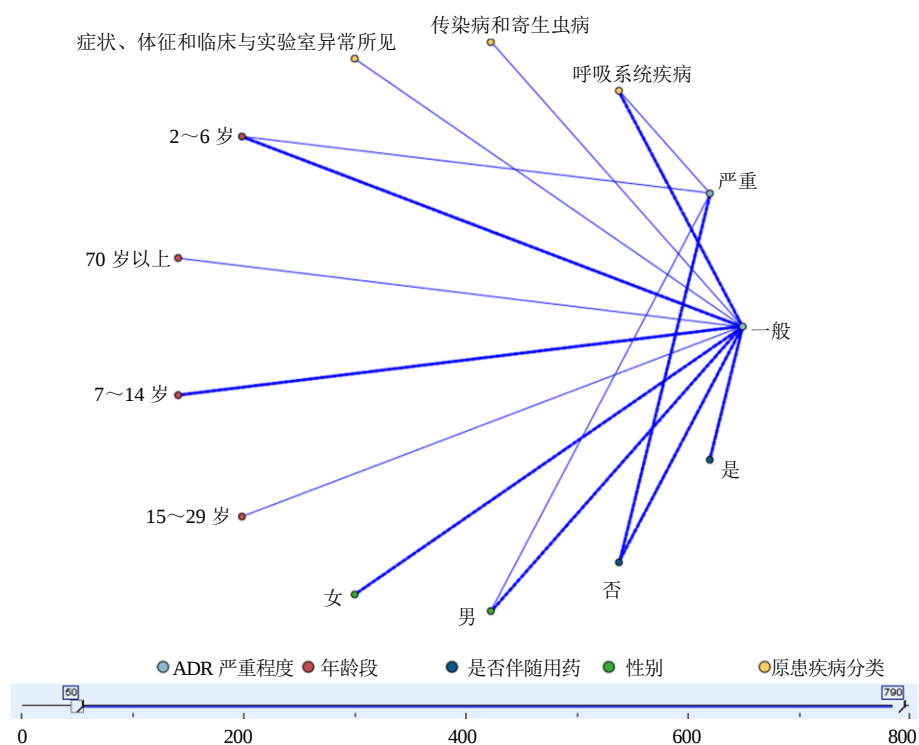


图2 ADR严重程度与ADR影响因素的关联分析

Fig. 2 Association analysis between ADR severity and risk factors of ADR

2.3.3 ADR 结果与 ADR 影响因素的网络图 以性别、年龄段、原患疾病分类、是否伴随用药作为源字段，以 ADR 结果作为目标字段，得到网络图。原患疾病=呼吸系统疾病、年龄段=2~6 岁、性别=

男、性别=女、是否伴随用药=否与 ADR 结果=痊愈的链接数较高，而与 ADR 结果=好转的链接数也较高。主要原因是 ADR 结果=痊愈和 ADR 结果=好转的例数均较高，且差别不大，见图 3。

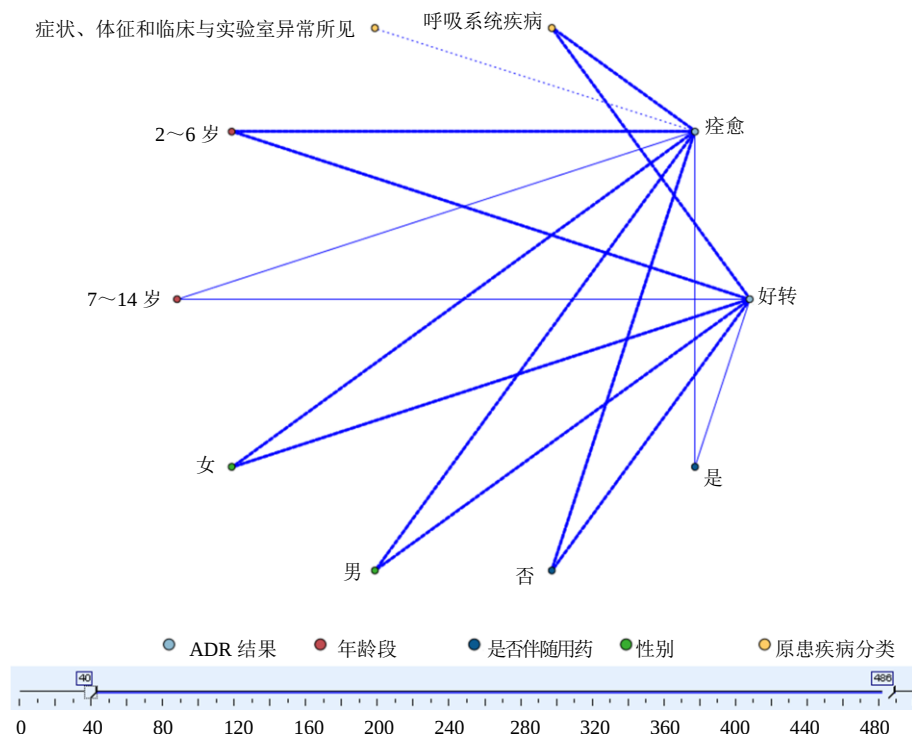


图 3 ADR 结果与 ADR 影响因素的关联分析

Fig. 3 Association analysis between ADR outcomes and risk factors of ADR

2.4 关联规则的结果

以性别、年龄段、原患疾病分类、是否伴随用药为规则前项，以 ADR 分类（按照 WHO 分类标准）、ADR 严重程度和 ADR 结果为规则后项建立

关联规则模型。设置最低支持度为 5%，最小规则置信度为 10.00%，从支持度和置信度符合要求且提升度大于 1 的结果中筛选出若干有参考意义的关联规则，见表 4。

表 4 基于 Apriori 算法的 ADR 关联规则结果

Table 4 Association rules for the ADRs based on Apriori algorithm

后项	前项	实例	支持度/%	置信度/%	提升度
ADR 分类=皮肤及其附件损害	是否伴随用药=是 and 年龄段=2~6 岁	66	6.42	81.82	1.47
ADR 严重程度=严重	年龄段=60~69 岁	62	6.03	25.81	1.95
ADR 分类=全身性损害	年龄段=70 岁以上	68	6.61	22.06	1.45
ADR 严重程度=严重	是否伴随用药=是 and 性别=男	73	7.10	21.92	1.66
ADR 分类=胃肠道系统损害	年龄段=60~69 岁	62	6.03	19.35	1.64
ADR 分类=呼吸系统损害	年龄段=60~69 岁 and 是否伴随用药=否	55	5.35	14.55	2.88

规则 1: 前项为是否伴随用药=是 and 年龄段=2~6 岁，后项为 ADR 分类=皮肤及其附件损害，支持度为 6.42%，规则置信度为 81.82%。表明在符合前项条件的患者中，有 81.82%发生了皮肤及其附件损害 ADR。

规则 2: 前项为年龄段=60~69 岁，后项为 ADR 严重程度=严重，支持度为 6.03%，规则置信度为 25.81%。表明在 60~69 岁的患者中，有 25.81%发生了严重 ADR。

规则 3: 前项为年龄段=70 岁以上，后项为

ADR 分类=全身性损害,支持度为 6.61%,置信度为 22.06%。表明在 70 岁以上的患者中,有 22.06% 发生了全身性损害 ADR。

规则 4: 前项为是否伴随用药=是 and 性别=男,后项为 ADR 严重程度=严重,支持度为 7.10%,置信度为 21.92%。表明在符合前项条件的患者中,有 21.92% 发生了严重 ADR。

规则 5: 前项为年龄段=60~69 岁,后项为 ADR 分类=胃肠系统损害,支持度为 6.03%,置信度为 19.35%。表明在 60~69 岁的患者中,有 19.35% 发生了胃肠系统损害 ADR。

规则 6: 前项为年龄段=60~69 岁 and 是否伴随用药=否,后项为 ADR 分类=呼吸系统损害,支持度为 5.35%,置信度为 14.55%。表明在符合前项条件的患者中,有 14.55% 发生了呼吸系统损害 ADR。

3 讨论

与其他中药注射剂一样,热毒宁注射液所致 ADR 的发生有药物相关因素(自身成分复杂等)、不合理用药和个体差异(性别、年龄、特殊人群等)等原因。对这些因素进行正确分析并采取有效措施来尽量减少甚至避免 ADR 的发生对临床安全用药具有重要意义。本文对 ADR 分类、ADR 严重程度、ADR 结果与年龄、性别、原患疾病、伴随用药等影响因素进行了关联分析。

描述性统计结果显示,纳入分析的热毒宁注射液 ADR 报告中,年龄 2~14 岁占到总报告数量的近 2/3。一方面,这与与儿童使用热毒宁注射液的比例更高有关,另一方面,也与儿童代谢和排泄器官如肝脏肾脏的功能发育不健全,引起药物体内蓄积有关^[11]。原患疾病为呼吸系统疾病的 ADR 报告占到 70% 以上,这是因为热毒宁注射液的适应症是上呼吸道感染、急性支气管炎等疾病,这决定了其主要适用人群是患有呼吸系统疾病的患者。ADR 累及器官/系统中,皮肤及其附件损害类 ADR 占了一半以上,主要临床表现有皮疹、瘙痒等。袁东琴等^[12]以大鼠嗜碱性细胞白血病细胞(RBL-2H3)为评价模型得出热毒宁注射液诱发速发型过敏反应的机制:其所含成分通过调节细胞内 Ca^{2+} 的浓度引起 RBL-2H3 脱颗粒,诱导 β -氨基己糖苷酶(β -hex)及 IL-4 等相关炎性介质的释放。可以认为热毒宁注射剂的成分复杂引起炎性介质的释放是其引起皮肤及附件损害的根本原因。

关联规则分析显示,2~6 岁且存在伴随用药的患者易发生皮肤及其附件损害类 ADR,此类 ADR 在该人群中占比 81.82%,而在全部人群中占比 55.54%。该结果与描述性统计的结果一致。这提示对低龄儿童要慎重用药,如果需要使用,尽量不伴随使用其它药物,且需要密切监测不良反应的发生并视情况采取积极措施。关于严重 ADR,两类人群的发生率较高,60~69 岁以上患者以及男性且伴随用药的患者。严重 ADR 在全部人群中占比 13.23%,而在这两类人群中分别占比 25.81%、21.92%。60~69 岁以上患者易发生严重 ADR 可能与其基础疾病较多相关,临床应用中应特别关注此类人群。男性且伴随用药的患者易发生严重 ADR 一方面可能与 ADR 在男性中的发生率略高于女性相关,另一方面可能与中药注射剂与其他药物的不合理联合用药相关^[13]。

关于 ADR 与其影响因素的相关性分析,当前研究多使用 Logistic 回归模型。它是一种传统统计分析方法,广泛用于流行病学研究,例如探索某疾病的影响因素。Logistic 回归模型也有其局限性,它一般用于因变量是二分类的情形,如因变量的取值是“是”或“否”^[14]。在因变量或自变量是多分类的情况下,该方法面临挑战。如果因变量是多分类变量如 ADR 类别,则一般是建立多个回归模型^[15]。如果自变量是多分类变量如 ADR 的多个潜在影响因素,一般思路是先进行单因素 Logistic 分析,再将单因素分析中具有统计学意义的自变量纳入多因素 Logistic 分析^[3, 16]。这些都增加了运算的繁琐程度,而关联规则分析可以解决这些问题。以 Apriori 算法为例,它可以将更多变量同时纳入模型,根据支持度、置信度和提升度 3 个主要指标筛选到强关联规则。它首先根据最小支持度阈值,经多次迭代搜索到支持度大于或等于该阈值的所有频繁项集,然后从这些频繁项集中生成置信度大于或等于最小置信度阈值的关联规则。该算法在每次迭代中通过剪枝操作删除不满足最小支持度阈值的非频繁项集,大大减少了后续运算量,因此成为大数据背景下进行数据挖掘的一种重要手段。

使用该算法,梁平等^[5]分析中药注射剂的 ADR 数据后发现原患疾病为心血管系统、神经系统疾病的患者或年龄 > 70 岁的患者易发生全身性损害 ADR,患有呼吸系统疾病的患者易发生皮肤及附件损害 ADR。王梦丹等^[17]发现多西他赛不联用其他化

疗药物的 ADR 严重程度多为一般,而 ADR 发生时间为 2~10 d 与血液系统损害 ADR 的关联性较强。这些研究对关联规则分析用于 ADR 影响因素的研究进行了有益的探索,也得到了理想效果。但是,我们也注意到,这些研究筛选出的关联规则中,支持度和置信度的值较高,在 Apriori 算法删除非频繁集的过程中可能会遗漏一些有价值的信息,尤其是在总样本量较大的情况下。相较于这些研究,本研究所得关联规则的这 2 个指标的值较低。这是因为,一些变量(如年龄段)的某一取值所对应的患者比例较高,而其它取值所对应的患者比例普遍较低。支持度的值较低,会将更多所占比例较低但数量尚可的患者纳入分析。而根据关联规则分析中置信度的含义,即使置信度非常高,所得的关联规则可能也不具有实际意义。适当降低这 2 个指标的值,可以得到更全面的结果。

本研究还存在一些不足,例如数据采集时存在缺项、术语不够规范等问题。相信随着药品不良反应监测工作的标准化和规范化,这一问题会逐步得到解决。另外需注意,这种通过算法挖掘到的关联规则只是提供了不良反应监测的一些信号,并不代表着因果关系,需要进一步验证。严谨的随机对照试验研究设计,采集更多临床信息,为这种关联规则提供更多证据支持是我们今后的工作方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 童枫,徐芳芳,张欣,等.基于近、中红外光谱的热毒宁注射液制剂过程投料和二次热处理工序快速检测方法研究[J].中草药,2022,53(21):6706-6715.
- [2] 王绚,徐进,许静.基于 HIS 真实世界的热毒宁注射液儿科临床用药分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(7):713-719.
- [3] 王绚,许静,徐进.热毒宁注射液不良反应影响因素的 Logistic 回归分析[J].中国药房,2017,28(2):194-197.
- [4] 施长城,张鹏飞,祁天寿.我院患儿使用热毒宁注射液致不良反应的影响因素分析[J].中国药房,2016,27(26):3636-3640.
- [5] 梁平,陈艳芬.基于 Apriori 关联规则算法分析中药注射剂不良反应[J].中国合理用药探索,2017,14(4):55-58.
- [6] 崔盈盈,吴嘉瑞,蔺梦娟,等.基于关联分析的穿琥宁注射剂不良反应流行病学特点研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(4):237-242.
- [7] Yildirim P. Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events[J]. Appl Clin Inform, 2015, 6(4): 728-747.
- [8] 国家食品药品监督管理局评价中心.药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL].(2013-04-26)[2022-08-01] <http://www.cdr-adr.org.cn/was5/wed/search>.
- [9] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心.疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,2008.
- [10] 国家药品不良反应监测中心.WHO 药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科学技术出版社,2003.
- [11] 罗会萍.小儿生理特点与安全用药[J].中医药管理杂志,2015,23(16):90-91.
- [12] 袁东琴,姜康,张宇,等.热毒宁注射液速发型过敏反应机制研究[J].中南药学,2022,20(7):1579-1583.
- [13] 黎明全,萧伟,谢雁鸣,等.基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析[J].中医杂志,2014,55(9):786-790.
- [14] 朱学敏,杨潜前.莫西沙星致神经系统不良反应的多因素 logistic 回归分析[J].浙江医学,2018,40(20):2261-2263.
- [15] 洪小凤,林琴,陈潇潇,等.血必净注射液不良反应影响因素的 Logistic 回归分析[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(10):941-943.
- [16] 何志超,刘永茂,汪锦飘,等.应用 Logistic 回归模型分析头孢唑林致不良反应的危险因素[J].中国药房,2015,26(32):4513-4515.
- [17] 王梦丹,刘欢,郭芷汛,等.采用 Apriori 算法挖掘分析某医院多西他赛不良反应数据[J].医药导报,2022,41(6):894-898.

[责任编辑 高源]