基于真实世界数据的清开灵注射液不良反应信号挖掘与分析

夏旭东¹, 程伟高¹, 周明², 敬贇鑫², 柳鹏程^{2*}

1. 河南省药品评价中心 药品监测科, 河南 郑州 450008

2. 中国药科大学药品监管科学研究院, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 通过对清开灵注射液的不良反应(adverse reaction, ADR)信号进行挖掘与评价,为临床合理用药和药品上市许可持有人上市后研究提供参考与指导。**方法** 对河南省不良反应数据库中2016年1月—2020年12月收集到的清开灵注射液的ADR报告进行数据处理、统计,使用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、综合标准法(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)和贝叶斯置信传播神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)分别对清开灵注射液进行ADR信号挖掘,并对挖掘出的ADR信号进行分析与评价。**结果** 共提取出以清开灵注射液为怀疑药品的ADR报告3855例,数据处理后共得到6111例次ADR,共涉及15个系统器官分类(systematic organ classification, SOC)。ADR报告中女性患者数量多于男性患者,45~64岁的患者用药后发生的ADR例数最多,患者原患疾病最多的为呼吸系统疾病(88.02%),91.05%的患者用药疗程为1d,95.62%的患者用药当天即发生了ADR,99%的患者ADR转归良好。3种信号检测方法分别挖掘出35、20、29个清开灵注射液ADR信号,其中新的ADR信号分别为11、9、9个。哮喘是3种信号检测方法均挖掘出来的信号强度最高的已知ADR,体温升高、感到寒冷、胸部不适是3种信号检测方法均挖掘出来的信号强度较高的新ADR。**结论** 通过3种信号检测方法对清开灵注射液进行信号挖掘,可促进清开灵注射液药物警戒信号的深入研究,有利于临床合理用药,提高清开灵注射液的安全性。

关键词: 中成药; 清开灵注射液; 药物不良反应; 信号挖掘; 药物警戒

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)04-1220-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.022

Mining and analysis of adverse reaction signal of Qingkailing Injection based on real world data

XIA Xu-dong¹, CHENG Wei-gao¹, ZHOU Ming², JING Yun-xin², LIU Peng-cheng²

1. Drug Surveillance Division, Henan Provincial Drug Evaluation Center, Zhengzhou 450008, China

2. Institute of Regulatory Science for Medical Products, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Objective To explore and evaluate the adverse reaction (ADR) signals of Qingkailing Injection (清开灵注射液), so as to provide reference and guidance for clinical rational use of drugs and post-marketing studies of drug marketing authorization holders.

Methods The ADR reports of Qingkailing Injection collected from January 2016 to December 2020 in Henan Province ADR database were processed and statistically analyzed. Reporting odds ratio (ROR), comprehensive standard method (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) were used to mine ADR signals of Qingkailing Injection, and the mined ADR signals were analyzed and evaluated. **Results** A total of 3855 ADR reports with Qingkailing Injection as suspected drug were extracted, and 6111 ADR cases were obtained after data processing, involving 15 systematic organ classification (SOC). In the ADR report, the number of female patients was more than that of male patients, and the number of ADR cases occurred in patients between 45 and 64 years old after medication was the most, the primary disease of patients was respiratory system disease (88.02%), 91.05% of patients had a course of medication for one day, 95.62% of patients had ADR on the same day of medication, and 99% of patients had good outcome of adverse reactions. The three signal detection methods excavated

收稿日期: 2022-10-27

基金项目: 河南省科技攻关计划; 河南省药品上市许可持有人药品不良反应风险分级与应用研究(212102311047)

作者简介: 夏旭东(1980—), 药学硕士, 高级工程师(医药管理), 主要从事药物警戒及药品上市后安全性监测评价工作。

E-mail: mrxxd@126.com

*通信作者: 柳鹏程, 副教授, 研究方向为药物警戒、真实世界研究、药品科学监管、医疗保险。Tel: 13851619607 E-mail: liupcm@163.com

35, 20 and 29 ADR signals for Qingkailing Injection, and the new ADR signals were 11, 9 and 9, respectively. Asthma was the known ADR with the highest signal intensity detected by all the three signal detection methods, while elevated body temperature, cold feeling and chest discomfort were the new ADR with higher signal intensity detected by all the three signal detection methods. **Conclusion** This study can promote the in-depth study of pharmacovigilance signals of Qingkailing Injection by three signal detection methods, which is conducive to clinical rational drug use and improve the safety of Qingkailing Injection.

Key words: Chinese patent medicine; Qingkailing Injection; adverse drug reactions; signal mining; pharmacovigilance

清开灵注射液由珍珠母、栀子、水牛角、板蓝根、金银花 5 味中药以及胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷 3 种活性成分组成^[1], 具有抗病毒、抗炎、解热、免疫调节等作用, 临床上广泛用于治疗各种病毒性感染性疾病, 曾被列为治疗新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 的推荐用药^[1-2]。2021 年, 广东、河南等多个省份相继将其纳入集中带量采购范围。可以预测, 清开灵注射液在真实世界的使用量将会迎来大幅度增加。因此, 对该药进行安全性方面的研究十分有必要。

对于清开灵注射液的使用后发生的不良反应 (adverse reaction, ADR), 不少学者对其进行了研究。韦敬土等^[3]和张丽^[4]基于临床用药案例对清开灵注射液临床应用时发生的 ADR 情况进行研究。吉萌萌等^[5]则使用医院集中监测数据对使用清开灵注射液的患者进行了 ADR 影响因素的分析。以上对清开灵注射液的研究采用的样本量较少, 不能代表清开灵注射液在真实世界中使用时 ADR 的发生情况。目前很少有文献对清开灵注射液进行 ADR 信号挖掘分析, 其潜在的用药风险因素有待进一步发现。本研究基于河南省药品不良反应监测系统 2016 年 1 月—2020 年 12 月收集的 ADR 监测数据, 采用 3 种信号挖掘方法对清开灵注射液在真实世界中的不良反应信号进行挖掘与分析, 识别新的 ADR 信号, 以期进一步为清开灵注射液安全性研究提供相关证据支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于河南省药品不良反应监测系统 (以下简称“数据库”), 包含 ADR 上报时间、患者信息 (性别、年龄、原患疾病等)、用药情况 (用药名称、用药时间、用药剂量等) 与 ADR 发生情况 (ADR 发生时间、严重性、转归情况) 等信息。本研究选取数据库中 2016 年 1 月—2020 年 12 月收集的所有 ADR/不良事件 (adverse drug events, ADE) 报告。

1.2 数据处理

为简化研究, 本研究仅选取单独用药时发生 ADR 的报告, 因此将“并用”作为重复报告进行剔除; 为确保挖掘的信号均为 ADR 信号 (非 ADR 和 ADE 的混合信号), 本研究将超剂量用药、超适应证用药等涉及不合理用药情形的报告予以删除; 将患者 ADR 缺失及 ADR 不明确或无法辨认的情况视为缺失数据进行删除处理。原始数据经过初步处理后, 以监管活动医学词典 (MedDRA[®]) 24.1 版不良反应术语集为规范化处理标准, 用 Python 3.6 软件继续编码自动化处理, 将数据库中的所有 ADR 编码为 MedDRA[®] 首选术语 (preferred term, PT), 同时自动匹配系统器官分类 (systematic organ classification, SOC) ^[6], 完成数据的初步处理。

以通用名称“清开灵注射液”“注射用清开灵”为检索对象, 从数据库中筛选出以清开灵注射液为怀疑药物的 ADR 报告, 数据库的所有其他 ADR 报告均作为参照组, 采用 Microsoft[®] Excel 2019 对以上数据进行统计分析。

1.3 数据分析

1.3.1 描述性分析 采用描述性分析对于以清开灵注射液为怀疑药物的报告中患者的基本情况 (性别、年龄) 和 ADR 信息 (ADR 名称、ADR 累及系统/器官、给药到发生 ADR 的时间、ADR 转归) 进行分析, 总结清开灵注射液在真实世界使用过程中 ADR 的发生情况及特点。

1.3.2 信号挖掘分析 常用的 ADR 信号挖掘方法主要是比例失衡测量法, 包括报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值比法 (proportional reporting ratio, PRR)、综合标准法 [其目前在英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 中使用, 故称 MHRA 法]、贝叶斯置信传播神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 等几种常用的方法^[7-11]。其中, ROR 法源于荷兰药物警戒中心 Lareb 实验室, 具有偏倚较少、

灵敏度较高等特点,因此应用广泛^[10]。MHRA法其在保证最低组合例数的基础上将PRR值、绝对报告值和 χ^2 值结合在一起,目前在英国药品和保健产品管理局中广泛使用^[8]。BCPNN法将贝叶斯逻辑学和神经网络结构结合起来,提供了可描述各属性子集间因果关系的模型,具有比较理想的特异度和灵敏度,是目前国内外应用比较成熟的信号检测方法^[7]。

因此本研究采用ROR法、MHRA法、BCPNN法^[11]3种信号检测方法分别对清开灵注射液进行ADR信号挖掘,同时比较这3种信号检测方法的结果差异。

2 结果

2.1 数据处理结果

2016年1月—2020年12月,数据库内共有570 876例ADR报告,排除重复、不合理用药、联合用药、ADR信息缺失及ADR无法辨认的报告后剩余373 026份,以通用名称“清开灵注射液”“注射用清开灵”为检索对象检索出以清开灵注射液为怀疑药物的ADR报告3855例,涉及ADR 6111例次(1份报告中含多个ADR症状)。

2.2 数据分析结果

2.2.1 描述性分析 在性别方面,除6份报告性别不详,男性1835例(47.60%),女性2014例

(52.24%)。在年龄方面,除13份报告年龄不详外,45~64岁的患者最多,有1427例(37.02%),15~44岁的患者数量次之,为1183例(30.69%)。在原患疾病方面,3393例(88.02%)患者原患疾病为呼吸系统疾病。在给药疗程方面,3510例(91.05%)患者用药时间为1d,仅有14例(0.36%)患者用药时间超过7d。

在ADR发生时间方面,3686例(95.62%)患者用药当天即发生ADR,158例(4.10%)在用药1~5d内发生ADR,仅有2例(0.05%)用药11d后发生ADR。在转归方面,除3例结局不详的报告,仅有1例患者在采取干预措施后ADR未发生好转,其余患者均好转或者痊愈。清开灵注射液ADR报告基本信息见表1。

清开灵注射液的ADR报告共涉及15个系统器官分类(表2),其中皮肤及皮下组织类疾病ADR上报数量最多,有1806例次,占比35.12%,主要临床表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹等。全身性疾病及给药部位各种反应ADR上报数量次之,有951例次,占比18.49%,主要临床表现为胸部不适、疼痛、发热、寒战、注射部位痛等。代谢及营养类疾病的ADR上报数量最少,仅有2例次,主要临床表现为低钾血症。

2.2.2 信号挖掘分析 ROR法挖掘出ADR信号35

表1 清开灵注射液ADR报告基本信息

Table 1 Basic information of ADR reports of Qingkailing Injection

项目	分组	例数/例	构成比/%	项目	分组	例数/例	构成比/%
性别	不详	6	0.16	给药疗程	1 d	3510	91.05
	男	1835	47.60		2 d	181	4.70
	女	2014	52.24		3 d	81	2.10
年龄	不详	13	0.34		4~7 d	69	1.79
	1~4岁(幼儿期)	125	3.24		7~14 d	14	0.36
	5~14岁(少儿期)	339	8.79	给药到ADR发生时间	<1 d	3686	95.62
	15~44岁(青壮年期)	1183	30.69		1~5 d	158	4.10
	45~64岁(中年期)	1427	37.02		6~10 d	9	0.23
	65岁及以上(老年期)	768	19.92		11~15 d	2	0.05
原患疾病	呼吸系统疾病	3393	88.02	转归	不详	3	0.08
	消化系统疾病	21	0.54		好转	1276	33.10
	泌尿系统疾病	37	0.96		痊愈	2575	66.80
	心血管系统疾病	75	1.95		未好转	1	0.03
	中枢神经系统疾病	255	6.61				
	恶性肿瘤	20	0.52				
	不详	54	1.40				

表 2 ADR 累及系统器官分类及主要临床表现

Table 2 ADR involving systematic organ classification and main clinical manifestations

SOC	例次	占比/%	主要临床表现
皮肤及皮下组织类疾病	1806	35.12	皮疹、瘙痒、荨麻疹、多汗
全身性疾病及给药部位各种反应	951	18.49	胸部不适、疼痛、发热、寒战、注射部位痛
胃肠道系统疾病	534	10.39	恶心、呕吐、腹胀、腹痛、口干、腹泻
各类神经系统疾病	476	9.26	头晕、头痛、感觉减退、震颤、惊厥发作
呼吸系统、胸及纵隔疾病	424	8.25	呼吸困难、咳嗽、咽部疾病、哮喘
免疫系统疾病	309	6.01	过敏性休克、超敏反应
心脏器官疾病	246	4.78	心悸、心动过速、心血管疾病
血管与淋巴管类疾病	232	4.51	潮红、静脉炎、苍白、发绀
各类检查	53	1.03	皮肤试验阳性、血压降低、体温升高
精神病类	45	0.88	精神障碍、烦躁不安、谵妄、兴奋、焦虑
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	25	0.49	背痛、肌痛、肢体疼痛、肌无力、关节痛
眼器官疾病	24	0.47	眼睑水肿、流泪异常、眶周水肿、视物模糊
各类损伤、中毒及操作并发症	8	0.16	输液相关反应、腹部压榨性疼痛
耳及迷路类疾病	7	0.14	眩晕、耳鸣
代谢及营养类疾病	2	0.04	低钾血症

个, 涉及 10 个系统器官分类, 皮肤及皮下组织类疾病的 ADR 信号最多, 全身性疾病及给药部位各种反应的 ADR 信号次之, 感染及侵染类疾病、心脏器官疾病与眼器官疾病的 ADR 信号最少。MHRA 法挖掘出 ADR 信号 20 个, 涉及 9 个系统器官分类, 呼吸系统、胸及纵隔疾病的 ADR 信号最多, 皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应与各类神经系统疾病的 ADR 信号次之, 各类检查、感染及侵染类疾病与眼器官疾病的 ADR 信号最少。BCPNN 法挖掘出 ADR 信号 29 个, 涉及 9 个系统器官分类, 皮肤及皮下组织类疾病的 ADR 信号最多, 全身性疾病及给药部位各种反应的 ADR 信号次之, 心脏器官疾病与眼器官疾病的 ADR 信号最少。3 种方法挖掘出的所有 ADR 信号见表 3。

3 种方法挖掘出的新的 ADR 信号如表 4 所示, ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法挖掘出的新的 ADR 信号分别为 11 个、9 个、9 个, 体温升高、感到寒冷、眼睑瘙痒、全身强直阵挛性癫痫发作、药疹、胸部不适与皮肤反应 7 个信号是 3 种方法同时挖掘出来的新 ADR, 其中体温升高与感到寒冷信号强度较高, 胸部不适报告例数最多。

3 讨论

3.1 数据统计结果分析

本研究中 3855 例患者用药疗程及剂量均是说

明书推荐的用法用量, 不存在超说明书用药及超疗程用药情况, 因此在对性别、年龄、原患疾病及 ADR 发生时间等方面讨论时不考虑用法用量。

在性别方面, 女性患者 ADR 报告数大于男性患者, 是 ADR 报告的主要群体。研究表明, 性别不同会导致药物的吸收、分布、代谢和排泄的机制也不同, 从而引起药动学的性别差异^[12]。本研究未能获取清开灵注射液在不同性别群体中的使用量, 故无法确定 ADR 发生率的性别差异。目前没有性别对清开灵注射液 ADR 发生率影响的相关研究, 故此结论亦需进一步研究探讨。

在年龄方面, 45~64 岁的中年期患者使用清开灵注射液后发生的 ADR 最多。王茹^[13]研究表明, 使用清开灵注射液后发生不良反应最多的年龄段为 50 岁以上, 这与本研究的结果一致。该年龄段 ADR 的高发生率可能与该年龄段人群身体状况、用药习惯有直接关系, 相对于青壮年, 中年期患者的身体机能开始下降, 药物代谢能力随之下降, 药物代谢减慢, 在体内积聚, 导致 ADR 发生。本研究未能获取清开灵注射液在不同年龄段中的使用量, 故无法确定 ADR 发生率的年龄差异。

在原患疾病方面, 王茹^[13]的研究中提到, 应用清开灵注射液后, 患有呼吸系统疾病的患者发生 ADR 较多, 这可能与清开灵注射液在呼吸系统疾病

表3 3种方法挖掘出的所有ADR信号
Table 3 All ADR signals mined by three methods

SOC	ADR 信号	n/例	ROR (95%CI) (ROR 法)	PRR 及 χ^2 值 (MHRA 法)	IC-2SD 值 (BCPNN 法)	是否已知
皮肤及皮下组织类 疾病	皮疹	1061	1.93 (2.06, 1.81)	/	0.71	是
	过敏性皮炎	19	2.00 (3.15, 1.27)	/	0.25	否
	荨麻疹	85	1.55 (1.92, 1.25)	/	0.29	是
	湿疹	3	4.31 (13.75, 1.35)	4.31, 4.43	/	否
	多汗	58	1.47 (1.91, 1.14)	/	0.16	是
	瘙痒	804	1.57 (1.69, 1.46)	/	0.46	是
	瘙痒性皮炎	37	1.64 (2.27, 1.18)	/	0.20	否
	丘疹	36	1.44 (2.00, 1.03)	/	0.02	是
	药疹	20	2.45 (3.82, 1.57)	2.45, 15.25	0.53	否
	皮肤反应	90	2.28 (2.82, 1.85)	2.26, 61.01	0.83	否
全身性疾病及给药部 位各种反应	疼痛	132	1.99 (2.37, 1.67)	/	0.70	是
	寒战	206	1.92 (2.20, 1.66)	/	0.69	是
	胸部不适	422	2.37 (2.62, 2.15)	2.28, 302.75	1.02	否
	外用药部位疼痛	4	3.81 (10.38, 1.4)	3.81, 5.46	/	是
	感到寒冷	35	5.15 (7.24, 3.66)	5.12, 105.91	1.65	否
	高热	59	1.67 (2.17, 1.29)	/	0.33	是
呼吸系统、胸及纵隔 疾病	呼吸急促	33	2.00 (2.83, 1.42)	/	0.44	是
	哮喘	23	10.17 (15.66, 6.60)	10.13, 161.57	2.15	是
	喉水肿	3	7.97 (26.00, 2.44)	7.97, 10.92	/	是
	喷嚏	3	5.37 (17.23, 1.67)	5.37, 6.31	/	是
	呼吸困难	345	3.50 (3.91, 3.13)	3.36, 556.93	1.54	是
	喉部不适	7	2.82 (5.98, 1.33)	2.81, 6.26	0.13	是
血管与淋巴管类疾病	潮红	160	1.83 (2.14, 1.56)	/	0.60	是
	发绀	27	2.72 (3.99, 1.85)	2.71, 26.67	0.77	是
	苍白	29	3.58 (5.2, 2.47)	3.57, 49.16	1.14	是
各类神经系统疾病	惊厥发作	3	5.06 (16.20, 1.58)	5.06, 5.76	/	是
	全身性强直阵挛性癫痫发作	27	3.33 (4.89, 2.27)	3.32, 39.99	1.02	否
	头晕	333	1.25 (1.4, 1.12)	/	0.14	是
各类检查	体温升高	13	5.38 (9.43, 3.07)	5.38, 39.57	1.18	否
	血压降低	20	1.73 (2.69, 1.11)	/	0.09	是
免疫系统疾病	过敏性休克	35	2.03 (2.83, 1.45)	2.02, 16.67	0.47	是
	超敏反应	274	2.23 (2.53, 1.98)	2.18, 172.98	0.92	是
心脏器官疾病	心悸	244	1.29 (1.47, 1.13)	/	0.16	是
感染及侵袭类疾病	上呼吸道感染	4	3.73 (10.15, 1.37)	3.73, 5.25	/	否
眼器官疾病	眼睑瘙痒	4	4.33 (11.82, 1.59)	4.33, 6.81	0.02	否

患者中使用的数量较多有关。本研究 3855 例清开灵注射液 ADR 患者中，88.02%的患者原发疾病为呼吸系统疾病，主要包括上呼吸道感染、肺结核、肺炎、扁桃体炎、支气管炎以及咽炎等，此外还有

部分患者为消化系统、泌尿系统以及心血管系统疾病。施振国等^[14]研究发现，原患疾病类型与 ADR 具有一定的相关性。呼吸困难、咳嗽、咽部疾病、哮喘等呼吸系统、胸及纵隔疾病的 ADR 可能与患

表 4 3种信号检测方法挖掘出的新 ADR 信号
Table 4 New ADR signals mined by three signal detection methods

SOC	ADR 信号	n/例	ROR 值 (ROR 法)	PRR 值 (MHRA 法)	IC 值 (BCPNN 法)
皮肤及皮下组织类疾病	过敏性皮炎	19	2.00	/	0.25
	湿疹	3	4.31	4.31	/
	瘙痒性皮炎	37	1.64	/	0.20
	药疹	20	2.45	2.45	0.53
	皮肤反应	90	2.28	2.26	0.83
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适	422	2.37	2.28	1.02
	感到寒冷	35	5.15	5.12	1.65
各类神经系统疾病	全身强直阵挛性癫痫发作	27	3.33	3.32	1.02
各类检查	体温升高	13	5.38	5.38	1.18
眼器官疾病	眼睑瘙痒	4	4.33	4.33	0.02
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染	4	3.73	3.73	/

者的原患疾病有关，故在信号检测部分对检测出信号的呼吸系统、胸及纵隔疾病的 ADR 结合原患疾病进行分析。

在 ADR 发生时间方面，所有患者均是在用药疗程内（2 周）发生的不良反应，不存在超说明书用药及超疗程用药情况。95.62% 的患者用药当天即发生了 ADR，说明清开灵注射液 ADR 发生迅速且不具有潜伏性，能够及时观察到并采取措施，与之前王茹^[13]的研究结果一致。因此，在临床使用清开灵注射液时，建议医护人员对在患者用药的 24 h 之内对患者多加观察，一旦发生不良反应，及时采取干预措施。

在不良反应转归方面，除了有 3 例转归不详的报告外，仅有 1 例患者在采取干预措施后 ADR 未发生好转，其余患者均好转或者痊愈，说明清开灵注射液虽然 ADR 发生数量较多，但临床转归较好，在真实世界中使用安全性较高。

3.2 信号挖掘分析

3.2.1 信号挖掘方法比较 信号挖掘方法目前并没有金标准^[15]，有学者对信号挖掘方法之间的优劣进行了比较研究。在 Subeesh 等^[16]的研究中，BCPNN 法是 3 种方法中灵敏度最高的方法，ROR 法次之，MHRA 法灵敏度最差。Matsushita 等^[17]的研究中 PRR、BCPNN 和 MGPS 方法的敏感性分别为 49%、45% 和 26%，使用修正后的 BCPNN 方法灵敏度达到 51%，灵敏度最高。

本研究使用 3 种信号检测方法对清开灵注射液

进行信号挖掘，ROR 法挖掘出的 ADR 信号最多，BCPNN 法次之，MHRA 法挖掘出的 ADR 信号最少。有研究显示，随着样本数量的增加，ROR 法灵敏度升高，能够较早发现新的 ADR 信号，但可能存在一定的假阳性^[18]。MHRA 法的灵敏度则随着样本量的增加逐渐降低^[6]，挖掘出 ADR 的时间随着样本量的增加也随之变晚，本研究的仅对比了 3 种方法挖掘出信号数量，未对每种方法挖掘出的每个 ADR 的最早时间进行对比，因此未对方法之间的灵敏度进行分析研究。

3.2.2 信号挖掘结果分析 哮喘是 3 种信号检测方法同时挖掘出的信号强度最高的已知 ADR，23 例发生哮喘的患者中，除了 1 例适应证为哮喘外，其余 22 例患者的适应证为流行性感冒、上呼吸道感染及肺炎等与 ADR 无关的疾病，因此，该信号的产生与 ADR 关联性较强。有研究发现，用药后发生哮喘可能与过敏反应有关，注射清开灵注射液后，血管通透性增高，组胺释放增加，诱发过敏反应发生^[19]，从而引发哮喘。因此，哮喘患者应当谨慎使用清开灵注射液，避免加重原患疾病，同时避免与其他容易诱发哮喘的药物合用。

体温升高是 3 种信号检测方法同时挖掘出的新的 ADR，且在每种方法挖掘出的结果中其信号强度最高，在用药后出现体温升高的 13 例患者中，适应证绝大多数是上呼吸道感染，该 ADR 可能是变态反应引发的药物热。水牛角中的氨基酸及蛋白质、金银花中的绿原酸和异绿原酸均是致敏物质。另外，清

开灵注射液包含的其他高分子,如酶、皂苷等大分子物质经静脉滴注可作为外源性物质直接进入体内,刺激免疫系统而引起变态反应^[20],从而引发药物热,导致体温升高。此外,13例用药后出现体温升高的患者在用药之前患有上呼吸道感染、肺炎、急性肝炎等原患疾病,这些感染类疾病本身会出现体温升高的现象,因此体温升高也有可能是病情加剧的表现,故需要进一步验证该信号发生的真实原因。

感到寒冷是3种方法同时挖掘出的信号强度仅次于体温升高的新ADR,使用清开灵注射液的患者中有35例出现了感到寒冷的现象,除1例原患疾病为脑血管疾病、1例为高血压外,其余33例患者原患疾病为肺部感染及上呼吸道感染等感染类疾病,该信号的出现与ADR的关联性较强。同体温升高一样,感到寒冷的发生除了与ADR有关,也与疾病的进程有关。且目前未查询到ADR的相关研究,其发生原因及发生机制有待进一步研究探讨。因此该ADR信号可能是潜在的危险信号,在临床用药时应该重点关注患者是否出现感到寒冷的情况,从而及时采取措施。

胸部不适是发生的例数较多的新ADR,该ADR同时被3种方法挖掘出来,且在每种方法中信号强度较高。在出现胸部不适的422例患者中,356例患者均患有呼吸系统疾病,胸部不适可能是其原发疾病的临床表现,66例患有消化系统、泌尿系统以及心血管系统疾病等原发疾病的患者出现胸部不适可能与清开灵注射液的ADR有关,因此,该信号的产生怀疑与ADR有关。但目前对清开灵注射液ADR进行的研究中均没有对该ADR的描述,因此该ADR信号可能是潜在的危险信号,需要进行临床研究论证。临床用药时应当关注该ADR的产生,如有必要及时采取相应的干预措施。

3.2.3 药品说明书分析 清开灵注射液生产厂家有神威药业集团有限公司、广东雷允上药业有限公司、山西太行药业股份有限公司等10家企业,其中神威药业集团有限公司的药品说明书对于ADR的记载较为完善,因此本研究选取神威药业集团有限公司说明书中记载的ADR与挖掘出的ADR进行对比分析。

本研究采用3种方法挖掘出的新ADR信号分别为11、9、9个,分别占挖掘ADR信号总数的31.43%、45%、31.03%,平均值为35.82%,说明清开灵注射液说明书记载的ADR仅有64.18%,其说

明书记载的ADR有待进一步完善。

因此,建议厂家对腹部不适、体温升高、感到寒冷、胸部不适等新的ADR进行临床研究论证,将经论证后具有因果关联的ADR及时添加到药品说明书中。对于较严重的及可能加重原患疾病的ADR,应当在说明书中的禁忌或注意事项中说明,让医务人员及患者能够及时了解潜在的ADR,从而保证清开灵注射液在临床使用的安全性。

3.2.4 临床用药建议 清开灵注射液存在一定的ADR,累及器官系统较广且临床表现复杂,在临床用药过程中应当注意以下几点:第一,应认真询问患者的药物过敏史,对有过敏史的患者要慎用;第二,避免与其他药物配伍使用,尤其是ADR相同的药物,避免加重病情;第三,应充分考虑患者的原患疾病,最大限度地降低ADR发生率及其对患者的伤害,对于合并中枢神经系统疾病患者,应密切观察中枢神经系统ADR;第四,在用药过程中,医护人员应密切观察患者的反应,尤其对首次用药的患者;第五,医护人员需提醒患者在用药之前阅读说明书,了解用药后可能发生的ADR,使患者充分了解用药风险,在发生ADR后可以及时采取措施,将风险最小化。

3.3 局限性

药品ADR监测系统是目前获取药品不良反应重要的途径,也是药物警戒系统的重要组成部分。现阶段不同组织、国家都建立了药品ADR监测系统,目前我国建立了较为成熟的药品ADR监测系统,通过药品上市许可持有人和医疗机构报告2种途径收集药品ADR。

现实世界中,由于各机构、各人员考虑到上报ADR信息对企业声望、个人绩效以及上报ADR信息程序复杂的影响,在上报ADR时可能会漏报、瞒报及谎报部分信息。因此数据库中存在着上报信息存在患者年龄、性别、用药时长、不良反应信息等缺失的问题,这将会影响ADR信号挖掘结果的准确性与可信度。由于上报人员存在专业知识水平、认知水平、语言表达习惯等差异,对同一ADR事件的描述、报告侧重点有所不同,因此数据库出现药品批准文号、药品ADR信息描述等不规范的问题,对ADR信号挖掘结果的准确性也产生一定的影响。

虽然本研究使用3种信号检测方法对ADR信号进行挖掘分析,但仍无法完全排除假阳性的信号,部分信号还可能被漏查。本研究的信号挖掘结果仅

代表 ADR 与药物存在统计学上的关联性, 无法确定清开灵注射液与该 ADR 在生物学上具有因果关联, 需要进一步的临床研究证实。

4 结论

本研究使用 ROR 法、MHRA 法和 BCPNN 法 3 种信号检测方法对清开灵注射液的 ADR 信号进行挖掘, 挖掘出体温升高、感到寒冷、胸部不适等新的 ADR 信号共 11 个, 其中包含 9 个被 3 种方法同时挖掘出的新 ADR 信号, 其中胸部不适报告例数最多且强度较高, 体温升高、感到寒冷信号强度较高。同时比较了 3 种方法的灵敏度, ROR 法灵敏度较高, MHRA 法灵敏度较低, BCPNN 法灵敏度处于二者之间。

本研究通过 3 种信号检测方法对清开灵注射液进行信号挖掘, 一方面, 挖掘出的体温升高、感到寒冷、胸部不适等新的 ADR 信号经临床研究论证后, 可以对清开灵注射液的临床安全性使用提供参考依据, 有利于临床合理用药; 另一方面, 可以促进清开灵注射液药物警戒信号的深入研究, 对药品上市许可持有人开展清开灵注射液上市后安全性评价提供参考依据, 提高清开灵注射液的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭姗姗, 赵荣华, 耿子涵, 等. 清开灵注射液治疗冠状病毒肺炎的作用机制研究 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1111-1116.
- [2] 张英睿, 干志强, 刘紫轩, 等. 基于网络药理学和分子对接的清开灵注射液治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制探寻 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3201-3210.
- [3] 韦敬士, 赵骞, 班炳坤, 等. 清开灵注射液不良事件聚集性信号分析 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(23): 116-118.
- [4] 张丽. 清开灵注射液临床应用及不良反应 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(97): 198-199.
- [5] 吉萌萌, 吴嘉瑞, 武红莉, 等. 清开灵注射液不良反应影响因素的分析 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 277-284.
- [6] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries

[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.

- [7] 王盼, 朱文涛, 郭国富, 等. 药品不良反应信号检测研究现状 [J]. 中国药房, 2013, 24(2): 97-100.
- [8] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [9] 叶小飞. 基于自发呈报系统与循证医学的药品不良反应信号挖掘 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [10] 夏秀娟, 梁津宁, 金外淑, 等. 报告比值比法对化妆品不良反应信号的挖掘研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(2): 89-92.
- [11] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416.
- [12] 牟永晓, 曹云超, 王艳春. 性别差异对药物作用影响的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(1): 69-71.
- [13] 王茹. 清开灵注射液的合理应用 [J]. 河南中医, 2015, 35(10): 2552-2554.
- [14] 施振国, 尹红. 55 例清开灵注射液不良反应文献分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(6): 361-363.
- [15] van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.
- [16] Subeesh V, Maheswari E, Saraswathy G R, et al. A comparative study of data mining algorithms used for signal detection in fda aers database [J]. *J Young Pharm*, 2018, 10(4): 444-449.
- [17] Matsushita Y, Kuroda Y, Niwa S, et al. Criteria revision and performance comparison of three methods of signal detection applied to the spontaneous reporting database of a pharmaceutical manufacturer [J]. *Drug Saf*, 2007, 30(8): 715-726.
- [18] 罗宝章, 钱铁峰, 叶小飞, 等. 药品不良反应信号检测方法的现状与展望 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
- [19] 崔宏玉, 易艳, 李春英, 等. 清开灵注射液类过敏反应的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 511-514.
- [20] 陈娟, 雷艳青. 药物热 20 例浅析 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(1): 65-66.

[责任编辑 潘明佳]