



中药上市后药物警戒的实例研究

向永洋¹, 谢雁鸣^{2*}, 易丹辉¹

(1. 中国人民大学 统计学院, 北京 100872;

2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 近年来随着各类中药不良反应报告,特别是中药注射剂的不良反应报告数量的累积,人们对中药药物警戒的安全意识也越来越强。中药药物警戒已经成为了热门的研究方向,但中医和西医的历史不同,理论也不是一个体系,中药药物警戒和西医比还是有很大差距。该文归纳整理了国家食品药品监督管理局中药的不良反应报告数据库,运用3种WHO,美国食品药品监督管理局等使用的数据挖掘方法,建立适合中药上市后再评价的药物警戒体系。

[关键词] 药物警戒;中药注射剂;数据挖掘

2006年6月1日,由于不良反应报告的增多,国家暂停鱼腥草注射剂的使用^[1],极为关注中药注射剂的药物安全问题。一般的不良反应监测已经不能及时发现安全隐患^[2],而能更早给出警戒信号的药物警戒数据挖掘方法提供了一个新的方法,研究西医中的药物预警方法在中医中的运用也显得尤为关键。

1 总体设计

本研究为中药上市后再评价的真实世界研究,抽取国家食品药品监督管理局不良反应监测中心数据库中数据2万余例^[3],时间自2001年至2009年。每个病例的样本数据包括原患疾病、患者信息、医嘱记录,分析总体使用情况,包括患者的基本信息、中西医适应症与非适应症、用药剂量、用药疗程、合并用药等情况,并进一步结合各品种用药说明书,分析病证,用药疗程、剂量、用药途径等合理用药情况。运用已有的药物预警的数量方法,建立不良反应预警体系。

2 指标描述

2.1 主要指标描述 主要描述指标包括患者的年龄、性别、民族、职业、婚姻状况、医院、入院病情、用药开始时间、停止用药时间、不良反应名称、用药剂量、用药名称、不良反应结果。

上述指标先分别进行频数统计,然后运用简单的关联规则分析。初步发掘不良反应与患者各属性之间和患者各属性之间的联系,给出下一步研究的参考建议。写进统计报告

中,但不能作为可靠的结论,这是关联分析的原理造成的,因为关联规则所找到的一组关联对象并无因果关系,也无时间上的先后关系。比如关联规则提示,20岁以下的女性不良反应报告明显偏多,而20岁以上男性不良反应报告明显偏多。

2.2 死亡案例描述 不良反应结果指标项分为治愈、好转、后有遗症、死亡4种。但作为数据挖掘方法进行不良反应预警时,主要关注服用药物名称和出现的不良反应类型的关系,不会涉及不良反应结果。但对于研究者而言,不良反应的结果也是相当重要的。3种中药注射剂不良反应报告中死亡病例所占比例见表1。可以看出鱼腥草最高,但不能直接就认为鱼腥草注射液更易导致死亡,因为一个病患死亡的其他可能因素如原患疾病、合并用药、过敏史、年龄等都混杂因素都没有去除。鱼腥草的死亡比例和死亡病例都较多,从大样本的角度讲可能更具统计意义。

表1 鱼腥草、参麦、痰热清注射剂死亡病例

注射剂	不良反应总病例	死亡病例	死亡病例比例/%
鱼腥草	5 399	43	0.80
参麦	9 303	22	0.24
痰热清	3 933	5	0.13

使用鱼腥草注射剂后不良反应的结果见表2,其中43例死亡病例应该详细考察其余指标项。

表2 鱼腥草注射液不良反应

不良反应结果	频数	百分比
治愈	3 111	57.6
好转	2 228	41.3
死亡	43	0.8
后有遗症	17	0.3

[稿件编号] 20110806025

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX0950-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0171)

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

[作者简介] 向永洋,硕士研究生,研究方向为数据挖掘、医学临床评价方法, Tel: 15201142847, E-mail: xiang.yy06_@163.com



鱼腥草注射剂功能主治为清热、解毒、利湿。用于肺脓疡、痰热咳嗽。不良反应为临床应用肌内注射时,少数患者有局部疼痛。临床应用个别也有引起大疱性表皮松解萎缩型皮炎或药疹、过敏性紫癜、过敏性休克乃至死亡。

所有 43 例死亡病例的各项指标见表 3。从性别来看,女性 24 例要高于男性的 19 例。从年龄看,10 岁到 60 岁的年龄分布较平均。但小于 10 岁和大于 60 岁的人群死亡人群的比例明显偏高。原患疾病主要是上呼吸道疾病,与适应症吻合。出现的不良反应主要是过敏性休克和过敏反应。相对于其他季节,春季(4-6 月)的比例高了 1 倍左右。其中 35 例是直接导致死亡的,有 7 例对原患疾病影响不明显,1 例是使原患疾病病情加重。

表 3 鱼腥草注射剂死亡病例汇总

	死亡类型	死亡病例数
性别	男	19
	女	24
年龄	<10 岁	9
	10~19 岁	3
	20~29 岁	6
	30~39 岁	3
	40~49 岁	5
	50~59 岁	4
	>60 岁	13
不良反应	过敏性休克	13
	过敏反应	11
	猝死	3
	呼吸困难	3
原患疾病	其他	13
	上呼吸道感染	13
	感冒	3
	支气管哮喘	2
不良反应发生季节	其他	25
	1-3 月	6
	4-6 月	19
	7-9 月	11
用药剂量	10-12 月	7
	100 mL	9
	其他	34
对原患疾病的影响	导致死亡	35
	不明显	7
	病情加重	1

3 运用数据挖掘方法建立中成药不良反应预警系统

3.1 单个药物和单个不良反应直接的药物预警 药物预警的数据方法有荷兰报告优势比法(ROR),英国报告率比例法(PRR),世界卫生组织贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN),关于 3 种方法原理以往文献都有大量介绍^[4-6]。3 种方法都是判断目标药物和目标不良反应之间的因果关系的。

不良反应数据库中排在前十位不良反应依次为过敏反应、皮疹、呼吸困难、瘙痒、胸闷、恶心、寒战、心悸、呕吐、头晕。

以鱼腥草注射剂为例,用 PRR, ROR, BCPNN 对鱼腥草

注射液的过敏样反应为例,进行信号检测分析^[7-9]。2005 年前和 2007 年后的报告数太少,不足够计算报告频数。只采用了 2005 年到 2007 年 3 年的数据。每个季度监测 1 次信号。区间下限高于警戒线即为危险信号,见图 1~3。

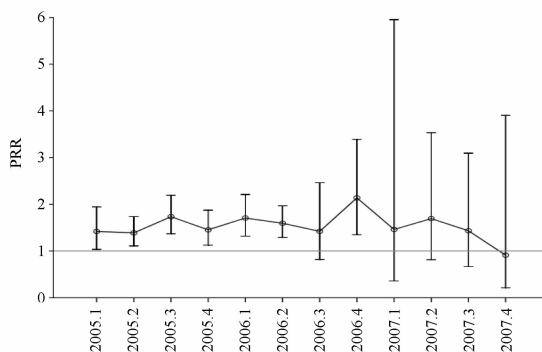


图 1 鱼腥草注射液致过敏样反应的预警结果(PRR)

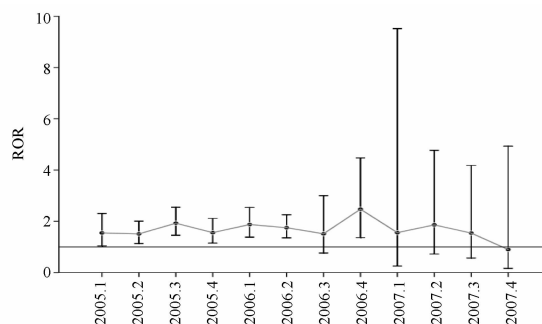


图 2 鱼腥草注射液致过敏样反应的预警结果(ROR)

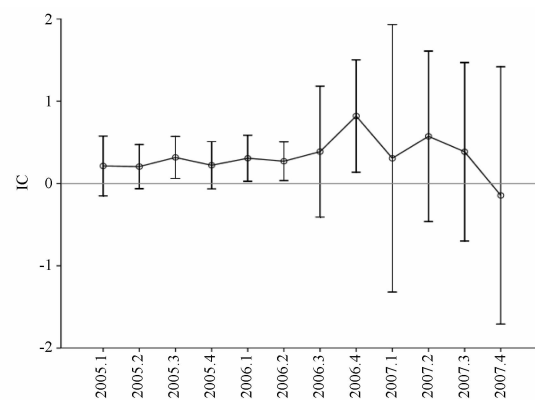


图 3 鱼腥草注射液致过敏样反应的预警结果(BCPNN)

3.2 3 种方法的比较 PRR 和 ROR 的预警结果完全一致。在 2005 年全 4 个季度和 2006 年的 1,2,4 季度出现了危险信号。这是由于这 2 种方法都是传统的频数法,原理类似。BCPNN 出现预警信号的季度为 2005 年第 3 季度、2006 年的 1,2,4 季度。

3 种方法均是区间收缩时预测精度较准确。明显看出从



2006年的第3季度开始3种方法的区间都有扩张的趋势。表示预测精度下降。这是由于2006年的第3季度开始不良反应报告频数变少造成的。

观察3种方法的PRR,ROR,IC值的变化也能看出预警信号的强度变化。PRR,ROR,IC值的变化都较平稳。都在2007年有小幅下降。说明信号强度减弱。危险程度下降。

以上结论都与国家2006年6月1日停止使用鱼腥草注射剂时间吻合,在停止使用前都出现了稳定的较强的预警信号。

3.3 多个药物和多个不良反应之间的药物预警 选取数据库中2005至2009年六味地黄丸、复方丹参片、心血康,一共5381不良反应病例,包含患者的年龄、性别、民族、职业、婚姻状况等基本信息,对患者的这些基本信息进行统计分析后,进行不良反应警戒信号的探测。包含六味地黄丸、复方丹参片、心血康3种药物引起的不良反应病例。

不良反应数据库中排在前10位不良反应依次为腹泻、头痛、头晕、恶心、腹痛、呕吐、皮疹、瘙痒、口干、胃痛。

这样的回顾型的数据,可以把多个药物和多个不良反应做成二维表格的形式,见表4,按数值大小判断严重等级,大于2表示很严重,大于1小于2表示比较严重,小于1表示没有发现预警信号。六味地黄丸对于腹泻和腹痛强烈预警,复方丹参片对于恶心和呕吐强烈预警,地奥心血康胶囊对于头痛和头晕强烈预警。而六味地黄丸对于口干一般程度预警,复方丹参片对于皮疹、瘙痒、胃痛一般程度预警。

表4 多个药物和多个不良反应预警信号

不良反应	六味地黄丸	复方丹参片	地奥心血康胶囊
腹泻	7.460 9	0.140 1	0.056 9
头晕	0.116 9	0.330 1	7.229 2
头痛	0.060 9	0.266 8	9.348 4
恶心	0.285 6	2.906 9	0.578 2
腹痛	3.563 4	0.381 1	0.121 5
呕吐	0.272 9	2.760 8	0.391 5
皮疹	0.351 5	1.974 5	0.314 8
瘙痒	0.406 4	1.555 6	0.494 5
口干	1.192 3	0.78	0.065 5
胃痛	0.767 5	1.421 7	0.090 4

4 讨论

中药药物警戒的一个前提就是需要及时有效的不良反应报告,不同于临床试验性质的临床评价,是来自真实世界中的不良反应事件。首先得说明选取数据库的特征,包括时间、地域等。由于药物警戒本身的特点,实际工作中必须要求时效性和地域性,从这个角度理解,本文也是只是对于回

顾性的数据建立的不良反应警戒系统,并以现实情况作为检验。而要做到实时监测,必须以大量的数据库和大量信号的比较,而且在实践中不断磨合形成的。其中如果出现地域不同或选择不同的数据库会对于不同的数据挖掘方法,笔者认为也是完全有可能的。因为现在美国食品药品监督管理局、世界卫生组织和欧洲食品药品监督管理局也是用的不同的方法。

由于各类数据挖掘方法都是以相对不平衡的原理作为判断警戒信号的标准^[10],这样的原理本身局限性导致可能会出现假阳性的情况。对于这点现在并无特别好的改良方式。

在排除混杂因素的工作中,分组就是一种很有效的手段,相同的组中会有类似的协变量,从不同组别的预警结果即可判断协变量的影响,但问题是组别越多可能每组的样本数就越少,结果越不稳定。本文没有给出详细的样本量计算公式,但根据经典四格表的建议,目标药物出现目标不良反应例数大于5时,则认为结果稳定。另外倾向性评分也是一种可以考虑的去除混杂因素的手段,会在后续研究中深入分析。

[参考文献]

[1] 周超凡,徐植灵,林育华. 应当重视中药注射剂上市后再评价[J]. 天坛药讯,2006,18(1): 29.

[2] 王乐民,金宽. 药品不良反应去年报告逾17万例[N/OL]. 健康报,2006-1-19(1)[2010-07-12].

[3] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2005.

[4] 吴嘉瑞,张冰. 鱼腥草注射液不良反应文献的数据挖掘研究[J]. 中国药物警戒,2007,4(6):360.

[5] 吴嘉瑞,张冰. 穿琥宁注射剂不良反应病案的数据挖掘研究[J]. 药物流行病学杂志,2008,17(3):156.

[6] 吴嘉瑞,张冰. 中药注射剂不良反应文献数据库的建立[J]. 中国执业药师,2010,7(1):10.

[7] Moseley J, Heeley E, Ekins-Daukes S, et al. Preliminary comparison of 2 signal detection methodologies in the UK regulatory authority spontaneous ADR database [J]. Drug Saf, 2004, 27(12): 950.

[8] Hand D J, Blunt G, Kelly M, et al. Data mining for fun and profit [J]. Stat Sci, 2000, 15: 111.

[9] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483.

[10] Lilienfeld D E. A challenge to the data miners [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(12): 881.



Case study of Chinese medicine after listing of pharmacovigilance

XIANG Yongyang¹, XIE Yanming^{2*}, YI Danhui¹

(1. School of Statistics, Renmin University, Beijing 100872, China;

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[**Abstract**] With the continuous increasement of adverse Chinese drug reaction reporting, especially Chinese traditional medicine injection, it becomes the key part of the post-marketing evaluation. The issue based on this research background becomes the hot research direction. But the truth is that the history of Chinese medicine and western medicine is different and the theory is not a system either, here different means between pharmacovigilance of Chinese medicine and western medicine, there are still many gaps. This becomes a barrier for Chinese medicine entering the international market. This article summarizes try to order the SFDA's adverse reaction reporting database of traditional Chinese medicine, and using three kinds of data mining methods used by WHO, the U. S. Food and Drug Administration, to establish suitable system for Chinese market after the evaluation of pharmacovigilance.

[**Key words**] pharmacovigilance; traditional Chinese medicine injections; data mining

doi:10.4268/cjmm20112021

[责任编辑 马超一]