中图分类号:R969.3　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)14－0110－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.14.025

康艾注射液药品不良反应关联规则数据挖掘*

庄雪梅,刘　博,樊凌燕,杨　海△

(山东省青岛市中心医院,山东 青岛　266042)

摘要:目的　为临床合理使用康艾注射液提供参考。**方法**　检索中国知网及医院药品不良反应(ADR)监测系统中康艾注射液相关数据,以IBM SPSS Modeler 19.0为平台,采用Apriori算法数据挖掘ADR发生特点与影响因素的关联性及遴选和优化触发规则,通过中国药物警戒系统基于触发规则主动监测医院康艾注射液ADR的发生情况,根据监测结果编写合理用药警示。**结果**　共纳入个案报道18例(文献12例,医院6例)。关联规则Apriori算法中临床对照研究设置最低条件支持度为10%,最小规则置信度为80%,得13条规则;个案报道设置最低条件支持度为15%,最小规则置信度为75%,得12条规则。主动监测的阳性预测值和检出率分别为18.33%和2.32%,高于传统自发报告的0.42%和0.42%($P<0.05$),将肺癌患者发生全身性损害和乳腺癌患者发生胃肠道疾病纳入康艾注射液安全性管理范畴。**结论**　通过Apriori关联规则总结ADR发生规律,基于触发规则运用CHPS制订ADR快速实时主动监测策略,该策略临床适用性强,有助于提升中药制剂ADR监测能力,推动康艾注射液临床使用安全。

关键词:康艾注射液;药品不良反应;主动监测;中国药物警戒系统;安全用药

Association Rule Mining of Adverse Drug Reactions of Kang′ai Injection

ZHUANG Xuemei, LIU Bo, FAN Lingyan, YANG Hai

(Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China　266042)

Abstract: Objective　To provide clinical reference for the rational use of Kang′ai Injection. **Methods**　Relevant data on Kang′ai Injection were retrieved from CNKI and the hospital adverse drug reaction (ADR) monitoring system. Association rule mining was conducted using the Apriori algorithm on the platform of IBM SPSS Modeler 19.0 to analyze correlations between ADR characteristics and influencing factors, and to select and optimize trigger rules. Based on these rules, the China Hospital Pharmacovigilance System was used to conduct active surveillance of ADRs related to Kang′ai Injection in the hospital, and the

*基金项目:山东省第二批药品临床综合评价立项项目[2022YZ013];山东省青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助[青卫政字〔2022〕6号]。

第一作者:庄雪梅,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhuangxuemei062523@163.com。

△通信作者:杨海,男,博士,副主任药师,研究方向为药事管理及临床药学,(电子信箱)qdszxyylcyx@163.com。

diabetes : the Hong Kong Diabetes Database[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): 928－935.

[21] AL－FARTOSY A, AWAD NA, ALSALIMI SA. Clinical markers and some trace elements in patients with type 2 diabetic nephropathy: Impact of insulin resistance[J]. J Med Invest, 2021, 68(12): 76－84.

[22] 苗艳菊,周迎生. 尿微量白蛋白/尿肌酐比值正常2型糖尿病患者肾功能减退与血同型半胱氨酸水平的关系[J]. 中国医药, 2018, 13(9): 1336－1339.

[23] 李圣琦,杨　峥,吴林秀. 血清同型半胱氨酸水平与2型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国校医, 2019, 33(9): 644－646.

[24] XIE L, MA S, DING N, et al. Homocysteine induces podocyte apoptosis by regulating miR－192－5p expression through c－Myc, DNMT1, and EZH2[J]. Mol Oncol, 2021, 15(11): 3203.

[25] AL－FARTOSY AJM, AWAD NA, ALSALIMI SA. Clinical markers and some trace elements in patients with type 2 diabetic nephropathy: Impact of insulin resistance[J]. Journal of Medical Investigation, 2021, 68(1): 76.

[26] LI S, QIU B, LU H, et al. Hyperhomocysteinemia Accelerates Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Progression by Downregulating Heme Oxygenase－1 Expression[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(13): 1635.

[27] MAO S, XIANG W, HUANG S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 206－210.

[28] MA L, LIU Q, JIANG Y, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2794.

[29] 史　丽. 厄贝沙坦的药理及临床应用[J]. 中国社区医师, 2016, 32(30): 13.

[30] 倪博然. "从风论治"糖尿病肾脏病的治疗特色及其作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.

[31] 黄为钧,赵进喜,王世东,等. 再论糖尿病肾脏病"从风论治"[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 588－590.

[32] 黄为钧. 糖尿病肾脏病风邪证候要素特点及其祛风通络法作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.

(收稿日期:2024－10－17;修回日期:2025－03－01)

warning of rational drug use was compiled according to the monitoring results. **Results** A total of 18 case reports were included (12 cases from the articles and 6 case from the hospital). In the Apriori algorithm of association rule, for clinical controlled studies, the minimum conditional support and rule confidence were set at 10% and 80% respectively, produced 13 rules; for case reports, the above indexes were set at 15% and 75%, respectively, produced 12 rules. The positive predictive value and detection rate of active surveillance were 18.33% and 2.32%, respectively, which were significantly higher than those of 0.42% and 0.42% of traditional spontaneous reports ($P < 0.05$). Systemic reactions in lung cancer patients and gastrointestinal disorders in breast cancer patients were identified as key ADR risks and includeed in the safety management framework for Kang'ai Injection. **Conclusion** The Apriori association rules effectively summarize ADR patterns. Trigger - rule - based active surveillance via CHPS demonstrates strong clinical applicability, enhances the monitoring capacity for ADRs of traditional Chinese medicine injections, and promotes the safe clinical use of Kang'ai Injection.

Key words: Kang'ai Injection; adverse drug reaction; active surveillance; China hospital pharmacovigilance system; safe medication

2019 年 10 月 20 日，中共中央、国务院发布并实施《关于促进中医药传承创新发展的意见》，为中药制剂的创新发展注入了澎湃活力。但同时，中药制剂的临床用药安全性问题也日益突出，2021 年全国药品不良反应（ADR）监测报告显示，13% ADR 为中药制剂引起，其中严重 ADR 占 5.1%[1]。因此，开展中药制剂临床安全用药监测方法学的研究具有重要的临床价值。本研究中采用 Apriori 算法挖掘 ADR 发生特点与影响因素之间的关联规则，并以此作为触发规则，通过中国药物警戒系统（CHPS）实现对康艾注射液 ADR 实时主动监测。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 ADR 分析数据库的建立

纳入标准：患者年龄≥18 岁；康艾注射液导致的 ADR。

排除标准：临床对照研究中原患疾病、用量、化学治疗（简称化疗）方案和累及器官 / 系统记录不完整；描述性病例个案报道原患疾病、过敏史、用药方案、溶剂、ADR 发生时间和累及器官 / 系统缺失；康艾注射液与非化疗中药制剂联用；康艾注射液用量非具体数据；患者原患疾病较多，无法确定具体病种；合并放射治疗（简称放疗）方案。

检索策略：检索中国知网数据库，收集 2000 年 1 月起至 2022 年 12 月康艾注射液的 ADR 相关文献。检索式为：[主题词“康艾”AND 全文“不良反应”]或[主题词“康艾”AND 全文“ADR”]或[主题词“康艾”AND 全文“过敏”]或[主题词“康艾”AND 主题词“副作用”]或[主题词“康艾”AND 篇名“致”]。检索医院 2014 年 1 月至 2022 年 12 月 ADR 监测系统上报的康艾注射液 ADR 相关病例。

数据提取和建立数据库：由 2 名研究人员独立提取纳入文献中数据，包括患者信息（性别、年龄、过敏史、原患疾病、诊断信息等），用药信息（用药剂量、用法、用药疗程等），ADR 信息（临床表现、发生时间、累及器官 / 系统及转归），作为数据源。

1.2 挖掘 ADR 发生关联规则

数据预处理：将原始数据中原患疾病“非鳞非小细胞肺癌”“非小细胞肺癌”统一为“肺癌”，“结直肠癌”“结肠癌”统一为“大肠癌”，“原发性肝癌”统一为“肝癌”，对临床表现累及器官统一按器官 / 系统分类和监管活动医学词典（MedDRA）首选语列出。采用 IBM SPSS Modeler 19.0 软件清洗数据。使用“过滤器”节点，过滤删除溶剂和用药疗程字段[收集的病例溶剂基本为 0.9% 氯化钠注射液（NS）或 5% 葡萄糖注射液（5%GS），用药疗程字段描述参差不齐]；使用“类型”节点对数据进行实例化；使用“数据审核”节点检查数据质量，处理缺失值，剔除字符型和数值型空值；使用“分级化”节点离散化处理，个案报道中的“年龄”[2]，分级宽度为 10。

数据挖掘：对数据进行清理、集成、转换，采用 IBM SPSS Modeler 19.0 软件，以关联规则 Apriori 算法建模，对 ADR 发生特点、相关因素关联性进行数据挖掘。通过支持度和置信度对数据挖掘得到的关联规则进行验证，选择网络节点，将结果进行网络可视化输出，最后剔除 CHPS 不能满足检索设置的关联规则。

1.3 主动监测住院患者康艾注射液 ADR 发生情况

依据触发器内容主动监测医院 2020 年 6 月 1 日至 2021 年 5 月 31 日使用康艾注射液发生 ADR 的病例。患者年龄≥18 岁，且住院时间≥48 h；排除住院记录（如入院记录、病程记录、医嘱执行单等）不完整的病例。2 名药师根据 Karsh 和 Lasagna 方法进行因果关系初步判断，然后相关科室医护人员对 ADR 是否发生进行二次判断和确认，得到主动监测报告，并依据美国卫生及公共服务部制定的常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0 版分级系统按不良事件严重程度分为 1 - 5 级。

1.4 主动监测与传统自发报告被动监测比较

观察指标：统计自发报告和主动监测模式下 ADR

患者情况、临床表现、累及器官/系统和严重程度分级。比较两种方法检出率及阳性预测值(PPV),PPV=指标检出的ADR数量/样本病例所发现的警示指标总数×100%。

统计学处理:采用Microsoft Excel 2019和SPSS 19.0软件分析。计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

1.5 编写合理用药警示规则

通过合理用药软件编写康艾注射液合理用药警示规则,提示该中药制剂目前可监测到的ADR发生风险。此外,对于明确的ADR,可视其ADR发生率和严重程度,通过医院前置处方审核软件进行规则完善,增强临床使用该类药品时可能引起风险的管理,实现中药制剂临床合理规范用药。

2 结果

2.1 文献检索及患者基本信息

共检索出文献342篇,经筛选最终纳入73篇,其中临床对照研究63篇,个案报道10篇[3-12],合并医院自发报告的个案报道6例,共计16篇个案报道,涉及患者18例,ADR 28例次。其中,男、女各9例;年龄41~91岁,平均56.83岁。临床对照研究涉及患者1 157例,ADR 2 261例次,性别和年龄缺失(文献提供数据不足)。

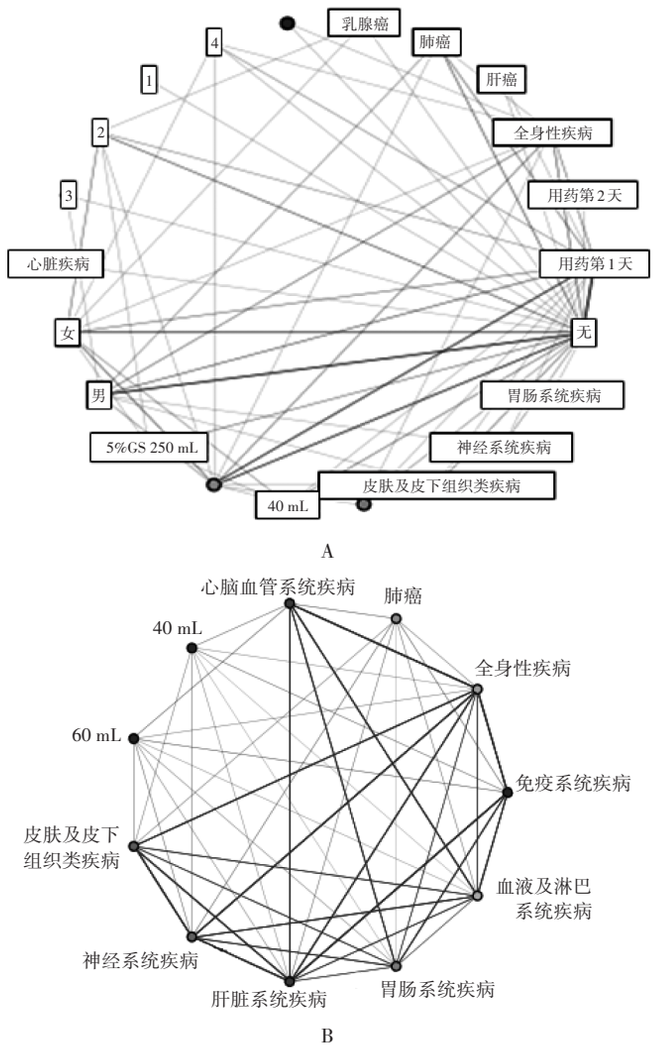
2.2 ADR累及器官/系统及临床表现

个案ADR以皮肤及皮下组织类疾病(9例,32.14%)最常见,其次为全身性疾病(6例,21.43%)和心脑血管系统疾病(6例,21.43%);临床对照研究ADR以血液及淋巴系统异常(887例,39.23%)和胃肠系统疾病(843例,37.28%)最常见,其次为肝脏系统疾病(160例,7.08%)、全身性疾病(147例,6.50%)和皮肤及皮下组织类疾病(137例,6.06%)。

2.3 关联规则分析

因关联规则需同时满足最低支持度阈值和最小置信度阈值时才是有效规则,本研究中经反复测试,个案报道和临床对照研究设置最低条件支持度分别为15%和10%,最小规则置信度为75%和80%,分别得到12条和13条规则,以ADR累及器官/系统作为目标字段进行网络化展示,属性与属性之间连接线的粗细表示连接强度,反映出属性之间的关联程度。详见图1(图中1,2,3,4为不同年龄段)。

规则解读:个案报道首条规则为,男性患者且溶剂为NS 250 mL在连续用药1 d后,发生ADR 3例(16.67%),均表现为皮肤及皮下组织类疾病。临床对照研究首条规则为,乳腺癌患者用药后,发生ADR 125例,占比为10.80%,其中99.20%的案例表现为胃肠系统损害。



A. 个案报道 B. 临床对照研究

图1 ADR累及系统与影响因素关联规则网络图

A. Case reports B. Clinical controlled studies

Fig. 1 Net diagram of association rules between affected systems and influencing factors of ADRs

2.4 两种监测方法比较

通过天际健康医疗科技有限公司健康合理用药系统,查询医院2020年6月1日至2021年5月31日应用康艾注射液的肺癌和乳腺癌患者,共474例,借助CHPS进行主动监测,根据关联规则和系统规则条件设置检索规则为:"[(诊断:肺癌)AND(性别:男)AND(年龄:41-50岁)AND(药品名称:康艾注射液)AND(疲劳乏力或发热或胸闷)]"OR"[(诊断:乳腺癌)and(药品名称:康艾注射液)and(症状名称:黏膜损伤或口腔溃疡或腹痛腹泻或便秘)]",符合条件共有60条记录,经审核后明确11例ADR,涉及科室主要为内一科、中西医科和妇瘤科等,全身性疾病临床表现为乏力和胸痛,胃肠道反应表现为恶心、腹泻和口腔黏膜炎等,1例为严重ADR。自发报告2例ADR。详见表1及表2。

表 1 主动监测 ADR 情况汇总

Tab. 1 Summary of ADRs identified through active surveillance

监测方式	年龄（岁）	性别	诊断	用法用量	临床表现	累及器官/系统	分级
主动监测	45	男	肺癌	40 mL,qd	胸部疼痛	全身性疾病	1
主动监测	50	男	肺癌	40 mL,qd	全身乏力	全身性疾病	2
主动监测	50	男	肺癌	40 mL,qd	恶心	胃肠道系统	2
主动监测	41	男	肺癌	40 mL,qd	腹泻	胃肠道系统	3
主动监测	41	男	肺癌	40 mL,qd	腹泻	胃肠道系统	2
主动监测	63	女	乳腺癌	60 mL,qd	腹泻	胃肠道系统	1
主动监测	72	女	乳腺癌	40 mL,qd	口腔黏膜炎	胃肠道系统	2
主动监测	73	女	乳腺恶性肿瘤	40 mL,qd	恶心	胃肠道系统	1
主动监测	55	女	乳腺癌	60 mL,qd	恶心	胃肠道系统	2
主动监测/自发报告	66	女	乳腺癌	60 mL,qd	便秘	胃肠道系统	1
主动监测/自发报告	56	女	乳腺癌	60 mL,qd	恶心	胃肠道系统	1

表 2 主动监测与传统自发报告检出率及阳性预测值比较（n = 474）

Tab. 2 Comparison of detection rate and positive predictive value between active surveillance and traditional spontaneous reporting (n = 474)

监测方式	警示病例（例）	报告病例（例）	检出率（%）	阳性预测值（%）
自发报告	474	2	0.42	0.42
主动监测	60	11	2.32	18.33
χ^2值			6.317	64.593
P值			0.012	<0.001

2.5 合理用药警示规则

对于 41～50 岁的男性肺癌患者，应用康艾注射液存在发生全身性疾病损害的风险，如乏力、发热或胸闷等，药品和不良事件之间的因果关联性是合理可能的，此外，乳腺癌患者与胃肠道 ADR 存在一定的关联性。因此，肺癌患者发生全身性损害和乳腺癌患者发生胃肠道疾病将纳入具有临床意义的康艾注射液安全性管理，建议用药前对患者进行充分评估，用药后 1 d 密切关注患者用药情况，及早发现迟发性 ADR 并予治疗。

3 讨论

3.1 康艾注射液 ADR 发生规律及原因分析

康艾注射液主要成分为黄芪、人参、苦参素等，可有益气扶正，增强机体免疫功能，用于原发性肝癌、肺癌等的辅助治疗。本研究中发现，ADR 的发生与康艾注射液所治疗的疾病类型和患者年龄分布显著相关，且药物治疗与化疗或放疗联用时，ADR 累及器官/系统更广，其中肺癌患者以发生全身性损害居多，乳腺癌患者发生胃肠道反应更多。中药注射剂进入人体后可能通过释放组胺等生物活性介质，触发机体的一系列级联反应，从而导致过敏反应，因此，个案报道中发生皮肤过敏反应的比例较高。

3.2 建立基于 Apriori 数据挖掘技术和 CHPS 的主动监测策略

本研究中采用 Apriori 关联规则算法，在原有文献检索所得数据制订监测策略的基础上，通过调整置信度和支持度进一步优化监测策略，精准定位 ADR 发生规律，运用 CHPS 主动监测发现肺癌和乳腺癌患者发生 ADR 的风险，将警戒纳入具有临床意义的康艾注射液安全性管理中，仅肺癌和乳腺癌 2 个适应证发现 11 例 ADR，阳性率和检出率与自发报告存在显著差异。

3.3 小结

通过 CHPS 建立的主动监测策略和方法可用于不同医疗机构及不同药品品种，提升医疗机构 ADR 主动监测能力，同时更好地避免药源性疾病及药害事件发生，确保医药机构药事安全。

参考文献

[1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告（2021 年）[EB/OL].（2022-04-01）[2024-04-29]. https://www.cqn.com.cn/ms/content/2022-04/01/content_8803084.htm.

[2] 张浩彬，周伟珠. IBM SPSS Modeler 18.0 数据挖掘权威指南[M]. 北京：人民邮电出版社，2019：127.

[3] 司福国，崔 佳，程 军，等. 静脉滴注康艾注射液致重症药疹 1 例[J]. 淮海医药，2016，34(2)：220.

[4] 罗 骞，席 萍，黄舒雅，等. 康艾注射液致典型不良反应 3 例报告[J]. 今日药学，2009，19(1)：50.

[5] 贺立明，贺晓茹. 康艾注射液致过敏反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志，2012，21(1)：28.

[6] 张兰敏，温红英. 康艾注射液致过敏反应 1 例[J]. 中国民康医学，2008，20(18)：2204.

[7] 朱建军. 康艾注射液致过敏反应 1 例报告[J]. 解放军药学学报，2010，26(3)：235.

[8] 朱美银，孔飞飞，沈 洁. 康艾注射液致四肢麻木 1 例[J]. 药物流行病学杂志，2013，22(5)：279-280.

[9] 刘立峰，王艳平，王开亮. 康艾注射液致头晕 1 例[J]. 临床合理用药杂志，2015，8(16)：153.

[10] 毕恒太，韩玉梅. 静脉滴注康艾致过敏反应 1 例[J]. 中国误诊学杂志，2008，8(2)：504.

[11] 陈建辉，赵德强，陈佩娟，等. 静脉滴注康艾注射液致输液反应 1 例[J]. 广东医学，2010，31(18)：2471.

[12] 苏 君，石庆平，桑 冉，等. 306 例康艾注射液临床应用合理性评价[J]. 中国药业，2020，29(7)：138-141.

（收稿日期：2024-05-10；修回日期：2025-03-17）