doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.011

· 论著 ·

基于真实世界数据挖掘的儿童中成药剂量模型研究

陈文文[1,2],张继[1],秦敏[1],何天翔[3],李根[1](1.电子科技大学医学院附属医院,成都市妇女儿童中心医院,四川成都 610091;2.成都中医药大学药学院,四川成都 611137;3.成都市第三十三中学校,四川成都 610081)

[摘要]**目的**:建立无儿童剂量中成药的儿童用量模型,为儿童临床合理使用中成药提供参考。**方法**:回顾性调查成都市妇女儿童中心医院 2019 年 1 月 1 日至 6 月 30 日急诊药房处方,以 Excel 2007 建立数据库,应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,以频数分析法对年龄、临床诊断、用法用量等进行统计分析,在患儿中成药用量统计结果中寻找规律,建立真实世界儿童中成药剂量模型,并对模型进行验证。**结果**:最终纳入 20 833 张处方,对使用率排名前三的中成药蒲地蓝消炎口服液、橘半止咳颗粒、柴黄颗粒在不同年龄阶段儿童中使用的剂量进行统计分析,运用 Excel 2007 建立适用于这三种药物的中成药儿童剂量模型,最小剂量公式:X=IF(N<0.9,M/6,IF(N<1,M/3,IF(N<3,M/3,IF(N<6,M/2,IF(N<=10,M/3*2))))));最大剂量公式:Y=IF(N<0.9,M/6,IF(N<1,M/3,IF(N<3,M/2,IF(N<6,M/3*2,IF(N<=10,M))))))。**结论**:儿童临床使用非专用中成药情况较为普遍,为降低儿童中成药的使用风险,本研究建立了一种数学模型,规范儿童中成药的用法用量,为临床中成药使用提供一个适宜的用药方案,易于临床医师开具处方、药师审查处方,同时也利于患者及家属掌握中成药的使用方法。

[关键词]儿童;中成药;剂量模型;数据挖掘
[中图分类号]R969　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)08-0036-04

Dosage Model of Chinese Patent Medicine for Children Based on Real World Data Mining

Chen Wenwen[1,2], Zhang Ji[1], Qin Min[1], He Tianxiang[3], Li Gen[1](1. *The Affiliated Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Sichuan Chengdu* 610091, *China*; 2. *College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Chengdu* 611137, *China*; 3. *Chengdu No.33 High School, Sichuan Chengdu* 610081, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish the dosage model of Chinese patent medicine for children, so as to provide reference for clinical rational use of Chinese patent medicine for children. **Methods**: Retrospective investigation was performed on prescriptions in the emergency pharmacy of Chengdu Women's and Children's Central Hospital from Jan. 1st to Jun. 30th, 2019. The database was created in Excel 2007, and SPSS 19.0 was used for statistical analysis. Age, clinical diagnosis and dosage were analyzed by frequency analysis. The rules were found in the statistical results of the dosage of Chinese patent medicine for children. The dosage model of Chinese patent medicine for children based on the real world was established and verified. **Results**: Totally 20,833 prescriptions were included. Statistical analysis was performed on Pudilan Xiaoyan oral liquid, Juban Zhike granules and Chaihuang granules (the top three dosage of Chinese patent medicine) used in children of different age groups. Excel 2007 was used to establish the dosage model of Chinese patent medicine for children. Minimum dosage formula: X=IF (N<0.9, M/6, IF (N<1, M/3, IF (N<3, M/3, IF (N<6, M/2, IF (N<=10, M/3*2))))); maximum dosage formula: Y=IF (N<0.9, M/6, IF (N<1, M/3, IF (N<3, M/2, IF (N<6, M/3*2, IF (N<=10, M))))). **Conclusion**: The clinical use of non-specific Chinese patent medicine for children is relatively common. In order to reduce the risk of using Chinese patent medicine for children, this paper establishes the mathematical model to standardize the dosage of Chinese patent medicine for children and provide appropriate medication regimen of Chinese patent medicine for the clinic, which is easy for clinicians to prescribe and pharmacists to review prescriptions, and also helps the patients and the families to master the use of Chinese patent medicine.

[**Keywords**] children; Chinese patent medicine; dosage model; data mining

由于缺乏儿童专用药品,可供儿童使用的药品品种、剂型及规格较少,儿童用药不能满足临床需求,儿童患者使用无儿童用法用量说明的中成药治疗疾病是临床治疗的常见现象。药品说明书中缺少关于儿童用药的用法用量、禁忌证、不良反应和注意事项等信息,多以“儿童酌减”“安全性尚未确定”“遵医嘱”等表述,致使医师使用此类中成药时难以把握剂量[14]。临床医师在无具体指导方法下,一般都是凭个人的经验处方,药师在审核处方时,对这种无“儿童使用说明”的中成药也没有依据确定其使用的合理性,在判定时根据个人经验或综合业务素质的高低来审核处方。为了保障儿童患者的用药安全,有必要开展儿童患者使用中成药的剂量合理性研究。本研究采用双盲、简单随机抽样的方法,以成都市妇女儿童中心医院 2019 年 1-6 月的急诊儿童处方作为样本,进行分析整理,从中寻找规律,以相关学科理论基础知识结合临床实际状况研究儿童患者中成药给

基金项目:成都市科技惠民技术研发项目,编号 2015-HM01-00138-SF。
作者简介:陈文文(1982.12-),女,博士,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: chenww1111@126.com。
通讯作者:李根(1976.08-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: zyclg@163.com。

药剂量的方法，建立儿童中成药剂量模型，供临床参考。

1 资料与方法

1.1 抽样方法

采用双盲、简单随机抽样的方法。按照患儿年龄 1～12 个月（婴儿期）、1～2 岁（幼儿期）、3～5 岁（学龄前期）、6～10 岁（学龄期）进行分析。

1.2 样本量的估算

样本量大小采用下列公式计算：

$N=Z^2\times[P\times(1-P)]/E^2$

式中 N 为样本量；Z 为置信水平下的 Z 统计量，E 为调查误差；P 为目标总体的比例期望值。取置信度为 95% 时，$Z=1.96$，$E=3\%$，$P=0.5$ 时，$N=1\ 067$。故调查样本量应不低于 1 067。

1.3 纳入标准与排除标准

收集 2019 年 1 月 1 日至 6 月 30 日我院急诊药房处方。排除不包含中成药的处方及患儿为新生儿（0～28 d）的处方。

1.4 统计学方法

应用 Excel 2007 和 SPSS 19.0 软件。先用 K-S 检验方法对数据进行正态性检验，如果数据符合正态分布，则取均数；如果数据为非正态分布，则在剔除最大值和最小值后，重新进行检验，取均数，得出 95% 可信区间（95% CI）。

1.5 模型验证

将收集处方患者的实际剂量和模型模拟剂量（最大剂量和最小剂量区间）作比对，计算模型数据覆盖率，来验证儿童中成药用药剂量模型的可靠性。

2 结果

2.1 急诊患儿使用中成药年龄情况分析

本研究共收集处方 124 206 张，按纳入标准和排除标准筛选后得到样本 20 833 张，中成药在急诊儿童的使用率为 16.77%。样本按儿童年龄段分布情况见表 1。调查发现，中成药在各年龄段患儿都有应用，1～2 岁、3～5 岁儿童占比较高。

表 1 患儿年龄分布情况

项目	1～12 个月	1～2 岁	3～5 岁	6～10 岁	合计
处方张数	3 035	8 884	7 216	1 698	20 833
占比/%	14.57	42.64	34.64	8.15	100.00

2.2 使用中成药处方临床诊断分析

急诊就诊患儿以呼吸道常见病如扁桃体炎、支气管炎、上呼吸道感染、疱疹性咽峡炎、肺炎为主，在治疗药物的选择上都包含了 1 种及以上的中成药。见表 2。

表 2 使用中成药处方的临床诊断 张

临床诊断	1～12 个月	1～2 岁	3～5 岁	6～10 岁	合计	比例/%
扁桃体炎（化脓性/急性）	89	1 546	1 680	305	3 620	17.38
支气管炎（急性）	652	1 661	1 739	564	4 616	22.16
上呼吸道感染（急性）	1 837	4 409	2 687	663	9 596	46.06
疱疹性咽峡炎	254	843	513	17	1 627	7.81
肺炎	33	201	163	15	412	1.98
其他	170	224	434	134	962	4.62

2.3 急诊患儿使用中成药品种分析

在急诊患儿中使用率最高的无儿童剂量中成药依次为蒲地蓝消炎口服液、橘半止咳颗粒、柴黄颗粒、止咳平喘口服液、去感热口服液和三拗片。对排名前三的中成药按照儿童各年龄段进行用法用量统计分析，并在中医医师指导下排除用量不正确的处方后，查找规律，建立数学模型。见表 3。

表 3 中成药品种统计表（n=20 833）

中成药品种	处方张数	急诊使用率/%
小儿豉翘清热颗粒（有儿童剂量）	6 022	28.91
蒲地蓝消炎口服液	3 259	15.64
小儿消积止咳口服液（有儿童剂量）	3 115	14.95
小儿青翘颗粒（有儿童剂量）	2 896	13.90
橘半止咳颗粒	1 560	7.49
肺力咳合剂（有儿童剂量）	1 323	6.35
安儿宁颗粒（有儿童剂量）	1 158	5.56
柴黄颗粒	1 054	5.06
止咳平喘口服液	658	3.16
去感热口服液	455	2.18
三拗片	208	1.00
其他	875	4.20

注：1 张处方并非一种药品，故表中总张数>20 833 张

2.4 分年龄段药品用法用量统计

低年龄段儿童剂量与高年龄段儿童剂量存在重叠交集，如三种药品婴儿期与学龄期儿童都有交集；低年龄段儿童，如婴儿期、幼儿期的用药剂量分布幅度宽；高年龄段儿童（学龄前期、学龄期）用药剂量相对集中，用药剂量频率幅度窄。低年龄段患儿剂量有向右位移的趋势，高年龄段患儿用法用量区间较集中位于图中右方，逐渐接近成人用法用量。见图 1～3。

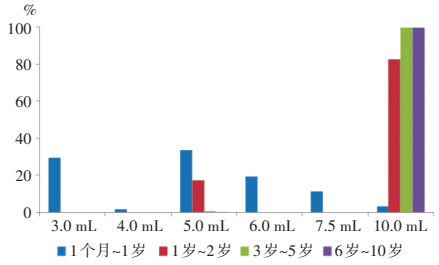


图 1 蒲地蓝消炎口服液用药剂量频率分布

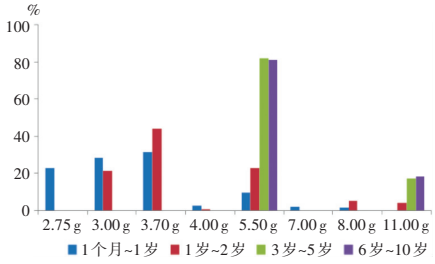


图 2 橘半止咳颗粒用药剂量频率分布

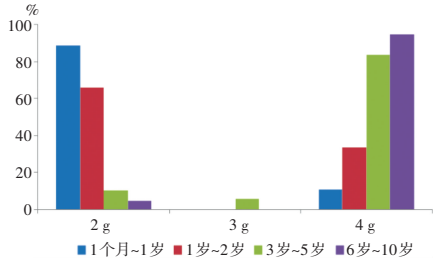


图 3 柴黄颗粒用药剂量频率分布

2.5　中成药婴幼儿用药剂量模型

根据以上三种药物各年龄段儿童用药剂量的统计结果，排除未按说明书用药的病例，并在中医师指导下排除用量不正确的处方后，剔除最大值和最小值后，用 *K-S* 检验方法对各年龄段数据进行正态性检验，对单次用量进行数学公式模拟，设置各年龄段的参数 *N*，以成人剂量 *M* 为标准，得出适用于这三种药物的中成药儿童剂量模型，计算各年龄段的剂量范围（最小剂量 *X*–最大剂量 *Y*）。三种药物剂量模型见表 4。

模型的设置基于以下几个基本原则：（1）年龄越小的患儿中成药剂量越小，年龄越大的患儿中成药剂量越大，直至与成人剂量一致；（2）同一年龄段患儿的中成药剂量应趋同；（3）排除掉离散值之后符合正态分布的真实世界剂量数据均认为临床治疗有效安全；（4）用药次数参照成人用药次数。

最终得出可适用于以上三种药物不同年龄儿童用药剂量的数学模型公式为：

最小剂量公式：*X*=IF(*N*<0.9,*M*/6,IF(*N*<1,*M*/3,IF(*N*<3,*M*/3,IF(*N*<6,*M*/2,IF(*N*<=10,*M*/3*2))))）

最大剂量公式：*Y*=IF(*N*<0.9,*M*/6,IF(*N*<1,*M*/3,IF(*N*<3,*M*/2,IF(*N*<6,*M*/3*2,IF(*N*<=10,*M*)))))

其中 *N* 为年龄，*M* 为成人剂量，*X* 为最小剂量，*Y* 为最大剂量。

蒲地蓝消炎口服液每次剂量区间 1～12 个月[3.3，3.3]mL、1～2 岁[3.3，5.0]mL、3～5 岁[5.0，6.7]mL、6～10 岁[6.7，10.0]mL。

橘半止咳颗粒每次剂量区间 1～12 个月[3.7，3.7]g、1～2 岁[3.7，5.5]g、3～5 岁[5.5，7.3]g、6～10 岁[7.3，11.0]g。

柴黄颗粒每次剂量区间 1～12 个月[1.3，1.3]g、1～2 岁[1.3，2.0]g、3～5 岁[2.0，2.7]g、6～10 岁[2.7，4.0]g。

表 4　三种中成药剂量模型

年龄段	蒲地蓝消炎口服液				橘半止咳颗粒				柴黄颗粒			
	M/mL	*N*/岁	*X*/mL	*Y*/mL	*M*/g	*N*/岁	*X*/g	*Y*/g	*M*/g	*N*/岁	*X*/g	*Y*/g
1～12 个月	10	0.9	3.3	3.3	11	0.9	3.7	3.7	4	0.9	1.3	1.3
1～2 岁	10	1	3.3	5.0	11	1	3.7	5.5	4	1	1.3	2.0
	10	2	3.3	5.0	11	2	3.7	5.5	4	2	1.3	2.0
3～5 岁	10	3	5.0	6.7	11	3	5.5	7.3	4	3	2.0	2.7
	10	4	5.0	6.7	11	4	5.5	7.3	4	4	2.0	2.7
	10	5	5.0	6.7	11	5	5.5	7.3	4	5	2.0	2.7
6～10 岁	10	6	6.7	10.0	11	6	7.3	11.0	4	6	2.7	4.0
	10	7	6.7	10.0	11	7	7.3	11.0	4	7	2.7	4.0
	10	8	6.7	10.0	11	8	7.3	11.0	4	8	2.7	4.0
	10	9	6.7	10.0	11	9	7.3	11.0	4	9	2.7	4.0
	10	10	6.7	10.0	11	10	7.3	11.0	4	10	2.7	4.0

3　讨论

3.1　中成药在儿童中使用的合理性判断

儿童的生长发育是一个连续渐进的动态过程，儿童的解剖、生理和心理等功能在不同的阶段表现出与年龄相关的规律性。在实际工作中将儿童年龄分为 7 期[5]，胎儿期药物影响主要来自母体，新生儿期因涉及部分早产儿，用药情况较为复杂，青春期已趋于成人用药剂量，故未列入本研究范围。本研究重点考察婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期的儿童中成药剂量问题。

本研究收集我院急诊部儿童患者使用中成药的处方，涉及医师 36 人，药师 6 人。样本临床诊断的数据显示此时间段儿童患者的疾病大部分是呼吸系统疾病。临床处方的医师整体为具有现代医学教育背景（西医），经过院内中医药专项培训考核合格，具有开具中成药的处方权。药师有 2 人具有中医药学教育背景。

本次调查 20 833 张处方中使用率最高的三种中成药儿童用药剂量统计结果可以看出：（1）同一年龄段儿童患者中成药临床治疗的用法用量差别较大，最多的有 12 种用法，如 1～12 个月儿童患者使用橘半止咳颗粒，每次最大剂量 8.00 g 和最小剂量 2.75 g 之间。（2）在临床治疗过程中儿童患者药品用量超过说明书成人用量，如 3～5 岁儿童使用橘半止咳颗粒“11 g，一日 3 次”，超出了说明书“一日 2 次，每次 11 g”的用量。（3）个别婴儿期儿童患者与学龄期儿童使用同一药品的用法用量无差异。以上现象初步表明，在临床治疗中儿童患者使用中成药的用法用量现状存在一定的不合理性。

3.2　模型的设置

模型中儿童各年龄组的用药区间由两个数值界定的范围构成，最小剂量 *X* 称为下限（药物的有效量），最大剂量 *Y* 称为上限（药物的安全剂量）。低年龄段的安全剂量与高年龄段儿童的有效量可以有交集重叠。考虑安全因素，低年龄组的用药剂量区间应相对窄，各年龄组的用药区间收窄，区间内的数据更精确。本次模型的设置只纳入了一项年龄因素作为变量，未考虑患儿体质量、体表面积、不同诊断、病情轻重等因素对中成药用药剂量的影响，但待后续收集大量数据后可详细分析给出更精确的计算模型。但本次模型给出了各年龄组的用药

区间,可供临床医师在处方时根据剂量区间进行调整。

3.3 模型的校正

对某一年龄段样本量较小,或真实世界数据离散程度较大的数据集,由课题组根据相关文献或临床经验假设一个估计参数 θ。估计参数 θ 引入后,应使各年龄段儿童用药剂量计算结果区间的最大剂量在最小剂量的基础上增加 30%~50%。重新设置的最小剂量(有效量)可以依据低年龄组的最大剂量(安全量)来定。

3.4 儿科药学古籍循证

众所周知,中医药对于儿科疾病的治疗具有独特的疗效,且历史悠久,为中华民族的繁衍昌盛作出了巨大贡献。中成药是中医药学体系的重要组成部分。如果我们要研究儿童患者使用中成药的合理性及合理性的判定,就必须从儿科中医药学的源头循证。中国宋代太医丞钱乙是中医儿科学的鼻祖,他的《小儿药证直诀》是我国现存最早的儿科专著;小儿"五脏六腑,成而未全,全而未壮"的生理描述,"脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热"病理的记述,构建了学科理论基础[6]。基于这种认识又确立了治疗应"柔润"不能"痛击"的原则。元代著名儿科医家曾世荣编撰《活幼心书》;大人小儿,病同一体,用药施治,无逾古法,但小儿方剂则轻、少不等[7]。《幼幼集成》在小儿时疫证诊治中提到"凡五六岁以上者,药当减半,一二三四岁者,四分之一可也。以肠胃柔脆,少有差误,为祸更适,临证尤宜力慎"[8]。以上传统中医儿科用药重要简述,说明了中成药在儿童患者使用中也存在潜在危害。儿童用药不同于成人。现代医学儿童的生理解剖表述"婴幼儿期,各系统器官的生长发育虽然也在持续进行,但是不够成熟完善,尤其是消化系统常常难以适应对大量食物的吸收,容易发生营养和消化紊乱等[9]"与中医儿科奠基人钱乙的表述,虽然方式各异,但表达含义基本吻合。

从目前采集的样本数据中及查阅的中医古籍里受到启发,儿童患者中成药临床合理使用的研究,需要继承前人宝贵的诊疗理论和丰富的临床经验,利用专业理论知识对临床数据综合分析研究,利用真实世界数据建立模型并应用到临床中,可在无法大规模实施中成药儿童临床试验的情况下,为儿童使用中成药的剂量提供参考。

参考文献:

[1] 郭春彦, 王彦青, 张萌, 等. 中成药在儿科应用现状的思考与建议[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(4): 327-330.
[2] 林志健, 周伟龙, 张冰, 等. 中成药说明书中儿童用药信息的修订完善思考[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(4): 144-248.
[3] 王小川, 王晓玲, 谢晓慧, 等. 15 家医院儿科常用药品说明书儿童用药信息调查分析[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(16): 1446-1450.
[4] 马融. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 22-23.
[5] 王卫平, 桂永浩, 申昆玲. 儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 125.
[6] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 17-18.
[7] 曾世荣. 活幼心书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 12.
[8] 陈复正. 幼幼集成[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 8.
[9] 沈晓明. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 35.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-08-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.012

· 论著 ·

监护人参与儿童药物临床试验的经历与知情同意认知度调研

李莉霞,陆晓彤 (上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092)

[摘要]**目的:**了解监护人参与儿童药物临床试验的经历与知情同意认知度,为推进儿童药物临床试验开展提供参考。**方法:**选择 2017 年 1-8 月上海交通大学医学院附属新华医院、上海复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属儿童医院、哈尔滨儿童医院住院患儿的监护人,进行问卷调查。**结果:**回收有效问卷 468 份,仅有 4.9% 的监护人有参与儿童药物临床试验经历,6.4% 的监护人有参与儿童药物临床试验意愿,小学学历监护人无参加意愿,52.1% 的监护人需看情况,学历因素对监护人参与意愿的影响有统计学意义($P<0.01$)。监护人愿意参与儿童药物临床试验的主要原因是疾病需要。73.1% 的监护人认为,儿童需要了解并签署知情同意书。57.7% 的监护人认为,12 岁及以上儿童能够理解知情同意书内容,并可以签署知情同意书。**结论:**大部分监护人没有参加儿童药物临床试验的经历,不同学历的监护人对儿童药物临床试验的内容认识度及知情同意书的理解有差异。提高儿童药物临床试验的社会认知度,是保障儿童药物临床试验积极开展的重要条件。

[关键词]药物临床试验;监护人;儿童;认知度
[中图分类号]R95 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)08-0039-04

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目,编号 17DZ1930402。
作者简介:李莉霞(1975.11-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: lilixia@xinhuamed.com.cn。
通讯作者:陆晓彤(1967.03-),女,大学本科,主任药师,主要从事医院药学及药事管理工作,E-mail: luxiaotong@xinhuamed.com.cn。