

· 药物不良反应与不良事件 ·

# 基于粗糙集理论的舒血宁注射液不良反应分析

马建春, 马灶亮, 赵娟, 区通源

(广东药科大学附属第一医院药学部/广东药科大学临床药学系, 广州 510080)

**摘要** 目的 以舒血宁注射液不良反应临床报告及文献报道数据为基础, 运用粗糙集理论探讨舒血宁注射液不良反应各因素的相关性。方法 汇总 468 份舒血宁注射液不良反应报告, 运用 Rosetta 软件对数据进行属性约简, 对生成的规则及各指标进行分析。结果 数据约简得到与不良反应关系相关性强指标 9 个, 主要属于用药信息; 不良反应各表现之间及各表现与用药信息之间有相关性。结论 该研究结果可以对舒血宁注射液临床合理应用提供参考, 同时丰富了药物不良反应的研究方法。

**关键词** 舒血宁注射液; 不良反应; 粗糙集; 属性约简

中图分类号 R286; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0120-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.031

## Analysis on the Adverse Reaction of Shuxuening Injection Based on Rough Set Theory

MA Jianchun, MA Zaoliang, ZHAO Juan, OU Tongyuan (Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University/Clinical Department of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

**ABSTRACT Objective** To survey the correlation among ADR performances of Shuxuening injection (SXN injection) based on ADR reports and literature data by rough set theory (RST). **Methods** By collecting 468 ADR reports of SXN injection, data attribute reduction were processed by Rosetta software, and the generated rules and each indicator were analyzed. **Results** 9 main indicators, which mainly belongs to medication information, had a strong relationship with ADR. There was a correlation among ADR performances. Relationship could also found between performances and medication information. **Conclusion** The results of the study provide reference for clinical reasonable application of SXN injection, and enrich the research method of ADR.

**KEY WORDS** Shuxuening injection; Adverse drug reaction; Rough set theory; Attribute reduction

舒血宁注射液是由银杏叶提取制成的中药制剂, 具有扩张血管、降低血黏度、改善微循环等作用。据报道, 舒血宁注射液超适应证使用发生费用 12 亿多元, 属最被滥用的一种中药注射剂<sup>[1]</sup>。随着其临床用量不断增多, 不良反应报告也逐渐增多。因患者用药特征、用药情况不同, 其不良反应呈现多样性, 心悸、恶心、呕吐、瘙痒等为主要表现, 但各种不良反应表现间的相关性仍有待研究。本研究拟用粗糙集理论探讨舒血宁注射液不良反应各因素的相关性, 从舒血宁注射液引起不良反应的临床特点、临床表现等进行分析, 探讨与不良反应发生相关的因素及各因素间的关联性, 为舒血宁注射液不

良反应监测及临床合理应用提供参考。

### 1 材料与方法

**1.1 数据来源** 调取某三甲医院 2005—2015 年所有药物不良反应报告, 查找有关舒血宁注射液不良反应报告, 将患者基本信息、用药信息、不良反应症状表述具体的病例纳入研究范围, 最终确定适于研究资料 261 份。通过查找中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊数据库 (VIP) 等生物医学数据库文献资料, 检索主题词设定为“舒血宁 and 合理用药”“舒血宁 and 不良反应”“舒血宁 and 副作用”等, 检索时间设定为“1990—2015 年”, 逐条筛选有关舒血宁注射剂不良反应文献报道。排除综述及重复报道。将患者基本信息、用药信息、不良反应症状表述详细的文献纳入研究范围, 最终筛选出舒血宁注射液不良反应个案报道 207 例。将两种途径的数据汇总, 确定最终参与研究的不良反应为 468 例。

**1.2 数据处理及赋值** 对舒血宁注射液不良反应数据进行分类, 分为患者基本情况 (性别、年龄、体质量、

收稿日期 2016-03-22 修回日期 2016-06-12

**作者简介** 马建春 (1984-), 男, 广东广州人, 主管药师, 硕士, 从事医院药学工作。电话: 020-61327147, E-mail: majesty184194@163.com。

**通信作者** 区通源 (1970-), 男, 广东广州人, 主管药师, 从事医院药学工作。电话: 020-61327147, E-mail: tltong@163.com。

不良反应史等),用药信息(给药途径、给药剂量、所用溶媒、给药时间、联合用药情况),严重程度,对原患疾病影响等指标。根据不同指标特性采用不同赋值方式(如指标为寒战,出现寒战症状以数字 1 表示,未出现该症状以数字 0 表示),指标赋值结果见表 1。利用 Excel 建立决策树表。

表 1 舒血宁注射液不良反应指标赋值  
Tab.1 Indicator assignment of adverse reactions of Shuxuening injection

序号	代表指标	赋值
1	寒战、恶心、呕吐	0=否,1=是
2	年龄	1=0~17 岁,2=>17~44 岁,3=>44~59 岁,4=>59 岁
3	联合用药	0=未联合用药,1=联合用药
4	给药时间	1=1~30 min,2=>30~60 min,3=>60~90 min,4=>90~120 min,5=>120 min
5	不良反应出现时间	1=给药 30 min 内,2=给药>30~60 min,3=给药>60~90 min,4=给药>90~120 min,5=给药>120 min
6	所用溶媒	1=0.9%氯化钠注射液,2=葡萄糖氯化钠注射液,3=5%葡萄糖注射液
7	给药次数	1=每日用药 1 次,2=每日用药 2 次,3=每日用药 3 次
8	剂量	1=常规剂量,2=超说明书剂量

1.3 分析统计 运用粗糙集理论进行数据统计分析。粗糙集理论是一种刻划不完整性和不确定性的数据挖掘方法,针对舒血宁注射液不良反应报告部分数据不完整及各指标赋值方法的多样性,运用粗糙集理论常用软件 Rosetta,推断不完整信息的内容并赋值,同时运用相应规则算法生成决策表,即通过不同指标之间的组合,得出不同的结论。

粗糙集理论的流程主要包括:数据提取,数据预处理(补齐不完整数据,指标赋值),属性约简,规则生成(规则提取分析)等,其中属性约简较为重要。属性约

简是指在保持知识库分类能力不变的条件下,删除其中不相关或不重要的指标,保留与研究相关性的指标,从而简化原有的系统。

2 结果

2.1 不良反应决策规则生成结果 将舒血宁注射液不良反应分类后的数据录入 Excel 表格并导入 Rosetta 软件,发现许多指标,尤其是体质量、不良反应程度、对原患疾病的影响等指标数据缺失严重,采用常用数据处理方法(conditioned mean 法)补齐信息不完整数据,利用 Johnson 算法对决策表进行属性约简<sup>[2]</sup>,在属性约简后得到 354 条决策规则(通过不同指标的赋值组合得到不良反应发生各种信息),见表 2。

2.2 与不良反应相关指标的约简结果 筛选与不良反应无关指标,得到约简指标 9 个,即与舒血宁注射液不良反应相关的指标共 9 个,患者基本情况:年龄、既往不良反应史、所患疾病。用药信息:剂量、给药次数、所用溶媒、给药速度、给药时间、联合用药。通过对各指标出现频次(在决策表中出现频率)进行分析,结果给药时间 208,给药次数 164,年龄 155,既往不良反应史 132,联合用药 105,给药剂量 91,所患疾病 87,所用溶媒 63,给药速度 26。可知给药时间、给药次数、年龄等指标出现频次高,提示这些指标与不良反应的发生相关性强,在舒血宁注射液使用时应特别注意。

2.3 不良反应表现之间的相关性 将各决策规则中不良反应表现出现频次进行统计,出现频次前 8 位的指标:恶心 267,呕吐 243,寒战 194,瘙痒 179,皮疹 156,过敏样反应 153,心悸 132,头晕 104。可知,恶心、呕吐等消化道症状出现频次高,其次是寒战等皮肤症状。可知舒血宁注射液不良反应类型主要为消化道、全身性损伤等症状。进一步分析,可发现各不良反应表现之间具有一定的相关性,即一种不良反应现象出现的同时,一般会出现另一种或几种不良反应表现,一般 2 种表现相关性组合最多,4 种表现相关性组合较少。部分相关性结果见表 3。

2.4 患者用药信息与不良反应表现相关性结果 对

表 2 不良反应决策部分规则													
Tab.2 Some decision rules of adverse reactions													条
年龄	既往不良 反应史	给药 剂量	所用 溶媒	给药 速度	给药 时间	联合 用药	恶心	呕吐	瘙痒	皮疹	过敏样 反应	严重 程度	对原患疾 病影响
4	1	1	3	1	2	0	1	1	0	0	0	1	1
3	0	1	2	2	1	0	0	0	1	1	0	1	0
3	0	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0

表 3 不良反应表现之间的关联性

Tab.3 Relevance among ADR manifestations

编号	一种不良反应表现	相关的不良反应表现
1	恶心	呕吐
2	皮疹	瘙痒
3	头晕	恶心
4	恶心	瘙痒、呕吐
5	过敏样反应	瘙痒、恶心
6	恶心	呕吐、寒战、头晕

决策规则中患者基本信息、用药信息等与不良反应各种表现的相关性进行分析并提取相关性强的组合,部分组合见表 4。可知,用药信息中所用溶媒与各不良反应表现相关性强,此外,年龄、给药次数与心悸的相关性强。

表 4 基本信息与不良反应表现的关联性

Tab.4 Relevance between basic information and ADR manifestations

编号	不良反应表现	相关的患者用药信息(赋值)
1	恶心、呕吐	给药剂量(1)、所用溶媒(3)、给药时间(1)
2	皮疹、瘙痒	给药剂量(1)、所用溶媒(1)、给药时间(1)、联合用药(1)
3	心悸	给药剂量(1)、所用溶媒(2)、年龄(3)、给药次数(3)

3 讨论

**3.1 舒血宁注射液使用分析** 据中国医疗保险研究会发布的一份《2009—2011 年全国城镇基本医疗保险参保住院患者中药利用情况分析》报告显示,舒血宁注射液在内科用药中排位第一,使用费用 24.93 亿元,临床有 154 种疾病在使用,其中近 51.59%疾病超出说明书适应证范围,有些说明书明确禁忌证如心力衰竭也在用,舒血宁注射剂超适应证使用发生费用 12 亿多元<sup>[1]</sup>。针对该注射液临床用量大及不良反应增多,国家食品药品监督管理总局发布《食品药品监管总局办公厅关于修订舒血宁注射液说明书的通知》(食药监药化管[2013]106 号),要求舒血宁注射液说明书应增加警示语,提示本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用。

**3.2 舒血宁注射液不良反应发生各因素分析** 舒血宁注射液发生严重不良反应的概率较低,主要不良反

应为消化道症状、全身性损伤等。不良反应的发生主要与用药次数、用药时间、所选溶媒、联合用药等有关。这与其他舒血宁注射液不良反应报道研究结论基本一致<sup>[3-4]</sup>,但也不能忽视患者基本信息的影响,尤其是年龄和既往不良反应史等。其中舒血宁注射液所用溶媒对不良反应各表现有一定影响,0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液引起身体不同系统的不良反应表现。有文献报道<sup>[5]</sup>,舒血宁与葡萄糖配伍不良反应发生率高,而与 0.9%氯化钠注射液配伍则明显降低,但容易发生盐析反应。因此,不良反应与所选用溶媒的关系仍待进一步研究。

作为数据挖掘技术之一的粗糙集理论已成为信息科学领域中的研究热点,已广泛应用于生物学、金融等领域,在医学领域的应用也逐渐增多。如在医疗诊疗方面,人工预测早产准确率为 17%~38%,应用粗糙集理论可使其提高为 68%~90%<sup>[6]</sup>。粗糙集应用于药物研究较少,有学者尝试应用于药物构型研究。笔者曾将该理论运用于抗菌药物合理应用研究,取得了一定的效果,对临床应用具有一定指导意义<sup>[2]</sup>。本次运用到临床常用注射液不良反应研究中,挖掘出隐藏在不良反应表现间的关联性,丰富了药物不良反应研究方法。由于本研究数据来源于临床不良反应报告及文献报道,数据量较少,且部分报告质量存疑,因此对于研究结果需辩证对待。

参考文献

[1] 中国日报网.华润三九舒血宁注射液被责令停产,存安全风险[EB/OL]. [2015-03-02]. [http://www.chinadaily.com.cn/hqgj/jryw/2015-03-02/content\\_13298376.html](http://www.chinadaily.com.cn/hqgj/jryw/2015-03-02/content_13298376.html).

[2] 陈慧,马建春,沈勇刚,等.基于粗糙集理论的抗菌药物合理应用分析[J].今日药学,2014,24(3):161-163.

[3] 杨薇,谢雁鸣,向永洋.基于 SRS 数据的舒血宁注射液不良反应关联分析[J].中国中药杂志,2014,39(18):3616-3620.

[4] 杨德平.154 例舒血宁注射液的严重不良反应分析[J].中国药物警戒,2010,7(10):620-622.

[5] 艾青华,魏戌,谢雁鸣,等.舒血宁注射液 ADR 个案报道文献计量分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3190-3194.

[6] WANG G Y, HU F, GUAN L H. Rough set extensions in incomplete information systems[J]. Front Electr Electron Eng, 2008,3(4):399-405.