



基于 AHP-模糊神经网络法建立中药上市后 风险评价指标体系的研究方法

黎元元, 谢雁鸣*, 付莹坤

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 目前已经开展大量中成药上市后研究,对安全性、有效性、经济性都有探索,但缺乏全面解读。建立中药上市后风险评价指标体系和风险评估模型,是解决用药安全问题、保障人民健康的关键所在。中成药临床风险因素与化学药存在相同之处,可以借鉴国外经验,但也具有中成药自身多因素、多变量、多层面的复杂特点。针对用药安全风险的不确定性和复杂性,采用层次分析法(AHP)对指标权重进行赋权,基于 AHP-模糊神经网络法建立中成药上市后风险评价指标体系和风险评估模型,并在应用中不断完善是符合中医特色的可行之路和有益探索。

[关键词] AHP;模糊神经网络;风险评价;指标体系

药品风险是指药品使用过程中,导致用药人群面临伤害或损失等不测事件的可能性;或指药品使用过程中,导致用药人群受到伤害或损失的一系列事件^[1]。近年来随着中成药更加广泛的应用,以及国内外对马兜铃酸肾毒性和国内对鱼腥草注射剂过敏性休克等严重不良反应的报道,人们也日益关注中成药安全性问题。因此中成药上市后的风险管理和控制对合理用药、保障人民群众健康十分重要^[2]。

1 中成药上市后研究尚缺乏全面解读中药风险因素

药物不良反应是中成药临床风险的主要表现,但不是风险的全部因素。按照 WHO 国际药物监测合作中心的定义,药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。该定义排除有意的或意外的过量用药及用药不当引起的反应。ADR 可以看作是药品的固有属性,这也与中医传统“是药三分毒”之说符合。中药风险因素尚存在于临床不合理用药、药物使用说明书和宣传教育不足等方面。目前已经开展的大量中成药上市后研究,主要对安全性、有效性、经济性等方面进行探索,但缺乏全面系统解读分析中药风险因素的研究。

2 中成药上市后风险分析

2.1 中成药上市后风险来源及分类

2.1.1 药品质量风险 包括生产领域的质量风险:假药、劣药;流通领域的质量风险:存在药品的运输、贮藏、保管的过程。

2.1.2 ADR 不良反应包括①A类反应:与药物剂量相关,固有作用的过强表现;②B类反应:与药物剂量无关,特异质反应、非预期反应,如鱼腥草注射液致过敏性休克;③药物相互作用所致不良反应;④药品非预期不良反应;⑤药品在未知领域使用下(不同种族、不同生理或病理条件)造成的用药伤害。

2.1.3 不合理用药 不合理用药包括药物滥用、超剂量、超适应症、忽略用药禁忌和用药注意事项、药物配伍不当、用药后监测不力。

2.2 中成药上市后风险因素的特点及与化药不同之处

2.2.1 中成药 ADR 中药成分复杂,种类繁多,本身多为大分子物质,这些大分子物质如蛋白质、多肽、多糖等,它们既具有免疫原性,又具有免疫反应性,因此,出现 ADR 作用机制不完全明确。一些中成药的组成中含有有毒成分的中药,如龙胆泻肝丸含有木通、细辛可引起肾脏损害;大乌头丸含有乌头类(附子、川乌)可引起心血管系统的损害。化学药可以明确既定药物类别并作为参考,例如喹诺酮类的抗生素都有恶心呕吐等消化道 ADR 表现,这也是化学药上市前及上市后风险管理的安全性摘要内容^[3]。而中成药多为复方,不能明确划分药物类别,即使有同一成分的不同中成药,其 ADR 表现亦不同。中药制剂常由多味生药组成,每味生药又含有多种成分,而且有许多未知的成分,做制剂时又加入一些辅助剂,它们之间有可能引起交叉过敏。某些中成药是中西药合用,例如维 C 银翘片中含有对乙酰氨基酚、消渴丸中含有格列苯脲,出现 ADR 时其机制不易明确。

2.2.2 不合理用药因素 辨证论治不当,中医用药以辨证

[稿件编号] 20110806023

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z02101)

[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] 黎元元,博士,主治医师,研究方向为中医药防治糖尿病及其中药风险评估与控制, Tel: (010) 64014411-3351, E-mail: chibjyy@163.com



论治为基础,如羚羊解毒片有疏风、清热解毒功效,治疗外感风热效果好,外感风寒者用则会加重病情,因此非中医专业的医生,在临床用药中缺乏中医理论知识而使用中药,可使ADR发生率提高。长期使用导致慢性蓄积中毒,由于老百姓存在中成药无毒副作用的认识误区,有患者服用龙胆泻肝丸长达14 a出现肾损害,有长期使用壮骨关节丸引起肝损害的报道^[4]。联合用药情况,临床常见中成药之间、中成药与西药的同时口服或静脉给药后出现不良反应/事件。

2.2.3 药品说明书的问题 药品说明书在药品上市后的风险管理中占有重要的作用,是指导医务人员和患者安全用药最直接的信息来源^[5]。目前大多数中药药品说明书上对“注意事项”栏并没有明确中药的食物禁忌^[6],中药与西药的不同之处在于基于中医理论的中药性味归经以及相反相恶理论,而依据中药与食物禁忌的科学机制是进一步修订完善的中药药品说明书可行之路。

3 建立中成药上市后风险评价指标体系

3.1 建立中成药上市后风险评价基本框架和指标体系

本课题组已经建立的中成药上市后不良反应文献数据库,包括国家基本药物目录外用药品除外的中成药共100多个品种。通过文本数据挖掘,得出中成药上市后所有风险因素。采用分解评价目标法,把总目标分解为一级指标,再将一级指标分解成二级指标。由高到低逐层进行,越是下一级指标越是具体、明确、范围小,直至分解到指标可以观察、测量、操作,形成末级指标为止。这样形成一个从一级到二级……直至末级的指标系列。采用头脑风暴法,归纳中成药上市后临床应用出现风险的主要因素、环节,并参考国内外成熟的评价指标体系初步拟订中成药上市后风险评价指标体系的基本框架和备选指标。

3.2 中成药上市后风险评价指标的确立和赋权

采用德尔菲法,组织医学、药物流行病学、生物统计学等多学科专家咨询,对初步拟订的中成药上市后风险评价指标体系的基本框架和备选指标提出意见与建议,填写专家调查表,针对中成药风险评价指标体系中各指标权重进行评分,并选出指标体系中的必备指标,请专家对拟订指标提出修改建议。采用层次分析法、logistic回归等多种方法结合,确定指标体系中各指标的权重及相互关系。

4 探索建立中成药上市后风险评估模型

层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)是将决策总是有关的元素分解成目标层、准则层、指标层等层次,在此基础上进行定性和定量分析的决策方法。该方法是美国运筹学家匹茨堡大学教授萨蒂于20世纪70年代初首先提出。主观模糊神经网络(fuzzy neural network, FNN)将模糊系统和神经网络相结合,充分考虑了二者的互补性,集逻辑推理、语言计算、非线性动力学于一体,具有学习、联想、识别、自适应

和模糊信息处理能力等功能。其本质就是将常规的神经网络输入模糊输入信号和模糊权值。

基于FNN法建立中成药上市后风险评估模型的方法。建模方法:首先假定一个参数化的模型结构,然后采集输入输出的数据,使用训练FIS(fuzzy inference system)模型,根据选定的误差准则修正隶属函数参数,仿真给定的训练数据。将选取的训练样本和评价样本分别写入2个.dat文件,如trainData.dat和checkData.dat作为ANFIS的数据源,在ANFIS编辑器中载入这2个样本数据;初始化模糊推理系统FIS的参数,包括选择输入的隶属度函数,利用规则编辑器生成规则等,作为训练初始的FIS;根据载入ANFIS编辑器中的训练样本和评价样本数据,利用anfis函数对已初始化的FIS结构进行训练,[fismat, error, stepsize] = anfis(trnData, fismat, n)其中, trnData为训练样本, fismat是已初始化的FIS结构, n为训练次数;运用评价数据对训练好的模糊神经网络进行验证,观察仿真结果。

5 小结

层次分析法是解决将半定性、半定量的问题转化为定量计算问题的行之有效的方法。也是适合中药上市后研究数据分析的方法。FNN法在信用安全评估、信息安全风险评估中已有较多运用和成功案例^[7-8],而中医药具有复杂、模糊特点,中药上市后临床不良反应涉及的变量是定性资料与定量资料结合,因此基于AHP-模糊神经网络(FNN)法二者结合是建立中成药上市后风险评估模型,是符合中医特色的可行之路和有益探索,也是中成药上市后的风险管理和风险控制的基础,对保障临床用药安全和人民群众健康意义重大。

[参考文献]

- [1] 武志昂. 试论药品风险的根本来源[J]. 中国药物警戒, 2008, 5(5):257.
- [2] 陈可冀. 应加强中药引起的临床不良反应的监测和研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(18):1091.
- [3] FDA. Guidance for industry premarketing risk assessment [EB/OL]. 2005-11-17 [2011-08-01]. <http://www.cphhp.org.cn/yzyzn/news/205511/216.htm>.
- [4] 唐镜波,王振纲. 80年代国内传统药毒副作用报道分析[J]. 中国药学杂志, 1995, 30(11):689.
- [5] 唐春燕,陈大建,曾立威,等. 药品说明书在药品风险管理中的地位与作用[J]. 医药导报, 2008, 27(7):869.
- [6] 岳树香,任金平,陈玉. 由215份中成药药品说明书引发的思考[J]. 中国药业, 2009, 18(16):8.
- [7] 吴冲,张晓东,田海霞,等. 基于模糊神经网络的商业银行信用风险评估模型研究[J]. 综合管理, 2009(3):187.
- [8] 赵冬梅,刘海峰,张军鹏. 基于模糊神经网络的信息安全风险评估模型[J]. 计算机工程与应用, 2009, 45(17):116.



Study on building index system of risk assessment of post-marketing Chinese patent medicine based on AHP-fuzzy neural network

LI Yuanyuan, XIE Yanming*, FU Yingkun

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

[**Abstract**] Currently massive researches have been launched about the safety, efficiency and economy of post-marketing Chinese patent medicine (CPM) proprietary Chinese medicine, but it was lack of a comprehensive interpretation. Establishing the risk evaluation index system and risk assessment model of CPM is the key to solve drug safety problems and protect people's health. The clinical risk factors of CPM exist similarities with the Western medicine, can draw lessons from foreign experience, but also have itself multi-factor multivariate multi-level complex features. Drug safety risk assessment for the uncertainty and complexity, using analytic hierarchy process (AHP) to empower the index weights, AHP-based fuzzy neural network to build post-marketing CPM risk evaluation index system and risk assessment model and constantly improving the application of traditional Chinese medicine characteristic is accord with the road and feasible beneficial exploration.

[**Key words**] AHP; fuzzy neural network; risk assessment; index system

doi:10.4268/cjmm20112019

[责任编辑 马超一]