

药品不良反应信号检测研究现状

王盼^{1*}, 朱文涛^{1,2#}, 郭国富¹, 孙汶雯¹, 马向君¹(1.北京中医药大学管理学院, 北京 100029; 2.北京中医药大学中药药物经济学评价研究所, 北京 100029)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0097-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.01

摘要 目的:了解我国在药品不良反应(ADR)信号检测中存在的局限性,为 ADR 信号检测和预警系统的建立及 ADR 监测工作提供借鉴。方法:检索国内、外 ADR 信号检测研究的相关文献,对其数据来源、ADR 数据标准化、检测方法等进行总结。结果与结论: ADR 信号检测没有金标准,针对实际应用过程中结合多种方法检测出的非交叉性结果,目前尚无取舍策略。ADR 信号检测结果并不代表最终的因果关系,需进一步的专家评估或方法学验证。同时,ADR 信号检测方法受 ADR 低报、漏报影响,实际应用中应综合考虑 ADR 报告的数量与质量、药物种类与用量等。目前,国内 ADR 信号检测研究在联合用药和中药领域都有涉及,但在联合用药领域的研究甚少,在中药领域应用过程中应结合中药用药特性,将方法进行一定改进以提高检测结果的可信度。

关键词 药品不良反应;信号;检测方法

Status Quo of Signal Detection of Adverse Drug Reaction

WANG Pan¹, ZHU Wen-tao^{1,2}, GUO Guo-fu¹, SUN Wen-wen¹, MA Xiang-jun¹(1.College of Management, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.Institute for TCM Pharmacoeconomics Evaluation, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To understand the limitations of ADR signal detection in China, and to provide reference for the establishment of ADR signal detection and warning system and ADR monitoring. **METHODS:** We retrieved domestic and foreign literatures on signal detection of ADR to summarize data sources, data standardization and detection methods. **RESULTS&CONCLUSION:** Signal detection has no gold standard. From the process of practical application, there is no great trade-off strategy for the uncross results which are detected by variety of methods. ADR signal detection results which do not represent the final causality, need further expert assessment or method validation. At the same time, ADR signal is influenced by low-reporting and omission, and the number and quality of ADR reports, types and amount of drugs should be considered comprehensively. Nowadays, domestic ADR signal detection is involved in the field of drug combination and traditional Chinese medicine, but little researches are in the field of drug combination, and signal detection should be combined with the characteristics of traditional Chinese medicine in the field of traditional Chinese medicine in the application process. Some improvements are needed so as to increase the credibility of results.

KEY WORDS ADR; Signal; Detection methods

药品不良反应(ADR)正日益成为一个严重的公共卫生问题。据资料^[1]显示,我国每年约有 5 000 万住院患者,其中因 ADR 而住院的达 250 万,50 万是严重的 ADR,每年因 ADR 而死亡的人数约 19 万。在新药上市前的临床试验过程中,由于样本量不足和缺乏代表性,观察时间有限,很难发现一些晚发的、罕见的 ADR。因此,如何及早、及时、准确地发现 ADR 信号显得尤为重要。ADR 信号是在以往发生过的 ADR 报告的基础上产生的,用来揭示可疑药物使用和可疑 ADR 发生之间可能存在的某种关系^[2]。目前,国外有关 ADR 信号方面的研究已相当成熟;国内通过不断探索,在该领域也取得了一定成绩,但研究内容主要体现在单独用药方面,而且方法相对集中,同时在联合用药方面的信号检测研究也很少涉及。本文拟从 ADR 信号检测的数据来源、ADR 数据标准化、检测方法 3 个方面,对目前国内、外 ADR 信号相关研究现状及局限性进行

概述,以找出适合我国的 ADR 信号检测方法,为 ADR 信号检测和预警系统的建立及 ADR 监测工作提供借鉴。

1 ADR 信号数据来源

在 ADR 信号检测研究中,因研究目的不同,所使用的数据来源也存在很大差异。总体来说,目前国内、外 ADR 信号检测研究的数据主要来源于自发呈报系统数据库、文献 ADR 报告和模拟数据库。

1.1 自发呈报系统数据库

自发呈报系统数据库是目前 ADR 信号研究中主要使用的大型电子数据库。由于收集数据的方法和用途不同,它具有多种形式,主要包括:ADR 自发报告数据库[如世界卫生组织(WHO)ADR 监测数据库、美国 FDA ADR 监测数据等]、处方事件监测数据库[如英国南安普顿大学药物安全监测数据库(DSRU)]、大型的管理型医疗保险救济数据库[如美国国家低收入人群医疗救助(Medicaid)数据库、加拿大萨斯喀彻温省(Saskatchewan)卫生保健数据库等]、电子病案数据库[如英国的全科医生研究数据库(GPRD)]等。陈延等^[3]对自发呈报系统数据库的优、缺点进行了总结,具体见表 1。

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。电话:010-64510155。E-mail:wp123456a@126.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药品质量管理、药物经济学。电话:010-64286475。E-mail:wenta067@sohu.com

表1 ADR信号研究主要使用的大型电子数据库

Tab 1 Large electronic databases for the research of ADR signal

数据库类型	优点	缺点
ADR自发报告数据库	数据库容量大,覆盖人群广,且价格相对较低廉	存在漏报、内容不完善,无法估计ADR发生率,无对照组,较难确定因果关系等
处方事件监测数据库	数据库记录质量较高,可以估算ADR发生率	只包括有限的药物,且对照组有限
大型的管理型医疗保险救济数据库	数据库记录了患者的临床治疗情况,价格较低廉	人群代表性不够,如Medicare数据库多偏向于政府资助人群,对中年男性代表性不够
电子病案数据库	病历来源于550名英国注册的全科医生,大约覆盖了4.75%的英国人口,记录质量较高	价格较昂贵

1.2 文献ADR报告

文献ADR报告是针对性收集的文献数据,由于较难获得,且具有一定的代表性,因此大多用来进行一些验证性研究。如,许卫华等^[4]从中医科学院信息研究所中国生物医学文献库(1982—1996年)检索有关雷公藤及其制剂所致ADR病例报告进行比较研究,并指出文献ADR报告主要适用于比较研究和趋势研究,但资料的准确信和适用性不足、效度较低。

1.3 模拟数据库

依据统计学的正态性和方差齐性建立起来的模拟数据库,主要应用于ADR信号检测方法的验证。李婵娟等^[5]利用模拟数据库对目前国内、外使用的ADR信号检测进行比较,认为该数据库对信号检测方法具有一定的促进作用,能使工作事半功倍,并将现象简单化,而且易于控制。但由于实际应用中的数据库影响因素众多,模拟数据库并不能对真实数据进行模拟。

2 ADR数据标准化

ADR报告原始数据存在很多问题,如缺项、名称不规范(包括药品名称、ADR名称和疾病名称等)^[6]。提交计算机进行信号筛选之前,原始数据需经过缺项填补、药品编码、ADR编码和疾病编码。由于ADR信号检测方法使用数据是以药品-ADR组合出现,因此ADR数据标准化主要是对药品名称和ADR名称的标准化。

2.1 药品名称标准化

目前,国内使用的药品名称编码标准有以下几种:WHO使用的《药品的解剖学治疗学化学分类索引》(ATC);国家《化学药品(原料、制剂)分类与代码》药品编码标准、《实用药物商品名别名大全》;《当代药品商品名与别名词典》。根据研究目的不同,可进行商品名或通用名编码。

2.2 ADR名称标准化

目前,国际上通用的ADR编码字典有3种(见表2):COSTART、《WHO ADR术语集》(WHO-ART)和MedDRA。COSTART原为美国FDA的MedWatch系统所使用,该编码集根据人体器官部位进行分类,分为12个大类,大类下分为1 000多个小类,小类最后分为5 500多个编码;WHO-ART为WHO使用的ADR术语集,分为32个大类,2 000多个小类,包括3 454个ADR术语编码;1993年3月,COSTART和WHO-ART的专家提出了关于指定一个新的术语字典的“愿望列表”,它最后促成了MedDRA的制定。第1版MedDRA制定于1999年3月,它涵盖了COSTART中67%的术语,以及WHO-ART中93%的术语^[6]。

表2 COSTART5.0、WHO-ART与MedDRA9.0的比较

Tab 2 Comparison of COSTART5.0, WHO-ART and MedDRA9.0

ADR术语集	发布时间	系统器官级,个	常用术语,个	最低级术语,个
COSTART5.0	1995年	12	1 199	5 586
WHO-ART	2004年4月	32	2 091	3 454
MedDRA9.0	2006年3月	26	17 320	63 817

3 国内、外ADR信号检测方法

信号检测方法旨在从ADR数据库中科学、有效地发现和解析药品安全信号,提示研究者进一步应用其他研究手段确认和评估药品的风险。其检测出的可疑信号,将为后继的专家评估或方法学验证提供可靠的参考依据。目前,国内、外常用的ADR信号检测方法可概括为频数法和贝叶斯法2大类,除此之外还有相对比值比(RR)法、卡方法、序贯概率比(SPRT)法等。

3.1 频数法

频数法是一种经典的ADR信号检测方法,是基于四格表而成。如果目标药物与ADR之间计算结果大于规定阈值,则称为失衡,表示生成1个信号,即提示目标药物与目标ADR存在统计学关联。其判断标准是:成比例报告比值(Proportional ADR reporting ratio, PRR) ≥ 2 ,目标药品的目标不良反应报告数 ≥ 3 ,卡方值 ≥ 4 。同时满足以上3个条件则提示1个可疑信号。其主要方法有:PRR法、报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)法、英国药品和保健产品管理局(MHRA)采用的综合标准法。

3.1.1 PRR法。PRR法是早期对自发呈报系统进行定量分析的方法,是最早且最基本的信号检测方法。2001年,Evans SJW等^[7]首先利用PRR在英国国家黄卡自愿报告系统收集的ADR基础上,进行可疑ADR信号生成的尝试,并通过英国15个新上市药物有关的ADR报告进行分析,共识别出了487个与这15个药物有关的ADR信号。

3.1.2 ROR法。ROR法由荷兰药物警戒中心的Lareb实验室首先提出,该中心负责荷兰全国ADR自发报告系统的管理和开发。2003年,Puijnenbroek EP等^[8]利用ROR法对该数据库1985年1月—2002年1月收集的ADR报告,探索血管神经性水肿的发生和何种可疑药物之间存在可能的关系,通过计算发现其与血管紧张素转化酶抑制剂、肾上腺受体II阻滞药之间存在很强的关联。

3.1.3 MHRA采用的综合标准法。综合标准法也称MHRA法^[7],是结合PRR值、绝对报告值及皮尔森卡方值或校正卡方值来评估信号的关联强度。MHRA法保证了最低组合例数,结果较为稳定,但随着报告数量的增加灵敏度反而下降。

3.2 贝叶斯法

顾名思义,贝叶斯法是结合贝叶斯逻辑学和神经网络结构开发出的一种信号检测方法。它通过事先选取的概率分布对可疑药物和可疑ADR之间的关系进行分析和描述。采用 β 分布作为先验分布,应用贝叶斯判别综合了先验信息和样本信息,使统计决策得到改进。主要有贝叶斯信心神经网络传递(Bayesian confidence propagation neural network method, BCPNN)法、经验性贝叶斯伽玛泊松分布缩减(Empirical bayesian gamma poisson shrinker, GPS)法、多项式伽玛泊松缩减(Multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)法(改进版GPS法)。

3.2.1 BCPNN法。2002年,WHO乌普沙拉监测中心的Bate

YA等^[9]在四格表基础上应用贝叶斯判别原理,用于描述变量之间相互依赖性关联的概率分布。该网络能够描述各属性子集之间有条件的相互独立,它提供一个图形模型来描述其中的因果关系。BCPNN法是目前国外应用得比较成熟的信号检测方法。

3.2.2 GPS法。GPS法集合了贝叶斯估计、伽玛分布及泊松分布3种方法对ADR信号强度进行评估^[10],是美国FDA早期使用的信号检测方法。而MGPS法是GPS法的改进,进一步对基本资料进行分层分析,控制混杂因素如年龄、性别等,当ADR报告数量减少时,能有效避免假阳性。该方法被美国FDA广泛应用,其首次出现于1999年《美国统计学家杂志》^[11]。

4 讨论

4.1 ADR低报、漏报对信号检测的影响

不论应用哪种数据库,ADR低报、漏报一定存在并影响着ADR信号的检测。为了避免ADR低报、漏报对信号检测的影响,笔者建议采用以下3种措施:(1)英国药品调查研究中心(Drug surveillance research unit, DSRU)根据志愿报告系统等方法收集信息,定期提出重点监测的药品名单,并向开具处方的医师寄出ADR情况调查表,以了解所有曾服用该药品的患者是否产生ADR及ADR的具体情况,从而计算出该药品的ADR发生率,估计ADR的严重程度。因为这种调查表由绿色卡片纸制成,所以又称绿卡制度^[6]。国外研究^[12]表明,绿卡的回收率在60%左右。(2)实施重点医院监测^[6]。它是一种以医院为基地、以住院患者为对象的对ADR进行集中监测的方法。它可解决ADR漏报、低报的问题,提供包括ADR的发生率、药品利用、ADR描述性研究、ADR的试验假说等信息。(3)将不同信号检测方法相结合。充分利用不同信号检测方法的优点,提高ADR信号检测的灵敏度,降低可疑信号漏检所造成的用药风险^[13]。然而,以上几种措施虽然有很大帮助,但ADR漏报依然存在,其应用也存在一定的局限性。如,重点医院ADR监测系统的研究花费较高,导致所取得的ADR信息受医院规模、用药特点、病种等因素的限制,使其代表性受限。

4.2 ADR信号检测方法中样本量的要求

针对样本量的要求,国外曾有过比较研究,即应用不同的ADR信号检测方法对同一ADR数据库进行筛选,比较结果的一致性。结果发现,在病例数达到4例及4例以上时,各种方法一致性较好^[14]。然而在ADR信号检测方法中,产生1个可能的信号需要多少病例数或病例报告,目前尚无定论。此外,ADR信号检测过程中还需将ADR报告的数量与质量、药物种类与用量,以及ADR本身的性质与严重程度等进行综合考虑^[15]。

4.3 ADR信号检测方法在联合用药中的应用

国外针对联合用药的ADR信号检测研究相对成熟,已有多种方法引入该领域,如卡方检验、贝叶斯法、logistic回归及基线模型等。上述方法是基于不同药物成分之间存在交互作用的理论进行研究,即服用2种或2种以上药物时可能产生单独服用这些药物不会产生的ADR。国内虽有类似研究,但主要是对国外联合用药ADR信号检测方法的引入,如罗宝章等^[16]利用基线模型对上海市ADR监测中心自发呈报系统2007—2008年的ADR数据进行联合用药信号检测。目前,国内联合用药ADR信号检测的研究还处于起步阶段,且大部分只是进行了初步的统计分析。

4.4 ADR信号检测方法在中药ADR中的应用

随着中医药事业的不断发展,中药的品种不断丰富,特别是中药注射剂的发展,为中药的应用开拓了新的途径。然而,

中药ADR也越来越引起人们的关注,尤其是中药注射剂,其ADR报告占到了中药ADR报告总数的77.2%。目前,ADR信号检测方法已引入中成药(或中药注射剂)ADR领域,并取得了一定成效。然而,中成药(或中药注射剂)是一种复合剂型的药物,其成分复杂多样;同时,其治疗用药过程依据病情变化而进行某味(或某几味)药用量的增减,从而导致检测结果的可信度偏低,因此有必要进一步对其检测方法加以改进。

4.5 ADR信号检测结果的验证

通过ADR信号检测方法产生的信号并不代表药品与不良事件(或ADR)之间存在必然的因果联系^[10],仍需进一步作专家评估,必要时还需进行药物流行病学调查、因果判别准则等方法加以确定,即对ADR信号检测方法检测出的信号进行因果关系验证。

4.6 各方法检测出的非交叉性信号取舍问题

ADR信号检测没有金标准,各种信号检测方法都有其自身的优缺点,在不同数据集上的适用情况也各不相同。根据以往的相关研究,不同方法对于ADR信号的检出能力和检出信号的准确性具有一定的差异。针对不同方法检测出来的交叉性结果,可给出明确的信号;但对于检出的非交叉性信号该如何取舍,目前尚未有确切的应对策略。

参考文献

- [1] 杨焕.国内外药品不良反应监测发展概况[J].中国临床药理学杂志,2009,25(1):75.
- [2] Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance[J]. *Drug Saf*, 1994, 10(2):93.
- [3] 陈廷,郭剑飞,江冬明,等.数据库挖掘和药品不良反应信号的探索与分析:上[J].药物流行病学杂志,2006,15(1):43.
- [4] 许卫华,温泽淮,赖世隆.两种药品不良反应因果关系判断方法的比较与分析[J].中药新药与临床药理,2000,11(4):248.
- [5] 李婵娟,王素珍,王陵,等.基于模拟数据库的药品不良反应信号检测方法比较[J].中国卫生统计,2009,26(2):124.
- [6] 傅政,陈文,贺佳,等.药品上市后不良反应监测及信号自动发现方法[J].药学服务与研究,2007,7(6):422.
- [7] Evans SJW, Waller PC, Dacia S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10(6):483.
- [8] Puijtenbroek EP, Diemont WL, Groothest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for adverse drug reaction[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(5):293.
- [9] Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A data mining approach for signal detection and analysis[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6):393.
- [10] Jones JK. The role of data mining technology in the identification of signals of possible adverse drug reactions: value and limitations[J]. *Curr Ther Res*, 2001, 62(9):664.
- [11] DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to FDA spontaneous reporting system [J]. *Am Stat*, 1999, 53(3):177.
- [12] 郭晓昕,吴晔,任经天,等.国外处方事件监测研究概述

中国城市类风湿关节炎患者住院费用及影响因素分析[△]

张 叶*,吴静静,杨 莉#(北京大学公共卫生学院,北京 100191)

中图分类号 R956;R593.22 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)02-0100-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.02

摘要 目的:评估类风湿关节炎(RA)患者住院费用并预测其影响因素,为卫生政策制订、卫生经费的投入提供依据。方法:采用分层的二阶段抽样法,从中国基本医疗保险数据库2009年的数据中随机抽取RA住院患者349例,运用患者的人口统计学特征、临床诊断和成本的信息进行分析并用多重线性回归预测经济负担的影响因素。结果:349例RA住院患者的平均年龄为(58.9±13.6)岁,其中73.35%为女性。城镇职工和城镇居民的平均住院时间分别为17.9 d和15.8 d。平均住院费用为8 521.5元(中位数为6 227.5元,四分位数间距:4 068.9~10 287.3元),其中药品费用平均为4 256.9元(中位数为3 467.8元,四分位数间距:1 756.3~5 219.6元),药品费用占住院费用的比例接近或超过50%。多重线性回归的结果显示,城镇职工的住院费用比城镇居民高24.2%($P<0.05$);东部地区患者的住院费用比西部地区的患者高26.5%($P<0.05$);就诊于三级医院患者的住院费用比就诊于一级医院的患者高62.3%($P<0.001$);一类城市患者的住院费用比二类城市和三类城市的患者分别高74.1%($P<0.001$)和53.4%($P<0.001$)。结论:RA患者的住院费用很高,其中,最主要的是药品费用。这些费用的主要影响因素是“医保”的类型、地区、医院的等级以及城市的等级。

关键词 类风湿关节炎;住院费用;直接医疗成本;影响因素

Hospitalization Expense of Patients with Rheumatoid Arthritis from Urban Area in China and Its Influential Factors

ZHANG Ye, WU Jing-jing, YANG Li (School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the hospitalization costs of patients with rheumatoid arthritis (RA) and to predict the influential factors, and to provide reference for the formulation of health policy and the input of health expenditure. METHODS: 349 RA patients were randomly selected by stratified two-stage sampling from China Basic Health Insurance Database in 2009. The demographic characters of patient, clinical diagnosis and costs were collected and analyzed, and the influential factors were predicted by multiple linear regression. RESULTS: Average age of 349 RA patients was (58.9 ± 13.6), among which 73.35% were female. The mean length-of-stay was 17.9 days for urban employees and 15.8 days for urban residents. The average hospitalization cost was 8 521.5 yuan (median: 6 227.5 yuan, IQR: 4 068.9-10 287.3 yuan), and average drug cost was 4 256.9 yuan (median: 3 467.8 yuan, IQR: 1 756.3-5 219.6 yuan), accounting for near of above 50% of hospitalization expense. The multiple linear regressions showed that hospitalization expense of urban employees was higher than that of urban residents by 24.2% ($P<0.05$); hospitalization expense of patients from eastern region was higher than western region by 26.5% ($P<0.05$); hospitalization expense of patients treated in three-level hospitals was higher than in primary hospitals by 62.3% ($P<0.001$); hospitalization expense of patients from first-class cities was higher than from second-class cities and third-class cities by 74.1% and 53.4%, respectively ($P<0.001$). CONCLUSION: The hospitalization expense of RA patients is very high. Costs are now driven predominantly by drug cost. Main influential factors are types of health insurance, regions, levels of hospitals and levels of cities.

KEY WORDS Rheumatoid arthritis; Hospitalization cost; Direct medical costs; Influential factors

[J].中国药物警戒,2005,2(4):226-234.

[13] 魏志军,程能能,何乐,等.上海市药品不良反应自发呈报数据库定量信号检测系统的建立[J].复旦大学学报,2006,33(4):475.

[14] Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug re-

actions[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002,11(1):3.

[15] 章少华,王大猷,王越,等.报告率比例失衡信号检测的实证研究[J].*药物流行病学杂志*,2006,15(2):77.

[16] 罗宝章,钱轶峰,叶小飞,等.联合用药不良反应信号检测的两种基线模型及应用[J].*中国卫生统计*,2009,26(6):586.

(收稿日期:2012-01-20 修回日期:2012-02-25)

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(No.71273016);教育部人文社会科学研究青年基金项目资助(No.10YJC630332)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。电话:010-82805650。

E-mail:0359yezhang_001@163.com

通信作者:副教授。研究方向:药物经济与政策。E-mail:ly-ang@bjmu.edu.cn

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018