

教学质量的稳步提高,同时,采取教学督导检查性听课、同行教师交流性听课、学生对教师授课进行综合评分等方式,实现对教学质量的动态监测和管理,逐步形成教学质量监控常态化、制度化,从而促进教学质量的全面提升。

参考文献

- [1] 高芳,马淑一,于敬达,等.医学检验技术专业本科教学改革的实践与探讨——以包头医学院为例[J].韶关学院学报,2018,39(2):30-32.
- [2] 张红,金家贵,彭克军,等.四年制医学检验技术专业人才培养模式探讨[J].国际检验医学杂志,2016,37(12):1742-1743.
- [3] 教育部.普通高等学校本科专业目录和专业介绍2012年.
- [4] 全裔,李云秋,蓝秀华,等.新形势下构建四年制医学检验技术本科一体化多层次实践教学新体系的研究与实践[J].医学教育研究与实践,2018,26(4):544-547.
- [5] 吴晓莉,葛芳芳,王倩蕾,等.医学检验专业改制后人才培养模式的思考[J].中国高等医学教育,2014,10:23,126.
- [6] 徐明辉,王立秋,李婷婷,等.四年制医学检验技术专业《临床血液学检验技术》实验教学的探索与实践[J].医学教育研究与实践,2017,25(2):304-306.
- [7] 张本斯,郭宪国,张雷,等.四年制医学检验技术专业课程设置

- 探讨[J].国际检验医学杂志,2017,38(5):712-714.
- [8] 梁璐璐,胡厚佳,余文红,等.必须加强医学检验专业学生的创新创业教育[J].诊断学理论与实践,2014,13(1):107-109.
 - [9] 罗中华,李洋,李靖.医药院校创新创业教育存在的问题及对策[J].甘肃科技,2018,34(12):10-12.
 - [10] 李倩,卢晓雪,毛旭虎.应用型医学检验本科人才培养的教学改革探索[J].安徽医药,2017,21(4):775-777.
 - [11] 张世昌,张洁心.CBL教学模式与微课结合在临床检验教学中加强继续教育学生基础理论的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1932-1934.
 - [12] 李春香,李忠原,李显彬,等.CBL与PBL双轨教学模式在检验核医学教学方法改革中的探索[J].中国继续医学教育,2018,10(20):10-12.
 - [13] CHÉRON M, ADEMI M, KRAFT F, et al. Case-based learning and multiple choice questioning methods favored by students [J]. BMC Med Educ, 2016, 16(2):41.
 - [14] FAISAL R, BAHADUR S, SHINWARI L. Problem-based learning in comparison with lecture-based learning among medical students [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(6):650-653.
 - [15] 褚志华,周发为,周维,等.高校医学检验技术实践教学质量控制机制研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):505-508.
 - [16] 张勤.地方高校教学质量保障体系建设研究[J].攀枝花学院学报,2018,35(4):102-106.

(收稿日期:2018-12-04,修回日期:2019-02-18)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.053

◇ 药物警戒 ◇

基于真实世界丹参川芎嗪注射液不良反应信号挖掘

郭鑫¹,裴贵珍²,鲁宁杰¹,李伟¹,刘晓霞²

作者单位:¹乌鲁木齐市妇幼保健院药剂科,新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐市 830001;

²新疆生产建设兵团医院药学部,新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐市 830002

通信作者:李伟,男,副主任药师,研究方向为医院药学,E-mail:45152067@qq.com

基金项目:新疆生产建设兵团科技计划项目(2015AB034)

摘要:目的 通过对丹参川芎嗪注射液不良反应的信号挖掘分析,为临床安全合理用药提供参考。方法 采用报告比值法(ROR)对新疆地区丹参川芎嗪注射液2013—2017年的药品不良反应(ADR)报告进行数据挖掘,并采用logistic回归对信号在性别、年龄、用药时间等进行分析。结果 共检测到18个不良反应信号,其中17个未被说明书收录。ROR值较大的不良反应信号为瘙痒、寒战、心悸、胸闷、静脉炎。经logistic回归分析得到年龄是全身性损害($OR = 2.174$)的危险因素;性别是发生神经系统损害($OR = 16.187$)和心血管系统损害($OR = 10.130$)的危险因素;用药时间是胃肠道损害($OR = 2.228$)的危险因素。结论 对丹参川芎嗪注射液ADR信号的挖掘,可为临床合理安全用药提供参考。

关键词:丹参; 川芎嗪; 副作用; 药物副反应报告系统; 心血管系统; 信号挖掘; 报告比值法

Signal mining of ADR signals for salviae miltiorrhiza and ligustrazine hydrochloride injection in the real world

GUO Xin¹, PEI Guizhen², LU Ningjie¹, LI Wei¹, LIU Xiaoxia²

Author Affiliations:¹Maternal and Child Care Service Center of Urumqi, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830001, China; ²Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830002, China

Abstract: Objective This study provides a reference for rational and safe clinical medication through the signal mining analysis on the adverse reactions of *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection. **Methods** We used the reporting odds ratio (ROR) and logistic regression analysis to analyze the data of *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection from 2013 to 2017 in Xinjiang adverse event reporting system, and the distribution of signals among patients with different sexes, ages, and time was analyzed. **Results** A total of 18 ADR signals were detected, among which 17 were not included in the package insert. Among these signals, pruritus, chills, palpitation, tightness and phlebitis had the higher ROR value. According to the logistic regression analysis, age was the risk factor of systemic damage ($OR = 2.174$); sex was the risk factor of cardiovascular system damage ($OR = 16.187$) and central nervous system damage ($OR = 10.130$); Medication time was the risk factor of Gastrointestinal damage ($OR = 2.228$). **Conclusion** Mining the signals of the adverse drug reactions of *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection can provide reference for domestic clinical rational safe drug use.

Key words: *Salviae miltiorrhiza*; Tetramethylpyrazine; Adverse effects; Adverse drug reaction reporting systems; Cardiovascular system; Signal mining; Reporting odds ratio

丹参川芎嗪注射液是由丹参和盐酸川芎嗪组成的,临床上广泛用于闭塞性脑血管疾病及缺血性心血管疾病^[1-3]。目前丹参川芎嗪注射液说明书中不良反应仅记载了皮疹。在药物上市后安全性评价中,药品不良反应(ADR)信号挖掘^[4-5]是指应用传统的流行病学、统计学知识、描述和分析在一定时间内,用药人群可疑药物使用和效应的分布情况,进而探索两者之间在真实世界中可能存在的关系。本研究拟在提取新疆地区 ADR 上报系统相关数据,采用信号挖掘技术^[6-7]对丹参川芎嗪注射液的 ADR 信号进行评估,以期为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 资料来源于 2013—2017 年新疆地区 13 个三甲医院,20 多个二甲医院上报的丹参川芎嗪注射液 ADR 个案报告,剔除重复报告,共计 172 例。纳入字段包括:病人性别、年龄、原患疾病、过敏史等病人基本信息;用药剂量、溶媒、合并用药、ADR 发生时间、ADR 临床诊断等信息。剔除含病人年龄、性别、原患疾病、过敏史等两项以上缺失的案例,共收录 165 例不良反应。

1.2 数据处理

1.2.1 报告比值法 本研究采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)信号挖掘方法^[8-9],将表格中的药品不良反应名称含义相同的报告整理为 MedDRA 字典中的标准写法,该算法基于四格表,见表 1。从统计学意义来看,ADR 信号越强,对评估药物与 ADR 的相关性意义越大。

1.2.2 ADR 信号挖掘 使用 ROR 法应同时满足以下 2 个条件,则挖掘到的结果可算作一个信号:(1)报告数 ≥ 3 例。若报告数 < 3 例时,对于整个信号存在与否的判断意义不大。(2)ROR 的 95% 置信区间

(CI)下限 > 1 。具体的计算公式如下:其中 a, b, c, d 的意义见表 1。

表 1 ROR 法所需四格表

目标药物	目标不良事件 报告数量	其他不良事件 报告数量	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n = a+b+c+d

注:a, b, c, d 分别代表目标药物和其他药物相关的不良反应报告总数

ROR 计算公式: $ROR = (a/c)/(b/d)$

ROR 95% 置信区间(95%CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96}$

1.2.3 ADR 影响因素 logistic 回归分析 因变量 X 为丹参川芎嗪注射液 ADR 类型,分别为皮肤及其附件损害、全身性损害、神经系统损害、胃肠道损害、呼吸系统损害、血管损害和出凝血障碍、心血管系统损害。

自变量 Y 为丹参川芎嗪注射液发生 ADR 的可能因素,分别为:年龄、性别、既往病史、给药剂量、药物过敏史、合并用药、滴注速度、用药疗程、吸烟饮酒史等。

1.3 统计学方法 列出筛选的四格表,计算出 ROR 值和 95%CI 下限。采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析,以不良反应可能的因素作为自变量进行 logistic 回归分析(向前进入法),其中进入方程的检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 信号筛选 通过 ROR 法检测得到 ADR 信号,说明书中除皮疹提到外,其余均未在说明书中提及,见表 2。

表2 丹参川芎嗪注射液ADR信号筛选情况

不良反应	发生总例次	ROR值	ROR95%CI	说明书存在情况
皮疹	75	18.23	15.23~21.01	是
瘙痒	62	16.30	14.88~18.56	否
寒战	52	13.24	11.69~15.66	否
心悸	46	9.43	8.26~10.52	否
胸闷	45	10.29	9.03~11.34	否
头痛	43	6.23	5.69~7.00	否
静脉炎	41	12.89	10.54~15.02	否
恶心	39	8.64	7.61~9.71	否
头晕	22	10.41	8.99~11.67	否
过敏反应	21	2.31	1.98~2.74	否
呕吐	18	8.55	7.51~9.62	否
发热	13	1.69	1.23~2.03	否
潮红	10	2.61	2.10~3.12	否
头疼	9	3.35	2.84~4.69	否
心动过速	6	1.23	0.88~1.66	否
胃不适	13	4.20	3.19~5.23	否
血压升高	5	1.13	0.98~1.35	否
关节痛	4	0.89	0.65~1.03	否

2.2 ADR信号分类及报告数 丹参川芎嗪注射液的ADR报告涉及的系统损害中,以皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身系统损害、胃肠道损害、心血管损害为主,结果见表3。

表3 丹参川芎嗪注射液信号及损害系统

系统损害	不良反应名称
皮肤及其附件损害(87)	皮疹、瘙痒、斑丘疹、面色改变、局部皮肤反应、丘疹、眼睑皮肤疾病、皮肤斑疹、水疱
全身性损害(89)	寒战、高热、发热、过敏反应、过敏样反应、乏力、水肿、发冷、全身颤抖、疼痛
神经系统损害(65)	头痛、头晕、头疼、抽搐、舌麻痹、不自主运动、局部颤抖、感觉异常、头晕、头胀、眩晕
胃肠损害(56)	恶心、呕吐、腹泻、胃肠道反应、烧心、腹痛、胃不适、反酸、口干、胃出血
呼吸系统损害(26)	气短、呼吸困难、气促、气喘、咳嗽、痰液加重、憋气
血管损害和出血性障碍(29)	潮红、皮下出血、血管异常、血管舒张
心血管系统损害(52)	心慌、心悸、血压升高、脉搏减慢、窦性心动过速、心动过速、心律失常、血压升高、紫绀
肌肉骨骼损害(4)	关节痛、肌痛
视觉损害(5)	眼压升高、视物模糊、视网膜出血

注:括号内数字为不良反应报告数

2.3 统计学分析 利用SPSS 16.0对用药信息完整的165份病人信息进行统计学分析,结果显示:与同期系统上报的其他药品ADR相比,丹参川芎嗪注射液ADR在性别($P=0.005$)和年龄($P<0.005$)分布

方面差异有统计学意义。对年龄进行 χ^2 检验两两比较,结果显示:75岁以上年龄组和其他年龄组均差异有统计学意义;0~<20岁年龄组和其他年龄组均差异有统计学意义。见表4、5。

表4 丹参川芎嗪注射液ADR性别因素的 χ^2 检验

性别	丹参川芎嗪注射液 ADR报告数/份	其他药品ADR 报告数/份	χ^2 值	P值
男	76	10 116		
女	89	7 683	7.731	0.005
不详	0	10		

表5 丹参川芎嗪注射液ADR年龄因素的 χ^2 检验

组别	年龄/岁	丹参川芎嗪 注射液ADR报告 数/份	其他药品 ADR报告 数/份	比较 组	χ^2 值	P值
1	>0~20	2	2 987	1和2	6.710	0.01
2	20~40	10	2 546	2和5	3.945	0.047
3	40~60	59	4 452	3和5	4.014	0.045
4	60~75	70	4 877	4和5	5.747	0.017
5	>75	24	2 935	5和1	18.918	<0.05
	不详	0	12	1和4	37.660	<0.05
	合计	165	17 809	1和3	34.316	<0.05

2.4 丹参川芎嗪注射液ADR影响因素logistic回归分析 经logistic回归筛选得出:年龄是全身性损害($OR=2.174, P=0.048$)的危险因素;性别是发生神经系统损害($OR=16.187, P=0.025$)和心血管系统损害($OR=10.130, P=0.048$)的危险因素;用药时间是胃肠道损害($OR=2.228, P=0.028$)和血管损害出血性障碍($OR=5.823, P=0.026$)的危险因素。见6、7。

表6 丹参川芎嗪注射液ADR影响因素变量因素赋值表

变量	因素名称	因素赋值说明
因变量Y		1="全身性损害";2="神经系统损害";3="胃肠道损害";4="心血管损害";5="呼吸系统损害";6="骨骼肌肉损害";7="出血性障碍";8="视觉损害"
自变量X性别(X1)		0="男";1="女"
	年龄段(X2)	1="0~19岁";2="20~60岁";3="60岁以上"
	用药疗程(X3)	1="<30 min";2="0.5~2.0 h";3="1天";4="2天";5=">5天"
	用药剂量(X4)	1="5 mL";2="10 mL"
	合并用药(X5)	0="无";1="有"
	吸烟饮酒史(X6)	0="无";1="有"
	过敏史(X7)	0="无";1="有"

3 讨论

丹参川芎嗪注射液说明书中不良反应仅记载了皮疹,而临床实际应用过程中发现,丹参川芎嗪注射液的不良反应涉及多系统的损害。通过报告

表7 丹参川芎嗪注射液ADR影响因素logistic回归分析结果

因变量(Y)	有统计学意义的自变量(X)	P值	OR值	B值	Wald值	OR 95%CI
全身性损害	年龄	0.048	2.174	0.526	11.207	1.007~4.693
神经系统损害	性别(男)	0.025	16.187	1.332	9.336	1.407~186.203
胃肠道损害	用药时间	0.028	2.228	0.881	32.652	1.088~4.563
心血管系统损害	性别(女)	0.048	10.130	4.331	8.94	1.025~100.112
出凝血障碍	用药时间	0.026	5.823	3.088	1365.8	1.233~27.489

比值法挖掘丹参川芎嗪注射液的不良反应风险信息有:寒战、心悸、胸闷、头晕、头痛、恶心、呕吐、发热、心慌、潮红、静脉炎等。

3.1 丹参川芎嗪注射液ADR与病人性别关联性评价 logistic回归结果显示:男性病人发生神经系统损害的可能性高于女性病人($P=0.025$),差异有统计学意义,女性病人发生心血管系统损害的可能性高于男性病人($P=0.048$),差异有统计学意义。其可能与男女的性别差异、基因差异、病理生理特点、药物代谢等多方面因素相关。研究表明心血管疾病成为当今威胁女性健康及生命的主要疾病,绝经后的女性因雌激素的缺乏,发生心血管疾病的风险明显高于绝经前的女性。女性心血管不良事件的发病率较高,男性易发生神经系统不良反应,用药过程中应给与重点关注。

3.2 丹参川芎嗪注射液ADR与用药时间的关联性评价 logistic回归结果显示:用药时间 >5 d是丹参川芎嗪注射液发生胃肠道反应($OR=2.228, P=0.028$)和出凝血障碍的危险因素($OR=2.228, P=0.028$)。用药时间越长,药物在病人体内蓄积量越大,丹参川芎嗪注射液的成分中的盐酸川芎嗪酸性较强,有一定的刺激性,用药时间长对胃肠道等影响将逐渐加重。故临床应用丹参川芎嗪注射液时应避免大剂量、长疗程使用。

3.3 丹参川芎嗪注射液ADR与年龄的关联性评价 年龄 >60 岁是丹参川芎嗪注射液发生全身性损害的危险因素($OR=2.174, P=0.048$)。丹参川芎嗪注射液的适应证为闭塞性脑血管疾病和缺血性心血管疾病,其适应的人群为中老年病人,老年病人基础疾病较多,机体抵抗力下降,对药物的耐受能力减弱,当药物进入机体后,药物的各靶向部位容易受到药物的刺激,进而引起全身性的不良反应,故老年病人不良反应发生率和严重程度均相应增加。故应密切关注老年病人用药全过程,加强用药监护,有不适应征兆时,及时处理,避免严重不良反应的发生。

3.4 吸烟饮酒史对丹参川芎嗪注射液ADR的影响 logistic回归结果显示:吸烟饮酒史是丹参川芎嗪注射液发生皮肤及其附件损害的保护因素($OR=0.030, P=0.017$)。由于丹参川芎嗪注射液不良反

应报表数量有限,报表中勾选吸烟饮酒史的例数更是少之又少,因样本含量太小,可能导致估计结果不稳定,产生误差。吸烟饮酒是否是丹参川芎嗪注射液的保护因素,还需扩大样本量,进行研究和探讨。

3.5 丹参川芎嗪注射液ADR与其他因素的影响 研究表明:丹参川芎嗪注射液不良反应的相关因素还有:静脉滴注速度、合并用药、用药剂量等。因本次收集的ADR报告中,静脉滴注速度项目缺失,导致无法考察滴注速度对不良反应的关联性。滴注速度过快可导致药物局部浓度过高,不溶性微粒聚集于毛细血管内,堵塞毛细血管,从而导致不适症状的发生。建议滴注速度根据病人年龄、性别、病情、输液总量等多方面因素确定^[10]。用药时,控制液体滴速,最好为每分钟20~30滴。多种药物联合使用时,两药之间采用间隔液冲管,避免2种药物直接接触而产生浑浊或沉淀,导致不良反应。

参考文献

- [1] 庞亚平.28例丹参川芎嗪注射液致不良反应应急处理措施及经验[J].中国药业,2014,23(12):116-117.
- [2] 杨越峰.丹参川芎嗪注射液不良反应及对老年认知功能损害临床观察[J].实用中医药杂志,2017,33(8):987-988.
- [3] 曹璐娟,赵霞.668例丹参川芎嗪注射液致药品不良反应报告[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(12):1694-1695,1699.
- [4] 田雅兰,边桂芝,张志勇.地西他滨上市后血液及淋巴系统疾病不良反应信号检测与分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1401-1404.
- [5] 田晓江,唐学文,季欢欢,等.基于FDA不良事件数据库对吉非替尼和厄洛替尼安全信号的检测与分析[J].中国新药杂志,2018,27(22):2705-2711.
- [6] 张晓朦,李凡,张冰,等.数据挖掘乌头类中成药不良反应特点与合理用药警戒[J].中国中药杂志,2018,43(2):216-221.
- [7] 王绚,许静,徐进.热毒宁注射液不良反应影响因素的Logistic回归分析[J].中国药房,2017,28(2):194-197.
- [8] 田晓江,唐学文,季欢欢,等.基于FDA不良事件数据库对吉非替尼和厄洛替尼安全信号的检测与分析[J].中国新药杂志,2018,27(22):2705-2711.
- [9] 田雅兰,边桂芝,曹培,等.达沙替尼上市后呼吸系统不良反应信号的检测与分析[J].中国新药杂志,2018,27(2):236-241.
- [10] 费忠英.丹参川芎嗪注射液不良反应的应急处理及对应护理观察[J].辽宁中医杂志,2014,41(12):2683-2685.

(收稿日期:2018-12-12,修回日期:2019-02-25)