

[文章编号] 1007-7669(2011)01-0075-04

## 心脑血管疾病用药与药物不良反应间的关联关系

冯变玲<sup>1,2</sup>, 杨世民<sup>2</sup>, 张抗怀<sup>3</sup>, 蓝夏璐<sup>2</sup>, 魏芬<sup>2</sup>

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 西安交通大学医学院 药理学系, 陕西 西安 710061; 3. 西安交通大学医学院第二附属医院, 陕西 西安 710004)

[关键词] 心血管药物; 数据分析; 药物不良反应; 关联关系研究

[摘要] 目的 寻找心脑血管疾病用药与药物不良反应间关联关系, 为临床合理用药提供参考。方法 以数据挖掘技术中的关联规则对广东省 2004—2009 年心脑血管疾病用药后出现的不良反应病例报告进行分析。采用支持度和置信度衡量关联规则的强度。结果 共收集有效报告 6 753 份, 三磷酸腺苷、脑蛋白水解物与寒战、发热间具有强关联, 卡托普利与咳嗽间具有强关联。此外, 脑蛋白水解物还与皮疹和瘙痒具有一定的关联关系, 胞磷胆碱、曲克芦丁与过敏样反应具有一定的关联关系。结论 心脑血管疾病用药的不良反应现象主要表现为寒战、发热、过敏样反应、皮疹、瘙痒、咳嗽和头痛, 应关注三磷酸腺苷、脑蛋白水解物、卡托普利、胞磷胆碱的应用。

[中图分类号] R972; R969.3 [文献标志码] A

## Association between cardiocerebrovascular drugs and adverse drug reactions

FENG Bian-ling<sup>1,2</sup>, YANG Shi-min<sup>2</sup>, ZHANG Kang-huai<sup>3</sup>, LAN Xia-lu<sup>2</sup>, WEI Fen<sup>2</sup>

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, TIANJIN 300072, China; 2. Department of Pharmacy, Xi-an Jiaotong University, Xi-an SHAANXI 710061, China; 3. The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Xi-an Jiaotong University, Xi-an SHAANXI 710004, China)

[KEY WORDS] cardiovascular agents; data analysis; adverse drug reactions; association study

[ABSTRACT] AIM To identify the association between cardiocerebrovascular drugs and adverse drug reactions (ADR), and provide a reference for clinical medication. METHODS Based on the data associated with the adverse reactions of cardiocerebrovascular drugs reported during 2004–2009 from ADR Monitoring Center of Guangdong were analyzed. Apriori association rules were used in our research to conduct data analysis. Support and confidence were used to measure the strength of association rules. RESULTS A total of 6 753 effective cases were collected. Adenosine triphosphate and cerebroprotein hydrolysate had a strong association with shivering and fever. A strong association also existed between captopril and cough. Besides, cerebroprotein hydrolysate had some effects on skin rash and pruritus. Citicoline sodium and troxerutin could lead to anaphylactic reaction sometimes. CONCLUSION Shivering, fever, anaphylactic reaction, skin rash, pruritus, cough and the headache are the most common adverse reactions of cardiocerebrovascular drugs. The application of adenosine triphosphate, cerebroprotein hydrolysate, captopril and citicoline should be concerned.

[收稿日期] 2010-07-01 [接受日期] 2010-12-01

[基金项目] 西安交通大学医学创新基金资助项目 (0203402)

[作者简介] 冯变玲 (1968—), 女, 山西阳曲人, 讲师, 在职博士研究生, 从事药事管理教学与科研工作。Phn: 86-29-8265-5132. E-mail: fengbl@mail.xjtu.edu.cn

近年来, 由于人们的生活、工作方式及饮食结构发生了巨大的变化, 导致心脑血管疾病成为影响人类健康的无形杀手。根据世界卫生组织报告, 全球每年因心血管疾病死亡人数为 1 750 万, 在每 3 个死亡的病例中就有 1 人死于心血管疾病。预计到 2020 年, 因心血管疾病死亡人数将增加至 2 500 万, 心血管疾病已成为人类健康的最大威胁<sup>[1]</sup>。控制心脑血管疾病的流行和蔓延是现阶段及今后很长一段时期全球的共同目标。在心脑血管疾病的防治过程中, 药物治疗是非常重要的手段之一, 常用的药物包括抗心律失常药、抗慢性心功能不全药、抗心绞痛药、抗动脉粥样硬化药、抗高血压药五大类。为了保证心脑血管类疾病用药的安全、合理, 提高疾病的治疗效果, 有效降低治疗成本, 对该类疾病的用药进行不良反应的监测并进行相关数据分析尤显重要。

数据挖掘是从大量数据中获取有效的、新颖的、潜在有用的、最终可理解的模式的过程, 简单地说, 数据挖掘就是从大量数据中提取或“挖掘”知识<sup>[2]</sup>。此技术摆脱了人工方法或一般统计学方法存在的耗时、费力的弊端, 使不良反应分析与筛选的自动化程度大大提高<sup>[3]</sup>。笔者运用该技术对心脑血管疾病用药与其不良反应进行关联关系研究, 以期为临床合理用药提供参考。

### 资料与方法

**数据来源与研究方法** 本研究采用广东省药品不良反应监测中心提供的 2004—2009 年收集到的 6 956 份心脑血管疾病用药不良反应报告数据, 运用数据挖掘技术中 Apriori 关联规则算法, 从药品不良反应与心脑血管疾病用药品种出发, 找寻两者间的关联关系。

**数据的清洗和收集** 为了使数据质量提升到符合所选择的分析技术的需求, 在数据挖掘算法执行之前, 对收集到的原始数据进行了预处理, 摒弃一些与挖掘目标不相关的属性, 为数据挖掘算法提供干净、准确的数据, 提高挖掘效率。

**关联规则的数据处理** 分别建立 2004—2009 年药品不良反应与用药品种的关联规则数据集, 将用药品种支持度  $\geq 0.01$  的不良反应现象与每份不良反应报告建立交叉列联表, 利用 Clementine11.1 软件对交叉列联表分别进行药品不良反应与用药品种的关联关系运算, 得出各项集支持度结果。支

持度表示的是使用某种药品所发生的不良反应次数与不良反应总次数的百分比。置信度则反应了关联规则的可靠程度, 是衡量规则的精确度, 可以利用如下公式来计算所获关联规则的置信度。即: 置信度 Confidence ( $A \rightarrow B$ ) =  $P(A | B) = \text{support\_count}(A \cup B) / \text{support\_count}(A)$ , 其中,  $\text{support\_count}(A \cup B)$  是包含项集  $A \cup B$  的交易记录数目,  $\text{support\_count}(A)$  是包含项集  $A$  的交易记录数目。其数值越大, 表明 2 个变量值之间的关联关系越强。

**关联规则的挖掘** 关联规则是找出那些可信且具有代表性的强规则 [一般称满足一定要求的 (如较大的支持度和置信度) 规则为强规则]。关联规则挖掘是为了发现大量数据库中项集之间的关联关系。本研究经过反复运算和验证后规定: 药品品种对不良反应的支持度  $\geq 4.20\%$ , 置信度  $\geq 17.00\%$ 。这个支持度和置信度是运算过程中的转折点, 低于这个支持度和置信度, 会出现很多关联关系, 研究无代表性; 高于这些支持度和置信度, 强关联关系无变化, 始终保持着同样的关联关系。

### 结 果

**2004—2009 年各年药品不良反应报告数汇总** 对于获得的 6 956 份数据, 首先剔除年龄不详的数据; 其次是参照《WHO 药品不良反应术语集》中对药品不良反应术语的规定<sup>[4]</sup>, 将不规范的不良反应术语进行标准化。最后确定的有效报告 6 753 份, 数据有效率为 97.1%。对其进一步的整理与统计, 见表 1。

表 1 2004—2009 年药品不良反应报告数汇总表

类别	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	总计
收集的报告数/份	394	310	1 099	1 013	1 997	2 143	6 956
有效报告数/份	385	301	1 093	917	1 954	2 103	6 753
有效百分比/%	97.7	97.1	99.45	90.52	97.85	98.13	97.08

**2004—2009 年的药品支持度** 2004—2009 年药品支持度  $\geq 0.01$  (或 1%) 的品种汇总表, 共计涉及各类药品品种 35 种。见表 2。支持度排列于前 5 位的药品: 2004 年依次为三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate)、脑蛋白水解物 (cerebroprotein hydrolysate)、曲克芦丁 (troxerutin)、胞磷胆碱 (citicoline)、三磷酸胞苷二钠 (cytidine disodium triphosphate); 2005 年依次为脑蛋白水解物、曲克

芦丁、三磷酸腺苷、三磷酸腺苷辅酶胰岛素(adenosine triphosphate-coenzyme-insulin)、脑苷肌肽(cattle encephalon glycoside and lgnotin); 2006年依次为脑蛋白水解物、胞磷胆碱、三磷酸腺苷、三磷酸腺苷二钠、脑苷肌肽; 2007年依次为三磷酸腺苷、三磷酸腺苷二钠、卡托普利(captopri)、桂哌齐特(cinepazide)、硝酸甘油(nitroglycerin); 2008年依次为脑蛋白水解物、三磷酸腺苷二钠、胞磷胆碱、卡托普利、硝苯地平(nifedipine); 2009年依次为脑蛋白水解物、三磷酸腺苷二钠、胞磷胆碱、桂哌齐特、硝苯地平。

脑蛋白水解物支持度逐年升高, 说明使用这种药品而产生的不良反应越来越多, 其中脑蛋白水解物在2008年的支持度达到了27.49%, 2009年达到了28.90%, 远远超过了排列于第2位的三磷酸腺苷二钠。

结合2004—2009年药品支持度的情况可知, 按照不良反应出现频次高低排序, 处于前3位的药品是脑蛋白水解物、三磷酸腺苷类药物、胞磷胆碱。

**药品品种与不良反应间的关联关系** 三磷酸腺苷、脑蛋白水解物与寒战、发热间具有强关联, 卡托普利与咳嗽间具有强关联。此外, 脑蛋白水解物还与皮疹和瘙痒具有一定的关联关系, 胞磷胆碱、曲克芦丁与过敏样反应具有一定的关联关系。见表3。

## 讨 论

脑蛋白水解物、胞磷胆碱、三磷酸腺苷类药物和卡托普利均为临床用于治疗心脑血管疾病的常

表2 2004—2009年药品支持度汇总表

药品	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
三磷酸腺苷	12.40	10.18	7.88	12.31	3.80	/
脑蛋白水解物	11.98	15.57	16.64	/	27.49	28.90
曲克芦丁	10.33	10.78	5.40	4.42	2.17	/
胞磷胆碱	8.26	7.19	9.34	/	8.77	8.27
三磷酸腺苷二钠	6.61	2.75	3.80	/	/	/
三磷酸腺苷辅酶胰岛素	6.20	7.78	5.40	4.62	/	/
单硝酸异山梨酯	5.79	/	4.23	4.62	4.07	4.26
前列地尔	5.37	4.19	3.36	2.12	/	3.58
肌氨肽苷	4.13	/	/	2.89	2.44	/
三磷酸腺苷二钠	3.30	3.59	7.45	10.96	10.22	8.53
硝苯地平	3.21	2.99	3.07	4.62	4.88	5.54
辛伐他汀	3.20	/	/	/	/	/
尼莫地平	3.11	/	1.61	2.69	/	2.98
卡托普利	2.89	/	4.67	9.81	5.79	3.84
脑苷肌肽	2.89	7.78	6.13	/	/	/
美托洛尔	2.48	2.40	3.21	2.5	2.08	/
硝酸甘油	2.42	1.80	1.90	5.19	2.44	2.33
桂哌齐特	2.18	/	/	5.96	4.79	7.50
地高辛	1.15	/	/	/	/	/
丹参酮II A磺酸钠	1.03	/	3.94	4.62	4.7	2.47
丁洛地尔	/	6.59	3.07	2.89	/	2.05
三磷酸腺苷二钠-氯化镁	/	4.19	/	5.0	3.26	1.65
非洛地平	/	3.59	1.26	/	/	/
藻酸双酯钠	/	2.99	/	/	/	/
厄贝沙坦	/	2.40	/	/	1.81	/
非诺贝特	/	2.20	/	/	/	/
氟桂利嗪	/	1.62	/	/	/	/
吡哌帕胺	/	1.20	/	/	/	/
环磷酸腺苷葡胺	/	/	2.31	1.12	2.12	2.32
环磷酸腺苷	/	/	1.04	4.42	1.10	3.15
磷酸肌酸	/	/	/	3.08	2.35	3.50
胺碘酮	/	/	/	2.69	1.32	/
氨氯地平	/	/	/	2.12	1.81	1.40
单唾液酸四己糖神经节苷脂钠	/	/	/	/	2.08	1.35
吡拉西坦	/	/	/	/	/	3.07

“/”表示该年度该药品支持度 < 1%

表3 2004—2009年药品品种与不良反应间关联关系的置信度及支持度

时间	药品品种	不良反应	置信度	支持度 %		
2004年	三磷酸苷	寒战	53.33	12.40		
		发热	30.00			
		过敏样反应	36.67			
	胞磷胆碱	过敏样反应	81.25	8.26		
		曲克芦丁	过敏样反应	52.00	10.33	
2005年	三磷酸苷	寒战	64.71	10.18		
		发热	35.29			
		脑蛋白水解物	寒战		34.62	15.57
	发热	23.08				
	曲克芦丁	过敏样反应	50.00	10.78		
2006年		三磷酸苷	寒战	66.67	7.88	
	发热		38.89			
	三磷酸苷辅酶胰岛素	寒战	48.65	5.40		
	胞磷胆碱	过敏样反应	28.13	9.34		
	卡托普利	咳嗽	62.50	4.67		
2007年	三磷酸苷	寒战	57.81	12.31		
		发热	40.63			
	三磷酸苷二钠	寒战	42.11	10.96		
		卡托普利	咳嗽	68.63	9.81	
	2008年	三磷酸苷二钠	寒战	53.10	10.22	
脑蛋白水解物			寒战	25.99		27.49
发热			18.42			
皮疹		28.62				
卡托普利		瘙痒	24.01	5.79		
	咳嗽	70.31				
2009年	脑蛋白水解物	瘙痒	30.97	28.90		
		皮疹	35.40			
		寒战	21.24			
		发热	17.40			
		三磷酸苷二钠	寒战		56.00	8.53
	单硝酸异山梨酯	头痛	82.00	4.26		

用药物, 本研究对2004—2009年药品不良反应数据的分析结果显示, 该类药品发生的不良反应现象主要表现是寒战、发热、过敏样反应、皮疹、瘙痒、咳嗽、头痛, 其中寒战和发热、皮疹和瘙痒同时发生的情况较多。其中脑蛋白水解物和三磷酸苷类药物是引起寒战和发热的最主要药品, 卡托普利是引起咳嗽的最主要药品, 脑蛋白水解物是引起皮疹和瘙痒的主要药品, 胞磷胆碱是引起过敏样反应的主要药品。该结果提示临床用药时应密切关注上述药品, 对于特殊人群应尽量避免使用此类药品(如皮肤易过敏者尽量避免使用脑蛋白水解物), 一旦发现不良反应, 应及时采取措施, 给予相应的处理。

致谢 本课题所用相关数据由广东省药品不良反应监测中心提供。

#### [参考文献]

- [1] 凌梨梨, 赵景波, 许加亮, 等. 高血压前期的流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(1): 63-67.
- [2] 元昌安. 数据挖掘原理与SPSS Clementine应用宝典[M]. 北京: 电子工业出版社, 2009: 2-5.
- [3] 王玲, 陈中, 陈安. 数据挖掘的定性分析法在药品不良反应监测中的应用[J]. 中国药事, 2010, 24(8): 740-743.
- [4] 国家药品不良反应监测中心, 国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO药品不良反应术语集[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 103-172.

本刊世纪光盘和合订本消息 本刊世纪光盘正在发行中, 定价300元/个, 收载本刊从1982年创刊到2002年共21年的全部文章, 内容丰富。不但可浏览、检索, 而且可下载、打印, 使用十分方便。本刊有下列合订本, 欢迎邮购: 1990—1992年(各10元), 1993年(15元), 1995年(25元), 1996年(38元), 1997—2001年(各50元), 2002—2004年(各120元), 2005—2010年(各150元)。欢迎读者从邮局汇款邮购。需要者请直接汇款到本刊编辑部, 汇款时写明姓名、地址、邮政编码、电话、数量。编辑部地址: 上海市柳州路615号。邮政编码: 200233。电话(传真): 021-64511836。电子邮箱: xyylc\_tougao@126.com。