

基于 HIS 数据的凝血功能障碍伴出血事件自动监测模块的构建与优化——以替加环素为研究案例[△]

伏安^{1,2*}, 郭代红^{1#}, 高奥¹, 李鹏^{1,2}, 赵安琪^{1,2}, 朱曼¹, 石廷永³ (1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 解放军医学院, 北京 100853; 3. 北京康联达软件有限公司, 北京 100028)

中图分类号 R969.3; R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0875-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.023



摘要 目的: 依托临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统(ADE-ASAS-II)构建凝血功能障碍伴出血事件监测模块, 探索复杂诊断条件下药品不良反应(ADR)自动监测方法。方法: 以替加环素为研究案例, 基于决策树算法将触发器技术与自然语言处理技术相结合, 构建量化-文本复合监测模块, 并基于某大型三级甲等医院的医院信息系统(HIS)数据挖掘凝血功能障碍相关出血事件。反复优化模块设置, 以人工评价结果为“金标准”, 比较不同优化方案下模块监测效能以确定最佳设置。统计阳性事件的发生率、基本特征。结果: 共监测2019—2022年2345例使用替加环素的患者, 人工评价后确定阳性病例83例。模块初始设置下, 报警985例, 精确率为7.72%, 召回率为91.57%, F1值为14.23%。反复优化后, 报警475例, 召回率不变, 精确率提升至16.00%, F1值提升至27.24%; 1870例被ADE-ASAS-II系统标记为阴性病例, 可减少约80%的人工评价工作量。1359例符合纳入与排除标准的患者中(阴性1276例, 阳性83例), 凝血功能障碍伴出血事件的发生率为6.11%。结论: 凝血功能障碍伴出血事件模块的开发提升了ADE-ASAS-II系统对复杂诊断条件下ADR的检出效率, 拓展了联合结构化与非结构化HIS系统数据识别ADR的监测方法。后续需扩大样本以验证模块稳定性, 并持续改进系统算法, 以进一步提高监测效率。

关键词 医院信息系统; 电子病历; 自动监测; 自然语言处理; 凝血功能障碍; 出血; 替加环素

Construction and Optimization of Automatic Surveillance Module for Coagulation Dysfunction Complicated with Bleeding Events Based on HIS Data—Tigecycline as A Case Study[△]

FU An^{1,2}, GUO Daihong¹, GAO Ao¹, LI Peng^{1,2}, ZHAO Anqi^{1,2}, ZHU Man¹, SHI Tingyong³ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 3. Kanglianda Software Co. Ltd., Beijing 100028, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To construct the automatic surveillance module for coagulation dysfunction complicated with bleeding events based on adverse drug events active surveillance and assessment system (ADE-ASAS-II), and to explore an automated method for monitoring adverse drug reactions (ADR) under complex diagnostic conditions. **METHODS:** Taking tigecycline as a case study, a quantitative-text composite monitoring module was constructed through the combination of trigger technology and natural language processing technology based on decision tree algorithm, and the coagulation dysfunction-associated bleeding events were mined based on the hospital information system (HIS) data of a large grade III, level A hospital. The module settings were optimized iteratively, and the manual evaluation results were used as the “gold standard” to compare the monitoring performance of modules under different optimization schemes to determine the optimal settings. The incidence of positive events and their basic characteristics were calculated. **RESULTS:** A total of 2345 patients using tigecycline were monitored from 2019 to 2022 were monitored, and 83 positive cases were identified after manual evaluation. Under the initial module setting, 985 cases were alarmed, with a precision rate of 7.72%, a recall rate of 91.57% and F1 value of 14.23%. After iterative optimization, 475 cases were alarmed, the recall rate was stable, the precision rate was increased to 16.00% and the F1 value was increased to 27.24%; 1870 cases were marked as negative cases by ADE-ASAS-II, which had reduced approximately 80% of the manual evaluation workload. Of the 1359 patients who met the inclusion and exclusion criteria (1276 negative cases and 83 positive cases), the incidence of coagulation dysfunction complicated with bleeding events was 6.11%. **CONCLUSIONS:** The development of the module of coagulation dysfunction complicated with bleeding events has improved the detection efficiency of ADE-ASAS-II for ADR under complex diagnostic conditions, and has expanded the monitoring method for identifying ADR by combining structured and

△ 基金项目: 军队课题(No. 17CXZ010); 中国研究型医院学会“临床重点药品的使用监测和评价研究”专项课题(No. Y2023FH-YWPJ03)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学与药物警戒。E-mail: fuan0518@163.com

通信作者: 主任药师, 教授, 硕士生导师。研究方向: 临床药学与药物警戒。E-mail: guodh301@163.com

unstructured HIS data. Subsequent expansion of the sample is needed to verify the stability of the module and to continuously improve the system algorithm, so as to further enhance the monitoring efficiency.

KEYWORDS Hospital information system; Electronic medical record; Automated surveillance; Natural language processing; Coagulation dysfunction; Bleeding; Tigecycline

出血是住院患者常见且严重的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),与死亡率及医疗成本显著增加有关,可引发出血的药物包括抗凝血药、抗血小板药、非甾体抗炎药、抗菌药物、化疗药等^[1-2]。不同药物诱发出血的机制不尽相同,通常包括凝血功能障碍、血小板计数降低或血小板功能障碍^[3]。其中,替加环素可导致凝血功能障碍(发生率约50%)进而引发出血(发生率为7.9%~11%)^[4-6]。及时、准确地识别凝血功能障碍和出血是避免严重后果的关键。凝血功能障碍可通过监测凝血指标(结构化数据)快速识别诊断^[7]。而出血事件通常在电子病历(electronic medical record, EMR)的非结构化文本中描述,难以通过人工主动监测批量识别,因此,需要更趋精准、高效的自动化监测方法^[8]。国外有研究基于机器学习等自然语言处理(natural language processing, NLP)技术探索EMR中的药源性出血事件^[9-11]。而国内相关领域近乎空白。本研究以替加环素为案例,依托团队自行研发的临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统(ADE-ASAS-II)^[12],开展凝血功能障碍伴出血事件自动监测模块(以下简称“模块”)的开发与应用研究,探索联合结构化与非结构化医院信息系统(HIS)数据识别ADR的自动监测方法。

1 资料与方法

1.1 数据来源与伦理审查

本研究数据来源于某大型三级甲等医院(以下简称“该院”)的HIS系统,包括患者基本信息、疾病诊断、实验室检验、检查、EMR等住院医疗信息。通过将ADE-ASAS-II系统与HIS系统对接完成数据抽取,继而开展模块构建、自动监测与数据收集工作^[12]。本研究严格遵循赫尔辛基宣言,研究方案由该院伦理委员会批准(伦理批号:S2018-054-01)并免除了知情同意的要求,所有数据均去识别化以保护患者隐私。

1.2 结局定义与纳入、排除标准

结合既往文献和多学科专家意见,对研究结局和相关术语定义如下。(1)凝血功能障碍定义为凝血酶原时间(PT)或(和)凝血酶时间(TT)较基值或正常值延长3 s以上,活化部分凝血活酶时间(APTT)较基值或正常值延长10 s以上,纤维蛋白原(FIB) $<2\text{ g/L}$ ^[3-5]。该院凝血指标检测正常值范围:PT为11~15 s,TT为15~21 s,APTT为30~45 s,FIB为2~4 g/L。(2)出血事件定义为用药后新发或再发出血,包括大出血和轻微出血。参照国际血栓与止血学会标准,大出血定义为:①致命性出血;②颅内、脊柱内、眼内、腹膜后、关节内或心包等关键部位的症状性出血;③出血导致血红蛋白水平降低 $\geq 20\text{ g/L}$,或导致输入全血或红细胞 $\geq 2\text{ U}$ ^[13]。轻微出血定义为不满足大出血定义的所有症状性或隐匿性出血^[14]。(3)血小板减少定义为:①血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ (基值 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$);②或血小板计数较基值降低25%以上(基值 $<100\times 10^9/\text{L}$)^[15]。基值

定义为用药前14 d内最近一次实验室检测结果。

ADE-ASAS-II系统监测条件(纳入标准)设置:(1)人群为 >18 岁的住院患者;(2)药品为注射用替加环素(规格:50 mg);(3)时间范围为2019—2022年。排除标准设置:(1)用药前已有凝血功能障碍;(2)缺少凝血指标检测;(3)临时医嘱。根据Naranjo评分量表对所有监测病例进行逐一人工评价,评分 ≥ 1 分判定为阳性病例,其余为阴性病例^[16]。以人工评价结果为“金标准”,ADE-ASAS-II系统报警的阳性病例定义为真阳性,阴性病例为假阳性;未报警的阳性病例为假阴性,阴性病例为真阴性。需人工排除的假阳性包括:(1)凝血功能障碍发生前已存在活动性出血;(2)出血事件发生时凝血指标正常;(3)用药时间 $<3\text{ d}$;(4)报警关键词干扰;(5)EMR缺失。

1.3 模块建立与优化

本研究引入决策树算法,将量化监测模块中的触发器技术与文本监测模块中的NLP、文本分类等技术相结合,构建量化-文本复合模块^[12,17]。模块主要分为报警规则(决策树)和排除标准2个部分,依据“1.2”部分设置相关条件,见图1。决策树设1个根节点与4个子节点,其中,根节点为凝血指标监测,子节点用以筛选出血事件;除血红蛋白为量化指标外,其余子节点设置为出血关键词,见图2。参考国际医学用语词典(MedDRA 25.0)、既往文献^[8,18]及该院EMR中出血相关高频文字描述,建立出血关键词集,并按照关键词属性划分节点类型。根节点与子节点之间逻辑关系设置为“且”,各子节点之间逻辑关系设置为“或”并根据排列的先后顺序依次判断,当前节点报警后不进入下一节点的判断,ADE-ASAS-II系统遵循此算法逻辑筛选报警病例。通过比较人工评价结果与ADE-ASAS-II系统报警结果,对初始设置下的模块效能进行验证

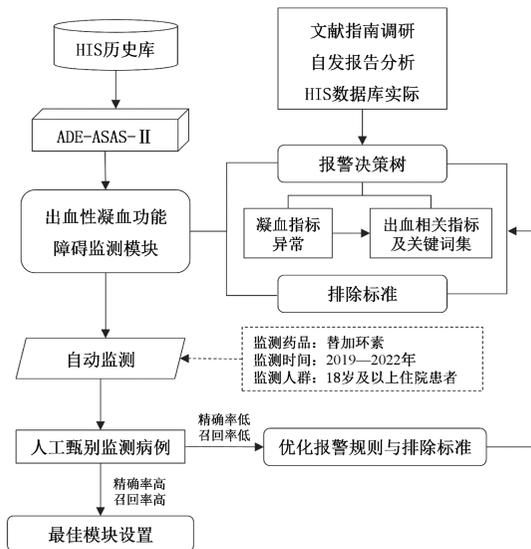
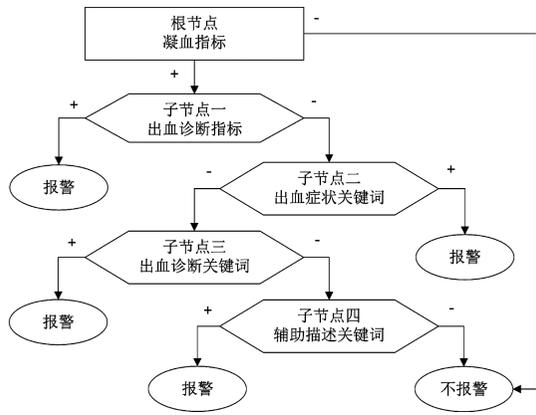


图1 模块建立与优化流程



“+”表示满足;“-”表示不满足。

图2 决策树设置

证与评价,并据此对决策树报警规则和模块排除标准进行反复优化与再验证,以确定最佳模块设置。

1.4 评价指标与数据分析

数据处理与统计分析工作通过 Microsoft Excel 2019 和 IBM SPSS Statistics 27 软件进行。采用精确率、召回率、F1 分数(精确率与召回率的调和平均值,反映整体性能)等指标评价模块效能,精确率=真阳性病例数/(真阳性病例数+假阳性病例数),召回率=真阳性病例数/(真阳性病例数+假阴性病

例数), $F1=2 \times \text{精确率} \times \text{召回率} / (\text{精确率} + \text{召回率})^{[19]}$ 。采用 Shapiro-Wilk 检验分析连续型数据分布类型。正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,分类变量以绝对数(%)表示。

2 结果

2.1 模块初始设置与验证结果

模块报警规则及排除标准初始设置见表 1,各节点指标或关键词可自由添加和删减。66 个出血关键词被划分为症状、诊断和辅助描述 3 类,且分别在不同的监测单元(即 HIS 系统中的电子病程、会诊记录、诊断、医嘱等模块^[12,20])中收集。初始验证结果显示,ADE-ASAS-II 系统共监测到 2019—2022 年使用替加环素的成年住院患者 2 345 例,其中报警 985 例,人工甄别后确定阳性病例 83 例(真阳性 76 例、假阴性 7 例)。模块效能评价结果见表 2。假阴性病例均为不满足根节点报警规则而被排除,原因如下:(1)人工评价中将间隔少于 48 h 的 2 次疗程视为同次疗程,而 ADE-ASAS-II 系统判定为 2 次疗程,此时两者对基值的取值时机不同;(2) ADE-ASAS-II 系统分别通过医嘱下达时间、检测结果上传 HIS 系统的时点判定开始用药时间和凝血检测时间,而临床实践中前两者均与真实情况存在时间差,因此干扰了 ADE-ASAS-II 系统对基值取值时机的判断。

表 1 模块初始设置

项目	内容
凝血指标	PT、APTT、TT 较基值延长>3 s, FIB<2 g/L
出血诊断指标(监测单元:检验)	血红蛋白 1 d 内较基值降低>20 g/L
出血症状关键词(监测单元:电子病程、会诊记录)	出血、鼻衄、鼻血、血便、便血、黑便、大便带血、血样便、呕血、咯血、咳血、痰中带血、血尿、尿红细胞、尿血、渗血、积血、血肿、血性、褐色、鲜红、棕色、暗红色、咖啡、鲜血、瘀点、瘀斑、潜血阳性、潜血弱阳性、隐血检查阳性、隐血检查弱阳性、隐血阳性、隐血弱阳性
出血诊断关键词(监测单元:诊断)	出血、血管内凝血、血尿、咯血、血便
辅助描述关键词(监测单元:电子病程、会诊记录、医嘱)	氨基己酸、氨甲环酸、氨甲苯酸、卡络磺钠、酚磺乙胺、云南白药、垂体后叶、生长抑素、血凝酶、凝血酶原复合物、凝血酶散、凝血酶粉、凝血酶冻干粉、悬浮红细胞、红细胞悬液、去白细胞红细胞、去白细胞、输红细胞、输注红细胞、凝血因子、冷沉淀、新鲜血浆、冰冻血浆、去白血浆、去白细胞血浆、输血浆、输注血浆、止血
排除标准	基值异常:PT>18 s、APTT>55 s、TT>24 s 或 FIB<2 g/L;其他:临时医嘱、指标缺失、基值缺失

表 2 模块优化前与优化后验证结果

方案编号	报警/例	真阳性/例	假阳性/例	假阴性/例	真阴性/例	精确率/%	召回率/%	F1/%
初始	985	76	909	7	1 353	7.72	91.57	14.23
A	938	76	862	7	1 400	8.10	91.57	14.89
B	934	76	858	7	1 404	8.14	91.57	14.95
C	880	76	804	7	1 458	8.64	91.57	15.78
D	730	76	654	7	1 608	10.41	91.57	18.70
E	475	76	399	7	1 863	16.00	91.57	27.24
F	785	83	702	0	1 560	10.57	100.00	19.12

2.2 模块优化方案与验证结果

模块优化方案见表 3。初始验证结果中(表 2),满足出血诊断指标的报警例数为 47 例且均为假阳性,满足出血诊断关键词的报警例数为 0 例,故将剔除上述 2 个节点的报警规则作为方案 A。依据各关键词在阳性病例中的出现频次,方案 B 剔除了部分频次少且假阳性率高的症状关键词。方案 C 和方案 D 为辅助描述关键词节点的优化。其中,方案 C 剔除了“红细胞”“血浆”相关关键词,因该类关键词通常伴随症状关键词出现且单独引起报警的假阳性病例多。例如,除大出血外,其他原因(如恶性血液病)引起贫血的患者通常都需要补充红细胞,此时“红细胞”相关关键词预测出血事件的敏感度较差。

方案 D 屏蔽了“医嘱”监测单元,因该监测单元中的报警病例多伴有 EMR 缺失,无法通过人工评价准确判断是否发生出血。四轮优化后结果显示(表 2),方案 D 较初始方案假阳性共减少 255 例,精确率增加 2.69%,F1 增加 4.47%。

关键词干扰也是导致本研究中大量假阳性病例的重要原因。例如,在某科室知情同意书、自费项目审批表等多个与病情变化无关的病历文档中存在报警关键词;而常规病程记录中同样包含了大量干扰关键词识别的描述,如“出血风险”“出血倾向”等。为此,利用排除标准设置中的关键词屏蔽功能,对这类无关病历文档及干扰描述进行屏蔽。ADE-ASAS-II 系统在扫描电子文档时,若文档或文档标题包含方案 E 中列举的

表3 模块设置优化方案

方案编号	报警规则				排除标准	
	凝血指标	诊断指标及关键词	症状关键词	辅助描述关键词	关键词屏蔽	其他
A	同初始设置	剔除	同初始设置	同初始设置	同初始设置	同初始设置
B	同初始设置	同方案 A	剔除:鼻衄、血样便、尿红细胞、尿血、积血、血肿、瘀点、瘀斑	同方案 A	同初始设置	同初始设置
C	同初始设置	同方案 A	同方案 B	剔除:氨基己酸、氨甲环酸、悬浮红细胞、红细胞悬液、去白细胞红细胞、去白红细胞、输红细胞、输注红细胞、凝血酶原复合物、凝血酶粉、凝血因子、冷沉淀、新鲜血浆、冰冻血浆、去白血浆、去白细胞血浆、输血浆、输注血浆、止血	同初始设置	同初始设置
D	同初始设置	同方案 A	同方案 B	剔除:同方案 C;屏蔽监测单元:医嘱	同初始设置	同初始设置
E	同初始设置	同方案 A	同方案 B	同方案 D	屏蔽电子文档标题关键词:同意书、志愿书、通知书、审批表、检查记录、讨论、谈话等;屏蔽电子文档关键词:出血风险、出血倾向、出血可能、出血不除外、防止出血等	同初始设置
F	剔除	同方案 A	同方案 B	同方案 D	同方案 E	同初始设置

关键词则自动忽略。结果显示,与方案 D 比较,方案 E 假阳性病例大幅减少 255 例,精确率增加 5.59%,F1 增加 8.54%。

为进一步验证量化-文本复合模块的可行性,在方案 E 的基础上剔除了凝血指标监测规则,仅测试关键词对凝血功能障碍相关出血事件的检测效率。结果显示,与方案 E 比较,方案 F 召回率升至 100%,而精确率降至 10.57%,整体性能(F1)降低 8.12%。据此,确定方案 E 为模块最佳设置。相较于初始设置,方案 E 关键词数量精简至 35 个,报警例数减少 510 例(减幅为 51.78%)且均为假阳性;召回率不变,精确率增加 8.28%(增幅为 107.25%),F1 增加 13.01%(增幅为 91.43%)。1 870 份被 ADE-ASAS-II 系统标记为未报警的病例无需手动审查,相当于减少了约 80%的人工成本。

2.3 阳性事件发生率与基本特征

2 345 例监测病例中,排除 EMR 缺失 461 例、用药时间 < 3 d 158 例、凝血指标缺失 33 例、用药前已有活动性出血或凝血功能障碍 144 例以及重复病例 190 例,实际用于发生率计算的病例共 1 359 例。其中,阴性 1 276 例,阳性 83 例,替加环素相关凝血功能障碍伴出血事件的发生率为 6.11%。阳性病例基本特征以及出血预防与解救用药分别见表 4—5。

表4 阳性病例基本特征(n=83)

项目	特征	数据
年龄/[M(Q ₁ ,Q ₃),岁]		72 (62,83)
性别/例(%)	女性	20 (24.10)
	男性	63 (75.90)
用药时间/[M(Q ₁ ,Q ₃),d]		9 (7,13)
出血发生时间/[M(Q ₁ ,Q ₃),d]		9 (6,12)
出血程度/例(%)	大出血	26 (31.33)
	轻微出血	57 (68.67)
出血部位/例(%)	消化道	46 (55.42)
	腹腔	12 (14.46)
	呼吸道	7 (8.43)
	其他	19 (22.89)
凝血指标异常/例(%)	TT 延长	64 (77.11)
	APTT 延长	67 (80.72)
	PT 延长	57 (68.67)
	FIB 水平降低	65 (78.31)
	合并血小板减少	35 (42.17)

表5 出血预防及解救用药(n=83)

药物成分	病例数(%)	
	预防	解救
人纤维蛋白原	22 (26.51)	31 (37.35)
人凝血因子/人凝血酶原复合物	19 (22.89)	24 (28.92)
血浆/冷沉淀	40 (48.19)	50 (60.24)
红细胞	—	44 (53.01)
止血药物	35 (42.17)	52 (62.65)
凝血酶冻干粉/散	13 (15.66)	25 (30.12)
蛇毒凝血酶	9 (10.84)	14 (16.87)
云南白药	8 (9.64)	11 (13.25)
氨甲环酸/氨甲苯酸	7 (8.43)	8 (9.64)
卡络磺钠	4 (4.82)	9 (10.84)
酚磺乙胺	12 (14.46)	14 (16.87)
垂体内毒素	4 (4.82)	12 (14.46)
生长抑素	19 (22.89)	24 (28.92)

注:“—”表示红细胞血液制品无预防性使用情况。

3 讨论

3.1 药源性凝血功能障碍与出血事件主动监测研究进展

医疗信息化与智能化的快速发展,推动 ADR 主动监测与评价水平日益提升。其中依托计算机和人工智能技术开展 ADR 自动监测较以人工采集数据为主的主动监测更趋精准、高效、灵活、经济^[21]。而在国内的药源性凝血功能障碍与出血研究领域,人工主动监测仍是主流。近期,本团队基于 ADE-ASAS-II 系统的触发器技术完成了 11 092 例头孢哌酮舒巴坦及 3 227 例替加环素相关凝血功能障碍的大样本自动监测研究(成果待发表)。另有国内团队通过信号检测算法批量挖掘儿童用药相关凝血功能障碍事件^[7]。弥补了人工主动监测效率低、样本小等不足,然而,由于缺乏可视化和系统化操作平台,研究成果普适性受限。

不同于凝血功能障碍,出血事件通常在 EMR 的自由文本中记录,仅依靠实验室指标、用药医嘱等结构化数据可能会遗漏大量信息^[8-9,22]。而 NLP 对于此类 ADR 的挖掘潜力巨大。Lee 等^[11]基于多种 NLP 方法从电子健康记录中探索氯吡格雷诱导的出血事件,结果显示,机器学习方法可达到 88.7%的精度和 96.6%的召回率;Li 等^[9]发现,相较于传统机器学习方法,神经网络模型(深度学习)在检测出血事件方面性能更佳。但是,机器学习依赖大量人工标记后的示例数据训练模型,这

些数据的创建仍需耗费相当大的人力成本^[8];且多数依靠 NLP 识别的 ADR 发生率极低,可用样本有限。

3.2 模块构建的技术难点与特点

区别于机器学习,ADE-ASAS-II 系统主要基于关键词和屏蔽规则进行 NLP^[20,23]。这有利于从小样本数据中检测低发生率的 ADR^[8]。其中,关键词集的建立是研究重点,要求词集同时具备一定的敏感度和特异度^[17]。本研究从多途径全面考察了临床记录中与出血有关的表达,形成特异度较高的初始关键词集。然而研究难点在于,非结构化文本中诊疗记录复杂多样的叙述形式(如术语不规范、存在否定修饰等)给出血事件的辨别带来极大的干扰^[22,24]。为此,本研究通过反复优化剔除假阳性率较高的关键词,在保证词集特异度的同时提高了敏感度;其次,利用 ADE-ASAS-II 系统的关键词屏蔽功能,进一步减少了约 35%的假阳性病例,显著提升了系统监测效能。

目前的研究通常将结构化数据与非结构化数据相互剥离、独立分析,而实际上两者在特定情况下可以互为补充^[24]。例如,对于诊断证据相对复杂的 ADR,综合分析两类数据可以提高检测效能,且结构化数据有助于消除文本歧义。本研究基于 ADE-ASAS-II 系统开发了触发器技术与 NLP 相结合的算法,从 HIS 系统数据的结构化指标和非结构化文本中联合探索凝血功能障碍相关出血事件。结果显示,在凝血指标监测规则的约束下,出血事件识别的精确率明显更高,且召回率保持相对稳定。本研究还尝试联合血红蛋白检测与关键词识别以提高出血事件的检出率,虽未得到理想结果,但未来或可在 NLP 的基础上通过血红蛋白变化趋势判断出血的严重程度,这将有利于自动监测技术更趋精细化^[8]。此外,在模块算法逻辑不变的情况下,决策树各节点指标、关键词以及屏蔽规则可自由增减、替换,以灵活适应不同 ADR 的监测需求。

3.3 替加环素相关凝血功能障碍伴出血病例分析

本研究中,替加环素致凝血功能障碍伴出血事件的发生率略低于既往研究^[4-6],可能与结局定义和纳入、排除标准不同有关,也与治疗团队的药物警戒意识相关,目前学界对此缺乏广泛共识。本研究没有考虑血小板减少对出血的影响,因为临床上可引起血小板减少的药物和疾病极多,且替加环素是否会干扰血小板功能仍然未知。但本研究中发现,42%的阳性病例伴有用药后血小板减少,结合前期研究结果,推测血小板与凝血因子同时受损时会增大出血概率^[18]。然而,这需要更多的真实世界数据验证。出血事件涉及的异常凝血指标占比相当,提示替加环素可能通过干扰多种凝血因子生成而对凝血的多个环节造成影响,尽管机制尚未明确^[4,25-26]。另外,研究结果显示,补充凝血因子可暂时纠正替加环素导致的凝血异常,降低后期出血和死亡风险^[25-27]。然而本研究中,>50%的患者预防性使用血液制品后仍然发生了出血,但可以肯定的是,停用替加环素后凝血指标通常在数日内恢复正常^[4,25]。因此,监测凝血指标、发现异常后及时应对,是防止 ADR 加重、改善预后的关键。

ADE-ASAS-II 系统作为国内颇具代表性的集信号挖掘、病历评估、实时预警、数据采集等功能为一体的信息化主动监测系统,经过多年探索实践已逐渐优化和完善,但仍有拓展和深化的空间^[12,21]。本研究以替加环素为研究案例,构建了凝血功能障碍伴出血事件自动监测模块,探索了从结构化与非结构

化 HIS 系统数据中联合识别出血事件的自动监测方法,提升了监测效率;助力 ADE-ASAS-II 系统实现从单一量化或文本监测到量化-文本复合监测模式的突破,拓展了监测路径。后续将扩大样本量以验证模块稳定性。此外,新模块的精确度仍有待提高,系统现有 NLP 技术需持续改进以适应未来挑战。

参考文献

- [1] BERGER J S, BHATT D L, STEG P G, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(1): 98-105. e1.
- [2] 徐晗,张媛媛,寇俊萍. 药源性胃肠道出血及其病理机制的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(6): 659-665.
- [3] DE SIMONE N, SARODE R. Diagnosis and management of common acquired bleeding disorders[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(2): 172-181.
- [4] LI Z L, ZENG Q J, XU S W, et al. Development and validation of a nomogram for predicting tigecycline-related coagulopathy: a retrospective cohort study[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 423-434.
- [5] ZHANG Q, WANG J N, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1434-1441.
- [6] HU J, XIAO Y H, ZHENG Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenemia in critically ill patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(7): 913-922.
- [7] NIE X L, YU Y C, JIA L L, et al. Signal detection of pediatric drug-induced coagulopathy using routine electronic health records[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935627.
- [8] TAGGART M, CHAPMAN W W, STEINBERG B A, et al. Comparison of 2 natural language processing methods for identification of bleeding among critically ill patients[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(6): e183451.
- [9] LI R M, HU B T, LIU F F, et al. Detection of bleeding events in electronic health record notes using convolutional neural network models enhanced with recurrent neural network autoencoders: deep learning approach[J]. *JMIR Med Inform*, 2019, 7(1): e10788.
- [10] MORIARTY J P, DANIELS P R, MANNING D M, et al. Going beyond administrative data: retrospective evaluation of an algorithm using the electronic health record to help identify bleeding events among hospitalized medical patients on warfarin[J]. *Am J Med Qual*, 2017, 32(4): 391-396.
- [11] LEE H J, JIANG M, WU Y H, et al. A comparative study of different methods for automatic identification of clopidogrel-induced bleedings in electronic health records[J]. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, 2017, 2017: 185-192.
- [12] 姚翀,刘东杰,郭代红,等. 临床药物不良事件主动监测与智能评估警示系统 II 的研发[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(6): 387-391.
- [13] SCHULMAN S, KEARON C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692-694.

- [14] KAATZ S, AHMAD D, SPYROPOULOS A C, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2119-2126.
- [15] CHEN C, GUO D H, CAO X T, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 195-206.
- [16] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [17] 王啸宇, 郭代红, 徐元杰. 基于文本分类技术的住院患者药源性变态反应自动监测模块研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2016, 13(2): 117-120.
- [18] 伏安, 郭代红, 高奥, 等. 1177例抗菌药物相关凝血障碍不良反应报告分析与风险信号挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 75-81.
- [19] 仲雨乐, 马诗雯, 陆豪杰, 等. 基于机器学习的药品不良反应实体识别研究综述[J]. *软件工程*, 2022, 25(8): 1-6.
- [20] 卢京川, 郭代红, 高奥, 等. 基于 HIS 数据的住院人群癫痫发作自动监测模块的建立与优化[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(4): 248-253.
- [21] 中国研究型医院学会药物评价专业委员会, 解放军药品不良反应监测中心. 基于医院信息系统数据的临床用药风险自动监测评价专家共识[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(5): 277-287.
- [22] PEDERSEN J S, LAURSEN M S, RAJEETH SAVARIMUTHU T, et al. Deep learning detects and visualizes bleeding events in electronic health records[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(4): e12505.
- [23] 郭海丽, 郭代红, 高奥, 等. 基于 HIS 数据的药源性心律失常自动监测模块规则建立与验证[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(3): 176-181.
- [24] 邹琛. 利用电子医疗记录自动挖掘药物不良反应信号[J]. *药物流行病学杂志*, 2011, 20(2): 100-102.
- [25] CUI N N, CAI H L, LI Z T, et al. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(6): 1408-1413.
- [26] 周焯平, 任俊丽, 鲁汝淇, 等. 替加环素致不良反应的国内外文献分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(2): 241-244.
- [27] BIALKOWER M, GARNIER G. Fibrinogen diagnostics in major hemorrhage[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2022, 52(1): 194-209.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2024-01-15)

(上接第 874 页)

参考文献

- [1] AHMED KHALIL A, RAUF A, ALHUMAYDHI F A, et al. Recent developments and anticancer therapeutics of paclitaxel: an update[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(41): 3363-3373.
- [2] MOSCA L, ILARI A, FAZI F, et al. Taxanes in cancer treatment: activity, chemoresistance and its overcoming [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100742.
- [3] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 张师前, 等. 妇科恶性肿瘤紫杉醇化疗所致过敏反应诊治的中国专家共识(2023年版)[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 693-701.
- [4] 于莹, 任耘. 紫杉醇临床应用及安全性研究进展[J]. *天津药学*, 2017, 29(2): 54-57.
- [5] ZHANG W W, WANG Y, HE J Z, et al. Efficacy comparisons of solvent-based paclitaxel, liposomal paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, and docetaxel after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer[J]. *Nanomedicine*, 2023, 54: 102707.
- [6] 曹锦雪, 张微微, 王东凯. 纳米白蛋白结合型紫杉醇在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国药剂学杂志(网络版)*, 2023, 21(2): 93-102.
- [7] KUNDRANDA M N, NIU J. Albumin-bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3767-3777.
- [8] 曲珍, 徐圣秋. 白蛋白结合型紫杉醇致妇科恶性肿瘤患者周围神经病变的临床和相关因素分析[J]. *药学与临床研究*, 2022, 30(1): 51-54.
- [9] 吴颖其, 朱婷, 童彤, 等. 白蛋白结合型紫杉醇不良反应/事件相关因素分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(10): 1123-1127.
- [10] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗乳腺癌的中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3): 203-211.
- [11] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知[EB/OL]. (2020-12-22) [2024-06-18]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [12] 中山大学孙逸仙纪念医院. 超药品说明书用药目录(2023年版新增用法)[J]. *今日药学*, 2023, 33(7): 481-498.
- [13] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [14] 刘婧琳, 宋晓坤, 张洁. 临床视角下抗肿瘤药物特殊用法的合理性研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(5): 1076-1083.
- [15] 王珺, 侯宁, 张文, 等. 山东省超药品说明书用药专家共识(2022版)系列——抗肿瘤药物超药品说明书用药专家共识[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(1): 25-35.
- [16] Food and Drug Administration. ABRAXANE® for injectable suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound) [EB/OL]. (2020-08-25) [2023-12-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021660s031lbl.pdf.
- [17] 周保柱, 陈慧慧, 李娜, 等. 白蛋白结合型紫杉醇与普通紫杉醇不良反应真实世界数据的比较[J]. *中南药学*, 2023, 21(8): 2237-2241.
- [18] 紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识专业委员会. 紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(3): 170-179.
- [19] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发医疗机构药事门诊服务规范等 5 项规范的通知: 国卫办医函[2021]520号[EB/OL]. (2021-10-13) [2023-10-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202110/176fc77acd87458f950c86d7bc468f22.shtml>.
- [20] 田焜, 唐贵菊, 王继婷, 等. 药学服务发展历程及价值体现[J]. *中国药房*, 2021, 32(23): 2924-2929.

(收稿日期:2023-12-25 修回日期:2024-03-19)