

# 药品不良反应主动监测及上报管理应用实践<sup>△</sup>

谢吉科<sup>1\*</sup>, 冀召帅<sup>1</sup>, 孙坤<sup>1</sup>, 孟慧杰<sup>1</sup>, 张雅鑫<sup>1</sup>, 周学思<sup>2</sup>, 唐婧<sup>1#</sup> (1. 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院药学部, 北京 102218; 2. 清华大学电子工程系, 北京 100084)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0240-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.025



**摘要** 目的:建立药品不良反应(ADR)主动监测和上报管理系统,提高ADR识别和上报数量。方法:利用自然语言处理技术对2023年3—5月该院共12 982例患者住院病历数据进行挖掘和利用,通过触发器和语义识别,建立ADR主动监测方案,建立基于医院信息系统(HIS)的ADR上报和管理系统,并对2023年10—12月该院ADR累计监测病例进行阳性信号检测。结果:建立ADR主动监测规则82项,通过优化后ADR发生率为22.19%(2 928/13 196,2023年10—12月)~27.94%(3 627/12 982,2023年3—5月),开发完成该院ADR上报管理系统,实现了基于HIS系统的快捷上报和严重ADR管控。结论:ADR主动监测可提高ADR监测的敏感性,提高ADR上报数量;ADR上报和管理系统可提高医院ADR上报效率,降低严重ADR再发生率,保障患者用药安全。

**关键词** 药品不良反应主动监测;自然语言处理技术;药品不良反应上报管理;用药安全

## Practice of Active Monitoring and Reporting Management of Adverse Drug Reactions<sup>△</sup>

XIE Jike<sup>1</sup>, JI Zhaoshuai<sup>1</sup>, SUN Kun<sup>1</sup>, MENG Huijie<sup>1</sup>, ZHANG Yaxin<sup>1</sup>, ZHOU Xuesi<sup>2</sup>, TANG Jing<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Dept. of Electronic Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the active monitoring and reporting management system for adverse drug reaction (ADR), so as to promote the identification and reported number of ADR. **METHODS:** Natural language processing technology was used to mine and utilize the medical record data of 12 982 inpatients in the hospital from Mar. to May 2023, the active monitoring scheme of ADR through trigger and semantic recognition was established, and the ADR reporting and management system was constructed based on hospital information system (HIS). Positive signal detection was performed on the cumulative ADR monitoring cases in the hospital from Oct. to Dec. 2023. **RESULTS:** A total of 82 rules of ADR active monitoring were established, the incidence of ADR was 22.19% (2 928/13 196, from Oct. to Dec. 2023) to 27.94% (3 627/12 982, from Mar. to May 2023) after optimization, the development and completion of ADR reporting and management system of the hospital achieved rapid reporting and control of severe ADR based on HIS. **CONCLUSIONS:** ADR active monitoring can improve the sensitivity of ADR monitoring and increase the number of ADR reports. ADR reporting and management system can improve the efficiency of ADR reporting in hospitals, reduce the re-occurrence rate of severe ADR, and ensure safe medication.

**KEYWORDS** Active monitoring of adverse drug reaction; Natural language processing technology; Adverse drug reaction reporting and management; Medication safety

我国药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的上报多在医疗机构,多属被动监测,通常实际发生量多于自发上报量,因此,如何及时预防、监测、上报ADR,是亟待解决的问题<sup>[1-3]</sup>。

不少医院仍沿用手工填写纸质表收集ADR信息,导致漏报、晚报、不报现象普遍存在,也直接影响ADR的信号产生及药物警戒水平。随着我国医疗技术的发展和医疗领域信息化水平的提升,生物医学文献、电子病历等大量的数据迅速产生,给医学发展提供了重要的资源。目前,基于自然语言处理(NLP)的病历智能质控系统已可以实现对病历文本的自然语言识别和理解,能够对病历文书的完整性、时限性、逻辑性、合规性等多维度进行质控<sup>[4]</sup>。基于机器学习算法,由

△ 基金项目:2022年北京药学会临床药学研究项目(No. LCYX-2022-18)

\* 副主任药师,硕士。研究方向:不良反应监测、处方点评、临床药学。E-mail:15810109778@139.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学与精细化药事管理。E-mail:tja00149@btch.edu.cn

药专家归纳总结出完整的药品实体关系,构建基于药品说明书的合理用药知识图谱,通过人工标注,训练机器学习模型,即可实现合理用药知识图谱数据库的建立<sup>[5]</sup>。本研究利用医院信息系统(HIS)中的患者基本信息、检查检验指标和用药医嘱等信息,结合NLP技术,以大数据挖掘为切入点,基于临床药师工作中ADR识别实际经验,医工结合,构建ADR识别相关医学知识图谱,建立规则引擎,实现ADR主动监测和上报,以提升ADR监测水平,减少漏报,提高上报率,提升上报质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于2023年3—5月我院12 982例出院病例,通过对住院病历数据(实验室检查数值型数据,以及病程记录、护理记录、手术记录等文本型数据)进行挖掘和利用,通过自然语言识别处理和触发器,构建引擎规则,建立ADR的识别方法,实现ADR的主动监测。

### 1.2 方法

1.2.1 研究方案:通过设定主动监测范围,包括科室、病区、病例、护理记录、特征药物、检验异常值,建立ADR-特征药物关系库,对特定ADR进行识别。例如,肝功能不全-熊去氧胆酸、甘草酸苷、甘草酸二铵、甘草酸镁、双环醇、联苯双酯、谷胱

甘肽、葡醛内酯;粒细胞减少-人粒细胞刺激因子;血小板减少-人血小板生成素、人白细胞介素11、利可君。

1.2.2 设定关键词,通过NLP技术识别,学习文本内容,实现结构化处理:(1)神经系统,意识朦胧、烦躁不安、神志淡漠、抽搐、眼花、锥体外等。(2)呼吸系统,呼吸急促、呼吸困难、胸闷、气短、窒息、气急、憋气、支气管痉挛等。(3)皮肤黏膜,皮肤潮红、皮肤红斑、黏膜水肿、皮疹、瘙痒、发麻、喉头水肿等。(4)心血管,心慌、心悸、发绀、紫绀、晕厥、心动过速、脉搏消失、面色苍白等。(5)其他,不良反应、停药、过敏、抗组胺等。

1.2.3 药物性肝损伤、肾损伤、心脏损伤监测模块:依据相关检查检验数据,通过NLP技术进行分析,计算肝肾功能及心脏损伤程度,及时提示药师监测处理。

1.2.4 药品-ADR名称数据库:建立药品常见ADR信息库,对主动监测的ADR信息进行对比,识别发生ADR的药品,可自动提示怀疑药品。

## 2 结果

### 2.1 研究结果

2.1.1 文本识别类ADR:通过对医疗文书中文本(病程记录、护理记录)数据识别,通过NLP和知识图谱学习,构建规则引擎,识别提示ADR信息。目前通过文本识别的ADR名称共71种,见表1。

表1 文本识别的ADR名称

序号	ADR名称	序号	ADR名称										
1	发热	10	紫绀	19	寒战	28	瘙痒	37	排尿困难	46	念珠菌病	55	味觉障碍
2	蛋白尿	11	出血	20	心悸	29	抽搐	38	呼吸困难	47	甲状腺功能减退	56	嗅觉异常
3	贫血	12	呕吐	21	皮疹	30	耳鸣	39	心动过速	48	伪膜性肠炎	57	心律失常
4	高血压	13	眩晕	22	血尿	31	失眠	40	尿量减少	49	肝功能不全	58	意识错乱
5	黄疸	14	腹泻	23	疲劳	32	哮喘	41	听力减退	50	中毒性表皮坏死松解症	59	皮肤潮红
6	关节痛	15	恶心	24	麻木	33	暖气	42	骨髓抑制	51	乳酸性酸中毒	60	精神障碍
7	静脉炎	16	头晕	25	头痛	34	焦虑	43	二重感染	52	注射部位疼痛	61	结晶尿
8	腹痛	17	癫痫	26	便秘	35	痉挛	44	视力模糊	53	剥脱性皮炎	62	耳聋
9	腹胀	18	嗜睡	27	尿频	36	红斑	45	低钠血症	54	肾功能不全	63	脱发
												64	荨麻疹
												65	血管性水肿
												66	视力下降
												67	视神经炎
												68	过敏反应
												69	过敏性休克
												70	过敏性紫癜
												71	阴道炎

2.1.2 检查检验类ADR:通过对相关检查检验指标异常识别,构建ADR监测信号,识别ADR名称11种,包括中性粒细胞减少、白细胞减少、丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、QT间期延长、凝血酶原时间延长、血小板减少、血小板增多、胆红素升高、碱性磷酸酶升高和肌酐升高。

2.1.3 ADR规则优化:通过文字识别和异常指标数据识别,共完成82项ADR规则建立,临床药师审核监测结果,工程师进行再次优化,优化前后共检出阳性病例6 091、3 627例,优化后的ADR发生率为27.94%。通过人机耦合对病例进行监测和验证,减少了各ADR假阳性率,更加精准地展现了ADR发生情况。优化前后ADR名称及阳性病例数量比较见表2。

2.1.4 ADR主动监测成效:2023年10—12月我院ADR累计监测病例13 196例,检出阳性信号2 928例,阳性率为22.19%,见表3。

### 2.2 ADR上报程序开发及严重ADR的管控

2.2.1 ADR上报程序开发:依照国家药品不良反应/事件报告表的内容,设定我院ADR上报表单,在医师工作站、护

理工作站、药房系统设定上报入口,在医师工作站中,医嘱界面选定怀疑药品,单击右键可选择ADR上报进行快捷上报,表单自动带入患者、上报人员信息和药品信息,上报人员只需要选择ADR类型(一般、严重的、新的一般的、新的严重的)、ADR发生时间、ADR结果时间、ADR结果、对原患疾病的影响、ADR名称,填写ADR过程描述(可导入相关ADR上报模板),最后进行关联性评价后提交。ADR提交后,有临床药师负责审核、上报。通过我院导出xls文件上传至中国医院药物警戒系统(<http://chps.adrs.org.cn>)直接上报。

2.2.2 严重ADR的管控:为管控严重ADR再次对患者造成伤害,我院对既往使用药品发生严重ADR再次使用该药理分类相同的药品实施管控措施,再次开具医嘱时需在系统弹出管制对话框,提示医师进行申请解除管制,并注明理由,由相关临床药师审核后同意或不同意使用。为及时了解审批进程,该过程通过企业微信对当事人进行通知。

ADR管控流程见图1。

表 2 优化前后 ADR 名称及阳性病例数量比较

ADR 名称	总病例数	阳性病例数		阳性率/%		阳性率变化/%
		优化前	优化后	优化前	优化后	
发热	12 982	1 625	1 120	12.52	8.63	-3.89
注射部位疼痛	12 982	390	0	3.00	0.00	-3.00
贫血	12 982	876	590	6.75	4.54	-2.21
肝功能不全	12 982	799	521	6.15	4.01	-2.14
黄疸	12 982	588	382	4.53	2.94	-1.59
关节痛	12 982	151	5	1.16	0.04	-1.12
肾功能不全	12 982	424	299	3.27	2.30	-0.97
白细胞减少	12 982	284	191	2.19	1.47	-0.72
中性粒细胞减少	12 982	229	155	1.76	1.19	-0.57
腹痛	12 982	59	20	0.45	0.15	-0.30
腹胀	12 982	65	28	0.50	0.22	-0.28
蛋白尿	12 982	106	71	0.82	0.55	-0.27
出血	12 982	65	33	0.50	0.25	-0.25
呕吐	12 982	45	15	0.35	0.12	-0.23
高血压	12 982	94	65	0.72	0.50	-0.22
腹泻	12 982	28	11	0.22	0.08	-0.14
恶心	12 982	29	13	0.22	0.10	-0.12
头晕	12 982	25	11	0.19	0.08	-0.11
呼吸困难	12 982	18	5	0.14	0.04	-0.10
嗜睡	12 982	27	15	0.21	0.12	-0.09
寒战	12 982	21	10	0.16	0.08	-0.08
心悸	12 982	20	9	0.15	0.07	-0.08
皮疹	12 982	20	10	0.15	0.08	-0.07
血尿	12 982	14	4	0.11	0.03	-0.08
心动过速	12 982	16	7	0.12	0.05	-0.07
麻木	12 982	16	7	0.12	0.05	-0.07
头痛	12 982	17	10	0.13	0.08	-0.05
便秘	12 982	16	9	0.12	0.07	-0.05
尿量减少	12 982	13	6	0.10	0.05	-0.05
瘙痒	12 982	11	5	0.08	0.04	-0.04

注:阳性率变化=优化后阳性率-优化前阳性率。

表 3 2023 年 10—12 月我院 ADR 检出信息统计

ADR 监测类型	阳性信号/例	阳性率/%
文本识别类型	2142	16.23
检验指标异常类型	99	0.75
药物性肝损伤	198	1.50
药物性肾损伤	133	1.01
药物性心脏损伤	356	2.70
合计	2 928	22.19

### 3 讨论

#### 3.1 NLP 在医疗领域的应用

NLP 在医疗机构中已应用广泛,实现了电子病历文本信息的语义识别、电子病历质量控制、病案检索与发现,以及临床风险预警模型的构建<sup>[6]</sup>。在病历质控方面,通过人工智能技术,使用 NLP、机器学习、知识图谱技术,可以对医院内的医疗数据进行标准化处理,辅助临床医师完成各种数据上报,减轻工作负担,提高数据上报的准确性和完整性<sup>[7-8]</sup>。邵隽等<sup>[9]</sup>通过 NLP 技术实现了尖吻蝮蛇血凝酶 ADR 主动监测的方法构建和验证,开展了真实世界大样本儿童患者中尖吻蝮蛇血凝酶的 ADR 主动监测,阳性报警率为 1.3%。孙宝等<sup>[10]</sup>构建了基于人工智能的肿瘤患者免疫相关不良反应管理软件,患者免疫相关不良反应发生率从 38.5%降至 31.2%。郭进京等<sup>[11]</sup>借助 NLP 技术,挖掘出 18 种抗糖尿病药相关 ADR 术语,建立了药物-ADR 共现矩阵,为抗糖尿病药的 ADR 信号监测提供了参考。

#### 3.2 ADR 监测系统的应用

目前,国家药品不良反应监测中心组织建设的中国医院药

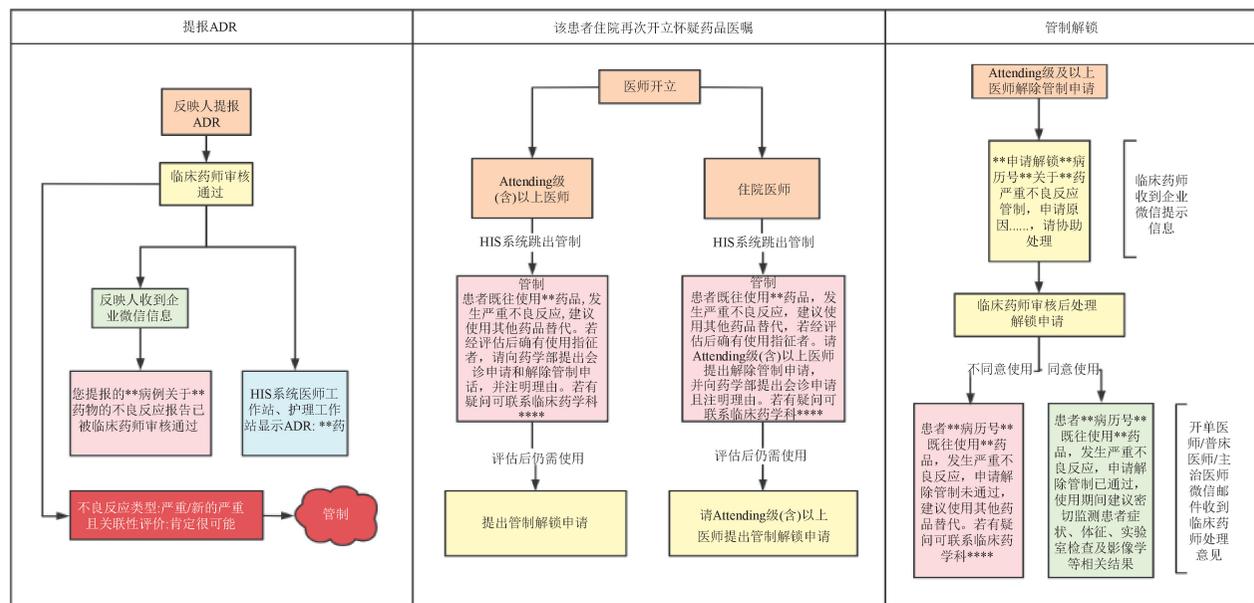


图 1 ADR 管控流程

物警戒系统(CHPS)已经得到广泛应用<sup>[1-2,12-14]</sup>。该系统通过国家 ADR 监测哨点,实现了 ADR 主动监测和 ADR 的快速报表和上报,并开展 ADR 相关研究<sup>[15-16]</sup>。截至 2020 年底,我国已建立 366 家国家 ADR 监测哨点<sup>[17]</sup>。

临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统(ADE-ASAS)是对原基于军卫 1 号 HIS,采用触发器原理和文本识别

技术设计开发的住院患者药品不良事件主动监测与智能评估警示系统的补充,能提供涉及医疗数据全部监测和评估,为精准高效、低成本开展药物上市后评价提供了支持<sup>[18-19]</sup>。李超等<sup>[19]</sup>通过回顾性分析真实世界 ADR 发生情况,总结了三唑类抗真菌药致肝损伤的危险因素,提示临床重点关注造血干细胞移植、低蛋白血症、高总胆红素基值及联合应用烷化剂的患者,

## 加强肝功能监测。

美康药物不良反应智能监测系统(PASS ADR)采用 HIS 智能监测技术(触发器技术和文本信息提取技术)。郑宇静等<sup>[20]</sup>通过对 HIS 提供的一般信息、药物治疗信息,研究了卡培他滨致手足综合症的主动监测,通过信号挖掘,检出 35 例患者存在手足综合症的风险信号,通过人工筛选和因果关系评价,得到药源性不良反应患者 14 例。

### 3.3 我院自主开发 ADR 管理系统

我院自主开发的 ADR 上报管理系统,可以充分利用 HIS 中医疗信息、药品信息、人事信息实现 ADR 的快速上报,可以实现药品更新无需配对处理,快速上报,简化上报流程和上报人员上报信息,最大程度利用 HIS 中的数据。

通过严重 ADR 管控流程,可以实现降低严重 ADR 的再次发生率,减少对患者的再次伤害,保障患者用药安全性。通过企业微信 ADR 相关通知,可以实时监测 ADR 上报流程,提醒药学人员及时审核、上报 ADR,保证及时性,尤其是严重 ADR 管控流程可以使医师及时收到审核消息,保障患者及时用药。主动监测研究和 ADR 信号的全过程管理,也是药物警戒研究的热点<sup>[21]</sup>。

综上所述,本研究通过对 ADR 主动监测技术的探讨及 ADR 上报过程的优化,充分利用医院 HIS 资源,实现了 ADR 的识别、上报、管理,提高了 ADR 监测的敏感性,可提高 ADR 识别上报,提高医务人员上报效率,保障患者用药安全,为药品上市后风险管理提供重要的参考依据。

### 参考文献

[1] 魏传梅,高菲,张华琦,等. 中国医院药物警戒系统药品不良反应主动监测模块的应用探讨[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(4): 140-146.

[2] 刘玉龙,孙燕,张明霞,等. 我国药品不良反应监测发展现状与展望[J]. 中国药业, 2019, 28(4): 76-79.

[3] ZHAO Y, WANG T S, LI G Y, et al. Pharmacovigilance in China: development and challenges[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 823-831.

[4] 尹思艺,庞晓燕,蔡秀军,等. 基于自然语言处理的病历智能质控系统的研究与应用[J]. 中国医药科学, 2021, 11(16): 1-4.

[5] 张小亮,王忠民,王永庆,等. 基于自然语言处理的临床合理用药知识图谱构建[J]. 中华医学图书情报杂志, 2019, 28(9): 1-5.

[6] 陈婕卿,张锋,曾可,等. 基于 CiteSpace 的医学自然语言处理

研究热点分析[J]. 中国数字医学, 2021, 16(5): 101-106.

[7] 杨佳芳,胡龙军,钱明平,等. 医院单病种质控数据智能化上报的实践探索[J]. 中国数字医学, 2022, 17(5): 53-57.

[8] 郑琳,王莹,张燕,等. 基于 AI 技术的智能病案质控系统的架构与功能设计[J]. 中国病案, 2023, 24(6): 35-37.

[9] 邵隼,于森,张琳,等. 基于自然语言处理技术的儿童病例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应主动监测方法构建与验证研究[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(9): 1011-1016.

[10] 孙宝,罗芝英,傅媛媛,等. 基于人工智能的肿瘤患者免疫相关不良反应管理软件的应用及效果评价[J]. 中南药学, 2023, 21(8): 2228-2231.

[11] 郭进京,夏光辉,黄奇,等. 基于在线健康社区的药物不良反应信号识别方法研究[J]. 数据分析与知识发现, 2022, 6(7): 70-86.

[12] 刘毅,尚家磊. 某哨点医院基于中国医院药物警戒系统(CHPS)开展药品不良反应监测的研究分析[J]. 海峡药学, 2022, 34(11): 160-163.

[13] 舒婷,陈文戈,侯永芳,等. 基于 HIS 的哨点医院药物警戒系统的研究与应用[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3468-3471.

[14] 袁兴东,徐玉茗,周鹏,等. 中国医院药物警戒系统对某省 2 家医院不良反应报告质量的影响[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(2): 138-140.

[15] 潘道苇,宛蕾. 应用 CHPS 初步监测皮下注射国产硼替佐米的安全性[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 913-916.

[16] 左丽,吴文字,陈文戈,等. 基于 CHPS 的利伐沙班致出血主动监测工具研究[J]. 中国药业, 2023, 32(22): 45-49.

[17] SONG H B, PEI X J, LIU Z X, et al. Pharmacovigilance in China: evolution and future challenges[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(2): 510-522.

[18] 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.

[19] 李超,郭代红,朱曼,等. 三唑类抗真菌药相关肝损伤不良事件监测及风险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1182-1185.

[20] 郑宇静,赵紫楠,金鹏飞,等. 基于医疗机构信息系统的卡培他滨致手足综合症不良反应主动监测[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 441-443.

[21] 吴文字,魏芬芳,吴建茹,等. 应用 CiteSpace 对 Web of Science 近 30 年药物警戒相关文献的可视化分析[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(6): 35-44.

(收稿日期:2024-01-29 修回日期:2024-03-15)

(上接第 239 页)

[30] 梁河,蒙光义,钟丽球,等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠对使用阿司匹林和氯吡格雷脑血管病患者凝血功能的影响[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(1): 23-25, 30.

[31] 牟景丽,李茜,牟景秀. 利奈唑胺与头孢哌酮-舒巴坦钠联用致患者血小板减少的案例分析[J]. 抗感染药学, 2023, 20(3): 242-247.

[32] 穆欢. 1 例重症肺炎患者抗感染治疗后发生凝血功能异常的药学监护分析[J]. 抗感染药学, 2022, 19(2): 280-282.

[33] 周柳君,李晓玲,张青霞. 抗菌药物致老年人凝血功能异常/血小板减少严重不良反应文献病例分析[J]. 实用药物与临床,

2023, 26(3): 241-246.

[34] 杨强,姚宇,张鹏,等. 药师参与头孢哌酮钠舒巴坦钠联合孟鲁司特钠致严重血小板减少的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(6): 710-714.

[35] 唐彩丽,王红卫,景锶,等. 66 例次头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板降低的文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(4): 278-282.

[36] KATUKURI G R, MADDALA R N M, RAMAMOORTHY K, et al. Cefoperazone induced gastrointestinal bleeding[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8): OD10-OD11.

(收稿日期:2024-08-01 修回日期:2024-09-09)