

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0022-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.005



# 以血凝酶为例的药品不良反应自动监测反馈系统 体温异常数据分析\*

刘海涛<sup>1</sup>, 张璐瑶<sup>2</sup>, 陆晓彤<sup>1△</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 2. 上海健康医学院药学院, 上海 201318)

**摘要:**目的 评价药品不良反应(ADR)自动监测反馈系统监测血凝酶致体温异常 ADR 的准确性, 为建立基于自动监测反馈系统的血凝酶体温异常 ADR 监测方案提供参考。方法 采用回顾性研究方法, 提取医院 ADR 自动监测反馈系统 2020 年 9 月 1 日至 2021 年 8 月 31 日监测到的注射用尖吻蝮蛇血凝酶、注射用矛头蝮蛇血凝酶、注射用白眉蛇毒血凝酶致体温异常的 ADR 报告 2 434 份(涉及患者 2 434 例), 以及该时段医院使用血凝酶的 11 602 例患者的临床数据, 以血凝酶药品说明书中的标准值作为该药 ADR 的判断标准, 对数据进行多层次统计与分析, 评价 ADR 自动监测反馈系统监测的准确性, 并提出改进方案。结果 ADR 自动监测反馈系统监测到的上述 3 种血凝酶体温异常 ADR 发生率分别为 19.05%, 32.31%, 17.51%, 与设定的标准值存在较大差异; 一过性低热( $\leq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ )且无不适症状的发生率分别为 64.46%, 54.45%, 73.86%, 占比均较高; 3 种血凝酶引起体温异常 ADR 患者的年龄均存在显著差异( $P < 0.01$ ); 神经外科手术患者和肿瘤患者该 ADR 的判断不适合自动监测, 其他患者的血凝酶单药引起中热、高热( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )ADR 的发生率分别为 0.22%, 0.20%, 0.03%, 与药品说明书中 ADR 发生率标准值接近。结论 利用 ADR 自动监测反馈系统监测血凝酶单药引起的体温异常 ADR 发生率准确、快速, 能较好地监测到一过性低热且无临床不适症状的 ADR, 漏报较少, 但神经外科手术患者和肿瘤患者需药师结合临床判断。

**关键词:** 信息化; 自动监测反馈系统; 药品不良反应; 体温; 血凝酶

## Analysis of Abnormal Body Temperature Data in the Automatic Monitoring and Feedback System for Adverse Drug Reactions: Taking Hemocoagulase as an Example

LIU Haitao<sup>1</sup>, ZHANG Luyao<sup>2</sup>, LU Xiaotong<sup>1</sup>

(1. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200092; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318)

**Abstract: Objective** To evaluate the accuracy of the automatic monitoring and feedback system for adverse drug reactions (ADRs) in monitoring abnormal body temperature caused by hemocoagulase, and to provide a reference for establishing an ADR monitoring plan for abnormal body temperature ADRs caused by hemocoagulase based on the automatic monitoring and feedback system. **Methods** A retrospective study method was used to extract 2 434 ADR reports (involving 2 434 patients) on abnormal body temperature caused by Hemocoagulase Agkistrodon for Injection, Hemocoagulase Bothrops Atrox for Injection, and Hemocoagulase for Injection, as well as the data of 11 602 patients treated with hemocoagulase in the hospital ADR automatic monitoring and feedback system from September 1, 2020 to August 31, 2021. The standard values in the drug instructions of hemocoagulase were taken as the judgment criteria for the ADR of the drug, and multi-level statistics and analysis were conducted to evaluate the accuracy of ADR automatic monitoring and feedback system monitoring, and to put forward improvement plans. **Results** The ADR incidence rates of abnormal body temperature caused by three types of hemocoagulase detected by the ADR automatic monitoring and feedback system were 19.05%, 32.31%, and 17.51%, respectively, which were significantly different from the set standard values. The incidence rates of transient low fever ( $\leq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) without discomfort symptoms were 64.46%, 54.45%, and 73.86%, respectively, all of which accounted for a relatively high proportion. There were significant differences in the age of patients with abnormal body temperature ADRs caused by three types of hemocoagulase ( $P < 0.01$ ). The discrimination of these ADRs in neurosurgical patients and tumor patients was not suitable for automatic monitoring. In other patients, the incidence of moderate to high fever ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ADRs caused by the three types of hemocoagulase monotherapy was 0.22%, 0.20%, and 0.03%, which was close to the standard value of ADR incidence in the drug instructions. **Conclusion** The use of ADR automatic monitoring and feedback system for monitoring the incidence of abnormal body temperature caused by hemocoagulase monotherapy is accurate and rapid, and can effectively monitor ADRs with transient low fever and no clinical discomfort symptoms, with fewer missed reports. However, adverse reactions caused by abnormal body temperature in neurosurgical patients or tumor patients need to be judged by

\*基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目[17DZ1930402]。

第一作者: 刘海涛, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药品不良反应监测和医院制剂质量控制, (电子信箱)liuhaitao@sina.com。

△通信作者: 陆晓彤, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)luxit@126.com。

pharmacists in conjunction with clinical practice.

**Key words:** informatization; automatic monitoring and feedback system; adverse drug reactions; body temperature; hemocoagulase

药品不良反应(ADR)为常见公共卫生问题,全球有10%~20%的住院患者发生ADR,约有5%的患者因此而死亡<sup>[1]</sup>。及时发现并处置ADR,可降低其损害,减少经济损失和资源浪费。体温为人体重要体征,其异常变化常为ADR的重要临床表现,及早发现并干预由药品引起的体温异常ADR对保障患者的用药安全、缩短住院时间、降低医疗费用有重要意义。根据体温分级标准(腋下),37.3~38.0℃为低热,38.1~39.0℃为中热,>39.0℃为高热。体温监测属无创检查,为住院患者的每日多次监测项目,数据量大,人工监测工作量大,难以及时发现并干预体温异常ADR,且报告信息不全,存在漏报情况。通过信息化手段监测其ADR的方法能较好地弥补人工监测的缺陷<sup>[2]</sup>。医院建立的基于触发器和自然语言提取技术的ADR自动监测反馈系统中,体温触发条件设定为 $\geq 37.3$ ℃,根据病史信息自动排除感染性疾病患者,对比引起体温异常ADR的药品数据库,判断是否为相关药品引起的ADR。该系统2020年9月1日至2021年8月31日已监测到体温异常ADR 20 000多例,发现血凝酶引起体温异常的ADR发生率远高于药品说明书及临床研究相关报道。因此,本研究中以血凝酶为研究对象,采用回顾性研究方法,评价自动监测反馈系统监测的准确性,并查找影响因素,完善信息化监测方法,以提高该系统监测的准确性。现将监测结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

根据ADR自动监测反馈系统中监测的病例,从医院信息系统(HIS)导出患者的相关数据,并进行统计与分析。监测到的血凝酶共3个品种,即注射用尖吻蝮蛇血凝酶、注射用矛头蝮蛇血凝酶、注射用白眉蛇毒血凝酶。从ADR自动监测反馈系统中提取2020年9月1日至2021年8月31日监测到的注射用尖吻蝮蛇血凝酶6 426例、注射用矛头蝮蛇血凝酶2 052例、注射用白眉蛇毒血凝酶3 124例住院患者的临床数据。以用药前体温正常、用药后体温上升至37.3℃及以上且排除感染性疾病为体温异常判定标准,并关注停药或继续用药后的体温变化来判断是否为体温异常ADR,结果判定可能为体温异常ADR的2 434例患者中,注射用尖吻蝮蛇血凝酶1 224例、注射用矛头蝮蛇血凝酶663例、注射用白眉蛇毒血凝酶547例。

### 1.2 方法

对收集到的3种注射用蛇毒血凝酶药物致体温异常的数据进行洗脱处理。采用Excel软件录入患者的年

龄、原患疾病、最高体温、用药日期、发热日期、持续时间、合并用药等信息。采用SPSS 22.0统计学软件分析,并计算相关药品在95%置信区间(95%CI)的ADR发生率。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 监测结果

根据药品说明书标示,注射用尖吻蝮蛇血凝酶、注射用矛头蝮蛇血凝酶、注射用白眉蛇毒血凝酶致发热ADR的发生率属罕见或十分罕见。体温异常ADR自动监测反馈系统的监测结果见表1。可见,ADR自动监测反馈系统监测的ADR发生率与药品说明书中的ADR发生率标准值存在较大差异。根据发热类型、年龄、手术情况、合并用药等进行分层统计与分析。

表1 自动监测反馈系统体温异常不良反应监测结果

Tab.1 Results of abnormal body temperature ADRs detected by the automatic monitoring and feedback system

药品名称	不良反应 [例(%)]	不良反应发生率 的95%CI	发生率标 准值(%)
注射用尖吻蝮蛇血凝酶( $n=6\ 426$ )	1 224(19.05)	(18.09,20.01)	<0.001
注射用矛头蝮蛇血凝酶( $n=2\ 052$ )	663(32.31)	(30.31,34.31)	<0.01
注射用白眉蛇毒血凝酶( $n=3\ 124$ )	547(17.51)	(16.21,18.81)	<0.01

### 2.2 多层次分析

发热类型:统计结果见表2。可见,多数患者为一过性低热( $\leq 37.5$ ℃),且无不适症状,在临床难以被发现,无需药物干预。在中热、高热( $> 38.0$ ℃)患者中,致体温异常ADR发生率注射用尖吻蝮蛇血凝酶为6.77%(435/6 426),下降了12.28%;注射用矛头蝮蛇血凝酶为14.72%(302/2 052),下降了17.59%;注射用白眉蛇毒血凝酶为4.58%(143/3 124),下降了12.93%。

表2 蛇毒类血凝酶引起低热、中热、高热不良反应监测结果[例(%)]

Tab.2 Monitoring results of cases of low, medium, and high fever ADR caused by hemocoagulase [case (%)]

药品名称	低热	中热	高热
注射用尖吻蝮蛇血凝酶( $n=1\ 224$ )	789(64.46)	277(22.63)	158(12.91)
注射用矛头蝮蛇血凝酶( $n=663$ )	361(54.45)	183(27.60)	119(17.95)
注射用白眉蛇毒血凝酶( $n=547$ )	404(73.86)	107(19.56)	36(6.58)

年龄分布:将患者分为未成年组(0~18岁组)、中青年组(19~59岁组)、老年组( $\geq 60$ 岁组),统计结果见表3。可见,使用3种注射用血凝酶患者不同年龄段的体温异常ADR发生率中,除使用注射用白眉蛇毒血凝酶患者0~18岁组与 $\geq 60$ 岁组无显著差异( $\chi^2 = 0.011$ ,  $P = 0.916$ )外,其余各年龄段体温异常ADR发生率均有

表3 体温异常不良反应发生的年龄段分布

Tab. 3 Age group distribution of patients with abnormal body temperature ADRs

药品名称	项目	0~18岁		19~59岁		≥60岁		χ <sup>2</sup> 值	P值
		例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)		
注射用尖吻蝮蛇血凝酶	用药例数	2373		2338		1715			
	体温异常	669	28.19	263	11.25	292	17.03	225.50	<0.001
	中热、高热	291	12.26	72	3.08	71	4.14		
注射用矛头蝮蛇血凝酶	用药例数	758		604		690			
	体温异常	388	51.19	108	17.88	167	24.20	201.70	<0.001
	中热、高热	220	29.02	36	5.96	46	6.67		
注射用白眉蛇毒血凝酶	用药例数	1045		1066		1013			
	体温异常	201	19.23	153	14.35	193	19.05	11.18	0.003
	中热、高热	70	6.70	27	2.53	46	4.54		

显著差异( $P < 0.05$ )。在注射用血凝酶致体温异常ADR患者中,0~18岁患者的ADR发生率最高,其次为≥60岁的老年患者,19~59岁成年患者发生率相对较低。详见图1。

肿瘤及手术的影响:3种血凝酶均有40.0℃以上高热患者,分别发生在用药当天或数日后,有一过性的,也有持续发热的,发生病区较分散。中热、高热患者中,肿瘤患者和神经外科手术患者的发生率均较高。详见表4。

合并用药的影响:血凝酶主要用于围术期预防出血,患者使用血凝酶时也会使用其他治疗药物。使用多种药物特别是联用会引起体温异常ADR的药物时,也会升高体温异常ADR的发生率。3种蛇毒类血凝酶药物单用和联用致体温异常ADR的发生情况见表5。

### 2.3 排除相关影响因素后监测结果

排除低热、神经外科手术、肿瘤患者后,单药引起的ADR发生率中,注射用尖吻蝮蛇血凝酶由19.05%降至0.22%,降低了18.83%;注射用矛头蝮蛇血凝酶由32.31%降至0.20%,降低了32.11%;注射用白眉蛇毒血凝酶由17.51%降至0.03%,降低了17.48%。3种血凝酶单药引起的ADR发生率与药品说明书中ADR发生率标准值接近,但仍偏高。注射用尖吻蝮蛇血凝酶和注射用矛头蝮蛇血凝酶在儿科的使用率较高,由年龄因素分析可知,其ADR发生率比注射用白眉蛇毒血凝

表4 神经外科手术、非神经外科手术和非手术患者体温异常不良反应分布

Tab. 4 Incidence of abnormal temperature ADRs in patients undergoing neurosurgery, non - neurosurgery, or non - surgery

患者类别	注射用尖吻蝮蛇血凝酶		注射用矛头蝮蛇血凝酶		注射用白眉蛇毒血凝酶		
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	
神经外科患者	用药患者	1089		971		239	
	体温异常	383	35.17	236	24.30	112	46.86
	中热、高热	179	16.44	111	11.43	46	19.25
非神经外科手术患者	用药患者	3195		569		1828	
	体温异常	402	12.58	154	27.07	313	17.12
	中热、高热	104	3.26	47	8.26	70	3.83
非手术患者	用药患者	2142		512		1057	
	体温异常	439	20.49	273	53.32	122	11.54
	中热、高热	151	7.05	144	28.12	27	2.55
	中热、高热肿瘤	46	2.15	40	7.81	10	0.95

表5 3种蛇毒类血凝酶药物单用和联用致体温异常ADR的发生情况

Tab. 5 Incidence of abnormal body temperature ADRs caused by combined administration of the three types of hemocoagulase with monotherapy or combined therapy

药品名称	单用血凝酶药物[例(%)]	合并用药[例(%)]	平均合并用药数量( $\bar{X} \pm s$ ,种)
注射用尖吻蝮蛇血凝酶( $n=1224$ )	190(15.52)	1034(84.48)	4.62 ± 3.72
注射用矛头蝮蛇血凝酶( $n=663$ )	38(5.73)	625(94.27)	5.50 ± 3.64
注射用白眉蛇毒血凝酶( $n=547$ )	47(8.59)	500(91.41)	4.61 ± 3.10
合计( $n=2434$ )	275(11.30)	2159(88.70)*	

注:与单用血凝酶药物致体温异常ADR发生率比较,\* $P < 0.05$ 。

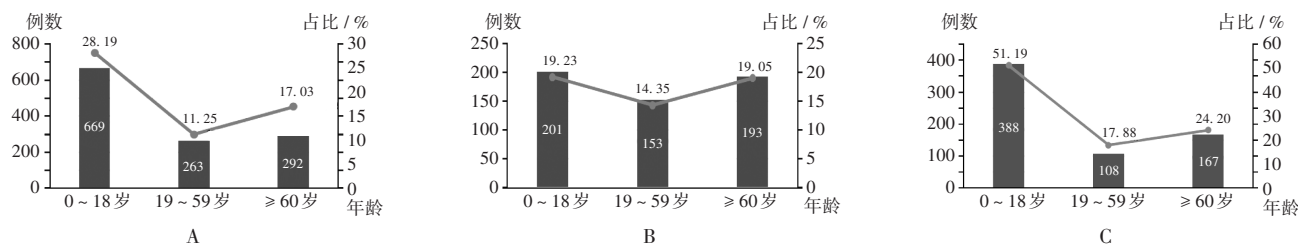
Note: Compared with the incidence of abnormal body temperature ADRs caused by hemocoagulase monotherapy,\* $P < 0.05$ .

酶高。由于临床不会出现单用血凝酶的情况,其合并用药也可能会升高ADR的发生率。

## 3 讨论

### 3.1 发热类型分布分析

齐榛等<sup>[3]</sup>对蛇毒类血凝酶相关ADR的研究显示,注射用尖吻蝮蛇血凝酶、注射用矛头蝮蛇血凝酶、注射



A. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶 B. 注射用白眉蛇毒血凝酶 C. 注射用矛头蝮蛇血凝酶

图1 体温异常不良反应发生的年龄变化趋势

A. Hemocoagulase Agkistrodon for Injection B. Hemocoagulase Bothrops Atrox for Injection C. Hemocoagulase for Injection

Fig. 1 Age trend of patients with abnormal body temperature ADRs

用白眉蛇毒血凝酶三者引起的发热ADR发生率相差不大。本研究中一过性低热患者占比最大,自动监测反馈系统能较好地监测出,由于无临床不适症状,不需干预。对于中热、高热患者而言,持续发热会对人体造成损害,特别是脑组织在长时间高温下会发生不可逆的脑损害<sup>[4]</sup>,自动监测反馈系统可及时发现此类患者,并提醒临床医师。

### 3.2 患者年龄分布分析

不同年龄段均有体温异常ADR的发生,0~18岁的未成年患者发生率高于另外2个年龄组,提示体温异常ADR主要发生于18岁及以下人群。以38.0℃为分界线,按年龄分层,未成年患者体温异常ADR发生率偏离度较大,成年患者偏离度较小。未成年人为特殊用药群体,身体各器官/系统发育尚未成熟,对药物具有特殊的反应性和敏感性,易发生ADR,且蛇毒血凝酶在未成年人中的临床试验数据不足,其用药安全性不容忽视,药学监护时应重点关注未成年患者<sup>[5-6]</sup>。

### 3.3 手术影响分析

蛇毒血凝酶为新型生物技术止血药物,其作用机理清楚、副作用小、见效快、效果长、无栓塞,主要用作围术期预防出血,包括在非创伤性出血、术中和术后出血、创伤性出血等<sup>[7-8]</sup>。本研究结果显示,神经外科手术引起体温异常ADR发生率占比较高。这可能与颅脑手术常会引起体温调节中枢功能异常或植物神经功能紊乱而致体温上升有关<sup>[9]</sup>,药学监护时应重点关注神经外科手术患者。

### 3.4 肿瘤影响分析

由于肿瘤侵犯可能影响体温调节中枢而引起中枢性发热,肿瘤细胞自身会产生内源性致热源,释放的抗原物质可引起免疫反应,部分肿瘤会产生异位激素而引起机体各种炎症反应<sup>[10]</sup>。血液系统疾病患者的免疫系统易受到损伤,常会出现体温高热现象。血液系统疾病、肿瘤治疗药物极易引起体温异常ADR,其判断较复杂,自动监测反馈系统监测后,还需药师重点关注、判断。

### 3.5 合并用药的影响分析

合并用药可能会产生相互作用而致ADR增加或产生新的ADR,难以判断是否由血凝酶引起。监测到的病例合并用药多,且种类复杂,由表5可知,血凝酶单用引起的体温异常ADR发生率显著低于合并用药。

### 3.6 价值与不足

采用自动监测反馈系统监测体温异常ADR,能实时、准确地收集和分析患者的临床数据,及时发现并预警,避免了人工监测可能出现的误差和遗漏,提高了监测的效率和准确性。该系统采用了先进的信息技术和算法,为药品安全性监测提供了新的技术手段,将监测模式由被动转为主动,具有科学性和创新性。随着监测数据的增加,通过对大量数据的分析,可进行ADR风险评估,为临床用药提供科学依据。体温易受多种因素的

影响,包括机体因素、生活习惯、治疗方案、环境等,在进行ADR自动监测时,需综合考虑这些因素。本研究利用HIS获取了血凝酶致体温异常ADR的相关数据,并对其影响因素进行了初步探索。排除低热、神经外科手术、肿瘤患者,3种血凝酶单药引起的体温异常ADR发生率接近药品说明书中的标准值,该系统为监测患者的用药安全提供了平台。但对于部分特殊患者,还需提高系统对病历中关键词的识别,利用人工智能技术提高监测的效率,完成大量数据的提取、分析和预警<sup>[11-12]</sup>。该系统目前仍属辅助手段,对预警病例的甄别,风险因素的评估及结果的转化反馈等仍需人工干预完成<sup>[13]</sup>。本研究中很多患者的用药较复杂,联用药物中还有其他可致体温异常ADR的药物。虽然部分患者未联用其他可能引起体温异常ADR的药物,但多药联用会发生新的ADR,这种情况还需进一步探索。

### 参考文献

- [1] 魏伟,王永港,王维波,等.中国药品不良反应热点主题可视化研究[J].中国现代应用药学,2021,38(16):1983-1987.
- [2] 王快,黎丽,潘砥彬,等.信息化监测模式对某三级甲等医院药品不良反应报告质量的影响[J].中国药业,2022,31(5):23-28.
- [3] 齐榛,郭代红,姚肿,等.399例蛇毒类血凝酶相关药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J].中国药物应用与监测,2019,16(5):278-282.
- [4] 黎晓萍,辛款强,刘芬.重症护理中应用降温冰毯对高热患者进行降温的效果观察[J].实用医技杂志,2020,27(10):1413-1415.
- [5] 齐榛,姚肿,郭代红,等.特殊人群使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶相关皮肤损害和过敏样反应的自动监测[J].药物流行病学杂志,2020,29(4):233-236.
- [6] 邵隽,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.
- [7] 刘红升,赵晓东.《非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见》解读[J].协和医学杂志,2018,9(2):150-153.
- [8] 谭宝滢,任懋东,宣建伟.真实世界中注射用矛头蝮蛇血凝酶在外科应用的药物经济学[J].中国药物经济学,2020,15(3):10-14.
- [9] 李在雨,陈子阳,关北漩,等.颅脑创伤术后非感染性发热的原因分析与处理[J].中华神经创伤外科电子杂志,2020,6(4):241-243.
- [10] 张丽莉.癌性发热患者降温方法护理研究进展[J].河北医药,2009,31(24):3419-3420.
- [11] HOU YF, LI XL, WU GZ, et al. National ADR Monitoring System in China[J]. Drug Safety, 2016, 39(11):1043-1051.
- [12] 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.
- [13] 郭代红,于承暄.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.

(收稿日期:2023-12-21;修回日期:2024-06-20)