

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)04-0014-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.04.004



基于结构方程模型的药品不良反应监测能力提升研究*

赵雪娟^{1,2}, 阳 剑^{1,2}, 李晓玲³, 何成雪^{1,2}, 周明旺^{1,2}, 李 璠^{2,4△}

(1. 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500; 2. 云南省药物政策研究中心, 云南 昆明 650500; 3. 云南省药品评价中心, 云南 昆明 650500; 4. 昆明医科大学科技成果孵化中心, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 为我国监测机构开展药品不良反应监测工作提供参考。方法 通过问卷调查获取数据, 并开展药品不良反应监测能力结构方程模型实证研究, 探讨影响监测机构药品不良反应监测能力的相关因素及关系路径。结果 体制机制通过直接和间接两种途径正向影响药品不良反应监测能力, 路径系数分别为 0.21 和 0.20; 监测机构资源配置通过中介潜变量业务培训间接对监测能力产生正向影响, 路径系数为 0.41; 业务培训对监测能力呈直接正向影响, 路径系数为 0.75。结论 监测机构体制机制、资源配置和业务培训是影响监测机构药品不良反应监测能力的重要因素, 建议从完善体制机制建设, 加大人、财、物资源投入, 加强监测人员业务培训等方面入手提升监测能力。

关键词:药品不良反应监测能力; 影响因素; 结构方程模型; 政策建议

Improvement of Adverse Drug Reaction Monitoring Capability Based on Structural Equation Model

ZHAO Xuejuan^{1,2}, YANG Jian^{1,2}, LI Xiaoling³, HE Chengxue^{1,2}, ZHOU Mingwang^{1,2}, LI Fan^{2,4}

(1. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650500; 2. Yunnan Drug Policy Research Center, Kunming, Yunnan, China 650500; 3. Yunnan Provincial Drug Evaluation Center, Kunming, Yunnan, China 650500; 4. Kunming Medical University Science and Technology Incubation Center, Kunming, Yunnan, China 650500)

Abstract: **Objective** To provide a reference for China's monitoring institutions to carry out adverse drug reaction (ADR) monitoring. **Methods** Data were obtained by a questionnaire survey, and an empirical study was conducted on the structural equation model of ADR monitoring capability to explore the relevant factors and pathways affecting the ADR monitoring capability of monitoring institutions. **Results** The institutional mechanism positively affected the ADR monitoring capability through both direct and indirect pathways, with the path coefficients of 0.21 and 0.20 respectively. The resource allocation of monitoring institutions had an indirect positive effect on monitoring capability through intermediary latent variable of professional training, with a path coefficient of 0.41. Professional training had a direct positive effect on monitoring ability, with a path coefficient of 0.75. **Conclusion** The institutional mechanisms, resource allocation, and professional training of monitoring institutions are the important factors affecting the ADR monitoring capability. It is recommended to improve the construction of institutional mechanisms, increase the investment in human, financial and material resources, and strengthen the professional training of monitoring personnel to improve the monitoring capability.

Key words: monitor adverse drug reaction monitoring capability; influencing factor; structural equation model; policy suggestion

药品在发挥预防、诊断和治疗作用的同时, 也会对机体产生不同程度的损害, 并造成社会经济负担^[1]。尽管药物临床试验阶段已经对药品安全性进行评价, 但研究有限的样本量难以全面了解和认识潜在的药品不良反应(ADR), 尚需进行大样本的上市后监测^[2], 从而预防和减少用药安全性风险。ADR监测机构(简称监测机构)是ADR监测工作(简称监测工作)的核心部门, 承担着ADR收集上报、分析评价和风险控制工作, 其监测能力关乎药品安全监管水平, 在保障人民生命健康方

面有重要意义。近年来, 学界围绕监测工作做了广泛研究, 主要包括具体品种的ADR案例研究^[3-5]、监测方法手段的前沿探索^[6-8]和划区域的ADR监测现状研究^[9-10], 但尚无对影响监测机构监测能力的因素进行探讨的报道, 目前监测机构监测能力的提升路径尚不清晰。基于此, 本研究中以云南省为例, 利用结构方程模型(SEM)探索和验证影响监测机构ADR监测能力的因素及其关系路径, 为促进各级监测机构完善体系建设、科学配置资源、高效开展工作提供理论依据。

*基金项目: 云南省药品不良反应监测评价体系和能力建设研究课题[Q53A00321001418C1]。

第一作者: 赵雪娟, 女, 汉族, 硕士研究生, 研究方向为医药卫生政策, (电子信箱)2979632705@qq.com。

△通信作者: 李璠, 女, 彝族, 博士研究生, 教授, 研究方向为药品上市后评价和医药卫生政策, (电子信箱)14252576831@qq.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源

设计调查问卷,发放至云南省各级监测机构的监测人员,共有 146 家监测机构参与调查,包括省级 1 家,州(市)级 16 家和县(区)级 129 家。最终回收问卷 261 份,有效问卷 236 份,有效问卷比例 90.42%。此外,对其中部分监测机构管理人员进行咨询和访谈,进一步了解云南省 ADR 监测工作现状。

1.2 研究方法

SEM 是一种基于协方差矩阵分析变量之间关系的统计方法,能同时描述多个潜变量之间的相互关系,检验模型假设的有效性,并通过路径系数表示关系的强弱^[11]。

通过文献查阅结合行业专家访谈,初步确定可能影响监测机构 ADR 监测能力的因素,并在此基础上提出关系假设。采用线上方式向云南省各级 ADR 监测人员发放经预调研完善的调查问卷,调查内容为受访者基本信息和 ADR 监测能力影响因素重要程度 Likert 五级评分量表(分值 1-5,分别表示非常不重要、不重要、一般重要、很重要、非常重要)。最后收回问卷,利用 Epi-Data 3.1 软件进行数据录入,SPSS 26.0 统计学软件进行数据清理和信度检验,AMOS 27.0 软件进行效度检验和拟合分析。

1.3 模型假设

在既往研究的基础上初步总结出监测机构 ADR 监测能力可能受监测机构体制机制、资源配置、业务培训 3 方面因素(即潜变量,对应观测变量和变量描述见表 1)的影响^[12-13]。本研究中上述因素定义如下。1)体制机制,指监测机构的制度完善程度、职责界定的科学合理性和法律法规的健全程度及实效发挥情况;2)资源配置,指监测机构合理分配人才、经费、办公设备和车辆等有限资源,以确保监测工作顺利高效开展,保障人民用药安全的过程;3)业务培训,指监测机构为确保监测人员有能力开展监测工作而提供有关 ADR 监测所需知识和技能的培训。

针对 ADR 监测能力影响因素,提出如下关系假设。1)监测机构体制机制对监测能力的影响:H1,体制机制对监测能力有直接正向影响;H2,体制机制对业务培训有直接正向影响;H3,体制机制与资源配置相互影响。2)监测机构资源配置对监测能力的影响:H4,资源配置对监测能力有直接正向影响;H5,资源配置对业务培训有直接正向影响。3)监测机构业务培训对监测能力的影响:H6,业务培训对监测能力有直接正向影响。根据影响因素关系假设,建立 ADR 监测能力结构方程假设模型。详见图 1。

表 1 药品不良反应监测能力结构方程模型潜变量

Tab.1 Latent variables in structural equation model of ADR

monitoring capability			
潜变量	题项	观测变量	变量描述
体制机制	A1	制度健全	监测制度完善程度
	A2	职责界定	职责界定科学合理程度
	A3	法律法规	法律法规健全程度及实效发挥情况
资源配置	B1	人员数量	人员数量与工作量的匹配度
	B2	人员专业	监测人员专业对口程度
	B3	人员学历	监测人员学历结构合理程度
	B4	人员职称	监测人员职称结构合理程度
	B5	工作经费	工作经费与监测评价工作的匹配度
	B6	办公设备和车辆	设备的种类和数量与监测工作需要的匹配度
	B7	专家咨询库	配置专家咨询库并发挥实际效能
业务培训	C1	培训方式	培训方式的多样化程度
	C2	培训内容	培训内容的针对性
	C3	培训频率	根据监测评价工作要求定期开展培训
监测能力	D1	报告分析利用	报告的分析与结果运用能力
	D2	风险监测	风险监测能力
	D3	风险识别与评价	风险识别和风险危害结果研判与评估的能力
	D4	风险预警	监测队伍风险预警和及时准确发布安全预警信息的能力
	D5	不良反应事件处理	监测队伍对重大不良反应信息通报和联合处置的能力

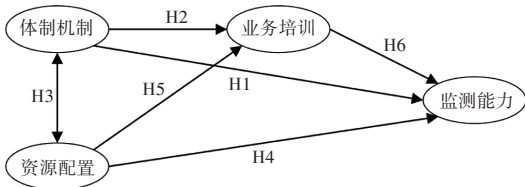


图 1 药品不良反应监测能力结构方程假设模型

Fig.1 Hypothetical model of the structural equation for ADR monitoring capability

2 结果

2.1 受访者基本信息

236 名受访的监测人员中,省级 16 人(6.78%),州(市)级 37 人(15.68%),县(区)级 183 人(77.54%),学历最高的是省级监测人员,均为本科及以上,而县(区)级监测人员还有相当一部分学历仅有高中/中专程度,且 80.33% 的县(区)级监测人员未专职从事监测工作。详见表 2。

2.2 模型信度和效度检验结果

信度即可靠性,用于检验问卷量表收集数据结果的一致性,以 Cronbach'α 系数为指标(0.7~0.8 为达到信度检验要求,>0.9 表示信度较好)。检验结果显示,量表 Cronbach'α 系数各维度均大于 0.9,整体为 0.97,表明问卷量表信度较好。

效度即有效性,指问卷量表能准确测出所需测量事物的程度,能反映样本的数据质量。通过验证性因子

表 2 受访者基本信息[例(%)]
Tab. 2 Basic information of respondents [case (%)]

项目	省级(n=16)	州(市)级(n=37)	县(区)级(n=183)
性别	男	5(31.25)	16(43.24)
	女	11(68.75)	125(68.31)
年龄	20~30岁	5(31.25)	5(13.51)
	31~40岁	7(43.75)	12(32.43)
	41~50岁	2(12.50)	12(32.43)
	>50岁	2(12.50)	8(21.62)
			14(7.65)
文化程度	高中/中专	0(0.00)	7(18.92)
	大专	0(0.00)	4(10.81)
	本科	11(68.75)	25(67.57)
	硕士及以上	5(31.25)	1(2.70)
			1(0.55)
专业	临床医学类	3(18.75)	7(18.92)
	药学类	1(6.25)	19(51.35)
	公共卫生管理类	3(18.75)	0(0.00)
	生物化学类	5(31.25)	4(10.81)
	其他	4(25.00)	7(18.92)
工作年限	<1年	2(12.50)	7(18.92)
	1~2年	3(18.75)	5(13.51)
	3~5年	1(6.25)	7(18.92)
	6~10年	2(12.50)	12(32.43)
	>10年	8(50.00)	6(16.22)
专职	是	14(87.50)	21(56.76)
	否	2(12.50)	16(43.24)
职称	初级	6(37.50)	12(32.43)
	中级	6(37.50)	11(29.73)
	副高级	2(12.50)	5(13.51)
	高级	1(6.25)	2(5.41)
	无	1(6.25)	3(8.11)
	其他	0(0)	4(10.81)
			34(18.58)

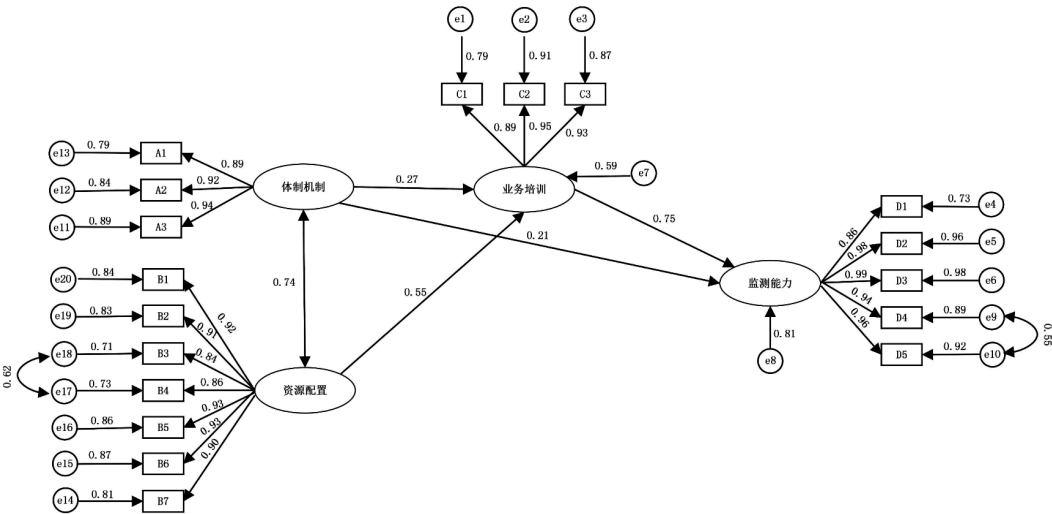
分析进行效度检验,结果 KMO 值为0.944(>0.9), Bartlett球形检验 χ^2 值为6 434.96, $P<0.01$,表明量表适合用于因子分析。模型拟合系数、相对拟合指数(RFI)、增值拟合系数(IFI)、非规范拟合指标(TLI)和比较拟合系数(CFI)均符合要求,仅近似误差均方根(RMSEA)相对欠佳($RMSEA<0.1$ 为好的拟合),不过RMSEA值受样本量影响,在其他参数符合标准的情况下RMSEA值的少量浮动被认为可以接受^[14-15],因此模型效度良好(见表3)。

表 3 模型整体拟合系数

指标	数值	参考标准	指标	数值	参考标准
χ^2/d_f	3.478	<5	IFI	0.952	>0.90
RMSEA	0.103	<1	TLI	0.941	>0.90
RFI	0.920	>0.90	CFI	0.951	>0.90

2.3 模型拟合结果

利用AMOS 27.0软件对假设模型拟合,在模型修正基础上得到最终的结构模型(见图2)。模型结果表明,体制机制、资源配置、业务培训是影响ADR监测能力的重要因素,其中,体制机制通过直接和间接两种途径正向影响药品不良反应监测能力,路径系数分别为0.21(见表4)和0.20(见表5),即监测机构体制机制的完善程度和实效发挥情况正向影响监测能力水平,与此同时,监测机构体制机制还与资源配置正向相关,相关性系数为0.74(见图2);监测机构资源配置通过中介潜变量业务培训间接对监测能力产生正向影响,路径系数为0.41(见表5,表中,以Bootstrap法进行中介效应检验,a表示路径“体制机制→业务培训→监测能力”;



注:矩形为观测变量,椭圆形为潜变量,正圆形为残差项。

图 2 药品不良反应监测能力影响因素模型

Note:The rectangle refers to the observed variable,the ellipse refers to the latent variable,and the regular circle refers to the residual.

Fig. 2 Model of factors affecting the ADR monitoring capability

表 4 直接效应路径检验结果
Tab. 4 Results of direct effect path testing

路径	标准化路径系数	SE	CR	P
体制机制→业务培训	0.27	0.06	3.62	<0.01
资源配置→业务培训	0.55	0.06	7.25	<0.01
业务培训→监测能力	0.75	0.06	12.46	<0.01
体制机制→监测能力	0.21	0.04	4.36	<0.01
资源配置→监测能力	0.08	0.05	1.343	0.18

表 5 间接效应路径检验结果
Tab. 5 Results of indirect effect path testing

路径	路径系数	SE	偏校正置信区间(95%)			百分位置置信区间(95%)		
			Lower	Upper	P	Lower	Upper	P
A ^a	0.20	0.10	0.02	0.43	<0.05	0.01	0.41	<0.05
B ^b	0.41	0.12	0.17	0.63	<0.01	0.18	0.64	<0.01

b 表示路径“资源配置→业务培训→监测能力”, $P < 0.05$ 表示对应路径关系显著),即合理、充分的资源配置能对业务培训提供必要支持,并通过业务培训对监测能力水平产生积极影响;业务培训对监测能力呈直接正向影响,路径系数为 0.75(见表 4),表示针对性的培训内容、多样化的培训方式及科学的培训频率能显著提高监测能力。

值得注意的是,模型假设了监测机构资源配置对监测能力直接产生正向影响,但在拟合分析时未通过显著性检验(见表 4,以最大似然法进行回归分析参数估计, $P = 0.18 > 0.05$,表示对应路径关系不显著),因此在最终的模型拟合图中剔除。此条关系路径未被观测到可能的原因是监测机构人、财、物等资源的配置是一个长期过程,且监测能力的提升往往是通过资源的合理利用来实现的,而非资源的存在本身。因此,监测能力的提升需要资源配置与体制机制、业务培训发挥协同增效作用。

3 讨论

3.1 现存问题

ADR 监测是我国药品安全监管体系的重要组成部分,结构方程模型验证了体制机制、资源配置、业务培训通过直接和(或)间接的途径正向影响监测能力。目前云南省药品不良反应监测工作仍存在如下问题。

监测机构体制机制建设有待完善:云南省仍有 6 家(37.50%)州(市)级和 102 家(79.07%)县(区)级监测机构尚未独立,导致监测技术人员流动性大,监测力量相对薄弱,不利于监测工作稳步推进^[16]。尽管各级监测机构基本建立了 ADR 监测管理制度和标准操作规程,但 ADR 监测多依赖于医务人员的被动监测^[17],且当前监测工作主要靠行政推动,制度化管理力度不足,尤其作

为主要上报单位的医疗机构在药品不良反应上报工作上同时受卫生健康部门和 ADR 监测机构的监管,监管职能交叉使得监测机构对医疗机构的约束力弱化,报告数量和质量难以保证。

专业人才队伍配备有待加强:云南省基层人才队伍配备不足,县(区)级监测机构平均仅在岗 1 人,且兼职占比高达 80.33%,48.09% 的为大专及以上学历,28.96% 的人员无药学、临床、公共卫生等相关专业背景,随着监测报告数量的逐年递增,监测工作的任务量也随之逐年增强,日益增加的监测工作量与监测人员短缺之间的矛盾势必更为突出^[18]。此前研究也指出,临床药学等相关专业的人才对 ADR 的评价、鉴别更专业客观、真实可靠,能在 ADR 监测工作中发挥较大优势^[19]。

经费及办公设备投入有待提高:州(市)和县(区)级监测机构无足够的经费支持,每年监测工作经费平均仅 6.06 万和 0.4 万,难以有效覆盖和支持监测、培训指导、公众宣传等重点工作。其次车辆等办公设备不足,仅有省药品评价中心、4 家(25.00%)州(市)和 5 家(3.88%)县(区)级监测机构配备了车辆。监测人员承担 ADR 收集、核实、评价、反馈等工作^[20],针对已发生的死亡病例和部分严重不良病例、群体不良事件,需要协助有关部门开展现场核查,配备车辆是工作顺利开展的重要条件,但目前的配备量难以满足工作需要。

监测人员业务培训有待强化:目前云南省各级监测机构通过线上和线下两种方式开展业务培训。线上培训方便简捷,节约成本,但培训效果常难以保证。与州(市)监测人员相比,县(区)级监测人员外出培训会较少,57.40% 的人员平均每年外出培训次数不到 1 次,主要原因是基层监测机构缺少足够的资金支持监测人员外出培训提升。此外,对于已组织开展的培训是否达到了预期目的和效果,也缺乏事后的评价和管理。

3.2 建议

加强监测机构建设,完善制度管理:建立独立的监测机构和完善配套政策制度是提升 ADR 监测能力的基础。独立的监测机构,能在信息收集、安全性评价、课题研究、宣传教育等各领域发挥较高水平。建议各省市加大独立设置监测机构的力度,进一步明确 ADR 监测机构设置、人员编制等标准要求,省级药品监管部门应加速完善相关配套政策及制度,建立科学合理的监测评价体系,确定工作制度,统一评价程序,统筹人员和资源配置,探索施行参公管理,强化行政手段,避免因行政制约力不强等原因影响监测工作顺利开展。

强化人才队伍建设,提高监测业务水平:ADR报告制度有“可疑即报”的特点^[21],高专业性的监测工作要求监测队伍必须具备与之相匹配的学历和专业背景,建立监测人员队伍建设长效机制、优化各级监测人员队伍配备是提升ADR监测能力的关键。一方面,监测机构应立足ADR监测工作实际需求,科学制订人才引进计划,通过建立高层次人才服务绿色通道,为引进的专业人才提供住房、教育、薪酬等方面的优厚政策和便利服务,着力解决各级监测机构人才短缺等棘手问题。另一方面,各级监测机构招聘监测人员时应明确招聘专业、学历范围,强化监测人员专业背景要求,重点吸纳有关医学、临床药学、公共卫生与统计学等专业的人员,保证监测工作科学、高效开展。此外,监测机构应科学核定绩效工资总量,对监测任务较繁重的岗位予以适当倾斜,更好地体现工作人员的技术劳务价值。

增加经费设备投入,优化办公资源配置:ADR监测是保障公众用药安全的公益事业^[19],监测工作的开展涉及广泛的宣传、培训、调查、核实以及更深层次的分析评价工作,均需足够的经费作为保障才能正常进行。因此,国家层面应设立ADR监测专项基金,并根据地区差异设立不同的标准,对欠发达的少数民族地区加大投入,出台配套政策保证资金专款专用,带动落后地区监测工作发展;省级层面可以开通州(市)、县(区)监测机构经费申请通道,鼓励有重点监测品种的地区通过项目课题研究的方式申请经费以提高监测、科研水平。增加各级监测机构尤其是基层监测机构的车辆、办公及会议设备,整合优化资源满足监测工作需要。

加强业务知识培训,提升监测评价能力:业务培训是影响监测能力最重要的因素,监测工作的高专业性使得没有相关经验的人员难以胜任,而培训指导能较大程度的快速提升监测人员的工作效率和工作质量。因此各级ADR监测机构应重视培训工作,加强监测人员技术培训指导,制定培训计划,规定最少外出参加和对内开展培训次数,完善监测业务培训事后评价制度,夯实培训效果,提升报告数量及质量;开展重点药品监测和药品上市后安全性再评价研究,提高ADR信息的可用价值,促进临床用药安全。

参考文献

- [1] 肖永红,侯芳,王进,等. 抗菌药物不良反应的社会与经济后果调查[J]. 中国卫生经济,2010,29(5):94-96.
- [2] 贺佳. 临床试验中药物安全性的统计学考虑[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(7):1089-1096.
- [3] 张燕芬. 2011—2021年江苏省137例脾多肽注射液不良反应分析[J]. 中国新药杂志,2022,31(12):1236-1240.
- [4] 李伯妍,郭代红,孔祥豪,等. 972例抗肿瘤血管生成类药物不良反应自发报告分析[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(11):1441-1443.
- [5] 任晓蕾,张 晓,詹轶秋,等. 伏立康唑临床应用安全性研究:基于北京市近10年药品不良反应监测数据[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(4):439-442.
- [6] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报,2022,43(2):117-122.
- [7] 周雨婷,叶国菊,刘 尉,等. 药品不良反应严重程度分级评价模型的建立与应用[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(20):2133-2137.
- [8] 潘代勇,兰小曼,覃 飞,等. 微信平台在改善公众药品不良反应认知和监测行为中的应用效果[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(10):1161-1164.
- [9] 刘 花,冯变玲,杨世民,等. 我国省级药品不良反应监测机构发展现状的调查分析[J]. 中国药房,2014,25(12):1062-1066.
- [10] 冯变玲,赵 超,杨世民,等. 药品不良反应监测质量评估指标调查分析[J]. 医药导报,2014,33(3):411-413.
- [11] 贾新明,刘 亮. 结构方程模型与联立方程模型的比较[J]. 数理统计与管理,2008,27(3):439-446.
- [12] 刘灵晔,邱 璐. 机构改革下药品监管部门药品不良反应监测工作的探讨[J]. 中国现代应用药学,2021,38(5):636-640.
- [13] 邵 蓉,唐吉锋. 我国药品不良反应监测体系实施效果评价[J]. 中国卫生政策研究,2014,7(8):29-36.
- [14] STEIGER JH. Structural Model Evaluation and Modification: An Interval Estimation Approach[J]. Multivariate Behav Res, 1990,25(2):173-80.
- [15] 温忠麟,侯杰泰,马什赫伯特. 结构方程模型检验:拟合指数与卡方准则[J]. 心理学报,2004,36(2):186-194.
- [16] 金 锋,曲 毅,樊若曦,等. 我国基层药品不良反应监测体系建设现状分析及展望[J]. 中国药物警戒,2015,12(5):275-278.
- [17] 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.
- [18] 金 锋,曲 毅,樊若曦,等. 全国省级药品不良反应监测机构建设现状研究及对策[J]. 中国药物警戒,2015,12(4):224-228.
- [19] 赵雪丽,郑咏池,唐仕炜,等. 临床药师药品不良反应监测参与度研究及工作模式探讨[J]. 中国药业,2022,31(4):15-17.
- [20] 任重远,陆 晖,张健伟. 国内外药物警戒体系的比较研究与构建路径探讨[J]. 中国标准化,2021(13):52-57.
- [21] 路长飞,崔小康,刘文文,等. 省级药品不良反应监测服务药品安全监管工作模式探讨[J]. 中国药物警戒,2018,15(1):24-27.

(收稿日期:2023-12-18;修回日期:2024-10-09)