

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)20-0059-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.013



某院老年脑卒中患者潜在不适当用药影响因素初步分析*

杨晓丹, 盛竹君, 张梦翔, 杨满琴[△]

(安徽中医药大学第二附属医院, 安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨某院老年脑卒中患者潜在不适当用药(PIM)的影响因素,并构建风险预测模型。方法 选取 2023 年安徽某三甲医院脑卒中并多重用药出院老年(≥ 65 岁)患者 563 例,以老年人 PIM Beers 标准(2023 版)评价 PIM 情况,对可能影响 PIM 发生的相关因素进行单因素分析,使用 Lasso-Logistic 回归对单因素分析结果进行筛选,并构建老年脑卒中患者 PIM 风险影响因素的列线图模型,评价模型的区分度、校准度与临床实用性。结果 563 例患者发生 PIM 269 例(47.78%),涉及 63 种药品、436 例次。Lasso-Logistic 回归分析显示,西药使用品种数、糖尿病、心力衰竭、房颤、睡眠障碍是老年脑卒中患者 PIM 的独立危险因素($P < 0.05$)。列线图预测模型的受试者工作特性的曲线下面积为 0.770[95%CI(0.732, 0.809)],校准曲线走势与理想曲线基本一致,临床决策曲线阈值概率在 17%~95% 范围内时净获益值较高。结论 基于 Lasso-Logistic 回归构建的 PIM 风险影响因素列线图预测效能良好,有助于临床采取针对性干预措施,预防和降低老年脑卒中患者 PIM 发生风险。

关键词:老年;脑卒中;潜在不适当用药;列线图;Lasso-Logistic 回归分析;合理用药

Preliminary Analysis of Influencing Factors of Potential Inappropriate Medication in Elderly Patients with Stroke in A Hospital

YANG Xiaodan, SHENG Zhujun, ZHANG Mengxiang, YANG Manqin

(The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230061)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of potential inappropriate medication (PIM) in elderly patients with stroke in a hospital and construct a risk prediction model. **Methods** A total of 563 elderly patients (≥ 65 years old) with stroke who received polypharmacy and were discharged from a grade A tertiary hospital in Anhui Province in 2023 were selected. The Beers criteria (2023 edition) for PIM in the elderly was used to evaluate the PIM status. Lasso-Logistic regression was applied to

*基金项目:安徽省卫生健康科研项目[AHWJ2023A30074]。

第一作者:杨晓丹,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yxd993201@outlook.com。

[△]通信作者:杨满琴,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yang9988770121@163.com。

- [7] DAS UN. The Dysregulation of Essential Fatty Acid (EFA) Metabolism May Be a Factor in the Pathogenesis of Sepsis[J]. *Medicina*, 2024, 60(6):934.
- [8] NAKADA TA, TAKAHASHI W, NAKADA E, et al. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Cardiovascular Disease [J]. *Chest*, 2019, 155(6):1260-1271.
- [9] CUI D, YU T. Unveiling the glycolysis in sepsis: Integrated bioinformatics and machine learning analysis identifies crucial roles for IER3, DSC2, and PPARG in disease pathogenesis[J]. *Medicine*, 2024, 103(39):e39867.
- [10] ZENG ZH, HUANG QB, MAO LF, et al. The Pyruvate Dehydrogenase Complex in Sepsis: Metabolic Regulation and Targeted Therapy[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8:783164.
- [11] LIAUDET L, GNAEGI A, ROSSELET A, et al. Effect of Llysine on nitric oxide overproduction in endotoxic shock[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 122(4):742-748.
- [12] FURER V, HERSCH M, SILVETZKI N, et al. Nicotiana glauca (Tree Tobacco) Intoxication—Two Cases in One Family[J]. *J Med Toxicol*, 2010, 7(1):47-51.
- [13] ZABRODSKII PF, GROMOV MS, MASLYAKOV VV. Effect of $\alpha 7n$ - Acetylcholine Receptor Activation and Antibodies to TNF - α on Mortality of Mice and Concentration of Proinflammatory Cytokines During Early Stage of Sepsis[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(6):740-742.
- [14] ZHANG W. Critical roles of S100A12, MMP9, and PRTN3 in sepsis diagnosis: Insights from multiple microarray data analyses[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 171:108222.
- [15] XU C, XU J, LU L, et al. Identification of key genes and novel immune infiltration - associated biomarkers of sepsis [J]. *Innate Immun*, 2020, 26(8):666-682.
- [16] ZHANG M, WANG X, WANG X, et al. Oxymatrine protects against myocardial injury via inhibition of JAK2/ STAT3 signaling in rat septic shock[J]. *Mol Med Report*, 2013, 7(4):1293-1299.
- [17] CHEN TH, WANG HC, CHANG CJ, et al. Mitochondrial Glutathione in Cellular Redox Homeostasis and Disease Manifestation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):1314.
- [18] CAN C. Contradictory effects of chlorpromazine on endothelial cells in a rat model of endotoxic shock in association with its actions on serum TNF - α levels and antioxidant enzyme activities[J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(3):223-230.

(收稿日期:2025-02-27;修回日期:2025-07-23)

screen the results of univariate analysis for factors that might affect the occurrence of PIM, and a nomogram model for the influencing factors of PIM risk in elderly patients with stroke was constructed. The discrimination, calibration, and clinical practicability of the model were evaluated. **Results** PIM occurred in 269 (47.78%) of 563 patients, involving 63 types of drugs and 436 cases. Lasso - Logistic regression analysis showed that the number of western medicine types used, diabetes mellitus, heart failure, atrial fibrillation, and sleep disorders were independent risk factors for PIM in elderly patients with stroke ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of the nomogram prediction model was 0.770 [95% CI (0.732, 0.809)]. The trend of the calibration curve was basically consistent with the ideal curve. When the threshold probability of the clinical decision curve analysis was in the range of 17% - 95%, the net benefit value was relatively high. **Conclusion** The nomogram model for PIM risk factors constructed based on Lasso - Logistic regression has good predictive performance, which is helpful for clinical staff to take targeted intervention measures to prevent and reduce the risk of PIM in elderly patients with stroke.

Key words: elderly; stroke; potential inappropriate medication; nomogram; Lasso - Logistic regression analysis; rational drug use

潜在不适当用药(PIM)是指药品有效性尚未确认或药品相关不良事件发生风险大于预期收益,在医疗实践中发生率较高。有研究指出,我国42.0%老年患者同时患有2种及以上慢性退行性疾病,其中以脑卒中、高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)常见^[1]。共患多种疾病会导致临床治疗复杂程度和药品使用数量增加,此外,老年患者代谢减慢、对药物耐受性降低,上述因素均导致该群体发生PIM的概率大幅升高,有研究报道甚至超过80%^[2-4]。老年患者PIM的存在,一方面可能会降低用药疗效;一方面也增加了跌倒、骨折、谵妄等药品不良反应的发生率。据预测,到2050年,我国65岁及以上人口总数将达到3.54亿,占总人口数的近30%^[5]。综上,加强此类人群药物风险管理,预防和减少老年患者PIM,对于提高老年群体生活及医疗质量有重要意义。但现有研究多集中于PIM的影响因素分析^[6-7],而针对其发生风险的定量预测研究较缺乏。2023年5月,美国老年医学会更新了Beers标准,进一步优化了其准确性和实用性^[8]。然而,Beers标准包含大量PIM,评估人员需消耗大量时间进行人工评估,且机构或人员不同将导致评估结果的高度异质性。因此,有必要采用计算机算法来自动化识别PIM,以减少该异质性。列线图预测模型,可将复杂的回归方程转换成更直观的预测工具,将多个预测指标整合为1个可视化平面图形^[9-10]。为此,本研究中拟通过分析老年脑卒中患者的临床资料,筛选此类患者发生PIM的危险因素,并构建列线图预测模型,为早期识别和干预老年脑卒中患者PIM提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取安徽某三甲医院2023年医院信息系统(HIS)中已出院的住院患者病历。患者年龄 ≥ 65 岁,出院诊断包括(缺血性、出血性)脑卒中。排除住院时间 ≤ 72 h,死亡,信息不完整,用药种类 < 5 种(不包含中药、中成药)^[11-12]的病例。

1.2 方法

从HIS提取患者基本资料,包括性别、年龄、住院时间、用药种类、临床疾病诊断、出院诊断病种数、抗菌药物使用量、主管医生职称、白蛋白、血红蛋白、肌酐、肌酐清除率、是否首次入院、是否存在认知障碍、睡眠障碍、意识障碍、运动障碍、言语障碍等29个指标。以美国老年医学会Beers标准(2023版)^[13]为依据,由2名主管药师进行处方分析,录入数据后抽样交叉核对,若评估结果存在分歧,与1名副主任药师进行协商裁决,并在Excel表格中记录评估结果,若患者同时存在 ≥ 2 次PIM情况,则累计统计。

1.3 模型构建及数据处理

根据是否发生PIM,将患者分为PIM组和非PIM组。使用SPSS 20.0统计学软件分析。分类变量比较采用 χ^2 检验;连续性变量符合正态性和方差齐性的采用两独立样本 t 检验,反之采用Mann - Whitney U 检验。检验水准 $\alpha = 0.1$ 。挑选组间差异比较 $P < 0.1$ 的变量,使用最小绝对收缩和选择算子(Lasso)回归将变量进一步筛选和降维,确定纳入模型的关键变量。通过赤池信息准则筛选最优模型,以防止过拟合,并提高Logistic回归预测模型的预测性能。通过区分度、校准度、临床实用性评价预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并考察曲线下面积(AUC)评分区分度。以Hosmer - Lemeshow (H - L)拟合优度检验评估校准度并绘制校准曲线。以临床决策曲线分析(DCA)评估临床净获益率,验证模型的临床实用性。

2 结果

2.1 单因素分析

纳入患者563例。其中,男295例(52.40%)、女268例(47.60%),平均年龄(76.85 ± 7.37)岁;同时罹患疾病数排名前三的为高血压(448例,79.57%),糖尿病(217例,38.54%),冠心病(108例,19.18%)。单因素分析结果见表1。需要注意的是,有研究中主管医生的职称与老年肿瘤住院患者PIM的发生密切相关^[14],但本研究中无类

表 1 PIM 发生相关因素单因素分析
Tab. 1 Univariate analysis of factors related to PIM occurrence

变量		合计(n = 563)	非 PIM 组(n = 294)	PIM 组(n = 269)	χ^2 / Z 值	P 值
性别[例(%)]	男	295(52.40)	157(53.22)	138(46.78)	0.248	0.618
	女	268(47.60)	137(51.12)	131(48.88)		
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]		76.00(71.00, 82.00)	75.00(70.25, 80.00)	77.00(71.00, 83.00)	3.053	0.002
体质量[M(P ₂₅ , P ₇₅), kg]		63.00(55.00, 70.00)	65.00(55.00, 70.00)	60.00(55.00, 70.00)	1.201	0.230
首次入院[例(%)]		305(54.17)	173(56.72)	132(43.28)	5.404	0.020
住院时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]		15.00(12.00, 21.00)	15.00(12.00, 20.00)	15.00(12.00, 22.00)	1.457	0.145
出院诊断疾病[M(P ₂₅ , P ₇₅), 种]		7.00(5.00, 8.00)	6.00(5.00, 8.00)	7.00(5.00, 9.00)	3.545	<0.001
西药使用种数[M(P ₂₅ , P ₇₅), 种]		10.00(7.00, 14.50)	9.00(7.00, 12.00)	13.00(9.00, 18.00)	9.611	<0.001
抗菌药物使用种数[M(P ₂₅ , P ₇₅), 种]		0.00(0.00, 5.29)	0.00(0.00, 1.53)	0.00(0.00, 7.31)	3.136	0.002
主管医生职称[例(%)]	主治医师	199(35.35)	103(51.76)	96(48.24)	0.036	0.982
	副主任医师	334(59.33)	175(52.40)	159(47.60)		
	主任医师	30(5.33)	16(5.33)	14(4.67)		
基础疾病[例(%)]	高血压	448(79.57)	236(52.68)	212(47.32)	0.185	0.667
	糖尿病	217(38.54)	92(42.40)	125(57.60)	13.658	<0.001
	高脂血症	93(16.52)	48(51.61)	45(48.39)	0.016	0.898
	冠心病	108(19.18)	50(46.30)	58(53.70)	1.880	0.170
	高尿酸血症	61(10.83)	25(40.98)	36(59.02)	3.462	0.063
	肝功能不全	26(4.62)	13(50.00)	13(50.00)	0.054	0.816
	前列腺增生	67(11.90)	36(53.73)	31(46.27)	0.070	0.792
	跌倒骨折史	88(15.63)	39(44.32)	49(55.68)	2.610	0.106
	心力衰竭	42(7.46)	7(16.67)	35(83.33)	22.993	<0.001
	房颤	54(9.59)	13(24.07)	41(75.93)	18.964	<0.001
	帕金森病	20(3.55)	8(40.00)	12(60.00)	1.241	0.265
	痴呆或认知障碍	78(13.85)	36(46.15)	42(53.85)	1.335	0.248
	睡眠障碍	27(4.80)	6(22.22)	21(77.78)	10.228	0.001
	运动障碍	214(38.01)	105(49.07)	109(50.93)	1.377	0.241
	意识障碍	21(3.73)	8(38.10)	13(61.90)	1.744	0.187
	失语	63(11.19)	31(49.21)	32(50.79)	0.258	0.611
临床指标	血红蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	123.00(112.00, 134.00)	124.00(114.00, 133.00)	122.00(111.00, 134.00)	0.602	0.547
	白蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	37.80(35.00, 40.10)	38.00(35.55, 40.65)	37.30(34.40, 40.00)	1.750	0.080
	肌酐[M(P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L]	64.30(54.15, 79.75)	65.00(54.50, 79.65)	63.20(53.10, 79.70)	0.125	0.900
	肌酐清除率[M(P ₂₅ , P ₇₅), mL/min]	72.50(57.63, 91.86)	74.65(60.68, 92.96)	69.62(54.68, 90.30)	2.033	0.042

似发现。

2.2 PIM 分布情况

269 例(47.78%)患者发生 PIM, 涉及 63 种药品、436 例次。详见表 2 至表 6。

2.3 Lasso - Logistic 回归分析及预测模型构建

Lasso 回归是通过引入惩罚系数(λ), 有效压缩回归系数, 筛选出对目标变量有最大预测能力的特征, 从而达到简化模型、提高模型泛化能力的目的^[15]。将单因素分析中有统计学意义的 12 个变量纳入 Lasso 回归模型筛选。图 1 A 为 Lasso 回归的交叉验证曲线, 用于验证 Lasso 结果中的取值是否为最佳, 由图可知, 变量数为 5。图 1 B 为回归系数路径图, 用于展示模型中变量系数随

$\ln(\lambda)$ 的增大的变化情况。将 Lasso 回归模型筛选出的因素作为自变量, 以老年脑卒中患者发生 PIM 为因变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 西药使用品种数、糖尿病、心力衰竭、房颤、睡眠障碍是脑卒中患者 PIM 的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 7。纳入以上变量构建回归方程, $\text{Logit}(P) = -2.249 + 0.150 \times \text{西药使用品种} + 0.468 \times \text{糖尿病} + 0.939 \times \text{心力衰竭} + 1.208 \times \text{房颤} + 1.538 \times \text{睡眠障碍}$, 基于此, 建立变量得分与 PIM 风险对应的老年脑卒中患者 PIM 影响因素的列线图预测模型。详见图 2。列线图模型使用可视化图形取代复杂的公式, 且无需烦琐的运算。列线图的纵坐标对应模型中 5 个独立危险因素, 顶部均有其对应的赋分段和得

表 2 老年脑卒中患者与药物相关的 PIM 分布 (n = 195)

Tab. 2 Distribution of drug - related PIM in elderly patients with stroke (n = 195)

药物类别	药物名称	建议	例次	占比(%)
第 1 代抗组胺药	氯苯那敏(2)、异丙嗪(4)	避免	6	3.08
心血管和抗血栓药	利伐沙班	避免长期使用,可选择更安全的抗凝药	20	10.26
	可乐定	避免用作一线降压药	2	1.03
	硝苯地平(速释)	避免	2	1.03
	地高辛	避免用于心房颤动或心力衰竭的一线治疗	8	4.10
中枢神经系统药物	强效抗抑郁药:帕罗西汀	避免	3	1.54
	抗帕金森病药:苯海索	避免	1	0.51
	抗精神病药物:喹硫平(10)、利培酮(4)、氟哌啶噻美利曲辛片(15)、 氯丙嗪(1)、硫必利(4)	避免,治疗精神分裂症、双向情感障碍、帕金森病、重度抑 郁除外	34	17.44
	巴比妥类药物:苯巴比妥	避免	1	0.51
	苯二氮䓬类药物:氯硝西泮(12)、地西泮(1)、艾司唑仑(27)、阿普唑仑(12)	避免	52	26.67
	苯二氮䓬受体激动剂催眠药(非苯二氮䓬类):右佐匹克隆	避免	5	2.56
	甲磺酸双氢麦角毒碱	避免	2	1.03
	磺酰脲类:格列齐特(35)、格列美脲(5)、格列吡嗪(1)	避免作为一线或二线治疗,短效药物优于长效药物	41	21.03
内分泌系统药物	胰岛素注射液	避免仅使用短效胰岛素而不同时使用基础或者长效胰岛素	1	0.51
胃肠道系统药物	甲氧氯普胺	避免	5	2.56
止痛药物	双氯芬酸(3)、布洛芬(1)、醋氯芬酸(3)	避免长期使用,或短期与其他增加出血药物联用	7	3.59
	吲哚美辛	避免	5	2.56

表 3 老年脑卒中患者与疾病或综合征相关 PIM 分布 (n = 32)

Tab. 3 Distribution of disease - or syndrome - related PIM in elderly patients with stroke (n = 32)

疾病/综合征	药物名称	建议	例次	占比(%)
心力衰竭	非甾体抗炎药(1)、环氧化酶 2 抑制剂(1)	避免使用	2	6.25
	西洛他唑	避免使用	1	3.13
	地尔硫䓬	避免或谨慎使用	1	3.13
痴呆或认	苯二氮䓬类药物:氯硝西泮	避免使用	5	15.63
知障碍	苯二氮䓬类受体激动剂:右佐匹克隆	避免使用	1	3.13
跌倒或骨	抗抑郁药:盐酸度洛西汀	避免使用	1	3.13
折史	抗癫痫药:丙戊酸钠(6)、卡马西平(1)、托 吡酯(1)	避免,癫痫发作和情 绪障碍除外	8	25.00
	抗精神疾病药:氟哌啶噻美利曲辛(2)、盐酸 硫必利(1)	避免使用	3	9.38
	苯二氮䓬类药物:氯硝西泮(2)、艾司 唑仑(6)	避免使用	8	25.00
	苯二氮䓬类受体激动剂:右佐匹克隆	避免使用	1	3.13
帕金森病	抗精神疾病药:盐酸硫必利	避免使用	1	3.13

分值,获得每个变量的对应分值后相加获得总得分,总得分下拉对应列线图底部即得 PIM 发生风险(图 2 中红色部分为举例)。

2.4 模型的评价与验证

ROC 曲线中 AUC 值在 0.5 ~ 1 之间越接近 1,说明模型的分类效果越佳。由图 3 A 可见,列线图预测模型的 ROC 曲线靠近 Y 轴,且 AUC 值为 0.770 [95%CI (0.732,0.809)],证明模型有一定的准确率,诊断性能

表 4 老年脑卒中患者应慎用的 PIM 情况 (n = 170)

Tab. 4 Distribution of PIM requiring cautious use in elderly patients with stroke (n = 170)

药物名称	建议	例次	占比(%)
达比加群	长期治疗谨慎选择	12	7.06
替格瑞洛	慎用,尤其是 ≥ 75 岁患者	10	5.88
抗抑郁药:盐酸度洛西汀(7)、艾司西酞普兰(3)	慎用	10	5.88
利尿剂:螺内酯(49)、呋塞米(33)、氢氯噻嗪(3)、呋达帕胺(3)	慎用	88	51.76
盐酸曲马多	慎用	4	2.35
达格列净	慎用	46	27.06

表 5 老年脑卒中患者基于肾功能的 PIM 分布 (n = 26)

Tab. 5 Distribution of PIM based on renal function in elderly patients with stroke (n = 26)

药物名称	肾功能水平	建议	例次	占比(%)
甲磺酸艾多沙班	CrCl 15 ~ 50 mL / min	减量	2	7.69
依诺肝素	CrCl < 30 mL / min	减量	1	3.85
螺内酯	CrCl < 30 mL / min	避免	5	19.23
巴氯芬	eGFR < 60 mL / (min · 1.73 m ²)	避免;无法避免时,使用最低剂量 并监测中枢神经系统毒性	2	7.69
左乙拉西坦	CrCl ≤ 80 mL / min	注意中枢神经系统不良影响	2	7.69
塞来昔布	CrCl < 30 mL / min	避免	1	3.85
普瑞巴林	CrCl < 60 mL / min	减量	4	15.38
法莫替丁	CrCl < 50 mL / min	减量	2	7.69
雷尼替丁	CrCl < 50 mL / min	减量	7	26.92

注:CrCl 为内生肌酐清除率;eGFR 为预估肾小球滤过率。

Note: CrCl indicates endogenous creatinine clearance rate; eGFR indicates estimate glomerular filtration rate.

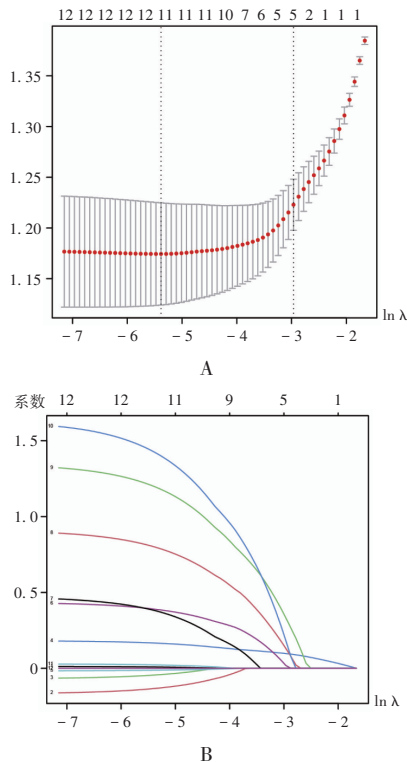
表 6 老年脑卒中患者应避免联合用药的 PIM 分布 (n = 13)

Tab. 6 Distribution of PIM requiring avoidance of combined medication in elderly patients with stroke (n = 13)				
药物或类别	相互作用的药物或类别	推荐	例次	占比 (%)
RAS 抑制剂 (ACEI 或 ARB)	另一个 RAS 抑制剂	避免常规使用 ≥ 2 个 RAS 抑制剂	2	15.38
抗癫痫药; 抗抑郁药; 抗精神病药; 苯二氮䓬类; 苯二氮䓬类受体激动剂	中枢神经系统活性药物	避免 ≥ 3 种中枢神经系统药物同时使用	10	76.92
华法林	胺碘酮	尽可能避免; 如必须同时使用请密切监护国际标准化比值	1	7.69

注: RAS 为肾素 - 血管紧张素系统, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂。

Note: RAS indicates renin - angiotensin system; ACEI indicates angiotensin - converting enzyme inhibitor; ARB indicates angiotensin II receptor blocker.

二项分布偏差



A. 交叉验证曲线 B. 回归系数路径图

图 1 Lasso 回归模型筛选特征变量

A. Cross - validation curve B. Regression coefficient path diagram
Fig. 1 Screening of characteristic variables by Lasso regression model
较好。此外模型的灵敏度为 0.691, 特异度为 0.711, F1 分数为 0.720, 也证实模型有出色的区分能力。H - L 检验对列线图的校准能力进行评估结果是 $\chi^2 = 9.108$, $P = 0.333 > 0.05$, 基于 rms 包中的 val. prob 函数, 使用十分位数分组绘制校准曲线进行验证, 校准曲线见图 3 B, 图中校准曲线越接近理想曲线表明模型的拟合优越越

表 7 多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 7 Results of multivariate Logistic regression analysis					
变量	偏回归系数	标准误	Z 值	P 值	OR (95%CI)
西药使用品种数	0.150	0.021	7.224	<0.001	1.162 (1.117, 1.212)
糖尿病	0.468	0.198	2.362	0.018	1.597 (1.083, 2.357)
心力衰竭	0.939	0.469	2.002	0.045	2.559 (1.064, 6.866)
房颤	1.208	0.362	3.338	0.001	3.348 (1.679, 7.012)
睡眠障碍	1.538	0.510	3.016	0.003	4.654 (1.801, 13.700)

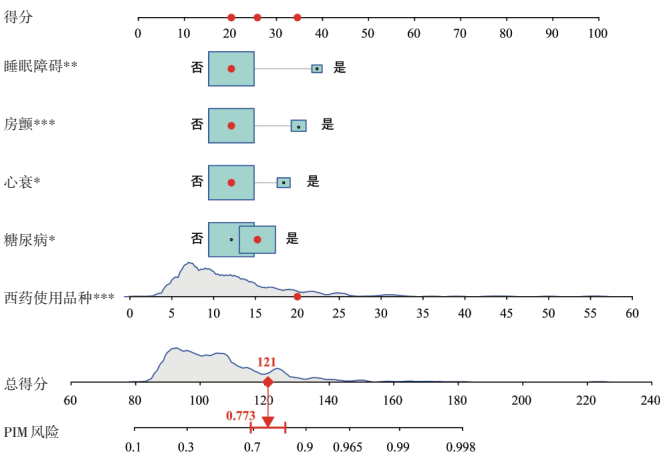
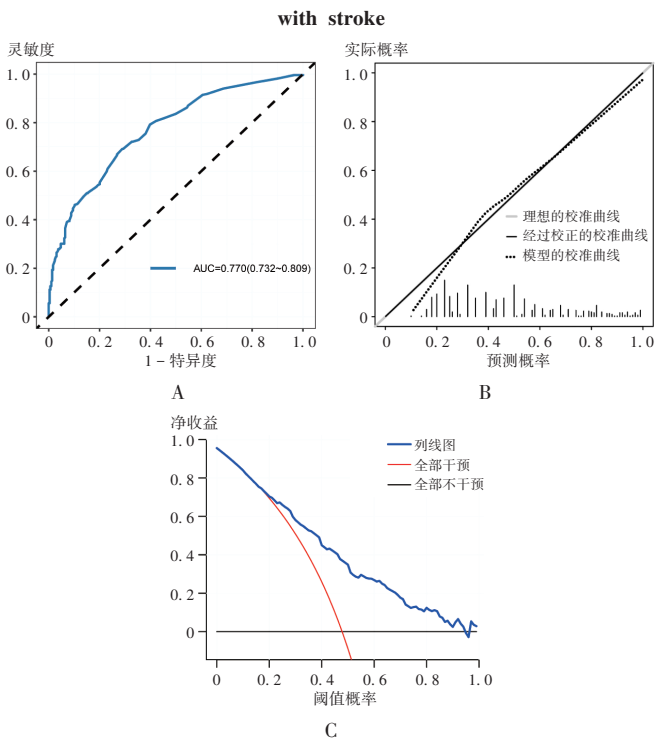


图 2 老年脑卒中患者 PIM 的列线图预测模型

Fig. 2 Nomogram prediction model for PIM in elderly patients



A. ROC 曲线 B. 校准曲线 C. DCA 曲线

图 3 老年脑卒中患者 PIM 的列线图模型

A. ROC curve B. Calibration curve C. DCA curve

Fig. 3 Nomogram model for PIM in elderly patients with stroke
高, 由图可见, 本模型的校准曲线与理想的校准曲线较接近, 说明模型拟合度较好, 结局实际发生的概率与模型预测概率之间的一致性高。DCA 曲线将决策者的偏

好整合到分析中,综合考虑了模型预测性能与实际应用效益,满足了临床决策的实际需要(见图3C),在概率为17%~95%区间时,采用该模型预测老年脑卒中患者PIM发生,并采取相应的预防措施,可使患者临床获益。

3 讨论

3.1 老年脑卒中患者发生PIM的影响因素

563例老年患者中,269例的处方涉及436例次PIM,其中包括Beers标准(2023版)中的41种PIM。利尿剂是该院老年脑卒中患者最常见的PIM相关药物。利尿剂具有消除水肿和维持血流稳定的作用,是老年心血管疾病患者,尤其是高血压患者的常用药物。但老年患者对利尿剂的敏感性升高,易引发低钾、低钠血症(尤其是氢氯噻嗪)^[16-17]。除利尿剂外,苯二氮䓬类药物(包括艾司唑仑、阿普唑仑、氯硝西泮)的使用是该院的另一常见PIM。该类药物的长期、高频使用可能因为老年患者高发睡眠障碍^[18]。然而,长期使用该类药不仅不能改善失眠,还会增加高龄患者发生认知障碍、谵妄、跌倒、骨折和车祸的风险^[19-20]。并且,苯二氮䓬类药物的滥用还会增加老年患者的自杀风险^[21]。糖尿病是常见慢性病,该研究中老年脑梗死住院患者并患糖尿病的比例高达38.54%。因老年患者使用磺脲类降糖药有较大的低血糖^[22]与心脑血管事件风险,被Beers标准(2023版)归为老年患者不适宜使用的药品。在该研究中此类PIM共出现41次,其中长效磺脲类降糖药出现了40次,包括格列齐特35次、格列美脲5次。需注意的是,指南中提到,如一定要使用该口服降糖药,建议选择短效磺脲类如格列吡嗪。

Lasso-Logistic回归分析结果显示,西药使用品种数、糖尿病、心力衰竭、房颤、睡眠障碍是老年脑卒中住院患者PIM发生的危险因素。叶根深等^[12]的研究显示,用药种数是临床PIM发生的危险因素,即每增加1个品种的药物,PIM发生概率升高约4.12%。临床过往研究也证实,患者PIM风险随用药品种增多而增大^[23]。本研究中563例老年患者在院治疗时平均西药使用品类超过10种,临床应当加强对同时开具多种药物的老年患者的处方审核,提高处方质量,保障老年患者的用药安全。有研究指出,医师职称与老年门诊患者有PIM显著相关^[14,24],与本研究结果存在差异,原因可能与Beers标准迭代、临床医师开具处方习惯等因素相关。同时,本研究结果显示,糖尿病、心力衰竭、房颤、睡眠障碍是老年脑卒中住院患者PIM的高危因素,因此,医务人员应格外关注上述疾病患者的用药情况,避免药品不良反应的发生。

3.2 Lasso-Logistic 回归分析构建PIM预测模型

PIM在老年人群中十分普遍,是引发其药品不良反应的主要危险因素^[25-26]。通过评估标准来评估患者用药模式可识别PIM,改善临床药物选择,降低药品不良反应发生率。但是人工评价耗时较长,且不同机构、不同评价者的评价结果往往存在较大差异,因此在一些国家,一些临床决策支持系统^[27-28]已上线用于智能识别、评价临床PIM、促进合理用药。但我国医院的临床工作中尚未实际应用此类方法。因此,为快速准确地发现老年脑卒中患者用药中存在的风险,本文中选用Lasso-Logistic回归探索建立了一种方便快捷的新型的老年患者PIM预警模型。Logistic回归是处理分类数据的常用手段,而Lasso-Logistic回归在预测因子筛选、变量拟合、预测效能方面更具有优势,而构建列线图预测模型,可用简单图形将Logistic回归的复杂结果可视化,更便于临床的理解与应用。同时,为保障模型效能,选取多方法进行评估验证,列线图的ROC-AUC为0.770;校准曲线比较接近理想曲线,模型预测性能良好;决策分析曲线显示模型具有良好的临床净收益,均证实构建的列线图预测模型预测效能良好,对老年住院脑梗死患者的PIM有较好预测价值。

3.3 研究优点和不足

本研究有两方面优势:一是目前尚未有报道建立脑卒中老年住院患者的PIM预测研究,而本研究中采用Lasso-Logistic回归模型预测患者PIM,该方法可供临床其他PIM预测类研究参考;二是本研究所使用的数据医务工作者皆方便获取,临床实用性高。

本研究尚存在不足:首先,仅纳入单中心563例患者,结果可能存在偏倚,下一步工作准备在多中心选取样本并扩充样本量,以提高模型性能;其次,纳入指标仅基于HIS中患者病情信息与处方情况,并未收集患者同时使用的其他途径开具的药物,导致对PIM发生频率的评估不准确;最后,本研究中缺少验证组,有待进一步在外部样本人群中验证模型并进一步优化,以期在未来能够成为预测老年患者PIM的重要工具,更好地服务于临床合理用药。

3.4 小结

本研究中积极探索了与老年脑卒中住院患者PIM发生的相关危险因素并建立了PIM预警模型,可以在用药初始快速准确地识别PIM,一方面简化人工评估过程,减少不同机构不同评估者之间的异质性;另一方面保障临床合理用药,减少老年患者PIM的发生。为确保模型有效可靠,本研究采用多方法验证,均证实构建的列线图模型预测效能良好,对老年住院脑卒中患者PIM具有较好的预测价值。同时,医务工作者需提高PIM风

险意识,在具体决策时结合患者的个体化情况,在充分考量药物治疗带来的效益与风险后作出最佳的选择。

参考文献

- [1] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会,中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. 中国全科医学,2018,21(29):3533-3544.
- [2] 李蒙,禹洁,蓝高爽,等. 依据 Beers 标准(2019 版)调查某三甲医院老年住院患者潜在不适当用药情况及分析评价[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(17):1874-1880.
- [3] 赵菲菲,李满,杨楠,等. 依据 2019 版 Beers 标准分析评价某三甲医院老年住院患者潜在不适当用药[J]. 上海医药,2022,43(9):18-22.
- [4] 叶凯宏,王宏刚,江子彪. 东莞市医院老年患者潜在不适当用药的研究[J]. 中国处方药,2022,20(6):30-32.
- [5] WANG Y, ZHOU C. Promoting social engagement of the elderly to cope with aging of the Chinese population [J]. Bioscience Trends, 2020, 14(4): 310-313.
- [6] 张云,刘志寿,周雯,等. 某基层医院老年多重用药住院患者潜在不适当用药评价[J]. 中国药物滥用防治杂志,2023,29(9):1540-1546.
- [7] 胡元霞,王芸,方世林,等. 贵州省老年结核病患者多重用药负担及影响因素分析[J]. 中国药房,2023,34(9):1126-1130.
- [8] 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2023, 71(7): 2052-2081.
- [9] 张俐丽,冯国琴. 个体化预测非小细胞肺癌患者化疗期间肺部感染风险 Nomogram 模型的建立与验证[J]. 中国感染控制杂志,2022,21(2):171-179.
- [10] 刘国梅,傅义程,郝靖欣,等. 老年髋部骨折患者住院期间发生术后心力衰竭的列线图预测模型的构建及验证[J]. 北京大学学报(医学版),2024,56(5):874-883.
- [11] 金蕾,牟彤,弭玮,等. 老年糖尿病住院患者潜在不适当用药情况评价[J]. 中国药业,2024,33(4):118-124.
- [12] 叶根深,吴纪霞,余兴群,等. 高血压合并脑梗死老年患者潜在用药安全风险及 Lasso-logistic 回归分析[J]. 中国新药与临床杂志,2024,43(7):529-534.
- [13] 张倩,李沐,李朋梅. 美国老年医学会老年人潜在不适当用药 Beers 标准 2023 版解读[J]. 中国全科医学,2023,26(35):4372-4381.
- [14] 蒋雪花,胡营珂. 老年肿瘤住院患者潜在不适当用药情况分析 & 预警模型的构建[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(8):76-81.
- [15] 秦娅莉,陈静,李军,等. 肺结核患者氟喹诺酮类耐药影响因素预测模型的构建与验证:基于 Lasso-Logistic 回归模型[J]. 中国全科医学,2024,27(30):3776-3783.
- [16] 李佳颖,李艳,刘佳敏,等. 国产氢氯噻嗪的安全性及其影响因素[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(12):994-1000.
- [17] KROGAGER ML, MORTENSEN RN, LUND PE, et al. Risk of Developing Hypokalemia in Patients With Hypertension Treated With Combination Antihypertensive Therapy [J]. Hypertension, 2020, 75(4): 966-972.
- [18] 王振杰,赵蔓,陈婷蔚,等. 中国老年人睡眠障碍患病率的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2022,25(16):2036-2043.
- [19] POURMAND A, LOMBARDI KM, ROBERSON J, et al. Patterns of benzodiazepine administration and prescribing to older adults in U. S. emergency departments [J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(12): 2621-2628.
- [20] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4): 674-694.
- [21] SCHEPIS TS, SIMONI - WASTILA L, MCCABE SE. Prescription opioid and benzodiazepine misuse is associated with suicidal ideation in older adults [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2019, 34(1): 122-129.
- [22] 柏华,肖渝. 治疗剂量格列美脲致低血糖反应 1 例[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(1):111.
- [23] 舒冰,方玉婷,李氏,等. 老年多重用药患者潜在不适当用药情况及其影响因素研究[J]. 中国全科医学,2021,24(17):2134-2139.
- [24] 陈彦文,叶勇峰,王阿妮. 门诊老年患者潜在不适当用药调查及影响因素分析[J]. 中国药业,2020,29(4):27-30.
- [25] PARKER K, BULL - ENGELSTAD I, BENTH JŠ, et al. Effectiveness of using STOPP/START criteria to identify potentially inappropriate medication in people aged ≥ 65 years with chronic kidney disease: a randomized clinical trial [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(11): 1503-1511.
- [26] 栗芳,陈张勇,吐达洪,等. 基于我国标准社区老年患者潜在不适当用药分析[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(6):58-62.
- [27] MULDER - WILDEMORS LGM, HERINGA M, FLOOR - SCHREUDERING A, et al. Reducing Inappropriate Drug Use in Older Patients by Use of Clinical Decision Support in Community Pharmacy: A Mixed - Methods Evaluation [J]. Drugs Aging, 2020, 37(2): 115-123.
- [28] PRASERT V, SHONO A, CHANJARUPORN F, et al. Effect of a computerized decision support system on potentially inappropriate medication prescriptions for elderly patients in Thailand [J]. J Eval Clin Pract, 2019, 25(3): 514-520.

(收稿日期:2024-11-29;修回日期:2025-04-21)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统