

中图分类号: R95; G353.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0016-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.003

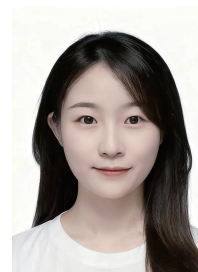


基于真实世界医疗数据的药品不良反应机器学习风险预测模型构建*

高光洁¹, 李梦婷^{1,2}, 吴行伟^{2△}

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072; 2. 电子科技大学医学院·个体化药物治疗四川省重点实验室, 四川 成都 610072)

个人简介: 高光洁, 女, 药师, 主要从事医学数据分析, 机器学习建模, 深度学习等研究工作, 参与国家重点研发计划、国家自然科学基金、四川省科技厅基金等项目的研究, 发表 SCI 期刊论文及其他论文 4 篇, 获发明专利 1 项。



摘要: **目的** 建立基于真实世界医疗数据的药品不良反应(ADR)机器学习风险预测模型, 并初步探讨其算法规律与适用策略。**方法** 前期先将真实世界 ADR 按严重程度分为严重 ADR 与非严重 ADR, 然后开展数据预处理(包括数据预筛选、缺失值处理、数据标准化、哑变量设置、数据平衡), 然后通过数据集划分、特征筛选、算法选择等步骤构建 ADR 机器学习风险预测模型, 并从性能、临床实用性、可解释性三方面对模型开展综合评估, 最后初步探讨模型部署路径。**结果** 提出了建立 ADR 机器学习风险预测模型的流程方法及数据处理策略, 并总结了不同算法的适用范围与可能的应用效果。**结论** 该建模流程可为 ADR 风险预测模型的规范化构建提供参考路径, 为提升临床用药决策的安全性、减少 ADR 的发生提供方法学借鉴。**关键词:** 真实世界数据; 药品不良反应; 机器学习; 预测模型; 风险预测

Construction of A Machine Learning Risk Prediction Model for Adverse Drug Reactions Based on Real - World Medical Data

GAO Guangjie¹, LI Mengting^{1,2}, WU Xingwei²

(1. Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072; 2. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province·School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To establish a machine learning risk prediction model for adverse drug reactions (ADRs) based on real - world medical data, and to preliminarily explore its algorithmic rules and applicable strategies. **Methods** Initially, the real - world ADRs were divided into severe ADRs and non - severe ADRs according to severity. Then, data preprocessing (including data pre - screening, missing values handling, data standardization, dummy variable setting, and data balancing) was conducted. Subsequently, a

*基金项目: 四川省保健委员会干部保健科研项目[川干研2024-206]。

第一作者: 高光洁, 女, 大学本科, 药师, 主要研究方向为药学、医学机器学习, (电子信箱)2778364190@qq.com。

△通信作者: 吴行伟, 男, 博士研究生, 副研究员, 研究方向为临床药理学、医学人工智能, (电子信箱)wuxingwei@med.uestc.edu.cn。

- [71] PAUDYAL V, AL - HAMID A, BOWEN M, et al. Interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by healthcare professionals and patients: systematic review and meta - analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(9):1173 - 1191.
- [72] MATOS C, HÄRMARK L, VAN HUNSEL F. Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: An International Survey of National Competent Authorities' Views and Needs[J]. Drug Saf, 2016, 39(11):1105 - 1116.
- [73] HÄRMARK L, RAINE J, LEUFKENS H, et al. Patient - Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance?[J]. Drug Saf, 2016, 39(10):883 - 890.
- [74] LÉTINIER L, JOUGANOUS J, BENKEBIL M, et al. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(2):392 - 400.
- [75] WORAKUNPHANICH W, YOUNGKONG S, SUWANKE-SAWONG W, et al. Comparison of Patient Adverse Drug Reaction Reporting Systems in Nine Selected Countries[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(8):4447.
- [76] INÁCIO P, GOMES JJ, AIRAKSINEN M, et al. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients[J]. Health Policy, 2018, 122(3):263 - 268.
- [77] KANT A, DE VRIES L, ROLFES L. Surveillance of Drug Safety During Pregnancy: Insight in Current International Activities, Future Intentions and Need for Support of National Pharmacovigilance Centres[J]. Drug Saf, 2019, 42(1):35 - 43.

(收稿日期:2025-11-13;修回日期:2025-11-20)

machine learning risk prediction model for ADR was established through steps such as dataset partitioning, feature selection, and algorithm screening. A comprehensive evaluation of the model was conducted from three aspects: performance, clinical practicality, and interpretability. Finally, a preliminary exploration of the model deployment pathway was conducted. **Results** The process method and data processing strategy for establishing a machine learning risk prediction model for ADR were proposed, and the applicable scope and potential application effects of different algorithms were summarized. **Conclusion** This modeling process can provide a reference path for the standardized construction of ADR risk prediction models, and offer methodological insights for enhancing the safety of clinical medication decisions and reducing the occurrence of ADRs.

Key words: real - world data; adverse drug reaction; machine learning; prediction model; risk prediction

药品不良反应(ADR)是重要的全球公共卫生问题^[1-5]。《国家药品不良反应监测报告(2024年)》统计数据显示,我国ADR监测网络在该年内收到药品不良反应/事件报告表259.7万份。其中,新的和严重ADR报告数量高达90.9万份,占报告总数的35.0%^[6]。ADR不仅严重危害患者健康,还给患者家庭及医疗保障系统带来沉重的经济负担^[7-8]。因此,如何有效识别、预测ADR的发生,提高临床用药的合理性和安全性,成为临床药学领域的研究热点^[9-10]。目前常用的ADR检测方法包括自发呈报系统、病历回顾、Beers和STOPP标准等,但各有优劣:自发呈报系统收集ADR的范围广、时间长且成本低,但易受报告偏差影响^[11-16];病历回顾严重依赖临床专业知识且流程烦琐,耗时费力。同时,两者均属事后分析,难以实现ADR的早期干预^[17-19]。此外,传统的研究因严格控制研究条件易导致结果的个体代表性差。Beers和STOPP等触发工具虽能提前识别干预,但其基于规则的判断易导致假阳性率高,常将无风险患者误判为高风险,干扰用药决策。因此,需要探寻新的技术手段来突破现有检测方法的局限,实现提前、精准、个体化的ADR风险预测^[20-22]。机器学习具有整合多维度数据的能力,且能挖掘数据中的复杂模式^[22-24],利用机器学习构建ADR风险预测模型成为解决这一难题的可能路径。但在构建ADR风险预测模型的过程中,由于临床场景中ADR的多样性和复杂性^[25-26],真实世界医疗数据中通常存在数据缺失、量纲差异大、类别不平衡、特征信息冗余等问题,给数据的处理和算法的选择带来了挑战。对此,本研究中基于前期研究积累的经验和基础,系统总结了ADR机器学习风险预测模型研究中数据处理和算法方面的规律及适用策略,以为后续ADR风险预测模型的高效构建、性能优化、临床实践应用提供参考。

1 真实世界医疗数据处理

1.1 ADR严重程度分级

构建ADR风险预测模型前的首要步骤是明确定义目标变量(即ADR结局)。为进一步提升模型的临床实用性,建议依据常见不良事件评价标准(CTCAE)等权

威标准对ADR进行严重程度分级。具体可从结构化数据或临床文本中提取关键信息(如是否导致住院、是否危及生命等),将患者的ADR划分为1-5级,其中1-3级为非严重ADR,4-5级为严重ADR。鉴于这两类结局的病理机制与风险因素可能存在差异,推荐将其作为不同的预测目标,分别构建独立的风险预测模型,为临床提供更具针对性的风险评估工具。

1.2 数据预处理

数据预筛选:数据的质量直接决定模型的性能^[27],鉴于真实世界医疗数据中ADR数据的复杂情况,需对数据进行针对性预处理。其中,对于数据中缺失率高、信息贡献度低的变量,因其有效信息匮乏,即使进行数据填补,也难以还原其真实特征,甚至可能导致模型对ADR风险的预测出现偏差。因此,建议删除此类变量,这类变量的特征可能有:缺失比例大于某个阈值(如80%);变异系数小于某个值(如0.1);单个类别比例大于某值(如“民族”列中“汉族”比例大于80%)。

缺失值处理:来自医疗机构的真实世界数据及ADR数据缺失问题普遍^[28-29]。在模型构建过程中,纳入的特征变量越多,理论上能提供的信息量就越多。然而,随着变量数的增加,数据中的缺失率也会显著提高。对于缺失率较低的变量,可采用固定值填充法,利用均值、中位数或众数对缺失值进行填充;对于缺失率较高的变量,可采用模型辅助填充,用于数据填充的常见机器学习模型有K-近邻(K-nearest neighbor)填充、随机森林(Random Forest)填充、迭代插补(Iterative Imputer)、迭代奇异值分解法(Iterative Singular Value Decomposition)等。

数据标准化:ADR数据中的特征变量因来源与测量目的不同,通常存在量纲(单位)与数值范围的显著差异。这种量纲差异会对依赖距离计算的算法产生影响,造成模型偏差。因此,针对数据中的连续变量,可采用Z-score标准化方法,将变量转换为均值0、标准差1的标准正态分布,计算公式为 $Z = (X - \mu) / \sigma$ 。式中,X为原始数据, μ 为均值, σ 为标准差。

哑变量设置:真实世界医疗数据中的特征变量可

能包含药物类型、合并疾病等多值无序变量。由于此类变量不同类别间无内在顺序或等级关系,若直接进行数值编码(如将药物类型编码为降压药=1,抗生素=2,降糖药=3),会使模型误认为类别间存在数值上的有序关系,导致模型在训练或计算时产生偏差。因此,针对数据中的多值无序变量,可采用设置哑变量或独热编码(One - Hot Encoding)的方法,将其转换为多个二值(0和1)变量,以准确表示类别属性。

数据平衡:ADR通常是低概率事件,在数据集中阳性样本(发生ADR)远少于阴性样本(未发生ADR),一部分严重ADR的发生概率甚至可能低至0.1%。这种严重的类别不平衡会驱使模型在训练中形成对多数类(阴性)的预测偏好,从而难以有效识别关键的少数类(阳性),最终损害模型的敏感性并限制其临床价值。针对类别分布不平衡导致的模型偏见问题,可使用重采样技术增加少数类样本数量以平衡类别分布。其中,最简单的方法是随机复制少数类样本,但这可能导致模型过拟合。合成少数类过采样(Synthetic Minority Over-sampling Technique, SMOTE)及其变体是更优选择,其核心在于对特征空间中少数类样本进行合理插值,人工生成新样本。该方法不仅能平衡类别,更能增加样本多样性,从而有效抑制过拟合。常用的数据平衡方法有,1)SMOTE;2)边界线合成少数类过采样(Borderline SMOTE);3)自适应合成采样(Adaptive Synthetic Sampling Approach, ADASYN);4)分类特征的合成少数类过采样(Synthetic Minority Over-sampling Technique for Nominal feature, SMOTEN;为SMOTE的扩展);5)基于支持向量机合成少数类过采样(Support Vector Machine Synthetic Minority Over-sampling Technique, SVM SMOTE)。此外,也可采用欠采样法(如随机欠采样、Tomek's link法等)从多数类样本中剔除样本。对于极端不平衡情况(发生率0.1%),可选择采用混合采样方法,如在SMOTE过采样后,结合使用Tomek link等欠采样算法来移除多数类中的边界噪声样本,以优化数据分布。

2 ADR机器学习风险预测模型的构建、评估与部署

2.1 模型构建

数据集划分:为充分评估模型泛化能力并检验其过拟合风险,需根据样本规模选择相应的评估策略。对于样本量较大的ADR数据集,可采用直接划分法,将数据按9:1、8:2、7:3等比例划分为训练集与测试集。训练集用于训练模型,测试用于测试、评估模型。对于数据量较小的ADR数据集,则推荐采用K折交叉验证法(K-fold Cross-validation)将数据随机等份地划分为K(如5或10)个互斥子集,依次将每个子集作为测试集,其余K-1个子集作为训练集进行迭代验证,最终

以K次性能指标的平均值作为模型评估结果。

特征筛选:ADR风险预测时,可能的临床变量包括患者的基本信息、用药信息、实验室指标等,常包含大量冗余变量。与ADR不相关的冗余特征会增加模型的复杂度、导致过拟合。因此,需在训练集中进行特征筛选,以保留关键变量,从而提高模型的泛化能力和可解释性。特征筛选方法包括,1)基于特征与目标变量的相关性或统计显著性筛选;2)基于算法筛选特征,将特征筛选与模型训练结合,通过评估特征子集对模型性能的影响选择最优子集。常用的方法包括Lasso回归(Lasso Regression)、岭回归(Ridge Regression)、递归特征消除法(Recursive Feature Elimination, RFE)筛选、Boruta筛选等。其中Lasso回归适用于数据量大的数据集,既能剔除冗余特征,亦能避免多重共线性问题。RFE和Boruta筛选以模型性能为导向,筛选出的特征更贴合后续建模需求,但计算成本高,需多次训练模型,适用于数据量中等、特征维度适中的场景。

算法选择:在建模过程中,需根据数据特点和应用场景选择适配的算法训练模型。常用的机器学习算法有逻辑回归(Logistic Regression)、决策树(Decision Tree)、类别梯度提升(Categorical Boosting, CatBoost)、极端梯度提升(eXtreme Gradient Boosting, XGBoost)、Random Forest、轻量级梯度提升机(Light Gradient Boosting Machine, LightGBM)、多层感知机(Multilayer Perceptron, MLP)等。其中,Logistic Regression可通过回归系数判断特征对ADR的影响方向与强度,模型简单,常作为基线模型。CatBoost、XGBoost、Random Forest、LightGBM等非线性关系的集成学习算法适用于复杂情况下的ADR预测,其通过多棵决策树协同决策的核心逻辑提升模型性能。对于严重ADR(数据极端不平衡情况)亦可优先选择此类算法,其内置类别权重调整,可通过在模型的损失函数中为少数类样本设置更高的惩罚权重,从原理上强制模型更加关注少数类的正确分类。MLP作为经典深度学习模型,凭借其多层神经元非线性映射的特性,能有效捕捉ADR数据中变量间的复杂交互作用。但该模型可解释性较差,需结合可解释性工具,如沙普利加和解释(SHapley Additive exPlanations, SHAP)、局部可解释模型无关解释(Local Interpretable Model-agnostic Explanations, LIME)等辅助解释,从而兼顾模型的预测精度与临床可解释性。

2.2 模型多维度评估

性能评价:常用指标包括,1)受试者工作特征曲线下面积(AUROC),反映模型整体的区分能力;2)准确率,反映模型整体分类正确的比例;3)精确率,预测结果为阳性的样本中实际阳性的比例,其值越高假阳性率越

低,避免“假阳性”导致的过度医疗;4)召回率,实际阳性样本中预测正确的比例,避免“假阴性”导致的漏判风险;5)F1值,精确率与召回率的调和平均数,平衡两者关系。上述指标范围通常在0.5~1之间,指标值越大,表示模型性能越好。针对传统ADR检测方法高假阳性率的问题,建议在模型优化时,适当提高分类决策阈值,通过临床可接受的精确率与召回率水平,寻找最优的分类阈值。该过程可以提升精确率,降低假阳性率,是平衡模型敏感性与特异性的关键步骤。

临床实用性评价:常用指标包括,1)阳性预测值(Positive Predictive Value, PPV),即预测为高风险患者中实际发生ADR的比例;2)阴性预测值(Negative Predictive Value, NPV),即预测为低风险患者中实际未发生ADR的比例;3)决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA)值,评估模型在不同风险阈值下的净获益,DCA是连接模型性能与临床实践的关键指标,可直接判断模型是否能为临床决策带来实际价值。

可解释性评估:这是ADR风险预测模型临床落地的关键环节,旨在揭示模型风险预测的决策依据,避免

“黑箱”问题。可用SHAP解释方法,以定量的方式揭示每个特征对最终风险预测结果的贡献度,包括全局解释和局部解释。其中,全局解释从模型整体角度识别出对ADR风险影响最显著的关键特征,帮助模型使用者理解模型所关注的总体风险模式;局部解释则针对单个患者的预测,生成直观的解释,可帮助掌握个体风险的具体来源,为调整用药方案提供依据。

ADR机器学习风险预测模型建模流程见图1。

2.3 模型部署

为实现ADR风险的实时预警,可将训练好的预测模型部署于网页计算器、软件等。医务人员在风险判断时输入关键临床变量,或从数据系统抓取输入信息后,即可快速获取风险评估结果,以实现ADR风险预测模型在临床实践中的预警和风险分层。

3 结语

本研究中系统总结了基于真实世界医疗数据的ADR风险预测模型构建的关键环节,涵盖数据预处理、特征筛选、算法选择及模型评估与部署,形成了一套针对性强、可操作的规范化建模流程。该流程针对数据缺

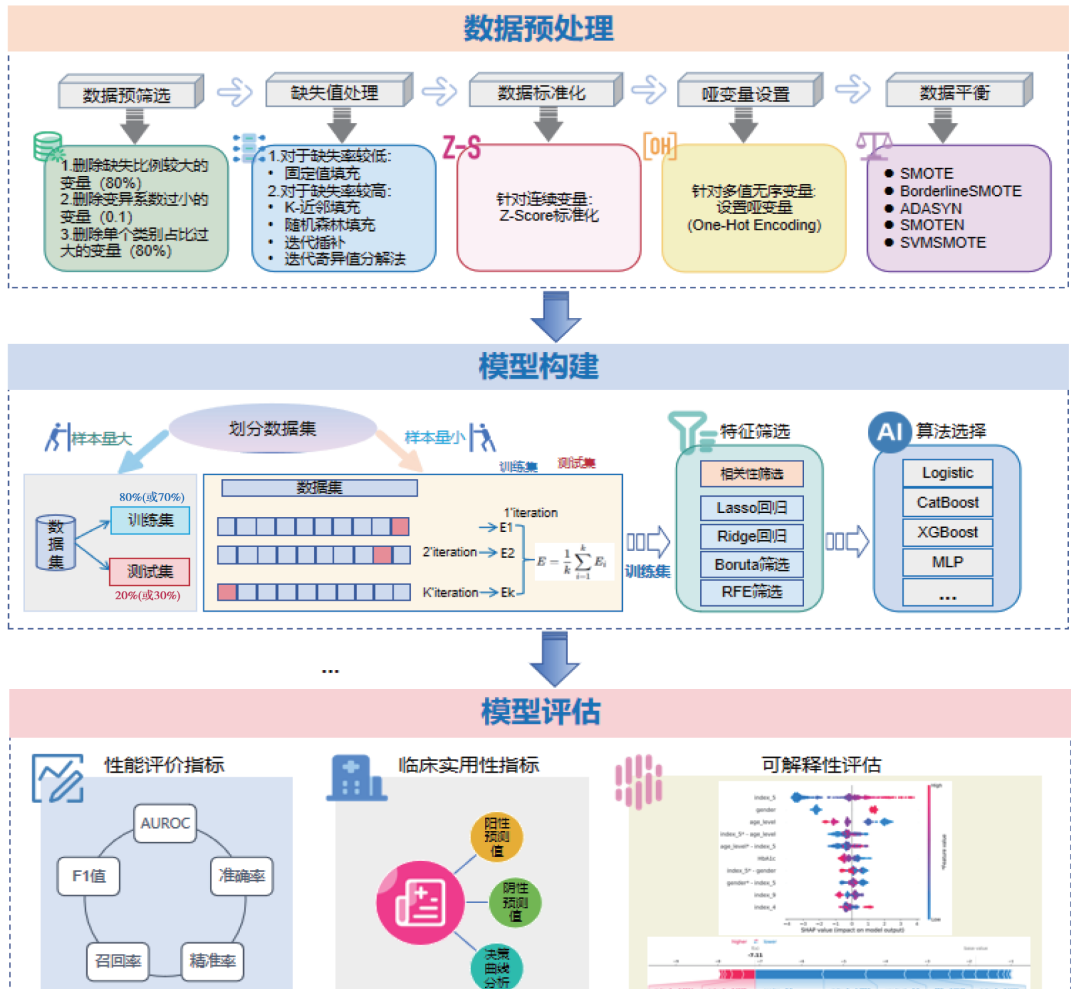


图1 ADR机器学习风险预测模型建模流程图

Fig. 1 Modeling flowchart of a machine learning risk prediction model for ADR

失、类别不平衡与特征冗余等挑战,提出了数据处理策略、适配的机器学习算法及多维度评估体系,适用于不同严重程度ADR的风险预测模型构建。有望帮助相关研究人员研发高预测性能和强可解释性的ADR风险预测模型,实现对有限医疗资源的精准配置。

与传统基于规则的Beers、STOPP等工具相比,本研究中采用的机器学习路径能从海量的真实世界数据中学习复杂、非线性的风险模式,而非依赖固定、简化的规则。通过对ADR数据的针对性处理、算法选择及模型的多维度评价等,可有效避免高假阳性率等问题。同时希望,未来随着数据质量的提升与算法的持续优化,ADR风险预测模型将更深度地融入临床诊疗流程,为实现精准用药、提升用药安全提供关键技术支撑。

参考文献

- [1] HU QZ, LI JF, LI XQ, et al. Machine learning to predict adverse drug events based on electronic health records: a systematic review and meta - analysis[J]. J Int Med Res, 2024, 52(12): 3000605241302304.
- [2] 林彦全, 李明, 唐婉, 等. 基于ARIMA模型对我国药品不良反应报告例数时间序列分析及预测[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 519 - 522.
- [3] 赵云, 颜成, 于锦, 等. 某院414例严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2025, 34(5): 124 - 129.
- [4] 吴庆荣, 张丽华, 张宇, 等. 某院所上报药物不良反应的流行病学特征与发生严重药物不良反应的影响因素分析[J]. 抗感染药学, 2025, 22(1): 38 - 44.
- [5] SHALVIRI G, MOHEBBI N, MIRBAHA F, et al. Improving adverse drug event reporting by healthcare professionals[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024, 10: CD012594.
- [6] 国家药品监督管理局药品评价中心. 国家药品不良反应监测报告(2024年)[EB/OL]. (2025 - 04 - 07)[2025 - 11 - 06]. https://www.cdr - adr.org.cn/center_news/202504/t20250407_51076.html.
- [7] ZHANG F, SUN B, DIAO XL, et al. Prediction of adverse drug reactions based on knowledge graph embedding[J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2021, 21(1): 38.
- [8] YU ZH, WU ZR, LI WH, et al. ADENet: a novel network - based inference method for prediction of drug adverse events[J]. Briefings in Bioinformatics, 2022, 23(2): bbab580.
- [9] VALEANU A, DAMIAN C, MARINECI CD, et al. The development of a scoring and ranking strategy for a patient - tailored adverse drug reaction prediction in polypharmacy[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 9552.
- [10] 吴菊华, 李俊锋, 陶雷. 基于知识图谱嵌入与深度学习的药物不良反应预测[J]. 广东工业大学学报, 2024, 41(1): 19 - 26.
- [11] 凌丽凤. 药物警戒制度下对基层医院药品不良反应监测的研究[J]. 西藏医药, 2025, 46(3): 10 - 12.
- [12] 李爽宁, 马韶青. 浅析我国药物警戒制度[J]. 中国食品药品监管, 2024(11): 142 - 151.
- [13] 陈广花, 徐进, 冯熙龙, 等. 药品不良反应智能监测平台的设计与应用[J]. 医疗卫生装备, 2025, 46(9): 33 - 38.
- [14] 谢吉科, 冀召帅, 孙坤, 等. 药品不良反应主动监测及上报管理应用实践[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(2): 240 - 243.
- [15] 赵雪娟, 阳剑, 李晓玲, 等. 基于结构方程模型的药品不良反应监测能力提升研究[J]. 中国药业, 2025, 34(4): 14 - 18.
- [16] BASILE AO, YAHIA A, TATONETTI NP. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(9): 624 - 635.
- [17] 许晋, 周益, 栾国琴, 等. 大语言模型在药品不良事件报告自动化处理的应用及思考[J]. 中国食品药品监管, 2025(5): 92 - 101.
- [18] 李彬, 林勇, 鲍思臣. 利用关键药物建立不良反应主动监测分析方法[J]. 智慧健康, 2019, 5(26): 19 - 20.
- [19] 任韡, 许燕, 王青, 等. 基于知识驱动技术路径的药品不良反应知识图谱构建方法[J]. 医药导报, 2025, 44(4): 565 - 569.
- [20] FARNOUSH A, SEDIGHI - MAMAN Z, RASOOLIAN B, et al. Prediction of adverse drug reactions using demographic and non - clinical drug characteristics in FAERS data[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 23636.
- [21] ENCK J, OZKIRIMLI E, WANG K. Machine - learning - based adverse drug event prediction from observational health data: a review[J]. Drug Discovery Today, 2023, 28(9): 103715.
- [22] DSOUZA VS, LEYENS L, KURIAN JR, et al. Artificial intelligence (AI) in pharmacovigilance: a systematic review on predicting adverse drug reactions (ADR) in hospitalized patients[J]. Research in Social and Administrative Pharmacy, 2025, 21(6): 453 - 462.
- [23] COOPER JP, CHUE P, SIRAKI AG, et al. Predicting clozapine - induced adverse drug reaction biomarkers using machine learning[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 25572.
- [24] 庞敏. 利用人工智能提升药品不良反应监测的准确性与效率[J]. 中国信息化, 2025, (3): 55 - 56.
- [25] 刘秀琼, 李雪可, 何阳森, 等. 某院1889例药品不良反应回顾分析[J]. 中国药业, 2025, 34(11): 22 - 27.
- [26] LIN JZ, HE YJ, RU CX, et al. Advancing adverse drug reaction prediction with deep chemical language model for drug safety evaluation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(8): 4516.
- [27] 侯正尧, 李晋奇, 杨勇, 等. 机器学习临床预测模型构建策略与建议[J]. 医药导报, 2024, 43(12): 2048 - 2056.
- [28] 杨蕾, 蔡向明, 奚玉麒. 2019年某院药品不良反应报告质量评价与分析[J]. 名医, 2021(20): 54 - 55.
- [29] 秦燕, 徐浩然, 陈杰. 仑伐替尼在2004—2020年美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中的药品不良反应数据分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1691 - 1696.

(收稿日期: 2025 - 10 - 19; 修回日期: 2025 - 11 - 16)