

基于关联规则算法分析中/长链脂肪乳注射液热原检查影响因素研究

陈卫, 季文君, 戴国英, 杨袁, 冯哲玺, 陈莉^{*}(苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215104)

摘要: 目的 探索中/长链脂肪乳注射液热原检查中的不同影响因素对结果的影响, 提高中/长链脂肪乳注射液热原检查结果的准确性和可靠性。方法 选取苏州市药品检验检测研究中心近5年中/长链脂肪乳注射液热原检查的检验数据进行统计, 采用Apriori关联规则分析热原实验中家兔升温幅度与家兔体质量、性别、基础体温、环境温度、家兔使用次数、实验样品与前次实验是否相同、实验间隔时间之间的关联关系。结果 家兔升温幅度 $\geq 0.4^{\circ}\text{C}$ 与家兔基础体温 $38.0\sim 38.7^{\circ}\text{C}$ 、环境温度波动 $1.6\sim 3.0^{\circ}\text{C}$ 、家兔第1~3次使用、实验间隔天数为2~5 d和前次使用相同样品呈现强关联。结论 在中/长链脂肪乳注射液热原检查过程中, 应尽量选用基础体温和使用次数不同的家兔, 同时尽量避免使用前次样品为中/长链脂肪乳注射液的家兔, 实验间隔天数适当延长, 并且保持较小环境温度波动, 以保证中/长链脂肪乳注射液热原检查的准确性和可靠性。

关键词: 热原试验; 关联规则; 基础体温; 使用次数; 实验间隔; 环境温度

中图分类号: R927.12 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)06-0688-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.009

引用本文: 陈卫, 季文君, 戴国英, 等. 基于关联规则算法分析中/长链脂肪乳注射液热原检查影响因素研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 688-691.

Study on Influencing Factors of Pyrogen Examination for Medium/Long Chain Fat Emulsion Injection Based on Association Rule Algorithms

CHEN Wei, JI Wenjun, DAI Guoying, YANG Yuan, FENG Zhexi, CHEN Li^{*}(Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215104, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the influence of different influencing factors on the results of pyrogen test for medium/long chain fat emulsion injection, and to improve the accuracy and reliability of pyrogen test results for medium/long chain fat emulsion injection. **METHODS** The test data of pyrogen test for medium/long chain fat emulsion injection in Suzhou Institute for Drug Control for 5 years were collected and the association between the range of rabbit temperature rise in pyrogen experiment and rabbit weight, sex, basic body temperature, ambient temperature, the number of rabbits used, whether the experimental sample was the same as the previous experiment, and the interval between experiments were analyzed by Apriori association rule. **RESULTS** "Rabbit temperature rise $\geq 0.4^{\circ}\text{C}$ " was significantly associated with "basic body temperature $38.0\sim 38.7^{\circ}\text{C}$ ", "ambient temperature fluctuation $1.6\sim 3.0^{\circ}\text{C}$ ", "rabbits were used for 1~3 times", "experimental interval days 2~5 d" and "the same sample was used the previous time". **CONCLUSION** During the pyrogen test of medium/long chain fat emulsion injection, rabbits with different basic body temperature and use times should be selected as far as possible, and the rabbits using medium/long chain fat emulsion injection in the previous sample should be avoided as far as possible. The experimental interval should be prolonged, and the environmental temperature fluctuation should be maintained to ensure the accuracy and reliability of pyrogen test results for medium/long chain fat emulsion injection.

KEYWORDS: pyrogen test; association rule; basic body temperature; frequency of use; experimental interval; ambient temperature

热原检查是注射剂质量评价中的一项重要指标, 家兔的热原检查法一直作为检查热原质的基准方法^[1], 被用于药品的热原检查。家兔的体温变化非常灵敏, 能客观地反映各类药品中热原在生物体内引起发热情况的特点^[2], 长期的应用已经证明其检测结果与临床应用基本一致^[3-4]。但是家兔的体温同时也受到多种因素的影响, 除了供试品

因素以外, 饲养环境、实验条件及家兔本身均能使体温产生波动, 从而影响热原检查的结果。尽管实验动物的饲养标准化程度在不断提高, 动物的饲养和实验条件也一直在改善, 但各种因素对家兔体温的影响仍然存在。

中/长链脂肪乳注射液是一种肠外营养制剂, 在临床广泛应用于手术、肿瘤、大面积烧伤等疾

基金项目: 江苏省实验动物协会科研课题(DWXH201911)

作者简介: 陈卫, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0512)67079921
Tel: (0512)67079925 E-mail: chenli7710@126.com

E-mail: flone@163.com ^{*}通信作者: 陈莉, 女, 博士, 副主任药师

病所致的吸收不良或无法进食的重症患者^[5],一旦发生不良反应,对患者影响较大。该品种在剂型上属于非均匀分散的水包油型乳剂^[6],与一般的溶液型大输液相比,影响其制剂稳定性和安全性的因素较多。该品种按照进口注册标准(JX20000256)进行家兔热原检查法,过去5年中,本项目积累了该品种一定的热原检验原始数据,发现该品种较易引起家兔体温的升高。作为一种成分较复杂的肠外营养制剂,对该品种家兔热原检查结果影响因素进行回顾性分析,有助于完善热原检查方法以及为其他肠外营养制剂的标准制修订中热原检查方法的选择提供参考。

数据挖掘技术是应用统计学和计算机学等技术与其它学科专业知识相结合,以发现和评估信息之间的关系的一种技术。关联规则挖掘是数据挖掘领域的重要组成,是利用规律对因素数据进行预测、发现数据间隐藏的关联关系的算法^[7]。本研究拟通过基于关联规则算法的统计分析方法,对本实验室的历史数据进行回顾性分析,拟找出对中/长链脂肪乳注射液热原检查影响较大的因素,提高热原检查结果的准确率和可靠性,以期从质量控制方面减少该品种的临床不良反应的发生。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于苏州市药品检验检测研究中心近5年中/长链脂肪乳注射液热原检查的检验数据的统计,共计141份数据。中/长链脂肪乳注射液热原检查参照中国药典2015年版四部通则1142检验,家兔注射剂量为10 mL·kg⁻¹。

1.2 关联规则的数据预处理

参与统计分析的数据属性及其数据处理见表1,包括家兔的性别、体质量、使用次数、基础体温、实验间隔天数、前次样品和环境温度。

表1 数据预处理结果示例

Tab. 1 Examples of data preprocessing

字段名	字段名描述
家兔性别	♂; ♀
体质量	体质量 2~3 kg; 体质量 3~4 kg
使用次数	第 1~3 次使用; 第 4~9 次使用; 第 10 次以上使用
基础体温	基础体温 38.0~38.7 °C; 基础体温 38.8~39.6 °C
间隔天数	间隔 2~5 d; 间隔 6~21 d
前次样品	前次使用相同样品; 前次使用不同样品
环境温度波动	环境温度波动 0~1.5 °C; 环境温度波动 1.6~3.0 °C
家兔升温	升温 ≤0.3 °C; 升温 ≥0.4 °C

1.3 使用工具

使用 IBM SPSS Modeler18.0 软件中的数据挖掘分析组件,使用关联规则 Apriori 算法对选取的中/长链脂肪乳注射液的热原检查数据进行挖掘分析。

1.4 关联规则的判定指标

关联规则主要反映了事物之间的关联性,本研究的目的就是通过这种关联挖掘分析,提出有价值的发生药物不良反应相关属性间的相互关系。这种关联性仅表现为“共生现象”,即两者同时存在,是否存在因果关系还需要进一步的研究来确认。

本研究通过网状图中线的粗和细、实和虚来分别代表联系的强和弱;通过支持度、置信度和提升度来判断和验证关联。支持度表达的是某一关联规则在总体中发生的概率,是关联规则的定性指标。置信度表达的是构成关联规则的某一个特征属性 A 发生时,另一特征属性 B 的发生概率,反映关联的强度。提升度>1 表明的是规则为正相关,即某一项的出现对另一项的出现有促进作用;提升度=1 则表明前项后项相互独立;提升度<1 为负相关^[8]。

2 结果

2.1 家兔体质量、性别、基础体温、环境温度与热原实验升温幅度间的关联结果

根据家兔体质量、性别、基础体温、环境温度与热原实验升温幅度之间的关联统计结果显示,热原实验的升温幅度≥0.4 °C与家兔基础体温38.0~38.7 °C呈现强关联,与环境温度波动 1.6~3.0 °C呈现强关联,与家兔的体质量关联度不强,与家兔的性别无明显关联。结果见图1。

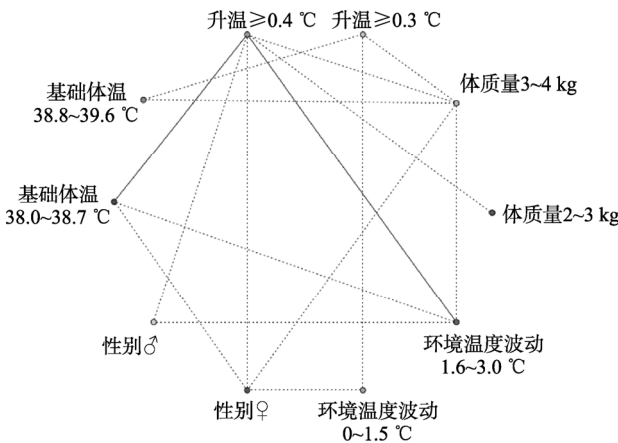


图1 热原实验升温幅度与家兔体质量、性别、基础体温和环境温度的关联网状图

Fig. 1 Network diagram of the relationship between the heating range of pyrogen experiment and rabbit weight, sex, basal body temperature and ambient temperature of rabbits

与家兔基础体温 38.0~38.7 ℃ 的强关联结果提示, 家兔对热原的敏感性随基础体温的不同而有明显的差异, 基础体温 ≤ 38.7 ℃ 都较 ≥ 38.8 ℃ 敏感。

与环境温度波动 1.6~3.0 ℃ 的强关联提示, 热原实验中家兔体温的变化不仅取决于家兔自身体温的变化, 还会受到外部环境变化的影响, 当环境温度变化加大时, 如波动达到 1.6~3.0 ℃, 会对热原检查的结果产生干扰, 因此应尽量保持环境温度稳定。

2.2 家兔使用次数、实验间隔时间、实验样品是否与前次实验相同与热原实验升温幅度之间的关联结果

根据家兔使用次数、实验间隔时间、实验样品与前次实验是否相同与热原实验升温幅度之间的关联统计结果显示, 热原实验的升温幅度 ≥ 0.4 ℃ 与家兔第 1~3 次使用呈现强关联, 与间隔 2~5 d 呈现强关联, 还与前次使用相同样品呈现强关联, 结果见图 2。此外家兔升温 ≤ 0.3 ℃ 与第 10 次以上使用在表 2 中呈现较高了的置信度和提升度, 但是由于该条件下样本数较少, 因此在图 1 中未呈现强关联。

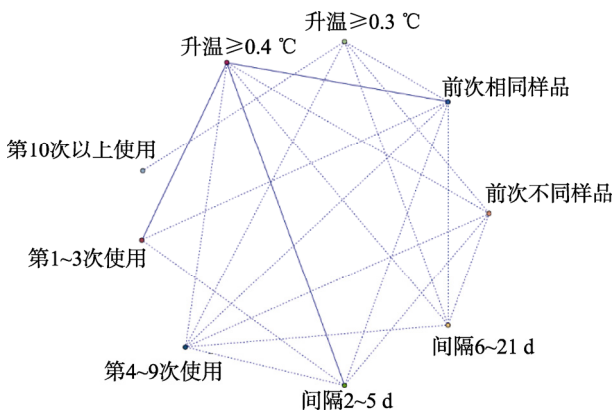


图 2 热原实验升温幅度与家兔使用次数、实验间隔时间和实验样品是否与前次实验相同间的关联网络图

Fig. 2 Network diagram of the correlation between the temperature rise range of pyrogen experiment and the number of rabbits used, the interval time between experiments and whether the sample was the same as the previous experiment

第 1~3 次使用的家兔与家兔体温升高 ≥ 0.4 ℃ 呈现强关联, 提示热原实验中家兔的使用次数对实验结果存在一定的影响, 使用次数较少的家兔对外界刺激较敏感, 使用次数较多的家兔对实验环境等外界刺激适应力比使用次数较少的有所增强, 生理状态更为稳定。

实验间隔天数为 2~5 d 与家兔体温升高 ≥ 0.4 ℃ 呈现强关联, 提示在中/长链脂肪乳注射液的热原检测过程中, 实验间隔较短的 2~5 d 与间隔时间较长的 6~21 d 相比, 实验间隔时间较短时, 家兔更容易出现较高的升温幅度。因此, 为减少热原实验中的异常升温现象, 可适当延长实验间的间隔时间。

家兔体温升高 ≥ 0.4 ℃ 还与前次使用相同样品呈现强关联, 提示家兔当前次使用的样品同样为中/长链脂肪乳注射液时, 家兔更容易出现较高的升温幅度。

表 2 Apriori 关联规则挖掘结果

Tab. 2 Apriori association rule mining results

后项	前项	支持度/ %	置信度/ %	提升度
升温 ≤ 0.3 ℃	第 10 次以上使用	17.0	91.7	2.19
升温 ≥ 0.4 ℃	第 1~3 次使用	37.6	84.9	1.46
升温 ≥ 0.4 ℃	环境温度波动 1.6~3.0 ℃	55.3	79.5	1.37
升温 ≥ 0.4 ℃	间隔 2~5 d	48.2	76.5	1.31
升温 ≥ 0.4 ℃	基础体温 38.0~38.7 ℃	49.7	70.0	1.20
升温 ≥ 0.4 ℃	前次相同样品	56.0	69.6	1.20
升温 ≤ 0.3 ℃	环境温度波动 0~1.5 ℃	44.7	68.3	1.63
升温 ≤ 0.3 ℃	间隔 6~21 d	49.7	58.6	1.40
升温 ≤ 0.3 ℃	前次不同样品	44.0	56.5	1.35

3 讨论

中/长链脂肪乳注射液及同类型药品的临床不良反应报道^[9-10]显示, 患者的体温升高是其主要的不良反应之一, 提示应对该品种的致热机理和热原检查方面加以关注。因此本研究从提高中/长链脂肪乳注射液热原检查的准确性和可靠性入手, 寻找优化检验的方法, 以减少临床不良反应的发生。

通过对中/长链脂肪乳注射液热原检查中不同影响因素与热原检查中家兔升温幅度的统计分析证实, 热原试验的多种因素会影响热原试验的结果^[2, 11-12]。在本研究中通过关联分析证实的影响因素有基础体温、环境温度波动、家兔使用次数、实验间隔天数和前次是否使用相同样品 5 个因素, 这些结果提示在实际工作中, 应当对相关的因素加以关注和控制, 以提高热原实验的准确性和可靠性。同时本研究关联分析结果还排除了一些与热原检查结果不相关的因素, 即家兔的性别和体重, 提示在实际检验工作中可以减少对这些因素的关注, 节约检验成本。

在实际工作中, 为提高检查结果的公正和可

信度,在实验用家兔的选择上应当对基础体温、实验次数、间隔时间和前检测用样品进行控制。建议尽可能在—批供试品检测中选取基础体温和使用次数不同的 3 只家兔,特别是实验出现不确定及结果接近边缘的样品需要复试时,若全部使用的家兔基础体温偏低并且使用次数为 1~3 次内的家兔,容易造成检测结果不合格率的提高。在实验间隔时间方面,特别是前次使用的样品同样为中/长链脂肪乳注射液时,建议适当延长 2 次时间间隔,或者选用前次检验注射的是不同供试品的家兔。本次研究中针对中/长链脂肪乳注射液这一品种的热原检验的时间间隔,为方便统计将间隔时间以 5 d 为界进行了划分,但是后续的研究中,不同间隔时间对检验结果的影响还有待开展进一步的研究以进行确认。

对于热原实验的升温幅度 $\geq 0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 与实验间隔和前次使用样品之间的强关联,目前还没有找到明确的机制,但是中国药典 2015 年版四部通则 1142 热原检查法^[13]中也出现相关的规定“对于血液制品、抗毒素和其他同一抗原性供试品检测的家兔可在 5 d 内重复使用 1 次”,文中对时间间隔的要求明显大于原本规定的“至少休息 48 h”的要求,推测对于特定样品应当适当延长实验间隔,确切的机制可进行进一步的探索研究。而家兔升温 $\leq 0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 与第 10 次以上使用在表 2 中呈现较高的置信度和提升度,在本研究的统计数据中由于样本数量较少,未得到明确的关联结果,但是后期还需要进一步关注,以排除或者确认随着实验次数的增加,家兔对中/长链脂肪乳注射液中热原是否存在耐受的可能性。

综上所述,本研究通过关联分析方法,能够直观地发现影响中/长链脂肪乳注射液热原检查结果的因素,希望通过该品种热原检查结果的回顾性分析,为后续肠外营养制剂热原检查方法的制定和修订提供依据,以更好地对产品质量进行控制。该品种热原检查中出现的非供试品因素对家兔体温的影响,目前的机制还不明确,此类现象

是否是该品种特有的,亦或是肠外营养注射剂共有的现象,需要通过对更多的肠外营养注射剂的热原检查结果进行进一步的探索。

REFERENCES

- [1] 赵铠,章以浩,李河民. 医学生物制品学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] XIANG Q J, LI C S, HU Y, et al. Effect of the different basal body temperature of rabbits on pyrogen test results[J]. Prog Microbiol Immunol(微生物学免疫学进展), 2009, 37(4): 28-31.
- [3] 谭德讲,任珺,杜颖,等. 热原和热原检测方法的研究进展[J]. 药物分析杂志,2004, 24(6): 653-659.
- [4] KAUFFMAN C A, JONES P G, KLUGER M J. Fever and malnutrition: Endogenous pyrogen/interleukin-1 in malnourished patients[J]. Am J Clin Nutr, 1986, 44(4): 449-452.
- [5] WEN J H. Effect of structural fat emulsion and medium/long chain fat emulsion on the protein and lipid metabolism and immune function in elderly patients with rectal cancer[J]. Oncol Prog(癌症进展), 2015, 13(5): 550-553.
- [6] LIAO S M. Study on the preparation technology of medium and long-chain triglyceride fat emulsion injection[J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2001, 17(3): 170-172.
- [7] MA J, MA R G, BAI Q J. Correlation analysis of high risk factors for adverse reaction of atorvastatin combined with antihypertensive drug interaction based on Apriori algorithm[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(18): 1962-1967, 1973.
- [8] CHEN W L, LI W L, SHI Q, et al. Analysis of drug use rule of breast cancer in ancient literature based on association rules and complex network[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2018, 34(6): 625-629.
- [9] 酃尧旺,陈亚媚,朱光辉. 静脉滴注脂肪乳致不良反应 70 例文献分析[J]. 中国药业, 2010, 19(17): 58-59.
- [10] ZHAO X L, SU H Y. Analysis of adverse reactions induced by medium and long chain lipid emulsion[J]. Smart Health(智慧健康), 2019, 5(22): 23-25, 31.
- [11] ZHANG Y, QIAN D M, LIU Q L, et al. Effect of pyrogen test times on the sensitivity of rabbits to bacterial endotoxin[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2012, 26(2): 152-154.
- [12] YUE M, LI H B, WU L H, et al. Effect on the screening of rabbits by different factors in pyrogen test[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2012, 22(1): 9-12.
- [13] 中国药典. 四部[S]. 2015: 153-154

收稿日期: 2020-07-05
(本文责编: 李艳芳)