

抗菌药物使用的多变量监控

蒋程¹, 吕健刚², 韩冰¹, 郑造乾¹, 张美玲^{1*} (1.浙江省立同德医院药学部, 杭州 310012; 2.杭州科澜信息技术有限公司, 杭州 310022)

摘要: 目的 建立基于多变量数据分析(multivariate data analysis, MVA)的抗菌药物监控模型, 为规范临床抗菌药物的合理使用提供依据。方法 提取浙江省立同德医院住院患者 2011—2013 年共 12 个季度 81 种抗菌药物的用药频度(defined daily doses, DDDs)数据, 建立主成分分析(principal component analysis, PCA)模型。通过构建得分图和 X 区块模型距离(distance to model X block, DModX)控制图, 结合变量贡献图, 对不同季度的抗菌药物进行监控, 评价季度一致性, 分析导致异常的原因。结果 2011 年第 4 季度和 2012 年、2013 年 4 个季度抗菌药物 DDDs 的一致性较好。2011 年第 1~3 季度的 DModX 统计值超出了控制限, 主要因为 3 种特殊使用级抗菌药物(头孢噻利、夫西地酸、去甲万古霉素)、8 种限制使用级抗菌药物(头孢米诺、哌拉西林/舒巴坦、阿莫西林/舒巴坦、呋喃西林、头孢丙烯、头孢唑肟、异帕米星、奥硝唑)和 4 种非限制使用级抗菌药物(氯唑西林、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢噻肟)的 DDDs 偏高。结论 本研究证明了 MVA 在抗菌药物监控中的有效性, 为临床抗菌药物监控提供新的方法。

关键词: 多变量数据分析; 抗菌药物; 用药频度; 控制图

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0370-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.028

Monitoring of Use of Antibiotics Based on Multivariate Data Analysis

JIANG Cheng¹, LYU Jiangang², HAN Bing¹, ZHENG Zaoqian¹, ZHANG Meiling^{1*} (1.Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2.Kelan Information & Technology Co., Ltd., Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide information for the reasonable clinical application of antibiotics, a monitoring method based on multivariate data analysis (MVA) was developed. **METHODS** The original defined daily doses (DDDs) of 81 antibiotics in 12 quarters from 2011 to 2013 were used to establish a principal component analysis (PCA) model. The score plot and distance to model X block (DModX) control plot combination with contribution plots were applied to monitor the application of antibiotics in different quarters. The quarter-to-quarter consistency was evaluated and the causes of abnormalities were further diagnosed. **RESULTS** There was good quarter consistency between the 4th quarter of 2011, 1st-4th quarters of 2012 and 2013. The 1st-3rd quarters of 2011 deviated from the control limit in the DModX control plot, which were caused by the higher DDDs of 3 antibiotics (cefoselis, fusidic acid and norvancomycin), which had special requests in use, 8 antibiotics (cefminox, piperacillin/sulbactam, amoxicillin/sulbactam, furbenicillin, cefprozil, ceftizoxime, isepamicin and ornidazole), which had restrictions in use, and 4 antibiotics (cloxacillin, cefalexin, cefadroxil and cefotaxime), which had no restriction in use. **CONCLUSION** This study demonstrates that it is effective to employ MVA to monitor the clinical application of antibiotics. This research provides a new scientific tool for the monitoring of antibiotics.

KEY WORDS: multivariate data analysis; antibiotics; defined daily doses; control plot

随着抗菌药物的大量使用, 细菌耐药形势日趋严峻。合理使用抗菌药物已成为中国乃至世界的热点话题。为了全面了解医院临床常用抗菌药物的组成, 进一步规范抗菌药物的合理使用, 有必要建立一种方法以科学、高效地监控临床抗菌

药物的使用。文献一般采用单变量数据分析研究不同品种抗菌药物在不同时间的用药频度(defined daily doses, DDDs)^[1-3]。然而, 随着医院信息系统(hospital information system, HIS)的不断完善, 抗菌药物 DDDs 数据日益庞大。采用传统的单变量

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2014ZYY10)

作者简介: 蒋程, 女, 博士 Tel: (0571)89972240 E-mail: jiangcheng0818@126.com
(0571)89972239 E-mail: zml9998@sina.com

*通信作者: 张美玲, 女, 副主任药师 Tel:

数据分析方法, 不仅工作量庞大, 信息提取效率低, 而且无法研究不同变量之间的相互关系。因此, 在获得 DDDs 数据的基础上, 还需要通过计算手段才能有效处理这些庞大的数据。多变量数据分析(multivariate data analysis, MVA)是运用数理统计算法研究多个变量之间相互关系以及内在统计规律的方法, 是单变量数据分析的推广。MVA 不仅能够使复杂的指标简单化, 还能分析变量之间的相互关系, 揭示变量的变化规律。近年来, 将 MVA 应用于医药数据分析^[4-8]逐渐成为研究的热点。主成分分析(principal component analysis, PCA)是一种常用的 MVA 方法, 具有算法简单、计算速度快、可从庞大的数据矩阵中提取重要信息等优点^[9]。目前, 将 PCA 应用于药品质量控制^[10-13]、疾病诊断^[14]和细菌耐药性研究^[15]已有文献报道, 但应用于医院 DDDs 研究未见报道。本研究通过对抗菌药物的 DDDs 建立 PCA 模型, 构建得分图和 X 区块模型距离(distance to model X block, DModX)控制图, 结合变量贡献图, 对抗菌药物进行监控, 评价季度一致性, 分析导致异常的原因。

1 资料与方法

1.1 数据获取

从 HIS 抗菌药物监测分析模块提取浙江省立同德医院住院患者 2011—2013 年共 12 个季度抗菌药物的 DDDs 数据(滴眼剂、软膏剂等外用制剂未列入本次分析范围)。将同一品种不同剂型抗菌药物的 DDDs 相加, 计算该品种的总 DDDs。部分品种在某些季度未使用, 将其 DDDs 设为 0。经整理, 得到抗菌药物 DDDs 的二维数据矩阵 $X(I \times J)$, I 代表季度数, J 代表抗菌药物的品种数。本研究所涉及的抗菌药物共 81 种, 具体品种见文献^[15]。

1.2 数据分析

本研究采用 PCA 对不同季度抗菌药物的 DDDs 进行降维处理。首先, 将抗菌药物 DDDs 的二维数据矩阵 X 经中心化后建立 PCA 模型, 根据主成分得分图对不同季度抗菌药物的 DDDs 进行整体评价。然后, 以得分值较接近的季度为校正集, 将校正集矩阵 $\bar{X}$ 经中心化后建立 PCA 模型, 构建 DModX 控制图, 评价校正集 DDDs 的一致性。接着, 以其他季度为验证集, 将验证集矩阵 $\bar{X}$ 投影到 PCA 模型上, 根据 DModX 监测图评价验证集与校正集的一致性, 验证模型的监控效果。对于 DModX 统计值超出控制限的季度, 根据变量贡

献图分析导致异常的原因。最后, 采用单变量数据分析, 对 PCA 结果进行验证。主成分数通过交叉验证确定。数据处理用 SIMCA-P 11.0.0(瑞典 Umetrics AB)实现。

2 结果与讨论

2.1 整体评价

对 2011—2013 年共 12 个季度我院 81 种抗菌药物 DDDs 的二维数据矩阵 $X(12 \times 81)$ 经中心化后建立 PCA 模型。交叉验证选择的主成分数为 2, 其中主成分 1 解释了 53.3% 的总方差, 主成分 2 解释了 18.3% 的总方差。2011—2013 年 12 个季度抗菌药物 DDDs 的主成分得分图见图 1(控制限为 Hotelling T^2 95% 置信区间)。由图 1 可知, 2011 年第 4 季度和 2012 年、2013 年 4 个季度的主成分得分较为接近, 与 2011 年第 1, 2 季度的主成分得分距离较远。结合实际情况进行分析, 2011 年 6 月底我院颁布了医院《抗菌药物临床应用专项整治活动实施方案》, 强调落实抗菌药物的分级管理制度, 进一步加强对抗菌药物临床应用的管理。PCA 结果表明, 专项整治前后我院抗菌药物的 DDDs 产生了变化。2011 年第 3 季度的主成分得分介于 2011 年第 2 季度和第 4 季度之间, 表明 2011 年第 3 季度抗菌药物的 DDDs 已发生了一定的改变, 但仍处在调整阶段。

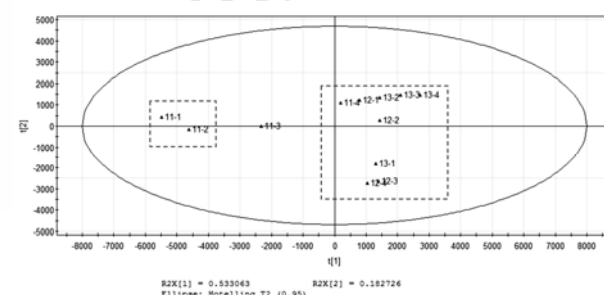


图 1 2011—2013 年抗菌药物 DDDs 的主成分得分图

Fig. 1 PCA scores plot for DDDs of antibiotics from 2011 to 2013

2.2 模型建立

以 2011 年第 4 季度和 2012 年、2013 年 4 个季度抗菌药物的 DDDs 为校正集。氯唑西林、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢噻利和头孢噻肟 5 种抗菌药物在校正集中的 DDDs 均为 0, 将上述 5 种药物从模型中删除。根据《浙江省抗菌药物临床应用分级管理目录(2012 版)》, 氯唑西林、头孢氨苄、头孢羟氨苄和头孢噻肟为非限制使用级抗菌药物, 头孢噻利为特殊使用级抗菌药物。将校正

集的二维数据矩阵 $X(9 \times 76)$ 经中心化后建立 PCA 模型。交叉验证选择的主成分数为 2, 其中主成分 1 解释了 43.1% 的总方差, 主成分 2 解释了 29.9% 的总方差。校正集主成分得分图见图 2(控制限为 Hotelling T^2 95% 置信区间), DModX 控制图见图 3(控制限为 DModX 95% 置信区间)。DModX 统计值均在控制限内, 表明上述 9 个季度抗菌药物 DDDs 的一致性较好。

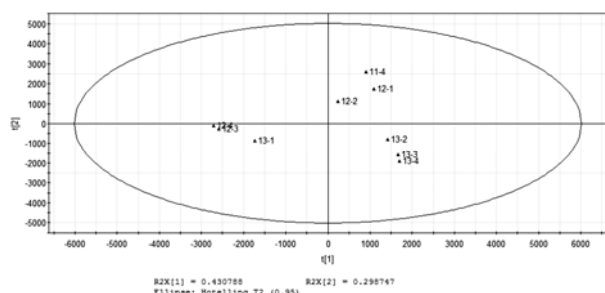


图 2 校正集主成分得分图

Fig. 2 PCA scores plot for calibration set

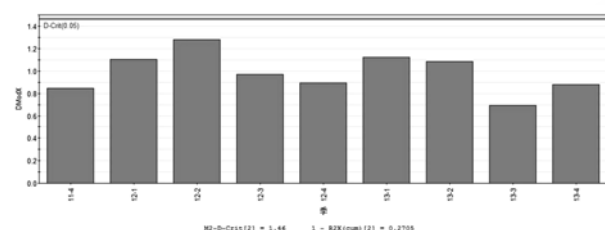


图 3 抗菌药物 DDDs 的 DModX 控制图

Fig. 3 DModX control plot of DDDs of antibiotics

2.3 模型应用

以 2011 年第 1~3 季度抗菌药物的 DDDs 为验证集, 将验证集的二维数据矩阵 $\bar{X}(3 \times 76)$ 投影到 PCA 模型上, 构建 DModX 监测图, 评价验证集与校正集的一致性。抗菌药物 DDDs 的 DModX 监测图见图 4。由图 4 可知, 验证集的统计值均超出了 DModX 控制限。

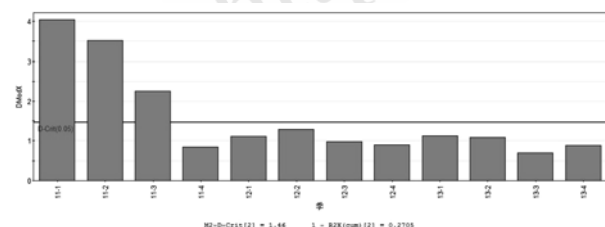


图 4 抗菌药物 DDDs 的 DModX 监测图

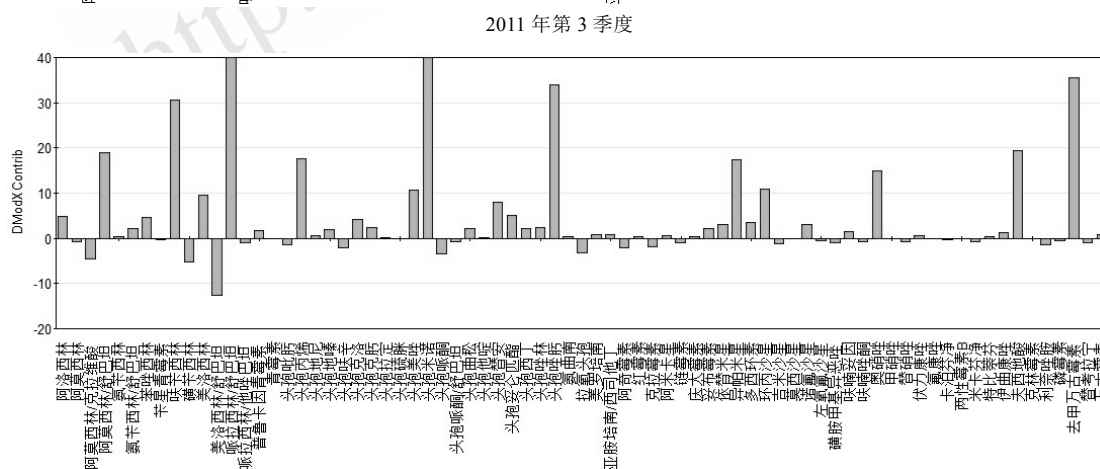
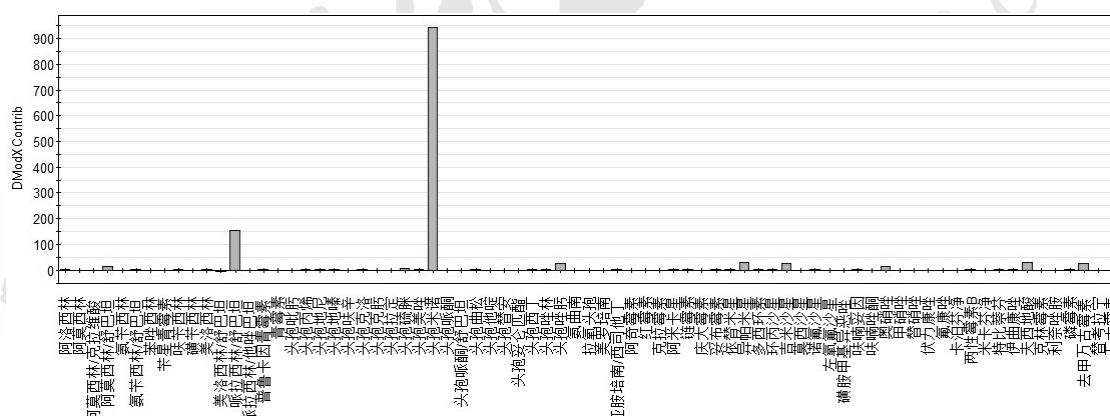
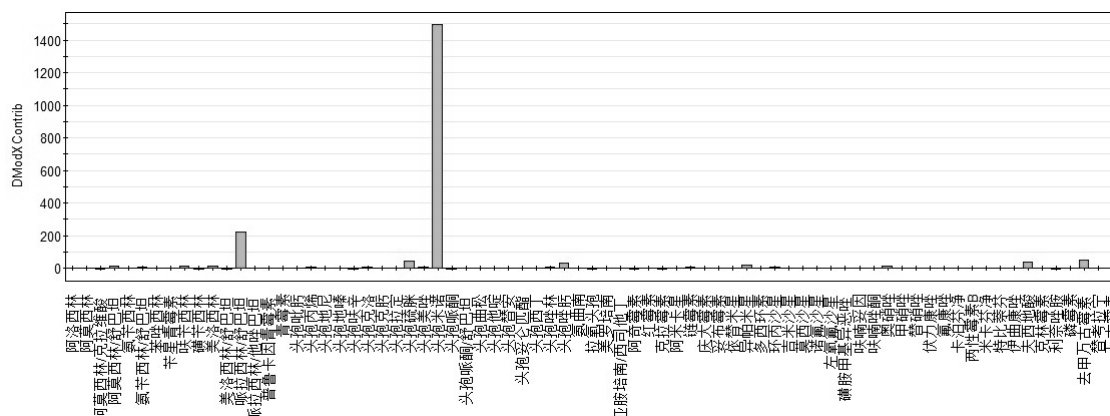
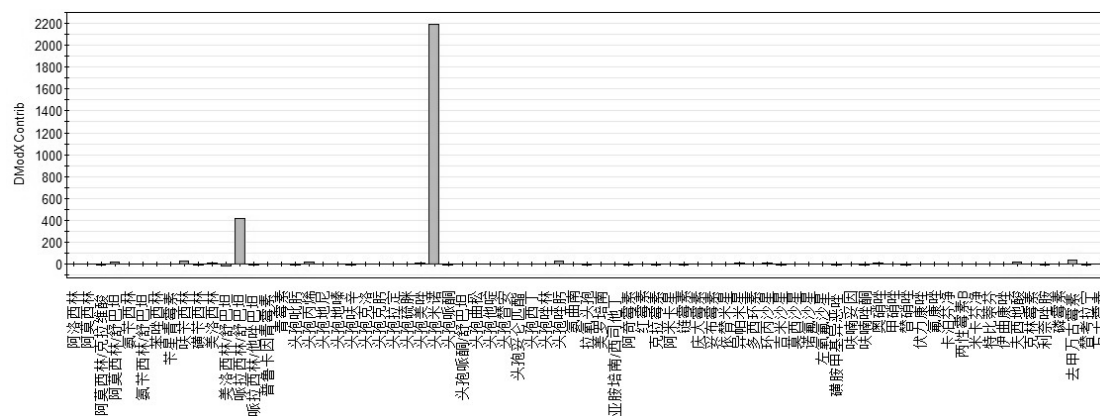
Fig. 4 DModX monitoring plot of DDDs of antibiotics

根据 DModX 变量贡献图, 进一步分析统计值超出控制限的原因。2011 年第 1~3 季度 DModX 变量贡献图见图 5。由图可知, 2011 年第 1~3 季

度头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦(均为限制使用级抗菌药物)的变量贡献值为正且绝对值显著高于其他品种, 表明 DModX 统计值超出控制限的主要原因为头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦的 DDDs 偏高; 第 1~3 季度变量贡献值呈逐渐下降的趋势, 表明头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦的 DDDs 逐渐下降。从单变量的角度进一步分析不同季度头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦 DDDs 的变化, 对 PCA 结果进行验证。2011—2013 年浙江省立同德医院头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦的 DDDs 见图 6, 变化趋势与 PCA 结果一致。2011 年第 1~3 季度 DModX 变量贡献图放大图见图 5, 由图可知, 除了头孢米诺和哌拉西林/舒巴坦外, 2011 年第 1~3 季度 2 种特殊使用级抗菌药物(夫西地酸和去甲万古霉素)和 6 种限制使用级抗菌药物(阿莫西林/舒巴坦、呋喃西林、头孢丙烯、头孢唑肟、异帕米星和奥硝唑)的变量贡献值为正且绝对值较大, 表明其 DDDs 高于校正集。从原始数据矩阵 X 中提取上述 8 种抗菌药物的 DDDs, 并从单变量的角度逐一研究不同药物在不同季度的 DDDs。结果表明, 2011 年第 1~3 季度上述 8 种抗菌药物的 DDDs 偏高, 与 PCA 结果一致。综上, PCA 不仅能从整体上评价 DDDs 的变化, 使复杂的 DDDs 数据简单化, 还能有效提取重要品种信息, 可用于临床抗菌药物监控。

3 结语

本研究提出了一种基于 MVA 的抗菌药物监控方法。通过建立 PCA 模型, 构建得分图和 DModX 控制图, 结合变量贡献图, 对不同季度抗菌药物的 DDDs 进行监控, 评价季度一致性, 分析导致异常的原因。结果表明, 2011 年第 4 季度和 2012 年、2013 年 4 个季度我院抗菌药物 DDDs 的一致性较好。2011 年第 1~3 季度的 DModX 统计值超出了控制限, 主要原因为 3 种特殊使用级抗菌药物(头孢噻利、夫西地酸和去甲万古霉素)、8 种限制使用级抗菌药物(头孢米诺、哌拉西林/舒巴坦、阿莫西林/舒巴坦、呋喃西林、头孢丙烯、头孢唑肟、异帕米星和奥硝唑)和 4 种非限制使用级抗菌药物(氯唑西林、头孢氨苄、头孢羟氨苄和头孢噻肟)的 DDDs 偏高。以上研究表明, 与传统的单变量数据分析方法相比, 采用 MVA 能更有效地对抗菌药物的 DDDs 数据进行系统分析和可视化研究, 从而更加科学、高效地监测医院抗菌药物的使用。本研究为临床抗菌药物监控提供了新的方法。



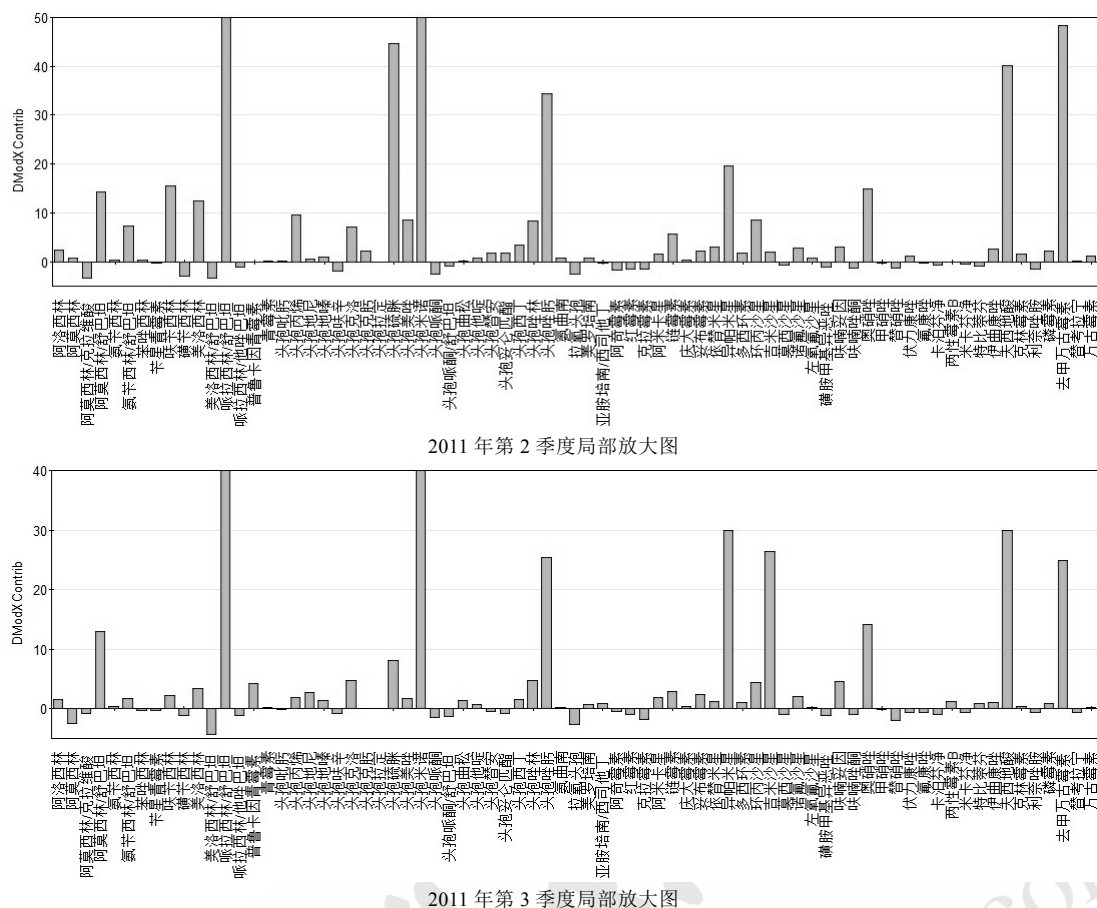


图5 验证集 DModX 变量贡献图

Fig. 5 DModX contribution plots of validation set

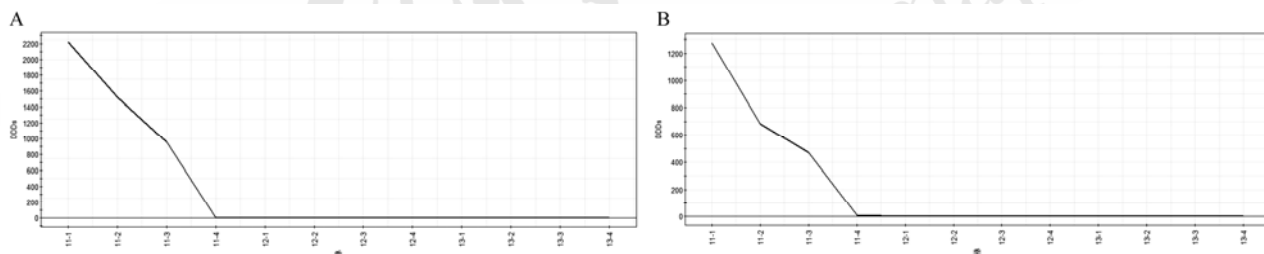


图6 头孢米诺(A)和哌拉西林/舒巴坦(B)的 DDDs

Fig. 6 DDDs of cefminox (A) and piperacillin/sulbactam (B)

REFERENCES

- [1] XIA J. Analysis of use and resistance of antibacterials in hospitalized patients of our hospital during 2010-2012 [J]. Chin Pharm(中国药师), 2013, 16(12): 1888-1892.
- [2] GUO Y Y, GUO Z W, YAO J R, et al. Analysis of use of antibiotics and bacterial resistance [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2011, 21(17): 3685-3687.
- [3] CIZMAN M, SROVIN T, POKORN M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(5): 758-763.
- [4] JIANG C, GONG X C, QU H B. A strategy for adjusting macroporous resin column chromatographic process parameters based on raw material variation [J]. Sep Purif Technol, 2013(116): 287-293.
- [5] ZANG H C, WANG J F, LI L, et al. Application of near-infrared spectroscopy combined with multivariate analysis in monitoring of crude heparin purification process [J]. Spectr Acta Part A Mol Bio Spectr, 2013(109): 8-13.
- [6] FENG J J, HAO G, MIN C Y, et al. Metabonomics of liver toxicity from traditional Chinese Medicine Huang-Yao-Zi studied by mass spectrum-based orthogonal projection method [J]. Chemometr Intell Lab, 2014(135): 201-207.
- [7] HUA Y L, XUE W X, ZHANG M, et al. Metabonomics study on the hepatoprotective effect of polysaccharides from different preparations of *Angelica sinensis* [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(3): 1090-1099.
- [8] JIANG C, LIU Y, QU H B. Data fusion strategy based on near infrared spectra and ultraviolet spectra for simultaneous determination of ginsenosides and saccharides in Chinese herbal injection [J]. Anal Methods, 2013, 5(17): 4467-4475.
- [9] WOLD S, ESBENSEN K, GELADI P. Principal component

- analysis [J]. Chemometr Intell Lab, 1987, 2(1-3): 37-52.
- [10] AN Q, LU N W, DONG Y M. Chromatographic fingerprint coupled with hierarchical clustering analysis and principal component analysis for quality evaluation and original discrimination of rhizomes of *Helleborus thibetanus* Franch by HPLC-DAD [J]. Anal Methods, 2013, 5(20): 5775-5784.
- [11] FAN G, TAO L H, YUE Q H, et al. Metabolic discrimination of *Rhizoma Coptidis* from different species using H-1 NMR spectroscopy and principal component analysis [J]. Planta Med, 2012, 78(6): 641-648.
- [12] CHENG X L, WEI F, XIAO X Y, et al. Identification of five gelatins by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) using principal component analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012(62): 191-195.
- [13] PI Z F, YUE H, MA L, et al. Differentiation of various kinds of *Fructus schisandrae* by surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry combined with Principal Component Analysis [J]. Anal Chim Acta, 2011, 706(2): 285-290.
- [14] HU C X, WANG J X, ZHENG C, et al. Raman spectra exploring breast tissues: Comparison of principal component analysis and support vector machine-recursive feature elimination [J]. Med Phys, 2013, 40(6): 1-7.
- [15] JIANG C, ZHENG Z Q, WANG X J, et al. Analysis on the bacterial resistance based on multivariate data analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(11): 1400-1404.
- 收稿日期: 2014-09-25

妊娠期用药风险评估与沟通专科门诊的建立与实践

熊建华, 杨金招*, 林玉仙, 林中(温州市人民医院药学部, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨临床药师新型服务模式的开展, 为临床药学工作者提供参考。方法 孕妇通过挂“妊娠期用药风险评估与沟通门诊”门诊号或者由其他科室转至该门诊, 临床药师采集孕妇用药等相关信息, 对孕妇进行综合量化评估, 得出主要风险点, 并与孕妇进行沟通, 做出倾向性的建议。结果 自2012年8月在全省率先开展“妊娠期用药风险评估与沟通专科门诊”以来, 截止2014年5月, 门诊评估和沟通的孕妇1078人次, 咨询药物类别主要是紧急避孕药、抗感冒药、中药或中成药3大类, 占总门诊量的73.01%(787人次)。明确怀孕情况下用药前来咨询的情况较少。结论 开设“妊娠期用药风险评估与沟通专科门诊”符合目前临床及社会需要, 不仅为医师及患者解决妊娠期用药风险评估问题, 同时也促进临床药学专业的发展。

关键词: 妊娠期; 安全用药; 临床药师; 专科门诊

中图分类号: R952

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0375-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.029

Establishment of Specialist Outpatient for Medication During Pregnancy Risk Assessment and Communication

XIONG Jianhua, YANG Jinzhao*, LIN Yuxian, LIN Zhong(Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore new service models to carry out clinical pharmacists to provide reference for clinical pharmacy workers. **METHODS** Pregnant women could register "Medication During Pregnancy Risk Assessment and Communication" outpatient or by other departments to our department. Clinical pharmacist collected the use of pregnant women and other relevant information, through the comprehensive quantitative evaluation. It draw the conclusion that the main risk points, and communicated with the pregnant woman, made tendency of advice. **RESULTS** Since August 2012, our hospital spearheaded in the province to carry out the specialist outpatient for medication during pregnancy risk assessment and communication. As of May 2014, 1 078 pregnant women came to our outpatient department. The main categories of drug consultation was emergency contraception, anti-cold medicine, traditional Chinese medicine or Chinese medicine, accounting for 73.01% (787 people) of the total outpatient number. Clear pregnant cases medication came to the consultation of the less. **CONCLUSION** The creation of "Specialist Outpatient for Medication During Pregnancy Risk Assessment and Communication" consistent with current clinical and social needs, not only solve the problem of medication during pregnancy risk assessment for doctors and patients, but also promote the professional development of clinical pharmacy.

KEY WORDS: pregnancy; medication safety; clinical pharmacist; specialist outpatient

作者简介: 熊建华, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0577)88059585
药师 Tel: (0577)88059585 E-mail: jinzhaoy45@126.com

E-mail: xjhwzsrmyy@163.com

*通信作者: 杨金招, 女, 硕士,