

数据挖掘技术在药品不良反应监测领域中的应用^Δ

张 凤*,俞 佳,吕良忠[#](浙江省人民医院药学部,杭州 310014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4381-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.22

摘 要 目的:探讨数据挖掘技术在药品不良反应(ADR)监测领域中的应用,为中国 ADR 监测领域探索新方法提供参考。方法:以“数据挖掘”“药品不良反应”“电子医疗记录”“医院信息系统”等关键词检索中国知网、万方数据、PubMed 等数据库相关文献,对数据挖掘在自发呈报系统和电子医疗记录 ADR 监测领域中的应用现状、常用方法及优缺点进行综述。结果与结论:数据挖掘技术在自发呈报系统和电子医疗记录中均能够有效发现 ADR 信号,具有优秀的数据分析和发掘规律的能力,在 ADR 监测领域将发挥重要作用。
关键词 数据挖掘;药品不良反应;自发呈报系统;电子医疗记录

由于药物临床前研究样本数量和观察时间有限,很难监测到一些严重的 ADR,从而给人类社会带来严重危害,例如 20 世纪 60 年代著名的“反应停事件”导致大约 1.2 万名婴儿畸形。监测 ADR 已经成为各个国家医药工作的重点。国际上发现 ADR 最基本的方法为自发呈报系统。近年来有学者提出通过分析电子医疗记录能够有效预测 ADR,弥补自发呈报系统不足。

1989 年有学者首次提出数据挖掘(Data mining)概念,具体是指在广泛的数据库中提取隐藏的、未知的信息和知识,这种信息可以表现为规则、模式等多种形式^[1]。目前数据挖掘技术在 ADR 监测领域应用愈加广泛,并取得了良好的信号挖掘效果。本文以“数据挖掘”“药品不良反应”“电子医疗记录”“医院信息系统”等关键词检索中国知网、万方数据、PubMed 等数据库相关文献,就数据挖掘在 ADR 监测中的应用进行探讨,希望为我国 ADR 监测领域探索新方法提供参考。

1 数据挖掘技术在 ADR 自发呈报系统中的应用

自发呈报系统主要通过医师、药师或护士在医疗过程中将药物引起的 ADR 直接报告给药品管理机构和药厂,或者经医学数据库进行 ADR 收集,最终形成 ADR 数据库^[2]。自发呈报系统奠定了 ADR 监测基础,但随着 ADR 报告数量激增,ADR 数据库信息愈加庞大,其传统分析方式逐渐凸显数据处理困难、效率低下、时间滞后、主观性强等缺点。近几十年来数据挖掘技术在自发呈报系统 ADR 数据库分析中取得了良好的应用效果,其检测方法主要包括比值失衡测量法、贝叶斯网

络法、关联规则法等。
1.1 比值失衡测量法
比值失衡测量法(Disproportionality measures)基于传统统计中四格表(见表 1),计算数据库中药物可疑的 ADR 与其他药物引起的 ADR 的比值,如果计算出的数值超过阈值,则认为该药物与可疑 ADR 间存在联系^[3]。比值失衡测量法根据算法差异又分为报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值比(Proportional reporting ratio, PRR)法。

表 1 比值失衡测量法依据的四格表		
项目	目标 ADR	其他 ADR
目标药物	a	b
其他药物	c	d

注:a 为目标药物引起的目标 ADR 数量,b 为目标药物引起的其他 ADR 数量,c 为数据库中其他药物引起目标 ADR 数量,d 为数据库中其他药物引起其他 ADR 数量

荷兰药物警戒中心 Lareb 实验室首次提出报告 ROR ($ROR = \frac{a/c}{b/d}$)法。兰茜等^[4]使用 ROR 法分析 2013 年北京市收集到的 ADR 报告,发现阿司匹林、氨酚烷胺等非甾体抗炎药存在肝损伤风险。

PRR 法 $[PRR = \frac{a/(a-b)}{c/(c-d)}]$ 是早期 ADR 自发报告系统中常用的一种模式。卢鹏飞等^[5]使用 PRR 法分析 2009—2012 年国家 ADR 监测中心 SRS 数据库丹参多酚酸盐的 ADR 报告,发现其 ADR 主要以头晕、头痛等神经系统表现为主。

报告信息中涉及的药品,加强医护人员对相关药品的关注,确保安全、合理、高效用药。

参考文献

[1] 康琪,梁萍,宋民宪.药品不良反应定义中“正常”的界定[J].中药与临床,2013,4(1):50.
[2] 高东宸,张丽雅.药物不良反应监察指南[M].北京:中国

医药科学技术出版社,1996:5-6.
[3] 刘晶.抗肺结核药物不良反应发生率的分析[J].中国医药指南,2014,12(9):73.
[4] 雷建平.我国结核病化疗药物不良反应的防治现状与进展[J].中国防痨杂志,2014,36(9):774.
[5] 覃林珍,魏巍,王健.肺结核的治疗转归与肺功能的变化关系临床研究[J].中国医学创新,2013,10(19):106.
[6] 崔金花,蔡晓静.220 例老年肺结核临床分析[J].中国医学创新,2013,10(23):101.

Δ 基金项目:浙江省中医药科学研究基金计划(No.2010ZA004)
* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0571-85893159。E-mail:zhangsuzzu@163.com
通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0571-85893122。E-mail:lvliangzhong@126.com

(收稿日期:2014-06-23 修回日期:2014-07-25)

1.2 贝叶斯法

贝叶斯法核心在于解释因果关联之间的概率。ADR 的出现归根究底属于概率领域,因此近代以来贝叶斯法成为 ADR 监测的有效方法。2002 年世界卫生组织(WHO)建立了贝叶斯判别可信区间递进神经网络模型(Bayesian confidence propagation neural network,BCPNN)^[6]。该方法汇总了传统四格表分析和贝叶斯理论,随着数据库信息更新,该模型能够不断地进行归纳和推断,将新出现的信号和以往的 ADR 信号进行合并后再评价,具有优秀的 ADR 发现能力^[7]。WHO 国际药物检测合作中心即采用 BCPNN 法进行 ADR 监测。

多项伽马泊松分布缩减(Multi-item gamma passion shrinker, MGPS)法使用贝叶斯原理在相对比值比(RR)法的基础上进一步完善,通过计算贝叶斯几何平均数(Empirical Bayesian geometric mean, EBGM)来反映 RR 值大小^[8]。目前美国 ADR 报告中心即采用 MGPS 法进行 ADR 监测。

1.3 关联规则法

对同一个事物的报告中如果同时出现特征属性 1 和特征属性 2,则认为在这件事物上特征属性 1 和 2 可能具有关联性。Apriori 算法是最经典的关联规则算法,其基本思路是:首先识别所有频繁项目集,这些项集出现的频繁性至少和预定义的最小支持度一样,然后从项目集中找到研究者期望的规则^[9]。陈俊玲等^[10]收集了广东省不良反应中心 2002—2011 年头孢曲松 ADR 报告,使用 Apriori 算法对数据进行挖掘分析,发现头孢曲松 ADR 表现主要为皮疹、瘙痒,且 19~29 岁女性使用头孢曲松发生皮疹可能性高。

1.4 其他挖掘方法

上述数据挖掘方法之外,其他探索 ADR 信号的挖掘方法还包括:决策树法、预测模型法。基于分类规则,决策树中每一个选择都可引发两个及以上的事件,最终引起不同的后果,其条件规则往往符合“如果……则……”的结构^[11]。预测模型法类似于统计学中的多元回归分析,建立模型预测用药人群未来可能发生的结局。

1.5 不同信号挖掘方法比较

比值失衡测量法计算简单、方便易用、分析结果能够体现药物与 ADR 之间的关联强度,但是该方法准确度过度依赖目标药物相关的 ADR 报告数量,数据库中报告数目较少则会显著降低方法准确度^[12]。与比值失衡测量法相比,BCPNN 法和 MGPS 法计算相对复杂,其最突出的特点就是具有一定 ADR 预测能力,适用于对大型数据库信息挖掘,但是对于多少病例能够产生一个稳定的 ADR 信号尚无准确数值。有学者认为数据库中可疑药物引起可疑 ADR 报告数超过 3 个时,比值失衡测量法和贝叶斯法无本质性差别。

关联规则能够有效利用数据库中患者信息、用药信息和 ADR 发生信息,探索 ADR 发生规律,但是需要大量的数据预处理工作。决策树法规则简单、便于理解、计算相对简单,但是研究过程中分类过多会增加预测结果的错误风险。

2 数据挖掘技术在电子医疗记录 ADR 监测领域中的应用

在过去的半个世纪,自发呈报系统奠定了 ADR 监测领域的基石。ADR 上报是自发呈报系统的关键,但是大多数情况下医师和药师在 ADR 对患者造成伤害的时候才能发现并上报^[13]。例如基于自发呈报系统,罗非昔布上市 5 年才发现具有严重心血管事件,而此期间全球已有 8 000 万患者服用此药^[14]。

这些严重的 ADR 启示我们:ADR 监测领域急需一种能够主动发掘并预测 ADR 的技术。

基于自发呈报系统,使用数据挖掘技术分析 ADR 数据库能够发现有效的 ADR 信号,但是不能解决提前发现 ADR 这一难题。而电子医疗记录包含患者基本信息、实验室指标、病程、医嘱记录等多项有效信息,ADR 发生发展也常常伴随实验室指标改变,因此使用数据挖掘技术分析电子医疗记录,很有可能预测和发现 ADR。且数据挖掘技术全面分析电子医疗记录,能够显著降低 ADR 漏报率。Reuberg H 等^[15]分析林雪平大学附属医院 2009—2012 年电子医疗记录发现 271 例 ADR,其中传统人工上报模式仅发现 17 例,漏报率超过 90%。

目前国外使用数据挖掘检测电子医疗记录发现 ADR 已经具有较为成熟的范例。多数研究者主要通过分析 ADR 与电子医疗记录中指标改变(例如患者体温改变、实验室指标异常、血药浓度改变、医嘱记录中使用相拮抗药品)之间的联系,建立多种规则。之后基于这些“金标准”建立计算模型,全面筛选电子医疗记录,将发现的可能 ADR 信号交由医师和药师进行鉴定,发掘真实 ADR,并早日针对 ADR 采取对应措施^[15]。例如 Cantor MN 等^[16]分析 Bellevue 医院 2003—2004 年 1 250 份电子记录,发掘 ADR 与病程中某些短语(例如“因为……而停止使用……”)之间的联系,建立“金标准”之后设计软件再次检索 1 250 份电子记录,发现 38 个可疑 ADR 信号,其中 17 个经医师和药师鉴定为真实 ADR,该模型发掘 ADR 信号敏感度为 31%,特异性为 98%。基于这种原理美国 Vigilanz 公司研发了动态药物警戒软件(Dynamic pharmacovigilance, DPV),Jha AK 等^[17]利用 DPV 软件分析 2 407 名患者电子医疗记录发现了 516 个强 ADR 信号,其中约 11.3%的信号经药师和医师鉴定为真实 ADR。

近几年来中国在 ADR 主动监测领域也有所尝试。王远航等^[18]使用触发器原理动态监测医院信息系统(HIS)中患者体温记录,如果判断体温升高是由药物引起,软件自动生成 ADR 信号传递至 ADR 监测人员进行复核。该方法只针对药物热这单一事件,尚无法全面检测患者医疗记录中 ADR。潘雁等^[19]依据 HIS 和临床检验信息系统(Laboratory information management system, LIS)设计化疗药物血液学 ADR 监测软件,在 2009 年共检测到 886 例严重 ADR,取得了良好效果,但是该方法专科性强、应用范围有限。陈超等^[20]依据军卫 1 号 HIS 系统,开发药品不良事件主动监测与评估警示系统,ADR 发现预测值达到 69.4%,具有一定实际意义。

基于电子医疗记录虽然能够有效预测和发现 ADR,但是也存在局限性。第一,大部分医疗机构难以建立完整的医疗记录数据库,且缺乏医疗资源支持,很难获得主动监测模型的所必需的“金标准”。第二,主动监测模型主要依据实验室指标等电子医疗记录的变化发出 ADR 信号,对于相对缺乏医疗记录变化的患者(例如门诊患者),主动监测模型发掘能力大大降低。第三,电子医疗记录类型多样,一个完成的主动检测模型/软件很难完美适应其他类型的电子医疗记录。第四,大部分主动监测模型提供的 ADR 信号必须经过人工再次鉴定。根据 Szekendi MK 等^[21]的研究,人工再鉴定 1 个 ADR 信号平均需要 5 min,个别信号甚至需要 35~45 min。无疑一个成功的主动监测模型需要花费大量的时间和持续不断的资源投入。

为了克服单个医疗机构难以进行 ADR 主动监测的局限性,部分机构和学者尝试将多个机构的电子医疗记录统一格式,汇总形成一个数据库,建立主动监测模型并发掘 ADR 信

号。欧洲药物管理局建立 EU-ADR 项目 (<http://www.euadr-project.org>), 汇总 2008 年之后意大利、荷兰、英国、德国、丹麦 5 个国家 8 个医学数据库所有电子医疗记录, 使用软件整合医学数据, 设立 ADR 分析的开放性网络平台^[14,22]。2012 年 7 月欧盟实施新的药物警戒法规, 实施“强化 ADR 信息监测系统”等一系列举措, 进一步完善欧洲药物警戒制度框架^[23]。目前 EU-ADR 已经包含 3 000 万患者的电子医疗记录, 为发现和预测罕见 ADR 做出了卓越贡献。医院住院患者用药数据库 (Inpatients drug utilization databases, IDUD) 是上海市药物不良反应监测系统的一个子系统, 与上海市十家医院 HIS 相连, 主要包含患者基本信息、入院诊断、医嘱信息和实验室指标^[24]。蒋慧芳^[25]基于 IDUD 系统, 结合数据挖掘技术和药物流行病学建立了一个基于实验室指标的 ADR 分析系统, 发现药物性肝病可疑药物 112 个、药物性肾病可疑药物 130 个, 对临床用药具有一定指导意义。

3 结语

数据挖掘是计算机技术和统计学相互交叉的新型技术, 国际上 BCPNN 等成熟数据挖掘技术已经成为自发呈报系统 ADR 评价的重要方法, EU-ADR 电子医疗记录数据库在 ADR 预测领域也做出了卓越的贡献。而我国 ADR 监测主要采用自发呈报系统, 上报人员参差不齐, 缺报、漏报现象严重, 上报 ADR 数量、质量与国际先进水平存在较大差距。基于电子医疗记录的 ADR 监测工作尚在起步阶段。合理使用数据挖掘技术能够显著提高 ADR 监测效率, 提高我国 ADR 监测和预测水平。

中药注射剂是我国特有的中药新剂型。随着中药注射剂使用逐年增加, 其相关的 ADR 报道数量也急剧增多, “鱼腥草注射液”“刺五加注射液”等因严重 ADR 而撤市, 中药注射剂安全性已经引起国内医药界的广泛关注。且异于众多化学药物, 中药注射剂仅在中国上市, 缺乏国外使用中药注射剂的 ADR 数据。因此数据挖掘技术在中国 ADR 监测领域、特别是中药注射剂 ADR 监测领域具有广阔的发展前景。

面对海量的 ADR 报告, 数据挖掘技术能够有效发现其中的规律和关联, 得到有价值的信息和知识。但是我们也要正视数据挖掘可能存在的问题, 其研究结果往往受到多种因素影响, 需要学者对结果进行再鉴定和分析。此外数据挖掘技术并不能解决所有药品 ADR 信号检出和分析中的问题, 在实际操作中尚需要与药物流行病学和传统数据库分析相结合、相互佐证。但是我们坚信、随着数据挖掘和数据库技术的不断进步, 数据挖掘技术在未来药物 ADR 监测领域将会发挥更加重要的作用。

参考文献

- [1] Banaee H, Ahmed MU, Loutfi A. Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: a review of recent trends and challenges[J]. *Sensors: Basel*, 2013, 13(12):17 472.
- [2] 叶小飞. 基于自发呈报系统与循证医学的药品不良反应信号挖掘[D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [3] 汪海孙, 居靖, 黄萍. 报告率比例法在中药注射剂不良反应/事件信号提取中的应用[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(9):530.
- [4] 兰茜, 王胜锋, 翟所迪, 等. 采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(3):143.
- [5] 卢鹏飞, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 基于自发呈报系统丹参多酚

酸盐安全信号预警分析[J]. *中国中药杂志*, 2013, 18(38):3003.

- [6] Kobayashi D, Hosaka S, Inoue E, *et al.* Quantitative evaluation of initial symptoms as predictors to detect adverse drug reactions using Bayes' theory: expansion and evaluation of drug-adverse drug reaction-initial symptom combinations using adverse event reporting system database[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(12):1 891.
- [7] Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, *et al.* Aspirin- and clopidogrel-associated bleeding complications: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(6):441.
- [8] Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, *et al.* Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO safety report database[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 70(2):519.
- [9] Ji Y, Ying H, Dews P, *et al.* A potential causal association mining algorithm for screening adverse drug reactions in postmarketing surveillance [J]. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2011, 15(3):428.
- [10] 陈俊玲, 陈冠全, 陈文戈, 等. 关联规则算法在药品不良反应中的数据挖掘研究[J]. *电子世界*, 2012, 5(1):86.
- [11] 吴嘉瑞, 张冰. 试论数据挖掘决策树方法在药物警戒研究中的应用[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(1):29.
- [12] Hou Y, Ye X, Wu G, *et al.* A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(7):853.
- [13] Zhang L, Wong LY, He Y, *et al.* Pharmacovigilance in china: current situation, successes and challenges[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(10):765.
- [14] Trifirò G, Pariente A, Coloma PM, *et al.* Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(12):1 176.
- [15] Rutberg H, Borgstedt RM, Sjö Dahl R, *et al.* Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the global trigger tool method[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(5):e004879.
- [16] Cantor MN, Feldman HJ, Triola MM. Using trigger phrases to detect adverse drug reactions in ambulatory care notes[J]. *Qual Saf Health Care*, 2007, 16(2):132.
- [17] Jha AK, Laguerre J, Seger A, *et al.* Can surveillance systems identify and avert adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2008, 15(5):647.
- [18] 王远航, 刘皈阳, 张艳君, 等. 住院患者药品不良反应自动化监测技术探讨[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2):70.
- [19] 潘雁, 许海静, 朱珺. 化疗药物血液学不良反应监测软件的设计及应用[J]. *中国药房*, 2011, 22(1):87.
- [20] 陈超, 郭代红, 薛万国, 等. 住院患者药品不良事件主动监测与评估警示系统的研发[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7):412.

老年人潜在不合理用药的评估标准

王思琴^{1*}, 卢 静¹, 杨 茗^{2#}(1.四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2.四川大学华西医院老年医学中心, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4384-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.23

摘 要 目的: 归纳总结老年人潜在不合理用药评估标准, 以方便临床药师和老年医学工作者根据临床具体情况选用合适的评估标准。方法: 采用系统评价的方法, 于2013年5月以“老年人”“潜在不合理用药”“错误用药”“处方优化方案”等为关键词, 全面检索了PubMed、Embase和Cochrane Central数据库, 对国外的相关文献进行检索、筛选、整理, 总结了各标准的主要内容及优缺点。结果与结论: 现有的潜在不合理用药评估标准主要由欧美各国制定, 2012版Beers标准和STOPP/START标准具有较多的优势, 可供相关临床研究优先选用。
关键词 老年人; 潜在不合理用药; 错误用药; 处方优化方案

潜在不合理用药 (Potentially inappropriate medication, PIM) 是指在使用药物的过程中, 出现的药物相关不良事件 (如骨折、高钾血症、嗜睡和认知损害等) 高于药物带来的临床获益^[1]。PIM主要体现在以下几方面: (1) 药物的适应证不合理; (2) 不合理的联合用药; (3) 不合理的用法用量。PIM是导致老年人发生药品不良反应 (ADR) 的主要危险因素。研究表明美国 1/3 的住院老人曾经发生过 ADR, 其中 25%~95% 的 ADR 事件可以通过减少 PIM 加以预防^[1]。

为预防 PIM 及其所导致的 ADR 事件, 欧美各国已经颁布了以 Beers 标准为代表的多种 PIM 评估标准, 用于帮助临床医师合理用药。本文采用系统评价的方法, 于2013年5月以“*Inappropriate medication*”“*medication mishaps*”“*medication errors*”“*potentially inappropriate prescriptions*”“*potentially inappropriate medication*”“*medication appropriateness*”“*optimized prescribing*”“*optimized prescribing*”以及“*elderly*”“*older adults*”“*older people*”“*aged*”为关键词, 全面检索了 PubMed、Embase 和 Cochrane Central 数据库。共检索到相关文献 1 156 篇, 通过阅读题目和摘要筛选出 102 篇相关文献, 再逐一阅读原始文献, 从中筛选出针对老年人群编制的 16 个 PIM 评估标准 (见表 1)。现将这些评估标准的特征综述如下, 以方便临床药师和老年医学工作者根据临床具体情况选用合适的评估标准。

1 各标准介绍

1.1 Beers 标准

[21] Szekendi MK, Sullivan C, Bobb A, *et al.* Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients[J]. *Qual Saf Health Care*, 2006, 15 (3): 184.
[22] Ferrajolo C, Coloma PM, Verhamme KM, *et al.* Signal detection of potentially drug-induced acute liver injury in

* 药师。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422692。E-mail: 13438488356@163.com
通信作者: 讲师, 博士。研究方向: 循证医学、老年失能及老年合理用药。E-mail: yangmierz@126.com

表 1 PIM 评估标准汇总

名称	发表时间	国家	适用人群	条目数	编制方法
Beers Criteria 1991 ^[2]	1991	美国	≥65 岁	33	改良 Delphi 法
Beers Criteria 1997 ^[3]	1997	美国	≥65 岁	43	改良 Delphi 法
Beers Criteria 2003 ^[4]	2003	美国	≥65 岁	48	改良 Delphi 法
Beers Criteria 2012 ^[5]	2012	美国	≥65 岁	53	改良 Delphi 法
French Consensus Panel list ^[6]	2007	法国	≥75 岁	34	Delphi 法
STOPP/START ^[7]	2008	爱尔兰	≥65 岁	65/22	Delphi 法
Australian Prescribing Indicators Tool ^[8]	2008	澳大利亚	≥65 岁	48	未知
NORGEPA criteria ^[9]	2009	挪威	≥70 岁	36	改良 Delphi 法
McLeod criteria ^[10]	1997	加拿大	≥65 岁	38	Delphi 法
IPET ^[11]	2000	加拿大	≥70 岁	14	未知
PRISCUS ^[12]	2010	德国	≥65 岁	83	Delphi 法
Matanovic criteria ^[13]	2012	欧洲	≥65 岁		文献综述
Winit-Watjana criteria ^[14]	2008	泰国	≥65 岁	33	Delphi 法
Lindblad criteria ^[15]	2006	美国	≥65 岁	28	Delphi 法
Rancourt criteria ^[16]	2004	加拿大	≥65 岁		改良 Delphi 法
Mackinnon criteria ^[17]	2002	加拿大	≥65 岁	52	Delphi 法

Beers 标准是最早建立的不合理用药评估标准, 最初由美国 Beers MH 等于 1991 年^[2]提出, 其后分别于 1997 年^[3]、2003 年^[4]、2012 年^[5]3 次更新。Beers 标准是 PIM 评估标准的基石, 其他许多标准都是在其基础上修订而成。Beers 标准也是全世界应用最广泛的 PIM 评估标准。2012 版 Beers 标准^[5]包含 53 种高危药物, 并分别从老年人常见不合理用药 (抗胆碱能药物、抗血栓药物、抗感染药物、心血管系统用药、中枢神经系统用药、内分泌系统用药、消化系统用药和镇痛药物等 8 类)、某些疾病状

children using a multi-country healthcare database network[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(2): 99.
[23] 王晓燕, 杨悦. 欧盟新的药物警戒法规简介与启示[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(7): 396.
[24] Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(8): 581.
[25] 蒋慧芳. 基于实验室指标的药品不良反应研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-20)