

基于医院信息系统数据的中枢神经系统不良反应自动监测模块构建优化与实践



李海艳^{1,2}, 郭代红¹, 朱曼¹, 高奥¹, 卢京川^{1,2}, 伏安¹, 李超¹, 李鹏¹, 赵安琪¹

1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科 (北京 100853)

2. 重庆医科大学药学院 (重庆 400016)

【摘要】目的 构建基于临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统-II (ADE-ASAS-II) 的中枢神经系统不良反应 (CNS-ADR) 模块, 开展亚胺培南西司他丁相关 CNS-ADR 大样本真实世界主动监测评价研究。**方法** 以文献、自发报告、电子病历中 CNS-ADR 相关描述词作为初始词集, 利用文本识别技术构建并优化 CNS-ADR 自动监测模块条件设置。回顾性监测 2017—2021 年使用注射用亚胺培南西司他丁钠的住院患者, 对发生 CNS-ADR 的阳性病例的人口学特征、中枢神经系统症状、住院科室进行统计描述。**结果** 基于 1 185 例人工监测结果进行反复测试优化后, 最终确定的模块最佳设置包括 62 个关键词集, 阳性预测值 (PPV) 为 13.63%, 召回率为 100%。利用该模块拓展监测 8 222 例用药人群, 报警 2 366 例, PPV 为 11.88%, 关联性阳性 281 例, 发生率为 3.42%, 其中 60 岁以上患者占比 50.17%, CNS-ADR 表现主要为癫痫发作、头痛、躁狂、谵妄等, 发生 CNS-ADR 主要分布在血液科、呼吸科、肿瘤内科等。**结论** 基于 ADE-ASAS-II 建立的 CNS-ADR 自动监测模块, 为开展 CNS-ADR 的真实世界研究提供了快捷可靠的文本数据挖掘支持。

【关键词】 中枢神经系统; 药品不良反应; 亚胺培南西司他丁; 文本分类技术; 真实世界研究

Establishment, optimization and practice of an automatic central nervous system adverse reactions monitoring module based on hospital information system data

LI Haiyan^{1,2}, GUO Daihong¹, ZHU Man¹, GAO Ao¹, LU Jingchuan^{1,2}, FU An¹, LI Chao¹, LI Peng¹, ZHAO Anqi¹

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: GUO Daihong, Email: guodh301@163.com

【Abstract】Objective To construct a module for drug-induced central nervous system adverse reactions (CNS-ADR) within the Clinical Adverse Drug Event Active

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401024

基金项目: 中国研究型医院学会专项项目 (Y2022FH-YWPJ01)

通信作者: 郭代红, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: guodh301@163.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

Monitoring and Intelligent Assessment Alert System-II (ADE-ASAS-II), and to conduct a large-scale, real-world active monitoring and evaluation of CNS-ADR specifically related to imipenem/cilastatin. **Methods** Based on literature review, spontaneous report evaluation, and initial word set of CNS-ADR related descriptions in electronic medical records, text recognition technology was used to construct and optimize the condition settings of the CNS-ADR automatic monitoring module. Hospitalized patients using imipenem/cilastatin were retrospectively monitored from 2017 to 2021, and the positive patients which had CNS-ADR were statistically described in terms of the demographic characteristics, CNS symptoms, and hospital departments. **Results** Based on a repeated testing optimization using 1 185 manually monitored results, the best setting for the determined module includes 62 sets of keywords, with a positive predictive value (PPV) of 13.63% and a recall rate of 100%. Expanding the monitoring to 8 222 medication users using this module, 281 cases of positive causality were identified, with an incidence rate of 3.42%. Among them, patients over 60 years old accounted for 50.17%, and the main manifestations of CNS-ADR were epileptic seizures, headaches, mania, and delirium. **Conclusion** The CNS-ADR automatic monitoring module established based on ADE-ASAS-II provides fast and reliable text data mining support for conducting real-world research on CNS-ADR.

【Keywords】 Central nervous system; Adverse drug reaction; Imipenem/cilastatin; Text classification technology; Real world study

药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应^[1]。中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 不良反应临床表现主要为癫痫发作、头痛、认知功能障碍、意识障碍、精神障碍等。这类 ADR 往往难以区分、界定或判断, 极易被误诊或忽视, 从而发展为严重 CNS 疾病, 甚至死亡^[2]。亚胺培南西司他丁是首个国内上市的碳青霉烯类抗菌药物, 也是容易发生 CNS-ADR 的最常见药品之一^[3]。近年来, 国内虽已开展少量研究, 但多为综述、病例报道等, 鲜有对 CNS-ADR 的大样本真实世界研究, 因此需要更多研究来评估 CNS-ADR 发生率以及开展重点品种的监测。解放军 ADR 监测中心郭代红研究团队基于触发器原理、文本识别技术和人工智能评估技术研发的“临床药物不良事件主动监测与智能评估警示系统-II (adverse drug events active surveillance and assessment system-II, ADE-ASAS-II)”, 与医院信息系统 (hospital information system, HIS) 数据库对接开展药物安全性主动监测评价, 高效获取基于大样本真实世界数据的安全性再评价研究结果^[4], 为临床安全用药提供科学参考。其量化指标和非量化指标迄今已经完成了涉及百万例次用药人群的自动监测

研究, 成为开展临床用药风险自动监测评价的实用工具。本研究基于 ADE-ASAS-II 构建 CNS-ADR 自动监测模块, 并应用于亚胺培南西司他丁住院患者中, 探索主动监测方法的可行性。

1 预实验及模块报警规则的建立与优化

1.1 资料来源与病例纳排标准

1.1.1 资料来源

资料数据来源于某三甲医院 HIS 数据库, 该数据库中的资料数据已隐去患者姓名、联系方式、家庭住址等隐私信息, 使用不涉及伦理。

1.1.2 病例纳排标准

纳入标准: ①住院期间使用亚胺培南西司他丁治疗超过 3 d; ②使用亚胺培南西司他丁后出现 CNS 症状的病例。

排除标准: ①住院时间不足 1 周; ②存在可能诱发 CNS 疾病的非药源性因素 (如急性脑梗死、脑出血、脑外伤、急性低氧血症或高碳酸血症导致 CNS 症状); ③病历资料缺失。

ADR 阳性评价标准: 采用 Naranjo's 评估量表^[5]进行关联性评价, 评分 1~4 分判定为可能有关, 5~8 分判定为很可能有关, 评分 ≥ 9 分判定为肯定有关。本研究将评分 ≥ 1 分的病例视为阳性病例。

1.2 阳性病例判断规则建立

依托 ADE-ASAS-II 设计 CNS-ADR 自动监测模块规则，首先依据《药品不良反应术语使用指南》并结合 CNS-ADR 相关自发报告、国内外指南共识、某三甲医院患者电子病历中相关描述，收集并建立关键词词集；其次，采用文本分类技术有效识别和提取 HIS 电子病历中的上述词集^[6]，利用 ADE-ASAS-II 排除功能、屏蔽功能和自定义功能，通过不断测试优化 CNS-ADR 模块的报警规则设置。最后，通过扩大监测样本量，验证模块报警规则的准确性。

1.3 模块评价指标与数据处理

采用阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 及召回率 (recall rate, R) 评估模块测试结果。

PPV 定义为：报警病例中的真阳性数占报警病例总数的百分比；R 为报警病例中的真阳性数占阳性病例总数的百分比。

根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26.0^[7] 中首选术语 (preferred term, PT) 对 ADR

名称进行标准化处理。当同一患者累计发生多种类型的 CNS-ADR 时分别计算例次。

1.4 预试验及模块报警规则的建立

参照 ADR 自发报告^[8]、国内外指南共识^[9-10] 等，收集 CNS-ADR 相关关键词作为初始关键词集，利用 ADE-ASAS-II 的文本分类功能提取 2021 年 1 月 1 日—12 月 31 日使用亚胺培南西司他丁病例共 1 185 例，系统自动排除 874 例，报警 311 例。1 185 例患者逐一进行人工评估，依据“1.1.2”项下标准最终确定阳性病例 51 例。反复监测搜索假阴性患者电子病历中被遗漏的症状描述关键词进行补充，R 达到 100% 后关键词增加至 82 个，系统报警病例为 673 例，PPV 为 7.58%。

1.5 模块优化

为更有效地检验关键词集的敏感性，尽可能防止出现假阴性病例，基于 1 185 例人工监测的结果进行反复监测调试，优化模块报警条件设置，删除特异性较差、使用频率较低的初始关键词。在 R 保持在 100% 前提下获得尽可能高的 PPV 值、作为最佳模块报警规则^[11]，具体流程见图 1。

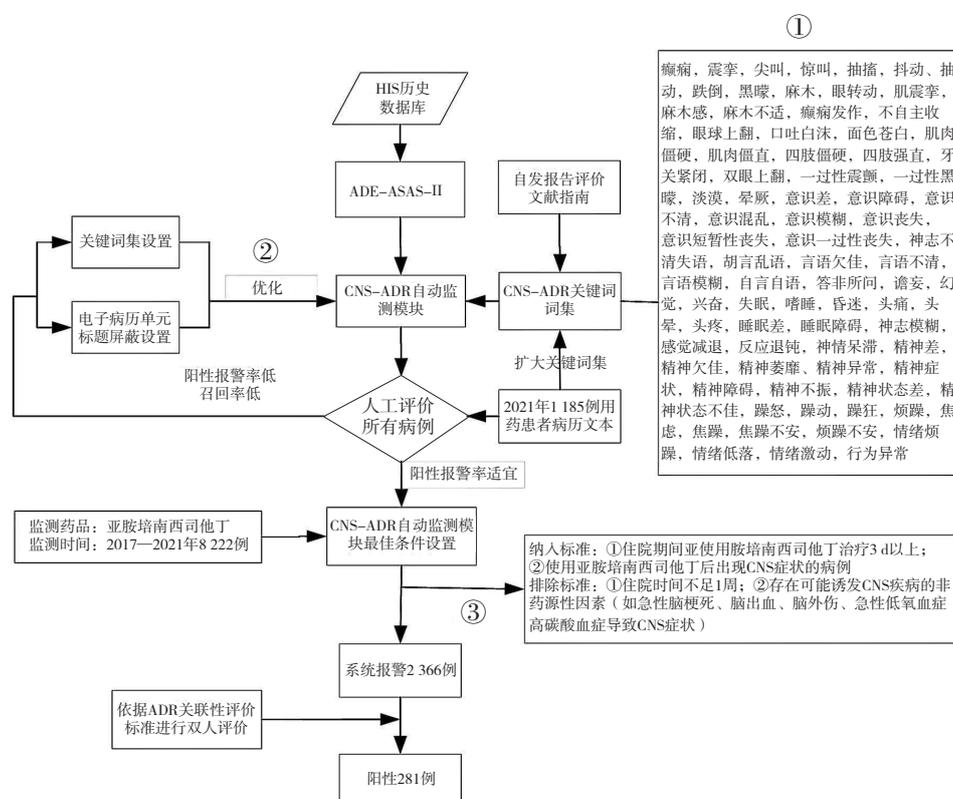


图1 CNS-ADR模块构建流程图

Figure 1. Flow chart of the CNS-ADR module establishment

注：①初始关键词集；②报警规则优化；③模块应用。

1.5.1 结构化文本的屏蔽设置

医院电子病历中包含部分结构化文本如同意书等,通常存在较多的假阳性报警信息。借助 ADE-ASAS-II 中的标题屏蔽功能,屏蔽某些结构化文本中的关键词报警,可以降低假阳性报警例数,具体方案设置及测试结果见表 1、表 2。最终系统假阳性报警病例减至 466 例, R 值保持 100%, PPV 从 7.58% 升高至 9.86%。

表1 标题屏蔽设置方案

Table 1. Title shielding setting scheme

编号	标题屏蔽设置	关键词设置
A	不设置	
B	同意书; 通知书; 志愿书; 审批表; 入院宣教; 入院记录; 告知书; 手术 记录; 术前讨论; 术前小结	同初始设置
C	通知书; 同意书; 志愿书; 审批表; 入院宣教; 入院记录; 告知书; 手术 记录; 术前讨论; 术前小结、阶段小结	

表2 标题屏蔽关键词测试结果

Table 2. Test results of title shielding keywords setting

方案	TP (例)	FP (例)	FN (例)	TN (例)	PPV (%)	R (%)
A	51	622	0	512	7.58	100.00
B	51	477	0	657	9.65	100.00
C	51	466	0	668	9.86	100.00

注: TP. 真阳性; FP. 假阳性; FN. 假阴性; TN. 真阴性; PPV=TP/(TP+FP)×100%; R=TP/(TP+FN)×100%。

1.5.2 关键词集优化方案

继续筛选阳性病历中出现较少、特异性较差的关键词集进行删减优化模块功能,方案设置见表 3。结果显示,依次剔除特异性较差的 20 个关键词后,阳性预测值从 9.86% 升至 13.63%,假阳性报警例数进一步减至 323 例, R 保持为 100%,最终的模块关键词集确定为 62 个,具体见表 4。

2 CNS-ADR自动监测模块验证研究

2.1 研究对象

利用优化完成后的 CNS-ADR 自动监测模块,监测某三甲医院 2017—2021 年住院期间使用注射用亚胺培南西司他丁钠(杭州默沙东制药有限公司,规格:每瓶 0.5 g)的住院患者。病例纳排标准同“1.1.2”项。

表3 关键词集优化方案

Table 3. Optimization of keywords setting scheme

编号	删减关键词	其他设置
D	剔除: 尖叫、惊叫、跌倒、面色苍白、眼转动	
E	剔除: 精神差、意识差、精神欠佳、精神状态差、精神状态不佳、精神不振	同表1中方案C
F	剔除: 意识不清、晕厥、麻木感、麻木不适、情绪低落、反应迟钝、睡眠差、言语欠佳、答非所问	

表4 关键词集优化测试结果

Table 4. Optimization test results of keywords setting

方案	TP (例)	FP (例)	FN (例)	TN (例)	PPV (%)	R (%)
D	51	461	0	673	9.96	100.00
E	51	373	0	761	12.06	100.00
F	51	323	0	811	13.63	100.00

注: TP. 真阳性; FP. 假阳性; FN. 假阴性; TN. 真阴性; PPV=TP/(TP+FP)×100%; R=TP/(TP+FN)×100%。

2.2 资料提取

收集病例资料包括人口学资料、诊断记录、病程记录及 CNS 症状等。

2.3 ADR严重程度分级

按照常见不良事件术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版^[12]对 CNS-ADR 的严重程度进行分级,1 级: 无症状或症状轻微,仅为临床或实验室检查所见,无须治疗;2 级: 有症状,需要较少的临床干预;3 级: 有严重的或具有重要临床意义的异常,导致住院或延长住院时间或致残,但不危及生命;4 级: 危及生命,需要紧急治疗;5 级: 导致死亡。其中 1 级为轻度,2 级为中度,3 级及以上为重度。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计描述。使用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验确定连续变量的分布模式。符合正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,非正态分布数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述。计数资料采用频数及百分比表示。

2.5 结果

某三甲医院 2017—2021 年住院期间使用亚

胺培南西司他丁的患者共 8 222 例，系统自动排除 5 856 例，报警 2 366 例，经人工甄别后最终评价为阳性的病例 281 例，CNS-ADR 发生率为 3.42%。PPV 为 11.88%。其中关联性评价结果为肯定有关的 3 例，很可能有关的 35 例，可能有关的 242 例。严重程度评价结果为轻度 ADR 有 87 例（30.96%），中度 ADR 有 117 例（41.63%），重度 ADR 有 78 例（27.75%）。281 例阳性患者中男性 175 例，女性 106 例，男女比例为 1.65 : 1，见表 5。

ADR 诱导时间最短的为用药后 1 d，最长的为用药后 37 d。其中 155 例（55.16%）患者在用药后 1~5 d 出现 ADR，中位发生时间为 5 d。281 例阳性病例共发生 366 例次 ADR，其中，癫痫发作（59 例，16.1%）发生次数最多。阳性病例基本特征及 CNS 症状见表 6，科室分布见表 7。

表5 阳性病例的性别及年龄分布 [n (%)]

Table 5. Age and gender distribution of positive cases [n (%)]

年龄 (岁)	女性	男性	合计
0	6 (2.14)	6 (2.14)	12 (5.17)
20	18 (6.41)	26 (9.25)	44 (15.66)
40	29 (10.32)	55 (19.57)	83 (29.89)
≥60	53 (18.86)	88 (31.32)	141 (50.18)
合计	106 (37.72)	175 (62.27)	281 (100.00)

表6 阳性病例的临床特征[n (%), M (P₂₅, P₇₅)]

Table 6. Characteristics of positive cases [n (%), M (P₂₅, P₇₅)]

特征	结果
用药天数 (d)	11 (5, 13)
ADR 诱导时间 (d)	5 (3, 8)
慢性肾功能不全	41 (14.6)
脑血管疾病	44 (15.7)
肝功能不全	142 (50.5)
CNS 症状 (n=366)	
癫痫发作	59 (16.1)
头痛	54 (14.8)
嗜睡	52 (14.2)
躁狂	51 (13.9)
谵妄	48 (13.1)
意识障碍	26 (7.1)
焦虑	23 (6.3)
幻觉	15 (4.1)
精神异常	15 (4.1)
语言障碍	11 (3.0)
其他	12 (3.3)

表7 使用亚胺培西司他丁人群住院科室分布情况

Table 7. Distribution of inpatient departments in imipenem/cilastatin sodium population

科室	例次 (n)	构成比 (%)
血液科	44	15.66
呼吸科	39	13.88
肿瘤内科	35	12.46
急诊科	29	10.32
肝胆外科	23	8.18
消化内科	22	7.83
重症医学科	18	6.41
风湿科	14	4.98
肝胆胰学部	13	4.63
生物治疗病区	11	3.91
其他	33	11.74

3 讨论

3.1 文本分类技术可实现CNS-ADR自动监测

目前，国内研究对 CNS-ADR 研究主要集中在文献综述、病例报告等^[10]。CNS-ADR 目前尚无明确客观指标可用，临床主要依据为病史采集及诊断^[11]。电子病历是医疗机构对患者临床诊疗的数字化相关信息载体，包含着海量非结构化文本信息，包括患者的基本信息、病史、患者的症状、医生的诊断说明等^[13]。从这些非结构化的文本信息中能够挖掘出潜在的与 ADE 的关联性。本研究团队前期已构建癫痫发作自动监测模块并在住院人群中展开大样本研究^[14]，但 CNS-ADR 表现多样，包含药源性精神异常、药源性谵妄、药源性意识障碍等，基于此，本研究利用 ADE-ASAS-II 中的文本分类技术深入挖掘电子病历中的非结构化数据，构建 ADE-ASAS-II 的 CNS-ADR 自动监测模块，进而高效、快捷地围绕重点监测目标病例开展真实世界大样本人群的相关研究。

3.2 CNS-ADR自动监测模块特点

本研究中关键词设置包含多种 CNS 症状类型，能较全面地发现 ADR，追踪预警真实世界存在的 CNS-ADR 风险，提升药物警戒效能。进一步的模块优化在保证其敏感性的前提下，尽可能地降低假阳性报警例数，减少人工评价成本。研究通过 ADE-ASAS-II 的标题屏蔽功能，对部分结构化标题进行屏蔽，并删减掉 20 个特异性较差的关键词

集后, 模块 PPV 从初始 7.58% 升至 13.63%, 假阳性报警例数由 622 例减少至 323 例, 效率明显提升。研究采用的文本分类技术, 可灵活调整关键词词集, 并依据实际情况更改报警条件^[15], 以更贴合不同使用单位的临床实际情况。而在扩大样本应用, R 保持在 100.00%, PPV 为 11.88%, 略有降低, 未来有待对模块进行持续优化。

3.3 亚胺培南西司他丁致 CNS-ADR 发生特点

既往研究^[16-17]显示, 亚胺培南西司他丁相关 CNS-ADR 的发生率为 0.01%~3%。本研究发生率为 3.42%, 与相关研究结果一致。有文献指出高龄 > 60 岁是亚胺培南西司他丁发生 CNS-ADR 的危险因素^[18], 主要原因是老年患者对药物的代谢、排泄能力降低, 且存在多种合并疾病而长期用药, 容易导致药物蓄积。而本研究 281 例 CNS-ADR 患者中 60 岁及以上人群占比 50.18%, 低于阴性病例中的比例。究其原因, 一方面是某三甲医院收治的各年龄段危重患者较多, 再者是临床对老年人使用该药持慎重态度, 用药期间比较注意监测患者状态, 个体化调整用药剂量。有研究发现, 肾功能异常及脑血管疾病与患者的 CNS-ADR 存在关联^[19-21]。在本研究中, 患者合并脑血管疾病、慢性肾功能不全、肝功能不全占比较大, 碳青霉烯类药物主要经肝脏代谢、肾脏排泄, 肝、肾功能不全患者对药物的代谢或排泄存在障碍, 造成药物在体内的蓄积, 使血药浓度升高, 产生神经毒性反应。因此临床应依据患者情况个体化调整剂量, 减少 ADR 的发生。

患者分布以血液病科 (44 例, 15.66%) 最多, 共患疾病包括急性白血病、急性淋巴白血病、淋巴瘤等, 这类患者免疫力低下, 更易发生感染^[22]。亚胺培南西司他丁广泛用于重症细菌感染、多重耐药感染及院内免疫缺陷者引起的感染, 因此, 血液科及血液系统疾病的患者应重点关注 CNS-ADR 的发生。研究中, 接近 90% 患者经停药后可以恢复正常, 因此, 建议临床用药治疗时, 一旦出现 CNS-ADR 应及时调整药疗方案, 避免症状加重。

抗菌药物是发生 CNS-ADR 最常见的药物, 也是症状性癫痫发作最常见的药物, 相关研究^[17]证明症状性癫痫发作的死亡率为 10%~40%。本研究中, 281 例阳性病例中癫痫发作有 59 例, 占

比 21.00%, 提示临床应关注患者用药后表现, 尽可能控制癫痫发作带给患者的生理和心理不良体验。

3.4 研究局限性

由于该 CNS-ADR 自动监测模块的构建, 仅基于单中心住院患者中使用亚胺培南西司他丁人群数据, 因此, 未来需要拓展药物品种, 监测更大样本量多中心研究, 以进一步验证其适用性。

综上所述, 本研究基于 ADE-ASAS-II 构建并优化的 CNS-ADR 监测模块, 能够高效、快捷、全面的开展重点目标自动监测, 模块包含 62 个关键词, R 值保持为 100%, PPV 达到 11.88%~13.63%。应用研究中可筛除 90% 以上的无关病例, 极大提升了工作效率。

参考文献

- 1 Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions[J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 154(5): 178-184. DOI: [10.1016/j.medcli.2019.08.007](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007).
- 2 冯殿伟. 药源性中枢神经系统疾病 1 262 例文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(19): 1680-1684. [Feng DW. Literature analysis of 1262 cases of drug-induced central nervous system diseases[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2016, 36(19): 1680-1684.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2016.19.15](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2016.19.15).
- 3 Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(4): 408-423. DOI: [10.1592/phco.31.4.408](https://doi.org/10.1592/phco.31.4.408).
- 4 姚翀, 刘东杰, 郭代红, 等. 临床药物不良事件主动监测与智能评估警示系统 II 的研发 [J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(6): 387-391. [Yao C, Liu DJ, Guo DH, et al. The development on active surveillance and assessment system-II of adverse drug events[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2020, 17(6): 387-391.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2020.06.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2020.06.009).
- 5 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 6 中国研究型医院学会药物评价专业委员会, 解放军药品不良反应监测中心. 基于医院信息系统数据

- 的临床用药风险自动监测评价专家共识[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 277-287. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2021.05.001.
- 7 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告[EB/OL]. (2018-01-25) [2018-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhefg/20180125175101846.html>
- 8 卢京川, 王嘉熙, 郭代红, 等. 863 例药物相关严重神经系统不良反应自发报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 444-447, 453. [Lu JC, Wang JX, Guo DH, et al. Analysis of 863 spontaneous cases of drug-related severe nervous system adverse reactions[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(7): 444-447, 453.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.003.
- 9 Lane RJ, Routledge PA. Drug-induced neurological disorders[J]. *Drugs*, 1983, 26(2): 124-147. DOI: 10.2165/00003495-198326020-00002.
- 10 中国抗癫痫协会, 编著. 临床诊疗指南癫痫病分册(2015 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-297.
- 11 Hirsch LJ, Fong MWK, Leiting M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38: 1-29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806.
- 12 USNCI. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5[S]. 2017.
- 13 吴宗友, 白昆龙, 杨林蕊, 等. 电子病历文本挖掘研究综述[J]. 计算机研究与发展, 2021, 58(3): 513-527. [Wu ZY, Bai KL, Yang LR, et al. Review on text mining of electronic medical record[J]. *Journal of Computer Research and Development*, 2021, 58(3): 513-527.] DOI: 10.7544/j.issn1000-1239.2021.20200402.
- 14 卢京川, 郭代红, 高奥, 等. 基于 HIS 数据的住院人群癫痫发作自动监测模块的建立与优化[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 248-253. [Lu JC, Guo DH, Gao A, et al. Establishment and optimization of a module for automatic monitoring epileptic seizures in hospitalized population based on HIS[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2022, 19(4): 248-253.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.04.011.
- 15 郭海丽, 郭代红, 高奥, 等. 基于 HIS 数据的药源性心律失常自动监测模块规则建立与验证[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 176-181. [Guo HL, Guo DH, Gao A, et al. Establishment and validation of automatic monitoring module for drug-induced arrhythmia based on data of HIS[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2022, 19(3): 176-181.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.03.010.
- 16 Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials[J]. *Drug Saf*, 1996, 15(2): 87-90. DOI: 10.2165/00002018-199615020-00001.
- 17 Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review[J]. *Neurology*, 2015, 85(15): 1332-1341. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002023.
- 18 Struck AF, Tabaeizadeh M, Schmitt SE, et al. Assessment of the validity of the 2HELPS2B score for inpatient seizure risk prediction[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 500. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.4656.
- 19 马莉莉, 张健. 碳青霉烯类抗生素的神经毒性[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 178-182. [Ma LL, Zhang J. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2010, 12(3): 178-182.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2010.03.008.
- 20 Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK Jr, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*. 2013, 32(7): 748-753. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828be70b.
- 21 Schliamsner SE. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: experimental kinetic and neurophysiological studies[J]. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1988, 55: 1-61. DOI: 10.3109/inf.1988.20.suppl-55.01.
- 22 宗慧君, 张齐, 杨阳, 等. 恶性血液病患者合并呼吸道感染的病毒病原学分析[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(7): 750-754. [Zong HJ, Zhang Q, Yang Y, et al. Viral etiology of respiratory tract infection in patients with hematologic malignancy[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2023, 44(7): 750-754.] DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.061.

收稿日期: 2024 年 01 月 08 日 修回日期: 2024 年 08 月 27 日

本文编辑: 洗静怡 杨燕