

· 综述 ·

关联规则挖掘在药品安全性真实世界研究中的应用现状



徐晓丽¹, 王欣洋², 杨婧斐¹, 贺梦娇¹, 柳鹏程¹

1. 中国药科大学国际医药商学院 (南京 211198)
2. 中国药科大学理学院 (南京 211198)

【摘要】 综述关联规则挖掘 (ARM) 在药品安全性真实世界研究中的应用, 为药物警戒真实世界数据分析提供参考。ARM 在药品安全性真实世界研究中的应用可分为: 基于被动监测数据的单种药品 / 疫苗信号检测、联合用药风险挖掘、多维风险因素分析与不良事件发生特征研究, 以及基于主动监测数据的用药特征规律分析、辅助流行病学研究设计和全数据集风险挖掘。总体上, 国外学者更注重方法规则设定、性能评估及应用研究, 国内学者更注重多维风险因素分析、药品不良事件发生规律及临床用药特征研究。随着医疗数据的累积以及数据挖掘技术的发展, ARM 或可为药品安全性真实世界研究提供新思路。

【关键词】 关联规则挖掘; 药品安全; Apriori 算法; 真实世界研究; 药物警戒

【中图分类号】 R 95 **【文献标识码】** A

Current application status of association rule mining in real-world study on drug safety

XU Xiaoli¹, WANG Xinyang², YANG Jingfei¹, HE Mengjiao¹, LIU Pengcheng¹

1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Corresponding author: LIU Pengcheng, Email: liupcmail@163.com

【Abstract】 An overview of the application of association rule mining (ARM) in real-world study (RWD) on drug safety to inform pharmacovigilance real-world data analysis. The applications of ARM in RWD of drug safety were divided into single drug/vaccine signal detection, combined medication risk mining, multidimensional risk factor analysis and adverse drug event occurrence characterization based on passive monitoring data; medication characterization pattern analysis, auxiliary epidemiological study design and risk mining of the whole dataset based on active monitoring data. In general, foreign scholars pay more attention to method rule setting, performance evaluation and application research, while domestic scholars pay more attention to multidimensional risk factor analysis, adverse drug event occurrence pattern, and clinical drug use characteristics research. With the accumulation of medical data and the continuous development of data mining technology, ARM may provide new ideas for RWD on drug safety.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410006

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (72474225)

通信作者: 柳鹏程, 博士, 副教授, 博士研究生导师, Email: liupcmail@163.com

【Keywords】 Association rule mining; Drug safety; Apriori algorithm; Real world study; Pharmacovigilance

卫生健康真实世界数据 (real world data, RWD) 是指来源于日常所收集的各种与患者健康状况和 / 或诊疗及保健有关的数据^[1]。用于药品安全性评价的 RWD 来源包括基于被动监测的自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS) 数据库, 如美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)、日本不良事件报告系统 (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER)、中国药品不良事件监测数据等^[2], 以及基于主动监测的电子健康档案 (electronic health record, EHR)、医疗保险数据、注册登记数据、社交媒体数据以及综合上述来源的多源整合数据等^[3-4]。近年来, 随着医疗数据及不良事件数据的不断累积, 应用于药物警戒领域的数据挖掘技术逐渐发展, 有助于快速从药品上市后大量诊疗数据中识别药品安全性问题^[5-6]。

数据挖掘可理解为是一个将海量数据转化为能被理解的知识库的过程, 关联规则挖掘 (association rule mining, ARM) 是一种常用的数据挖掘技术, 可从现存的海量数据中发现隐藏的关联规则^[7]。ARM 在医疗大健康领域的应用也不断被拓宽, 可用于构建共患病网络、探索复杂用药模式、分析医院患者生存因素、筛选抗肿瘤药物反应、挖掘药品风险等^[8-10]。近年来, ARM 在

药品信号检测、联合用药风险挖掘、多维风险因素分析等领域中的应用被不断突破, 可在大量数据中寻找潜在规律, 预警药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 风险。本文拟简要介绍 ARM 基本概念及关键技术, 综述并分类探讨其在药品安全性真实世界研究中的应用, 比较国内外研究特征及差异, 为后续研究提供参考。

1 ARM基本概念

关联规则用于反映一个事物与其他事物之间的相互依存性和关联性, ARM 技术可从数据库中得到形如“由于某些事件的发生而引起另外一些事件的发生”之类的规则, 如 $X \Rightarrow Y$, 其中 X 为前项集, Y 为后项集^[11]。ARM 的常用评估指标包括支持度、置信度、提升度、确信度和杠杆率等, 上述指标的结合可增加关联规则的真实性和可靠性^[12], 相关评估指标见表 1。

ARM 技术主要基于 Apriori 算法^[13], 包括以下 2 个核心步骤: ①生成频繁项集 (frequent itemset): 规定最小支持度, 筛选大于最小支持度 (min_support) 的频繁项目集 U , 找出满足最小支持度阈值的所有频繁项集; ②生成关联规则 (association rule): 通过频繁项目集 U 制定规则 ($X \Rightarrow Y$), 筛选最强关联规则, 从频繁项集中生成高置信度的关联规则。

表1 ARM相关评估指标
Table 1. Evaluation indexes related to association rule mining

评估指标	公式	解释
支持度 (support)	$\text{sup}(X) = \frac{\text{某个项集 } X \text{ 在事务集中出现的次数}}{\text{事务集中记录的总个数}}$ $\text{sup}(X \Rightarrow Y) = \frac{X \cup Y}{T}$	简单理解为概率, 人为规定最小支持度
置信度 (confidence)	$\text{conf}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{sup}(X \Rightarrow Y)}{\text{sup}(X)} = P(Y/X) = \frac{P(XY)}{P(X)}$	简单理解为条件概率, 人为规定最小置信度 (min_conf)
提升度 (lift)	$\text{lift}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{conf}(X \Rightarrow Y)}{\text{sup}(Y)} = \frac{P(Y/X)}{P(Y)}$	Y 的条件概率与 Y 的概率相比。提升度=1, X 和 Y 之间独立无关联; 提升度>1, X 和 Y 之间存在正关联; 提升度<1, X 和 Y 之间存在负关联
确信度 (conviction)	$\text{conviction}(X \Rightarrow Y) = \frac{1 - \text{sup}(Y)}{1 - \text{conf}(X \Rightarrow Y)}$	X 出现而 Y 不出现的概率, 确信度越大, X 与 Y 关联的可能性越强
杠杆率 (leverage)	$\text{leverage}(X \Rightarrow Y) = \text{sup}(X \Rightarrow Y) - \text{sup}(X) \text{sup}(Y)$	杠杆率=0, 表明 X 和 Y 之间独立无关联, 杠杆率越大, 代表 X 和 Y 之间关联越强

但 Apriori 算法存在重复扫描数据库计算开销大, 大量生成候选项集内存占用高等导致效率低下的问题。目前基于 FP-growth 算法改进的程序可显著提高挖掘效率, FP-growth 算法是一种基于频繁模式树 (FP-tree) 的算法, 即通过一遍扫描来构建频繁模式树, 查找频繁项集。

2 ARM在被动监测数据研究中应用

ARM 在被动监测数据研究中的应用包括对单种药品的信号检测和联合用药的信号检测, 除了特定药品-ADE 风险的挖掘, 结合其多维关联规则分析特性, 还可用于 ADE 发生因素及发生规律的研究。ARM 在药品安全性数据挖掘中的应用尚不广泛, 大多研究均涉及性能评估, 一方面可结合灵敏度 (sensitivity)、特异度 (specificity)、约登指数 (Youden's index)、阳性预测值 (positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (negative predictive value, NPV)、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线、PR 曲线 (precise-recall curve) 及其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 等指标展开定量评估; 一方面可

结合临床专家对该关联的预期及非预期性判断, 展开定性评估。

2.1 单种药品信号检测

国内外常用的单种药品信号检测方法主要基于比例失衡原理, 包括频数法和贝叶斯法两类, 频数法包括报告比值比 (reporting odds ratios, ROR) 法、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法和英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”); 贝叶斯法包括贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法和多项伽马泊松缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法^[14]。比例失衡分析法大多有经验性阈值, ARM 方法并无标准阈值设定, 需要结合数据库情况和研究目的设定; 同时, ARM 方法与比例失衡分析法原理并不相同, 且当前应用较少; 因此, ARM 在单药信号检测中的研究主要集中于方法优劣的性能评估。典型研究见表 2。

Wang 等^[15]使用模拟数据将 ARM 与 MHRA 法、

表2 ARM在单药信号检测中的典型研究

Table 2. Typical studies of association rule mining for single drug signal detection

研究	主题	数据源	规则属性	阈值	性能评估	关键结果
Wang 2012 ^[15]	性能评估	模拟数据	$X \Rightarrow Y$; X 为单种药品; Y 为 ADE	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 提升度 ≥ 1.2 (该阈值条件下的约登指数最佳)	定量评估: 模拟数据设定金标准, 对比 ARM、MHRA 法、BCPNN 法性能	ARM 与 BCPNN 法的 ROC-AUC 值相同 (AUC=0.788), 且均大于 MHRA 法的 ROC-AUC 值 (AUC=0.759)
	应用研究	上海市 SRS (2009 年 1 月 1 日—2009 年 12 月 31 日)	$X \Rightarrow Y$; X 为单种药品; Y 为 ADE	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 提升度 ≥ 1.2	-	共产生 507 个关联组合, ARM 能同时检测到已知组合 (如阿司匹林-胃溃疡出血) 和未知组合 (如辛伐他汀-肌痛), 且关联较强
Noguchi 2018 ^[16]	性能评估	JADER (2004 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日)	$X \cap Z \Rightarrow Y$; X 为单种药品; Z 原患疾病, 如肝损伤/肾损伤; Y 为 ADE	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 提升度 > 1 , 确信度 > 1	定量评估: 假设 PRR 法所得结果为金标准, 判断 ARM 性能	应用 ARM 挖掘不同原患疾病患者 ADE。肾损伤, 灵敏度 99.58%, 特异度 94.99%, 约登指数 0.946, PPV=68.08%, NPV=99.95%, AUC=0.974; 肝损伤, 灵敏度 99.57%, 特异度 94.87%, 约登指数 0.944, PPV=67.88%, NPV=99.95%, AUC=0.940
Noguchi 2019 ^[17]	性能评估	JADER	$X \Rightarrow Y$; X 为治疗慢性肾脏病的药品; Y 为痴呆相关 ADE	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 提升度 > 1 , 置信度 > 1	定量评估: 与 BCPNN 法同时开展信号检测并对比结果	使用 ARM 和 BCPNN 法识别影响慢性肾脏病患者认知功能的药品, 重点关注伐昔洛韦、金刚烷胺、纳呋拉啡、普瑞巴林
Lai 2015 ^[18]	性能评估	VAERS	$X \Rightarrow Y$; X 为单种疫苗; Y 为单个及单个以上的 ADE 组	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 置信度 > 0.001 , 提升度 > 1	定量评估: 模拟数据设定金标准, 开展性能对比	使用逐步聚类 ARM 挖掘有价值的疫苗-ADE 组关联, 展现出良好特性

BCPNN 法展开对比, 并证明其用于上海市 SRS 中 ADE 数据检测的可行性; Noguchi 等^[16]考虑了患者原患疾病因素, 使用 JADER 数据库分别在肝损伤和肾损伤患者中, 比较 ARM 与 PRR 法的性能; Noguchi 等^[17]还使用 ARM 对慢性肾脏病患者口服药物导致痴呆进行信号检测, 并结合 BCPNN 法验证结果; 综合对比, ARM 与比例失衡分析法性能相似, 但可更快捷、高效地产生有价值的关联。

ARM 不仅可用于一般药品 SRS 数据, 还可用于疫苗风险挖掘。Lai 等^[18]提出逐步 ARM 方法, 应用于美国疫苗不良事件报告系统 (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), 以挖掘单种疫苗与多种 ADE 症候群的关联, 基于三价流感疫苗和水痘疫苗实例开展方法性能测试, 证

明方法的可靠性和高效性。

2.2 联合用药信号检测

国内外常用的联合用药信号检测方法主要有加法模型 (multiplicative interaction model, MIM)、乘法模型 (additive interaction model, AIM)、 Ω 收缩测量法、组合风险比 (combination risk ratio, CRR)、 χ^2 检验法^[19]。ARM 的高效、多维分析为药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 信号检测提供新思路, 研究主要集中在 2 种药品联合使用信号检测的方法学研究, 包括规则属性设定、阈值指标选择、综合性能评估等。典型研究见表 3。

2.2.1 规则属性设定

ARM 用于联合用药信号检测的规则属性

表3 ARM在联合用药信号检测中的典型研究

Table 3. Typical studies of association rule mining for combined medication signal detection

研究	主题	数据源	规则属性	阈值	性能评估	关键结果
Shirakuni 2009 ^[20]	规则属性设定	FAERS (2004年1月1日—2004年12月31日)	规则①和②	支持度 $\geq 3/n$ ($n \geq 3$), 置信度 ≥ 0.3	定量评估: 设定K值 (综合 n , 置信度, PRR, χ^2 评估方法) 检出信号的最佳阈值; 确定 n 和置信度, 相关系数 K 越高, 信号越强, 由此判断性能	作者认为能检测出所有选择事件对的约25%即可, 因此选择阈值置信度 ≥ 0.3 ; 以Stevens-Johnson综合征为ADE, 挖掘出乙酰氨基酚、双氯芬酸、左氧氟沙星、苯妥英等药品的风险
Noguchi 2018 ^[21]	规则属性设定	JADER (2004年1月1日—2015年12月31日)	规则③	$n \geq 3$, 提升度 > 1 , 确信度 > 1	定量评估: 以CRR方法结果为金标准, 将ARM与MIM、AIM进行性能对比	ARM与AIM法信号检测性能差异不大且优于MIM法
Harpaz 2010 ^[23]	阈值指标选择	FAERS (2008年1月1日—2008年12月31日)	规则①	支持度 $\geq 50/n$ ($n \geq 50$), $RR > 2$	定性评估: 将检出规则按RR值排序, 抽取100条交予2名临床专家定性评价	产生2 603条规则, 随机抽取100个关联进行评估, 已知关联占比67%、未知关联占比33%
Harpaz 2010 ^[24]	阈值指标选择	FAERS (2008年1月1日—2008年12月31日)	规则①	支持度 $\geq 20/n$ ($n \geq 20$), $RR \geq 2$	定性评估: 将检出规则按RR值排序, 抽取100条交予2名临床专家定性评价	产生3 402条规则, 随机抽取100个关联进行评估, 已知关联占比35%、未知关联占比65%
Sindhu 2013 ^[24]	阈值指标选择	FAERS (2012年1月1日—2012年3月31日)	规则①	支持度 $\geq 50/n$ ($n \geq 50$), $PRR \geq 2$	定性评估: 使用Micromedex数据库评价产生规则的预期性	产生1 224条规则, 已知关联占比69%、未知关联占比31%
Ibrahim 2016 ^[25]	综合性能评估	FAERS (2012年10月1日—2013年6月30日)	规则①	支持度 $\geq 20/n$ ($n \geq 20$), $PRR_{0.25} \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$	定量评估: 判断假阳性、假阴性、真阳性和真阴性, 计算灵敏度、特异性、阴性预测值、查准率; 定性评估: 随机抽取100条检出的规则进行预期性判断; 参考标准: DrugBank、drugs.com、Medscape、FDA批准的药品说明书	定量评估: 灵敏度81%, 特异度84%, 查准率85%, $NPV=80%$; 定性评估: 已知关联占比85%, 未知关联占比15%
陈帅 2021 ^[22]	综合性能评估	江苏省ADE监测数据 (2011年1月—2018年12月)	规则①和③	规则①: 支持度 $> 0.002 25$, 置信度 > 0.25 ; 规则③: 提升度 > 1 , 确信度 > 1	定量评估: 提取drugs.com中已知信号作为金标准, 计算查准率、查全率、F值	定量评估规则①和③的性能, 规则①: 查准率38.2%, 查全率23.3%, F 值28.9%; 规则③: 查准率36.1%, 查全率37.8%, F 值36.9%

续表3

研究	主题	数据源	规则属性	阈值	性能评估	关键结果
Cai 2017 ^[26]	提出 CARD 模型	FAERS (2004年 1月1日—2012年 12月31日)	DAG V结构	ARM: 支持度 $\geq 100/n$ ($n \geq 100$), RR ≥ 2 ; CARD: 支持度 $\geq 100/n$ ($n \geq 100$), CAIM ≥ 0.04	定性评估: 随机抽取 100 条规则, 以Micromedex、Epocrates、Up to date为参考, 药师人工审查	CARD检出更多的已知信号, 检出信号30%受临床使用、适应证等混杂影响, 且CARD与建立的ARM模型信号重复率极低
Chasioti 2019 ^[27]	高维定 向挖掘	FAERS (2004年 1月1日—2013年 9月30日)	树状图 可视化	OR >1	-	挖掘出帕米膦酸钠和左氧氟沙星, 磺胺甲噁唑联合甲氧苄啶和氯化钾引发的肌病风险

注: PRR_{0.05}·PRR值的95%置信区间下限; CARD. 因果关联规则发现 (causal association rule discovery)。

设定主要有如下3种: ① $A+B \Rightarrow ADE$, 评估药品A和药品B同时使用引发ADE的效应; ② $A+ADE \Rightarrow B$, 评估药品A引发ADE同时与药品B联合使用的效应; ③ $A \Rightarrow B+ADE$, 评估药品A对药品B导致的ADE的附加效应。

Shirakuni等^[20]最早探索关联规则在联合用药信号检测领域的应用, 建立了规则①和②, 综合评估模型性能, 表明规则①建立的模型更为敏感。Noguchi等^[21]建立的规则③注重探讨某种药物的附加作用对特定药物导致ADE的影响, 该方法使用提升度和确信度作为信号判断标准提示生成信号。陈帅^[22]使用江苏省ADE自发报告数据评估了规则①和③的性能, 同样使用提升度和确信度作为指标, 结果表明规则③性能更优, 但同时存在局限性, 即在药品B引发ADE为已知的情况下, 更容易被检出信号。由此, 联合用药效应的直接判断(规则①)和联合附加效应的间接判断(规则③)效应大小仍值得探讨。

2.2.2 阈值指标选择

为更准确筛选风险信号, 除ARM本身常用指标外, 有学者应用其他指标展开研究。Harpaz等^[23]认为将置信度作为评估标准可能会漏检信号或检出虚假关联的信号, 因此使用相对危险度 (relative ratio, RR) 替代置信度, 信号判断标准设置为 $\sup(X \Rightarrow Y) > 50$, $RR > 2$, $RR = \frac{N \times \sup(X \Rightarrow Y)}{\sup(X) \sup(Y)}$ 。Sindhu等^[24]使用PRR值代替置信度, 基于FAERS数据库挖掘联合用药潜在安全风险, 根据条件生成1 224条关联规则, 并使用Micromedex数据库进行验证(69%已知关联, 31%未知关联)。

2.2.3 综合性能评估

方法性能评估重要原则为金标准的确立, 部

分研究以某一方法所得结果作为金标准, 但其因其方法本身的不确定性和局限性, 评估结果的真实性的有待商榷^[21]。因此, 部分研究以现有数据库、说明书等建立已知信号库, 进行结果的阳性和阴性对比, 如Ibrahim等^[25]融合ARM和MHRA法, 将支持度、PRR、 χ^2 值作为阈值指标, 在缺乏金标准的情况下, 该研究综合DrugBank、drugs.com、Medscape、FDA批准的药品说明书等现有标准, 从定性定量2个维度综合评估方法性能, 其性能评估方法体系可为后续研究提供参考。同时国内学者也通过drugs.com建立已知DDI信号库, 对比规则①和③的性能, 表明规则①和③的一致性较差 ($\kappa = -0.07$)^[22]。

2.2.4 因果关联模型

ARM本质上仅探讨了规则中前后项目集的关联性大小, 并不能真正判断药物联合使用和ADE的发生之间的因果关系。Cai等^[26]结合贝叶斯有向无环图 (Bayesian directed acyclic graph, BDAG) 提出了因果关联规则发现 (causal association rule discovery, CARD) 模型, 构建更为稳健的V结构, 见图1; 将该方法与Harpaz等^[23]建立的ARM模型比较, 结果显示CARD模型法比ARM检测出更多的已知DDI信号 (20% vs. 10%), 但检测出较少的未知DDI信号 (50% vs. 79%), 且CARD方法信号检测结果受混杂因素影响较大。

2.2.5 高维定向挖掘

当前研究多局限于2种项集的风险挖掘, Chasioti等^[27]使用ARM挖掘2种及以上的频繁项集, 使用比值比 (odds ratio, OR) 估计与定向DDI相关的肌病风险, 创建了树状结构可视化图表。该研究证实了应用Apriori算法快速、准确地

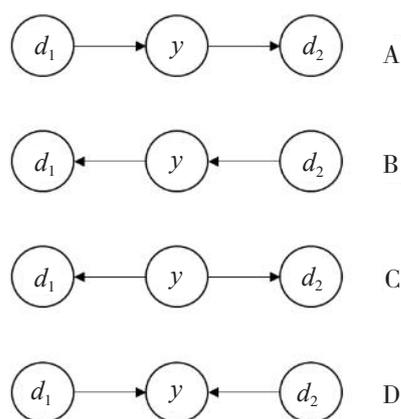


图1 有向无环图V-结构

Figure 1. Directed acyclic graph V-structure

注：A、B、C、D为4种情形，d为药品，y为ADE。

估计高阶定向DDIs的可行性，分析结果通过图形可视化，更易于理解。

对于ARM应用于联合用药ADE信号检测领域的探索仍在继续，如何根据不同目的及不同数据特征，设置最佳规则和信号判断的最佳阈值是其关键；与此同时，将ARM用于建立因果关联模型和高维药品定向挖掘也为后续研究创新提供新思路。

2.3 多维风险因素分析

一般关联规则属性仅纳入药品和ADE二维分析，还可加入报告特征、人口统计学因素等多维关联规则，开展风险因素挖掘和ADE发生规律的分析。

如Yildirim^[29]使用Apriori算法，基于FAERS数据库探索环丙沙星ADE、患者人口统计学和ADE结果之间的未知关联；Matsumoto等^[30]使用JADER数据库分析间质性肺病相关药品，并挖掘年龄、患者既往史等风险因素。基于此，Yogita等^[31]提出一种综合分析方法，结合PRR法和聚类分析的定量多维关联规则（quantitative multidimensional association rules, QMAR），该方法可拓展至任何一组ADE报告特征（如发生地点）、患者人口学统计特征（如年龄、性别）、用药组合（如怀疑用药、伴随用药、联合用药）及ADE的共现量化分析，QMAR示例： $Age=[> 85] \cap Gender=Male \cap Occr_country=US \cap Pdrug=Aspirin \rightarrow Venous\ varices\ (37.47) \cup Testicular\ and\ epididymal\ disorders\ (18.74) \cup Vascular\ disorders\ (16.86)$ 。

国内学者对关联规则的探索也大多基于ARM的多维共现分析特征，主要应用于中药注射剂及其成分的ADE发生规律研究。鉴于中药成分复杂，ARM分析可拆解成分效应，高效地显示出相应关联，或可成为中药ADE风险挖掘的有利工具^[31-34]。随着国内ADE监测数据的累积，部分学者从简单的描述性统计分析到基于ARM数据挖掘技术的挖掘，开展全数据集的ADE发生规律研究，共现分析某医院、某地区多年ADE监测累积数据^[35-37]；基于此，或可构建嵌入监管/医院系统的全数据集分析预警平台或特定事件/用药人群（如精神障碍患者）的预警平台，形成相应研究成果的转化和应用^[38-41]。

多维关联规则分析意味着前后项集属性及项目数可不受限，自然地显现出数据潜藏的规律，如将药品/药品成分、ADE、患者年龄、性别、既往史、ADE发生时间等因素全部纳入分析，若不加以限制可能会产生过多冗余规则，且其逻辑型和准确性值得商榷。因此，建议严格定义多维关联规则的前后项属性，如前项为药品、患者特征、报告特征等风险因素，后项为ADE/ADE组，如此才能减少冗余规则，增强研究的逻辑性。

3 ARM在主动监测数据研究中的应用

ARM可有效应用于医院诊疗、主动监测项目等数据分析，可初步揭示用药特征规律，结合流行病学研究设计开展辅助研究，亦可针对大型EHR或医疗保险数据展开全数据集风险挖掘。典型研究见表4。

3.1 ARM助力用药特征规律分析

基于医院/基层医疗处方，ARM可助力用药特征规律分析，主要体现在老年多重用药、中西药联合治疗规律及特征分析。如Held等^[42]基于悉尼男性健康与老龄化协调发展项目（Concord Health and Ageing in Men Project, CHAMP），获取大样本社区老年男性健康状况和用药处方数据。采用横断面设计，在老年综合征（衰弱、跌倒、尿失禁和认知障碍）患者人群中，回顾总结用药模式并挖掘频繁药品/药品组合，为老年多重用药、老年群体非典型ADE表现等相关研究提供新思路。

我国学者多用于中西药联合用药规律及特征分析，可限制特定疾病展开分析，如王琚丽

表4 ARM在主动监测数据中的典型研究
Table 4. Typical studies of association rule mining in active monitoring data

研究	主题	数据源	研究设计 (指标)	阈值	关键结果
Held 2017 ^[42]	探索与老年综合征 (衰弱、跌倒、认知障碍和尿失禁) 相关的用药模式, 提示药品/药品组合风险	CHAMP	横断面研究 (OR)	以支持度>0.03挖掘药品使用的频繁项集, 以提升度>1挖掘有价值的药品组合	提示一种非预期的抗糖尿病和抗溃疡频繁用药组合
Nishtala 2018 ^[46]	挖掘老年人骨折风险相关药品组合	新西兰Pharms & NMDS (2005年1月1日—2014年12月31日)	病例对照研究 (OR)	ADE发生前使用的药品组合的支持度 ≥ 0.01 定义为频繁项目集	应用ARM初步确定了13种频繁药品组合
Nishtala 2020 ^[47]	挖掘老年人急性肾损伤风险相关药品/药品组合	新西兰Pharms & NMDS (2005年1月1日—2014年12月31日)	病例对照研究 (OR)	ADE发生前使用的药品/药品组合的支持度 ≥ 0.005 定义为频繁项目集	应用ARM初步确定了48种频繁药品/药品组合
Chyou 2021 ^[48]	挖掘老年人谵妄风险相关药品/药品组合	新西兰Pharms & NMDS (2005年1月1日—2015年12月12日)	病例-时间-对照研究 (OR)	ADE发生前使用的药品/药品组合的支持度 ≥ 0.005 定义为频繁项目集	应用ARM初步确定了41种频繁药品/药品组合
Chen 2018 ^[49]	挖掘非小细胞肺癌患者治疗药品的ADE	中国医学科学院肿瘤医院电子病历数据 (2010年1月1日—2016年12月31日)	改进Apriori算法, 引入 χ^2 值判断关联规则的正负性	支持度>0.01, 置信度>0.1	共产生380条关联规则, 其中, 单药-ADE规则119条, 两药-ADE规则261条, 正关联370条, 负关联10条
Yamamoto 2023 ^[50]	通过ARM监测大规模医保数据的ADE信号	日本JMDC医疗保险数据 (2005年1月1日—2019年8月31日)	使用ARM展开性能评估SSA	当阈值为支持度>10-10 (包括罕见ADE挖掘); 置信度>1、提升度>1、 $P < 0.05$ 检出真阳性信号最多	ARM在全数据集、短期数据集和药品上市后早期数据集信号检测性能优于SSA

等^[43]基于北京市延庆区12家基层社区医院的信息系统开展心血管系统疾病的中西药联合应用研究, 吴丽娜等^[44]基于全国33家三甲医院的电子病历数据展开结肠恶性肿瘤患者的中西药联合应用特征研究; 也可限制特定疾病及药品展开分析, 如杨会生等^[45]基于国内39家三甲医院的电子病历展开复方苦参注射液治疗肺癌中西药联合应用特征研究。基于ARM的中西药联合用药特征规律的分析, 可直观地展示临床治疗用药频数及特征, 判断其是否符合临床治疗策略、是否存在中西药配伍禁忌等, 为临床合理用药提供参考。

3.2 ARM辅助流行病学研究设计

ARM在药品安全性领域的辅助流行病学研究设计主要体现在初步揭示用药特征规律分析的基础上, 确定重点研究问题及对象, 有针对性地展开流行病学分析。如Nishtala等^[42-43]和Chyou等^[48]使用新西兰Pharms的药品处方信息和国家最小数

数据集 (The National Minimum Data Set, NMDS) 的医院诊疗信息, 挖掘与老年人骨折^[46]、急性肾损伤^[47]和谵妄^[48]风险相关的药品/药品组合: 首先, 建立病例组和对照组, 在病例组中应用ARM确定药品/药品组合的频繁项目集, 以确定需重点关注的药品/药品组合研究对象, 后续计算比值比评估频繁项目集与相应ADE的关联强度。该类研究将ARM与病例(时间)对照设计相结合, 将大数据的高效性研究与流行病学的精细化设计巧妙结合, 充分挖掘医院诊疗数据, 或可提高真实世界证据等级。

3.3 ARM用于全数据集风险挖掘

ARM亦可应用于EHR或医疗保险数据, 如Chen等^[49]基于中国医学科学院肿瘤医院数据, 采用Apriori算法挖掘非小细胞肺癌患者药物相关ADE, 发现3种最常见ADE, 即低钙血症、肌酸磷酸激酶升高和高三酰甘油血症。Yamamoto等^[50]基于日本医疗保险数据探索评估ARM在早期大

范围检测 ADE 的方法性能, 该研究基于 FAERS 和 JADER 数据库建立了药品-ADE 金标准(包括 92 个阳性对照和 88 个阴性对照), 将 ARM 和序列对称分析(sequence symmetry analysis, SSA)同时应用于医疗保险数据库开展信号检测, 并从全数据集、短期数据集和药品上市后早期数据集等方面对比其信号检测性能。ARM 方法得出的 ROC-AUC 和 PR-AUC 分别为 0.80 和 0.83, 在置信度 > 1 、提升度 > 1 、 $P < 0.05$ 时, 可识别 156 个信号(90 个为真阳性), 且 ARM 比 SSA 在短期数据集和药品上市后早期数据集的信号检测性能较优。

从用药模式的探索到流行病学研究设计的结合, 再到独立挖掘 EHR 和医疗保险数据中潜在的风险信号, 证明了 ARM 是监测复杂药品使用模式的有效方法, 或可为后续的物流流行病学研究高效、低成本地确定科学问题。

4 ARM应用总结

ARM 生成的规则是指在 2 个或多个变量间存在某种规律性, 其关联并不一定意味着真正的因果关系。ARM 的应用关键在于项集属性的设定、评估指标的选择和阈值大小的探索, 基于关键点开展方法性能评估, 如此可减少冗余规则的生成、提高结果的准确性, 更好地用于后续研究。

4.1 信号检测的探索

ARM 可用于单药、2 种及 2 种以上联合用药的 ADE 或 2 种及 2 种以上 ADE 组的信号检测, 不同于比值失衡分析方法对背景频率、特定药品或特定 ADE 的限定, ARM 通过设定支持度、置信度、提升度、确信度等指标, 遍历数据集, 组成项目集, 分析项集之间的共现关系, 较比值失衡分析法更为高效、快速的检出信号。ARM 尤其对于联合用药风险挖掘的贡献较为突出, 可以高维定向挖掘多药联合使用的风险, 尤其适用于老年群体多重用药的风险研究, 初步揭示用药风险组合。

4.2 研究问题的确定

药品安全性的主动监测研究一般耗时长、成本高、研究方案设计复杂, 其可先基于 ARM 对被动监测数据或电子病例数据, 低成本地开展风险挖掘; 或可基于生成的频繁项目集, 聚焦特定药品或 ADE 展开分析。

4.3 风险因素的挖掘

RWD 分析存在大量偏倚和混杂, 药品与 ADE 之间的关联可能存在患者年龄、性别、既往史、原患疾病、用药因素等多重影响, 多维 ARM 能揭示不同维度之间的关联, 从而提供更全面的风险因素挖掘和发生规律探索。尤其对于中药药物警戒信号检测的研究, ARM 可分析单味成分对 ADE 的影响程度, 适用于复杂模式下的初步研究。

5 结语与展望

ARM 技术在真实世界药品安全性数据中的应用仍在发展中, 可参与被动监测和主动监测各领域, 国外学者主要侧重于方法的规则设定、性能评估、信号检测应用等研究, 国内学者更多侧重于多维探索 ADE 的影响因素及用药规律研究。同时, 上述研究可逐步转化成在监管、医院、企业等的实际应用, 一方面或可建立预警平台, 用于监管内部和医院内部的 ADE 风险、不合理用药预警及分析; 一方面在不需背景数据的信号检测支撑下, 或可为企业分析 ADE 数据提供新思路。综上所述, ARM 可高效适应药品安全性数据的不断累积趋势, 充分利用数据特征, 探索临床用药规律, 初步发现用药风险, 保护公众用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020 年第 1 号)[EB/OL]. (2020-01-07) [2023-05-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqgtg/20200107151901190.html>.
- 2 Harpaz R, Dumouchel W, Shah NH, et al. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(6): 1010-1021. DOI: 10.1038/clpt.2012.50.
- 3 王蕾, 吉永卓成, 窦丽霞. 真实世界数据在药物警戒工作中的应用[J]. 中国食品药品监管, 2023(10): 60-67. [Wang Q, Takunari Y, Dou LX. Application of real world data in pharmacovigilance[J]. China Food & Drug Administration, 2023(10): 60-67.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5390.2023.10.007.
- 4 徐圣, 王锴, 廖珊妹. 利用真实世界数据的上市后药品安全监测的统计学方法综述[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 71-82. [Xu S, Wang K, Liao SM. From real-world data to safety

- monitoring: a overview of statistical methods in post-marketing safety surveillance[J]. *China Food & Drug Administration*, 2021(11): 71–82. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5390.2021.11.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5390.2021.11.009).
- 5 Litvinova O, Yeung AWK, Hammerle FP, et al. Digital technology applications in the management of adverse drug reactions: bibliometric analysis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(3): 395. DOI: [10.3390/ph17030395](https://doi.org/10.3390/ph17030395).
- 6 Desai MK. Artificial intelligence in pharmacovigilance—opportunities and challenges[J]. *Perspect Clin Res*, 2024, 15(3): 116–121. DOI: [10.4103/picr.picr_290_23](https://doi.org/10.4103/picr.picr_290_23).
- 7 胡双. 关联规则挖掘研究及其在药物相互作用中的应用[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013.
- 8 Tang JY, Chuang LY, Hsi E, et al. Identifying the association rules between clinicopathologic factors and higher survival performance in operation-centric oral cancer patients using the Apriori algorithm[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 359634. DOI: [10.1155/2013/359634](https://doi.org/10.1155/2013/359634).
- 9 Zhang CL, Xu R. Large-scale mining disease comorbidity relationships from post-market drug adverse events surveillance data[J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(Suppl 17): 500. DOI: [10.1186/s12859-018-2468-8](https://doi.org/10.1186/s12859-018-2468-8).
- 10 Vougas K, Sakellaropoulos T, Kotsinas A, et al. Machine learning and data mining frameworks for predicting drug response in cancer: an overview and a novel in silico screening process based on association rule mining[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 203: 107395. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2019.107395](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107395).
- 11 Naulaerts S, Meysman P, Bittremieux W, et al. A primer to frequent itemset mining for bioinformatics[J]. *Brief Bioinform*, 2015, 16(2): 216–231. DOI: [10.1093/bib/bbt074](https://doi.org/10.1093/bib/bbt074).
- 12 Guillet F, Hamilton H. *Quality measures in data mining*[M]. Heidelberg: Springer, 2006: 251–275.
- 13 Agrawal R, Imielinski T, Swami A, et al. Mining association rules between sets of items in large databases[J]. *ACM SIGMOD*, 1993, 22(2): 207–216. DOI: [10.1145/170035.170072](https://doi.org/10.1145/170035.170072).
- 14 Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance[J]. *Drug Saf*, 2012, 28(11): 981–1007. DOI: [10.2165/00002018-200528110-00002](https://doi.org/10.2165/00002018-200528110-00002).
- 15 Wang C, Guo XJ, Xu JF, et al. Exploration of the association rules mining technique for the signal detection of adverse drug events in spontaneous reporting systems[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40561. DOI: [10.1371/journal.pone.0040561](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040561).
- 16 Noguchi Y, Ueno A, Otsubo M, et al. A simple method for exploring adverse drug events in patients with different primary diseases using spontaneous reporting system[J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(1): 124. DOI: [10.1186/s12859-018-2137-y](https://doi.org/10.1186/s12859-018-2137-y).
- 17 Noguchi Y, Nagasawa H, Tachi T, et al. Signal detection of oral drug-induced dementia in chronic kidney disease patients using association rule mining and Bayesian confidence propagation neural network[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(9): 570–574. DOI: [10.1691/ph.2019.9426](https://doi.org/10.1691/ph.2019.9426).
- 18 Wei L, Scott J. Association rule mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)[J]. *Pharmacoepidem Dr S*, 2015, 24(9): 922–933. DOI: [10.1002/pds.3797](https://doi.org/10.1002/pds.3797).
- 19 关瑜, 李雷, 朱旭, 等. 基于自发呈报系统的联合用药不良反应信号检测方法研究进展[J]. *中国药物评价*, 2022, 39(6): 489–495. [Guan Y, Li L, Zhu X, et al. Research progress on detection method of adverse drug reaction signal detection method based on spontaneous reporting system[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2022, 39(6): 489–495.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3593.2022.06.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3593.2022.06.009).
- 20 Shirakuni Y, Okamoto K, Kawashita N, et al. Signal detection of drug complications applying association rule learning for stevens-johnson syndrome[J]. *J Comput Aided Chem*, 2009, 10: 118–127. DOI: [10.2751/jcac.10.118](https://doi.org/10.2751/jcac.10.118).
- 21 Noguchi Y, Ueno A, Otsubo M, et al. A new search method using association rule mining for drug-drug interaction based on spontaneous report system[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 197. DOI: [10.3389/fphar.2018.00197](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00197).
- 22 陈帅. 基于关联规则分析的药品不良反应信号挖掘研究[D]. 南京: 南京邮电大学, 2021. DOI: [10.27251/d.cnki.gnjdc.2021.000869](https://doi.org/10.27251/d.cnki.gnjdc.2021.000869).
- 23 Harpaz R, Chase HS, Friedman C. Mining multi-item drug adverse effect associations in spontaneous reporting systems[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 9): S7. DOI: [10.1186/1471-2105-11-S9-S7](https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-S9-S7).
- 24 Sindhu MS, Kannan B. Detecting signals of drug-drug interactions using association rule mining methodology[J]. *IJCSIT*, 2013, 4(4): 590–594. <https://www.ijcsit.com/ijcsit-v4issue4.php>.
- 25 Ibrahim H, Saad A, Abdo A, et al. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing FDA's spontaneous reporting data[J]. *J Biomed Inform*, 2016, 60: 294–308. DOI: [10.1016/j.jbi.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.02.009).
- 26 Cai RC, Liu M, Hu Y, et al. Identification of adverse drug-drug interactions through causal association rule discovery from spontaneous adverse event reports[J]. *Artif Intell Med*, 2017, 76: 7–15. DOI: [10.1016/j.artmed.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2017.01.004).
- 27 Chasioti D, Yao XH, Zhang PY, et al. Mining directional drug interaction effects on myopathy using the FAERS database[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2019, 23(5): 2156–2163. DOI: [10.1109/JBHI.2018.2874533](https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2874533).
- 28 Harpaz R, Haerian K, Chase HS, et al. Statistical mining of potential drug interaction adverse effects in FDA's spontaneous reporting system[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2010, 2010: 281–285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346985/>.
- 29 Yildirim P. Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events[J]. *Appl Clin Inform*, 2015, 6(4): 728–747. DOI: [10.4338/ACI-2015-06-RA-0076](https://doi.org/10.4338/ACI-2015-06-RA-0076).
- 30 Matsumoto K, Nakao S, Hasegawa S, et al. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database[J]. *SAGE Open Med*, 2020, 8: 2050312120918264. DOI: [10.1177/2050312120918264](https://doi.org/10.1177/2050312120918264).
- 31 Yogita, Sangma JW, Anal SRN, et al. Clustering-based hybrid approach for identifying quantitative multidimensional associations

- between patient attributes, drugs and adverse drug reactions[J]. *Interdiscip Sci*, 2020, 12(3): 237–251. DOI: [10.1007/s12539-020-00365-9](https://doi.org/10.1007/s12539-020-00365-9).
- 32 付先军, 王振国, 李学博, 等. 基于关联网络挖掘的中药不良反应与药性相关关系分析及用药警戒探讨[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(3): 355–360. [Fu XJ, Wang ZG, Li XB, et al. Correlation analysis of adverse drug reactions and drug properties based on association network mining: pharmacovigilance of Chinese medicine[J]. *World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2019, 21(3): 355–360.] DOI: [10.11842/wst.2019.03.004](https://doi.org/10.11842/wst.2019.03.004).
- 33 陈莉, 陶澜达, 朱亚静, 等. 基于关联规则的中药注射剂及其成分的不良反应发生规律研究[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(8): 1–7, 16. [Chen L, Tao YD, Zhu YJ, et al. Study on occurrence rules of adverse drug reactions of traditional Chinese medicine injections and their components based on association rules[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use*, 2019, 16(8): 1–7, 16.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2019.8.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2019.8.001).
- 34 王淳, 刘振丽, 宋志前, 等. 基于关联规则探索临床治疗心血管病方剂与其不良反应关系的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(10): 1478–1483. [Wang C, Liu ZL, Song ZQ, et al. Explore ration of the relation between chinese medicines for cardiovascular disease and clinical adverse effect based on association rules[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2018, 24(10): 1478–1483.] DOI: [10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2018.10.042](https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2018.10.042).
- 35 崔盈盈, 吴嘉瑞, 谭迪, 等. 基于关联规则的参麦注射剂不良反应流行病学特点研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(3): 160–168. [Cui YY, Wu JR, Tan D, et al. Study on the epidemiological characteristics of adverse reaction caused by shenmai injection based on association analysis[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2018, 27(3): 160–168.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2018.03.004](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2018.03.004).
- 36 沈陈军, 宁萍, 闵芳芳, 等. 基于关联规则分析我院新的和严重药品不良反应发生规律[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(10): 910–916. [Shen CJ, Ning P, Min FF, et al. Analysis of new and severe adverse drug reactions in our hospital based on association rules[J]. *Practical Pharmacy And Clinical Remedies*, 2022, 25(10): 910–916.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202210011](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202210011).
- 37 吴雨桐, 吴思佳, 杨建卫, 等. 基于 Apriori 算法分析 2021 年山东省医疗器械不良事件的关联性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(12): 111–118. [Wu YT, Wu SJ, Yang JW, et al. Association analysis of medical device adverse events in Shandong Province in 2021: apriori algorithm[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2022, 60(12): 111–118.] DOI: [10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.0574](https://doi.org/10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.0574).
- 38 冯变玲, 杨世民, 贺小红, 等. 药品不良反应多维关联规则挖掘及预警模型构建[J]. *中国药事*, 2012, 26(10): 1076–1082. [Feng BL, Yang SM, He XH, et al. Excavation of multidimensional association rules in adverse rug reaction and construction of warning model[J]. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, 2012, 26(10): 1076–1082.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2012.10.020](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2012.10.020).
- 39 冯秀珍, 贺小红, 冯变玲. 基于关联规则的 ADR 预警系统及实证研究[J]. *科技管理研究*, 2012, 32(9): 194–197. [Feng XZ, He XH, Feng BL. System and empirical study on adverse drug reaction warning based on association rule[J]. *Science and Technology Management Research*, 2012, 32(9): 194–197.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7695.2012.09.046](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7695.2012.09.046).
- 40 叶明全, 苏洋, 童九翠. 基于多层关联规则挖掘的 ADR 风险检测与预警研究[J]. *池州学院学报*, 2020, 34(3): 23–26. [Ye MQ, Su Y, Tong JC. Risk detection and early warning of adverse drug reactions based on multi-level association rule mining[J]. *Journal of Chizhou University*, 2020, 34(3): 23–26.] DOI: [10.13420/j.cnki.jczu.2020.03.007](https://doi.org/10.13420/j.cnki.jczu.2020.03.007).
- 41 孙敏琦, 潘媛媛. 基于 FP-Growth 算法的精神障碍患者用药不良反应预警 App 研究[J]. *电脑知识与技术*, 2022, 18(13): 132–134, 137. DOI: [10.14004/j.cnki.ckt.2022.0919](https://doi.org/10.14004/j.cnki.ckt.2022.0919).
- 42 Held F, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Polypharmacy in older adults: association rule and frequent-set analysis to evaluate concomitant medication use[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 116: 39–44. DOI: [10.1016/j.phrs.2016.12.018](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.018).
- 43 王璐丽, 张冰, 吕锦涛, 等. 基于真实世界的基层医院心血管系统疾病中西药联合应用情况研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(1): 83–88, 92. [Wang JL, Zhang B, Lyu JT, et al. Combination of traditional chinese and western medicine in the treatment of cardiovascular diseases in primary hospitals based on real world[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2022, 22(1): 83–88, 92.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.017](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.017).
- 44 吴丽娜, 谢雁鸣, 刘垲, 等. 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界中结肠恶性肿瘤患者的中西药联合应用特征研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(5): 138–143. [Wu LN, Xie YM, Liu H, et al. Real-world study on the characteristics of combined application of Chinese and western medicine in the treatment for colonic malignant tumors by association rules analysis[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2019, 35(5): 138–143.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2019.05.030](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2019.05.030).
- 45 杨会生, 谢雁鸣, 陈岑, 等. 基于关联规则分析的“真实世界”复方苦参注射液治疗肺癌中西药联合应用特征研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(8): 1708–1713. [Yang HS, Xie YM, Chen C, et al. Association rules analysis of Fufang Kushen injection in combination with modern medications in treating lung cancer: real-world study based on hospital information[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2018, 43(8): 1708–1713.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjmm.20180125.007](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20180125.007).
- 46 Nishtala PS, Chyou TY, Held F, et al. Association rules method and big data: Evaluating frequent medication combinations associated with fractures in older adults[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(10): 1123–1130. DOI: [10.1002/pds.4432](https://doi.org/10.1002/pds.4432).
- 47 Nishtala PS, Chyou TY. Identifying drug combinations associated with acute kidney injury using association rules method[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(4): 467–473. DOI: [10.1002/pds.4960](https://doi.org/10.1002/pds.4960).

- 48 Chyou TY, Nishtala PS. Identifying frequent drug combinations associated with delirium in older adults: application of association rules method to a case-time-control design[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021, 30(10): 1402-1410. DOI: [10.1002/pds.5292](https://doi.org/10.1002/pds.5292).
- 49 Chen W, Yang J, Wang HL, et al. Discovering associations of adverse events with pharmacotherapy in patients with non-small cell lung cancer using modified apriori algorithm[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1245616. DOI: [10.1155/2018/1245616](https://doi.org/10.1155/2018/1245616).
- 50 Yamamoto H, Kayanuma G, Nagashima T, et al. Early Detection of adverse drug reaction signals by association rule mining using large-scale administrative claims data[J]. *Drug Saf*, 2023, 46(4): 371-389. DOI: [10.1007/s40264-023-01278-4](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01278-4).

收稿日期: 2024 年 10 月 04 日 修回日期: 2025 年 04 月 07 日

本文编辑: 杨 燕 洗静怡