

基于知识图谱的药品联用建模及风险评价

邵云婷^{①②} 洪灵鸿^③ 陈坚^④ 陈龙彪^① 范晓亮^{①②} 许中^⑤ 赵敏^⑤ 吴谨准*

摘要 目的: 根据临床用药实践中的药品联用模式构建知识图谱模型, 从而自动化地评价药品联用风险。方法: 基于海量处方用药大数据, 采用知识图谱建模方法, 构建概率图模型, 并利用子图搜索算法进行药品联用风险评价。结果: 在某三甲医院门诊妇科的59 703条真实用药处方中, 随机挑选30%数据作为测试集, 得到药品联用风险预测准确率达98.3%, 能够有效识别合理药品联用模式。结论: 基于处方大数据构建的药品联用知识图谱模型能准确地对药品联用风险进行评估, 可降低人工成本, 减轻药师负担, 为临床药事管理提供决策依据, 提高联合用药的安全性。

关键词 健康医疗大数据 药品联用 知识图谱 子图搜索

Doi:10.3969/j.issn.1673-7571.2018.10.013

[中图分类号] R319 [文献标识码] A

Medicine Concomitant Modeling and Risk Evaluation Based on Knowledge Graph / SHAO Yun-ting, HONG Ling-hong, CHEN Jian, et al//China Digital Medicine.-2018 13(10): 39 to 41

Abstract Objective: A probability map model was constructed based on the drug combination model to evaluate the risk factor of pediatric drug combination. Methods: Construct a probabilistic probability model of massive prescription data based on knowledge graph evaluate the risk of drug combination by graph search algorithm. Results: In the selected outpatient gynecology data set, 30% of the data were randomly selected as the test set, and the low-risk prediction rates of the drugs were 98.3%. Conclusion: The drug combination knowledge map model based on prescription big data can automatically and objectively evaluate the risk of drug combination, which not only results in accurate and reduces labor costs, but also reduces the burden on pharmacists, provides decision-making basis for clinical drug management and daily medication for patients, enhance the safety of the combination.

Keywords health medical big data, drug combination, knowledge graph, subgraph detecting

Corresponding author Pediatric Department, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, P.R.C.

1 引言

药物相互作用^[1] (Drug Interaction, DI) 是指病人同时或在一定时间内先后服用两种或两种以上药物后所产生的复合效应。如药品联用合理, 则其药物相互作用可以增强疗效或降低药物不良反应, 反之则可能导致疗效降低或毒性增加, 甚至危及生命^[1]。然而, 药品联用风险评价目前仍较为困难^[2]。2005年《首都医药》杂志调查结果表明, 94%的医师未能识别出可致严重药物不良反应的“问题处方”^[3]。为此, 如何自动准确地评价药品联用风险, 对用药安全具有重要意义。已有的药品联用风险评价研究中, 一般采用提取药物说明书中药品联用信息的方式来构建药物联用信息知识库^[4-5], 以此评估药品联用风险。该方法不仅需要消耗大量的人力和物力, 而且随着药物数量的急速增长, 难以快速完善数据库的缺点容易造成漏审和误审。为此, 利用海量处方大数据构建药品联用知识图谱模型, 自动客观地给出药品联用的风险评价, 为临床药事管理及患者日常用药提供决策依据。

* 通讯作者: 厦门大学附属第一医院儿科, 361003, 福建省厦门市思明区镇海路55号

①厦门大学信息学院福建省智慧城市感知与计算重点实验室, 361005, 福建省厦门大学思明区厦门大学海韵园

②厦门大学信息学院数字福建健康医疗大数据研究所, 福建省厦门大学思明区厦门大学海韵园 361005

③厦门大学附属翔安医院, 361000, 福建省厦门市翔安区安东路2000号

④智业软件股份有限公司, 361008, 福建省厦门市软件园二期观日路20号

⑤厦门大学附属第一医院儿科, 361003, 福建省厦门市思明区镇海路55号

2 数据来源与处理

处方数据库可通过医院信息系统 (Hospital Information System, HIS) 等途径获取。首先对2015年某三甲医院的门诊电子病历数据脱敏匿名化处理, 得到4 508 331条处方用药记录。在此基础上, 建立处方数据库, 从中提取联合用药记录, 获取药品联用清单, 最后按药物种类进行结构化归档, 建立药物联用情况数据库。表1中列出了其中三个科室的药物联用数据概况。

表1 药物联用情况数据库概况

科室	处方数	药品数	联用次数
门诊妇科	59 703	561	2 781
门诊儿科	156 737	596	10 442
门诊肿瘤科	19 763	648	5 948

3 药品联用建模与风险评价

基于知识图谱^[6-7]的药品联用建模方法是在海量的数据上自动进行模型建立和更新, 利用概率图模型能准确表示药物之间的联用关系和频率, 且使用实际处方数据建模更能反映药物的真实使用情况, 使模型能准确客观地给出药品联用的风险评价。

3.1 药品联用建模 首先遍历药品联用数据库, 获得所有被使用到的药品集合 V 作为节点集, 以此构建概率图模型 $G(V, E)$, 其中 E 为节点之间的边的集合, 其中边权重的初始值为零。从药品联用数据库中随机选取70%的数据作为训练集, 基于图模型 G 构建药品联用模型 $G_g(V_g, E_g)$ 。具体而言, 给定一条药品联用记录, 将该记录上的所有药品两两组合, 然后将概率图模型 G_g 中对应的两个节点连线, 并将权重加一, 其他节点保持不变。最后, 遍历训练集中所有的药品联用记录, 迭代地更新模型。

3.2 药品联用风险评价 随机选取药品

联用数据库中30%的数据作为测试集, 对所构建的药品联用知识图谱的有效性进行验证, 并对新的药品联用模式的风险进行评价。具体而言, 选取测试集中的一张处方, 作为待查询的药品联用模式。以所包含的药品集合 V_s 作为节点集, 在构建的概率图模型 $G_g(V_g, E_g)$ 中运行子图搜索算法, 获得包含节点集合 V_s 的子图 $G_{s1}(V_s, E_{s1})$, 使得:

$$E_{s1} = V_s \times V_s \cap E_g$$

对子图 G_{s1} 进行分析, 若 G_{s1} 是完全图, 则说明所查询的药品联用模式在已构建的概率图模型中已经存在, 可输出“低风险”的提示信息; 若 G_{s1} 是不完全图 (即存在某些边权重为零), 则说明所查询的药品联用模式在历史用药实践中未得到验证, 可输出“存在药品联用风险”的提示信息, 为医生用药和药师审方提供决策辅助。

4 结果

4.1 药品联用知识图谱 图1展示了基于门诊妇科数据集构建的合理药品联用知识图谱。节点表示药品, 节点颜色反应用药频次, 边表示联用, 边的颜色反应了连接权重。总体来看, 这类知识图谱表现出“聚簇成网, 结构清晰”的特点, 体现了大量隐含在临床实践中真实可靠的用药知识和用药模式, 为药品联用风险评价提供了良好的模型架构。结合三甲医院药品数据集上的药品名称信息, 对知识图谱进行进一步的分析。

组团A: 大量高频用药 (对应深蓝色节点) 之间联系紧密形成聚簇, 与其他药物的联用表现出种类多但较为频繁 (对应绿色连线) 的特性。例如图1中的用药频次最高的1090号药物

为日舒安洗液, 具有清热燥湿止痒的功效, 妇科疾病往往伴随着瘙痒的症状, 在临床上为了缓解该症状常将该药物与其他药物联合使用, 与知识图谱呈现的信息相符。

组团B: 少量低频用药 (对应黄色节点) 之间具有频繁的联合用药模式 (对应紫色连线), 其连接的特点是两两之间大多具有较频繁的联用, 形成网状结构。例如组团B中最频繁的联用是由1295号金刚藤胶囊分别与5454号阿胶颗粒, 1290号泌淋清胶囊和1411号热淋清胶囊这三种药品搭配使用。从医学角度来看这些用药组合主要是用于治疗治疗女性泌尿系统感染或妇科感染, 在妇科属于高发事件, 因此在图谱中呈现频繁的联用模式。

组团C: 少量药物形成一个较为独立的聚簇, 内部联用关系紧密, 与外部其他药物几乎没有联用。该组团由中药构成, 知识图谱上的孤立的状态与临床中中药的使用方式相符。

组团D/E: 存在大量低频用药 (对应橙色节点), 其节点之间的关联程度较弱, 节点呈现游离状态, 且未与其他高频用药节点发生强连接。由此可以推断, 这类药品不用于治疗常见病。例如, 图1中的129号节点为多烯磷脂酰胆碱注射液, 在妇科中主要用于治疗妊娠中毒包括呕吐, 属于不常见疾病, 与图谱相符。

4.2 药物相互作用风险评价 基于门诊妇科处方数据分别建立的知识图谱, 在测试集上的药物相互作用风险评价准确率达到98.3%, 取得了较好的风险评价结果。但是因为药物间的联用模式复杂多变, 所测试的17 911条处方数据 (占30%) 仍有302个处方风险评价的结果有误, 其原因主要在于所判别的药物联用模式在知识图谱中样

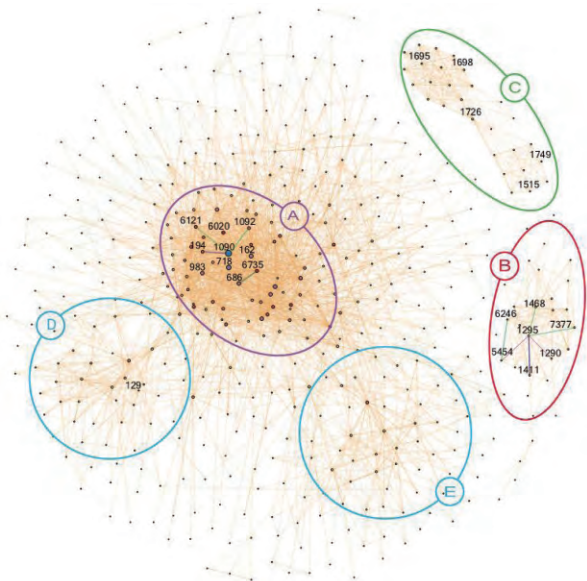


图1 基于门诊妇科数据构建的药品联用图谱(图中ID信息见表2)

表2 图1所示ID的药品名称

ID	名称	ID	名称
129	多烯磷脂酰胆碱针(易善复)	1515	赤芍
162	地屈孕酮片(达芙通)	1695	葶苈子
194	硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊(即依)	6121	甲硝唑参阴道栓(学舒达)
686	肾上腺色腓片	6246	复方益母胶囊
718	戊酸雌二醇片(补佳乐)	6735	头孢呋辛酯片(瑞味欣)
983	维生素 B6 片	7377	妇肤康喷雾剂
1090	日舒安洗液	1698	款冬花
1092	特比萘芬阴道泡腾片(丁克)	1726	甘草
1290	泌淋清胶囊	1749	当归
1295	金刚藤胶囊	5454	阿胶颗粒
1411	热淋清胶囊	6020	乳酸菌阴道胶囊(延华)
1468	少腹逐瘀颗粒		

本过少,无法构建更为健壮的知识图谱,导致判断出现错误。例如,罗通定片和地屈孕酮片的联用在临床上可用于治疗痛经,但由于罗通定片较一般的止痛药效果更强且产生嗜睡的不良反应,因此联用次数较少,在测试集中则容易被判为有风险药品的联用模式。

5 讨论

基于知识图谱的药品联用建模与风险评价方法,能够自动学习蕴含在处方大数据中的用药模式,较准确地给出待查询处方的药品联用风险,可用于辅助医生判断临床药品联用风险,增强了临床药品联用的合理性和安全性。目前,构建的药品联用概率图模型在数据库中联用模式不足时仍存在判别错误,未来可利用药品成分相似性进行优化,构建细粒度药品相互作用知识图谱。

参考文献

[1] 黄培良,陈芑,郝建,等.利用ACCESS建立

药物相互作用和配伍禁忌处方分析系统[J].

中国数字医学,2010,5(8):87-88.

[2] 刘晓,孔妍,崔一民,等.3例药物相互作用引起的药物不良反应分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(21):2006-2007.

[3] 靳婷,李玉衡,刘媛.暗访京城50家医院医师安全用药水平状况——47家医院医师未识出“问题处方”令人震惊[J].首都食品与医药,2006,13(1):4-10.

[4] 施慧,张柏林,常明.国内几种合理用药软件评价[J].中国药学杂志,2008,43(13):1033-1035.

[5] 李红霞,俞汝龙,舒婷,等.我国合理用药软件的现状与趋势分析[J].中国数字医学,2011,6(9):47-49.

[6] 李新龙,刘岩,何丽云,等.知识图谱研究概况及其在中医药领域的应用[J].中国中医药信息杂志,2017,24(7):129-132.

[7] 于彤,刘静,贾李蓉,等.大型中医药知识图谱构建研究[J].中国数字医学,2015,10(3):80-82.

【收稿日期:2018-08-27】

(责任编辑:肖婧婧)

业界观察 OBSERVATION

到2020年湖南城乡每万人将拥有2.2名合格全科医生

随着人们对全科医生的需求加大,湖南省目前全科医生人才队伍数量供不应求。为缓解这一矛盾,湖南省政府办公厅日前下发《关于改革完善全科医生培养与使用激励机制的实施意见》(以下简称《实施意见》),提出到2020年,城乡每万居民拥有2.2名合格的全科医生。

根据《实施意见》,湖南省全科医生培养与使用工作将达到以下目标:到2020年,适应行业特点、具有湖南特色的全科医生培养制度基本建立,全科医学人才服务能力明显增强,全科医生的使用激励机制基本健全,全科医生职业吸引力显著提高,全科医生(含中医类别)配置合理,城乡每万居民拥有2.2名合格的全科医生,全科医生与城乡居民建立比较稳定的签约服务关系。到2030年,城乡每万居民拥有5名合格的全科医生,全科医生队伍基本满足城乡居民卫生与健康需求,全科医生培养与使用激励机制更加健全完善。

(来源:长沙晚报)