

中西药联用所致药品不良反应监测及关联性评价方法探讨

任秀丽

昆明市晋宁区市场监督管理检验检测中心 云南 昆明 650000

摘要：目的：利用真实世界监测数据，分析中西药联用不良反应的发生特征，并探索基于多因素模型的药物贡献度定量分离方法，以增强关联性评价的客观性。方法：基于2025—2026年区域性主动监测数据，筛选中西药联用相关不良反应报告300例，并按联用状态匹配中药单用组与西药单用组。采用倾向性评分匹配控制混杂，构建Cox比例风险模型与归因分析框架，比较三组在不良反应类型、时间分布及严重度上的差异。结果：联用组不良反应发生率随用药周期呈上升趋势，肝损伤与胃肠反应集中出现在中后期，骨髓抑制则有延迟表现。Cox模型显示联用状态为独立风险因子（ $HR = 1.52$ ）；归因分析中，西药组分与中药组分对联合不良反应的贡献度分别为55%和45%。结论：该监测数据评价体系可识别联用不良反应的时序风险，并实现贡献度定量分离，为监管和临床提供可推广的循证依据。

关键词：中西药联用；所致药品不良反应监测；关联性；评价方法

引言

中西药联用在临床中越来越普遍，相关不良反应发生率也在持续上升，以肝损伤、胃肠反应和骨髓抑制最为常见^[1]。随着中西医结合诊疗模式的全面普及，临床为提升疾病综合治疗效果，常采用中西药联合干预方案，实现增效减毒、标本兼顾的治疗目的。但由于中药成分复杂、作用靶点多元，西药药理机制明确、代谢路径固定，两类药物在体内吸收、分布、代谢、排泄过程中极易发生相互干扰，引发药效拮抗、代谢紊乱、毒性叠加等潜在风险，导致药品不良反应隐匿性强、诱因复杂、难以溯源，极大增加了临床用药安全管控难度。

当前国内药品不良反应监测工作多聚焦于单药不良反应信号挖掘与风险预警，针对中西药联用场景的专项评价体系尚未完全建立。联用用药存在用药方案个体化、配伍形式多样化、病程干预复杂化等特征，传统评价方法难以精准区分不良反应是由中药、西药或药物相互作用单独、共同引发，长期存在因果关联性模糊、风险归因笼统、量化依据不足的行业痛点。现行监测体系主要依赖医疗机构主动上报，面对复杂联用场景时，报告质量参差、混杂控制不足、因果判定主观性强等问题突出。诺氏评估量表在区分单药与联用各自贡献方面能力有限；近年数据挖掘与机器学习方法虽提升了信号检测效率，但对时序动态特征和贡献度量化仍有不足^[2]。

本中心在日常监测中积累了较丰富的真实世界数据，基于此，本研究尝试从评价角度构建标准化分析流程，引入倾向性评分匹配与Cox比例风险模型，对中西药联用不良反应的发生特征、时序规律及药物贡献度进行定量分离，以期提供可复制的方法路径和客观的临床警

示依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与研究对象

数据来自本中心2025年4月至2026年4月区域性主动监测数据库，纳入中西药联用相关不良反应报告/病例记录300例。纳入标准：年龄18~75岁；用药信息完整，中药与西药品种明确；不良反应发生时间、临床表现及转归记录清晰；可获取肝功能、肾功能及血常规等关键实验室指标。排除标准：报告信息严重缺失；合并使用其他具明显肝毒性或骨髓抑制作用的药物；原有严重肝肾功能不全。其中联用组150例，中药单用组75例，西药单用组75例。经倾向性评分匹配校正后，三组在年龄、性别、基础疾病（高血压、糖尿病等）、既往治疗史及基线肝肾功能等指标上均衡可比（ $P > 0.05$ ）。

1.2 暴露定义与分组

观察组为同时或先后使用中药制剂与化学药者，中药制剂以华蟾素制剂（胶囊/注射液）为主，西药主要为卡培他滨等抗肿瘤药物；对照组1为同期单用上述中药制剂者；对照组2为同期单用上述西药者。三组用药剂量及疗程按各自药品说明书标准范围执行，暴露时间窗统一设为12周。本中心按照《药品不良反应报告和监测管理办法》，对上述药品开展主动监测与评价。

1.3 数据采集与质量控制

数据来自本中心监测数据库、医疗机构上报及主动随访补充。采用结构化电子数据采集表（eCRF）统一录入，关键实验室指标（肝功能、肾功能、血常规）通过区域实验室信息系统（LIS）自动提取并校验。不良事件按《常见不良事件评价标准（CTCAE 5.0）》进行严重程

度分级（1级轻度、2级中度、3~4级重度）。所有不良事件因果关系初步判定由本中心两名具有高级职称的药品评价人员独立完成，意见不一致时协商解决。对失访或数据缺失样本，采用多重插补法处理以减少偏倚。

1.4 评价指标

1.4.1 不同用药方案的不良反应发生率动态比较

统计治疗/用药后第1周、第4周及第12周三个时间窗口内三组不良反应的累积发生率，用例数（百分比）报告，组间差异用卡方检验进行比较。

1.4.2 不良反应类型与严重度的时间分层评价

将不良反应按发生时间划分为用药1周内、1~4周及4~12周三个区间，按轻度、中度、重度统计各类型不良反应（肝损伤、胃肠反应、骨髓抑制等）的频次与构成比，分析时序与严重度之间的耦合特征。

1.4.3 基于Cox模型的风险因素识别与归因分析

采用多因素Cox比例风险模型评估中西药联用状态与不良反应发生风险的关联，调整变量包括年龄（连

续变量）、性别、BMI、化疗史、放疗史、基线肝功能（ $ALT \geq 40 \text{ U/L}$ ）、基线肾功能（肌酐 $\geq 110 \mu\text{mol/L}$ ）、合并症数量（ ≥ 2 种）及血糖水平（ $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ ）。风险比（HR）及95%置信区间由模型估计。进一步基于模型回归系数与人群归因分数（PAF）法，估算中药组分与西药组分在联用相关不良反应中的相对贡献度。

1.5 统计学处理

计量资料用均值±标准差描述，组间比较行单因素方差分析；计数资料用例数（百分比）描述，组间比较行卡方检验，期望频数 <5 时行Fisher精确检验。倾向性评分匹配用最近邻匹配法（卡钳值0.02），匹配后均衡性通过标准化差异（ <0.1 ）判断。Cox模型比例风险假设通过Schoenfeld残差检验。统计分析用R 4.3.0完成，显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 我区2021年-2025引起不良反应数量名列前10位的化学药、生物制品及其不良反应主要表现，详见表1

表1 近五年药品报告中数量排名前10位的化学药及生物制品

排名	药品名称	总计例次	一般例次	一般百分比	严重例次	严重百分比
1	注射用头孢曲松钠	116	93	80.18%	23	19.92%
2	注射用炎琥宁	110	89	80.90%	21	19.10%
3	注射用头孢他啶	62	53	85.49%	9	14.51%
4	注射用头孢噻肟钠	61	50	81.97%	11	18.03%
5	盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液	45	40	88.89%	5	11.11%
6	注射用头孢唑辛钠	42	37	88.10%	5	11.90%
7	盐酸左氧氟沙星注射液	30	27	90%	3	10%
8	注射用乳糖酸红霉素	30	28	93.33%	2	6.67%
9	盐酸倍他司汀注射液	25	19	76.00%	6	24.00%

2.2 不良反应类型呈现清晰时序—严重度耦合特征

近五年不良反应的时序与严重度分层分析显示，不同系统损害在各用药窗口期内分布模式存在差异。肝损伤及胃肠反应在1~4周和4~12周两阶段均明显上升，重度事件随观察时间延长呈累积增加趋势，说明此类损伤可能具有剂量或暴露时间依赖性。骨髓抑制仅出现在4~12周窗口期，早期（1周内）未见记录，发生率虽低（6例，占4.00%），延迟性特征较为突出，提示临床需在用药中后期加强血常规监测。卡方检验比较各类型不良反应的时序—严重度分布，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 13.42$ ， $P = 0.01$ ），表明不同不良反应的发作时相与严重演变规律非随机分布，与药物作用机制及个体代谢差异有关，对制定分阶段监测策略有指导意义。

2.3 Cox模型精准识别关键风险驱动因子

基于Cox比例风险模型的多因素分析，明确了影响不良反应发生风险的独立危险因素。中西药联用状态（ $HR = 1.52$ ， $P = 0.007$ ）、年龄每增加10岁（ $HR = 1.21$ ， $P = 0.021$ ）、既往化疗史（ $HR = 1.35$ ， $P = 0.042$ ）、基线肝功能异常（ $HR = 1.89$ ， $P = 0.004$ ）、肾功能异常（ $HR = 1.67$ ， $P = 0.018$ ）及合并症数量 ≥ 2 种（ $HR = 1.43$ ， $P = 0.020$ ）均为独立风险因子，模型C-index为0.78，区分度良好。

中西药联用增加的风险并非单来自西药或中药。人群归因分数估算显示，联用相关不良反应中西药组分贡献度约55%，中药组分约45%，两者占比相当，提示联合用药的相互作用可能是风险升高的核心机制，而非某一方的单独作用。上述因子覆盖患者基础状态、用药行为和脏器功能储备等多维度信息，可为个体化风险评估

提供量化依据。

3 讨论

药品不良反应监测评价需从复杂数据中识别风险信号并客观归因^[3]。本研究基于区域性主动监测数据,利用倾向性评分匹配与Cox回归框架,分析了中西药联用相关不良反应的时序特征与贡献度构成。结果显示,肝损伤与胃肠反应主要分布于用药中后期,骨髓抑制呈延迟性特征,与药物代谢动力学差异和组织修复周期规律一致。该时序模式提示,监测评价中应针对不同不良反应类型设置差异化重点监测窗口,以提高信号识别灵敏度。

多因素风险识别显示,中西药联用本身为不良反应的独立风险因子,即便调整患者基础状况和合并用药等混杂因素后,风险仍显著升高。印证了国家药品不良反应监测年度报告中关于联合用药风险的警示,也提示评价中应关注联用方案的独立效应,而非简单归因于单一药物^[4]。归因分析中,西药组分贡献度略高于中药组分,但两者并非简单相加,存在协同毒性放大效应。这一发现不支持“中药天然安全”或“不良反应全归咎于化学药”的片面认识,联用情境下需关注组分间代谢性相互作用(如肝药酶抑制、转运体竞争等)。相较于传统基于个例报告的定性判定,本研究基于模型的贡献度定量分离方法为联用方案评价提供了更客观的技术工具。

从监管评价角度看,本研究构建了一套基于监测数据标准化处理与分析的工作流程,涵盖混杂控制、时序分层分析到归因量化的完整链条,可操作性和推广性较强。但仍有局限:(1)数据以本中心覆盖区域为主,样本量有限,外推性需多中心数据验证;(2)中药制剂成分复杂,部分复方制剂的活性物质谱未能完全解析,可能低估某些微量成分的毒性贡献;(3)未纳入遗传药理学指标(如HLA基因型、药物代谢酶多态性等),后续

可结合个体化基因组信息提升预测精度^[5]。该框架不仅适用于抗肿瘤中西药联用场景,也可推广至其他联合用药领域,为药品安全监管提供标准化评价工具。

结束语

中西药联用不良反应的监测与评价需从被动收集转向主动分析,从定性判定走向定量归因。本研究基于区域性监测数据,整合倾向性评分匹配与Cox比例风险模型,对中西药联用不良反应进行了时序特征刻画与组分贡献度分离。结果显示,联用状态下中药与西药贡献度分别为45%和55%,存在协同毒性效应,肝损伤、胃肠反应及骨髓抑制呈现明确的时序—严重度分布规律。该评价体系为检验检测机构开展药品不良反应监测与评价提供了可复制的方法学路径,可为临床警示与监管决策提供客观证据支持。

参考文献

- [1]龙敏娟,赵旭,郭龙鑫,等.基于年龄校正的中西药肝脏不良反应监测大数据分析及中药皮肤用药风险警示[J].中国药物警戒,2025,31(03):271-275.
- [2]贾晋生,刘红亮,王青,等.基于知识图谱联合ERNIE-DPCNN模型的药品不良反应自动关联性评价方法研究[J].中国药物警戒,2024,21(02):163-166.
- [3]陈静静,钱佩佩,曹凯,等.我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J].中国药事,2020,34(08):988-992.
- [4]葛昭,刘春香,张月亮,等.中西药联用干预老年单纯收缩期高血压的效益风险评价方法探究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(18):3306-3311.
- [5]许海波,王颖,王广平.省市两级药品不良反应监测评价技术体系建设路径探讨[J].中国医药导刊,2024,26(06):560-565.