

模糊比例报告比法检测药品不良反应报告信号

詹皓中, 叶国菊, 刘 尉, 郭雅婷

(河海大学理学院, 江苏南京 211100)

摘要: 文章用模糊数对药品不良反应报告中的主观评价信息进行量化, 构造模糊比例报告比(FPRR)法, 进一步挖掘了药品不良反应报告中的不确定信息, 检测出了潜在的药品不良反应信号, 为临床的药品使用提供参考。此外, 文章将模糊比例报告比(FPRR)法, 与比例报告比(PRR)法做结果对比分析算法一致性, 并分析了信号检测结果的可靠性。结果表明, 基于模糊理论的 FPRR 法与传统的信号检测算法相比可以充分利用药品不良反应报告中的不确定信息, 并对不良反应信号实现有效的检测。

关键词: 药品不良反应; 信号检测; 比例报告比法; 数据挖掘; 模糊理论; 水平隶属度函数

中图分类号: R911

文献标识码: A

文章编号: 2096-9759(2023)06-0005-05

Detection of ADR reporting signals by fuzzy PRR

ZHAN Haozhong, YE Guoju, LIU Wei, GUO Yating

(College of Science, Hohai University, Jiangsu Nanjing 210098, China)

Abstract: This paper quantifies the subjective evaluation information in drug adverse reaction reports using fuzzy numbers, constructs the Fuzzy Proportion Report Ratio (FPRR) method, and further explores the uncertain information in drug adverse reaction reports to detect potential drug adverse reaction signals, providing reference for clinical drug use. In addition, this paper compares the consistency of the FPRR method with the Proportion Report Ratio (PRR) method and analyzes the reliability of the signal detection results. The results show that the FPRR method based on fuzzy theory can fully utilize the uncertain information in drug adverse reaction reports and effectively detect adverse reaction signals compared to traditional signal detection algorithms.

Keywords: Adverse drug reactions; Signal detection; PRR; Data mining; Fuzzy theory; Horizontal membership function

1 引言

由于药物本身具有的性质, 它们往往会引起不良反应。不良反应(ADR)是指在药品的用法和用量都正确的情况下出现的与用药目的无关的有害反应。由于在药品上市之前, 大部分的潜在不良反应尚未被发现, 药品不良反应的数据挖掘工作显得十分重要。大数据时代的到来, 使我们获得的不良反应报告越来越多, 为不良反应信号检测提供了新的思路——从数据集中进行不良反应信号检测, 发现潜在的不良反应信号^[1-5]。随着科技进步, 信息传递方式的更新, 获得的报表数量不断增加, 如何更好地利用这些数据实现信号检测已成为备受关注的问题。

目前国内外应用最多的信号检测方法是比值失衡法(measures of disproportionality)。该方法通过计算数据在数据库中分布的“不均衡”实现不良反应信号检测, 在 ADR 监测工作中被广泛使用。比例失衡法可分为两类, 第一类是频数法, 如报告比值比法、比例报告比值比法和综合标准法等, 第二类是贝叶斯方法, 有贝叶斯置信度递进神经网络法、伽马泊松分布缩减法等。然而对于不良反应报告中存在的不确定信息, 如主观评价信息、不良反应严重程度等, 上述方法都没有有效地利用。

虽然模糊理论是处理不确定信息的有效方法, 但过去模糊数的运算往往需要运用 Zadeh 扩张原理^[6], 运算过程相对复杂, 有时会使得问题的处理过程非常困难以至于无法解答^[7]。而且经典的模糊数的运算存在着明显的缺陷, 它甚至不能独特地、以令人满意的精度解出简单的方程^[8-11], 这往往制约着模糊理论在实践中的应用。用水平隶属度函数(HMFs)^[12]表示的模糊数可以与精确数一起代入到 $y=f(x_1, \dots, x_n)$ 的经典数学公式进行计算, 而不需要使用 Zadeh 扩张原理, 这大大方便了模

糊数的计算, 提升了解决问题的能力。本文将水平隶属度函数应用于药品不良反应的信号检测当中, 同 PRR 法结合, 得到一种新的信号检测方法。

2 方法介绍

2.1 比例报告比法(proportional reporting ratio, PRR)

比例报告比法是早期对 SRS 进行定量分析的方法^[13], 是最早且最基本的信号检测算法。PRR 计算的是暴露于目标药物的目标事件与所有事件之比除以未暴露于该药的目标事件与所有事件之比。其计算公式为:

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad (1)$$

$$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}} \quad (2)$$

$$95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96SE(\ln PRR)} \quad (3)$$

信号判定标准为: 95%CI 下限>1。

PRR 的优点在于计算简单, 易于理解, 缺点是若四格表中有任意一个元素为零, 则无法计算; 如果报告数目较少的话, 容易产生假阳性信号。日本东京大学、我国江苏省、上海市 ADR 监测中心等机构都采用 PRR 探索 ADR 信号。

2.2 模糊理论与语义变量

自 Zadeh^[14]教授提出模糊集理论以来, 模糊数学在涉及不确定问题的研究中得到了广泛的应用。由于不良反应报告中存在大量的不确定信息, 我们考虑通过引入模糊数对这一类的信息进行量化, 让信息得到充分利用。接下来介绍模糊数学的一些基本概念。

收稿日期: 2022-11-16

基金项目: 国家冰川冻土沙漠科学数据中心项目(批准号: 2021kf03)。

作者简介: 詹皓中(1997-), 男, 广西柳州人, 研究生, 硕士, 主要研究方向: 模糊数学和数据挖掘。

模糊集: 研究问题时, 研究对象的全体称作论域, 记为 X 。称映射 $\tilde{A}: X \rightarrow [0, 1]$ 论域 X 上的一个模糊集。对 $\forall x \in X$, 称值 $\tilde{A}(x)$ 为 x 对 \tilde{A} 的隶属度, 函数 $\tilde{A}(x)$ 称为 \tilde{A} 的隶属函数, X 上的模糊集的全体记为 $F(X)$ [15]。

μ 截集: 设 $\tilde{A} \in F(X)$, $\mu \in [0, 1]$ 称集合 $[\tilde{A}]^\mu = \{x \in X: \tilde{A}(x) \geq \mu\}$ 为模糊集 \tilde{A} 的 μ 截集 [9]。

模糊数: 设 $u \in F(R^n)$ 如果 u 满足: ① u 是一个正规模糊集, 即 $\exists x \in R^n$ 使得 $u(x_0) = 1$; ② u 是一个凸模糊集, 即对 $\forall x, y \in R^n$, $t \in [0, 1]$ 均有 $u(tx + (1-t)y) \geq \min\{u(x), u(y)\}$; ③ $u(x)$ 是上半连续函数; ④ u 的支集 $\text{supp}u$ 的闭包 $[u]^0$, 即 $\overline{\{x \in R^n: u(x) > 0\}}$ 是紧的, 则称 u 是一个模糊数 [9]。所有 \square 上的模糊数的集合记为 E_1 。

三角形模糊数 \tilde{u} 用三元组 (a, b, c) 表示, 其中 $a \leq b \leq c$ 记为 $\tilde{u} = (a, b, c)$ 梯形模糊数 \tilde{v} 用四元组 (a, b, c, d) 表示, 其中 $a \leq b \leq c \leq d$ 记为 $\tilde{v} = (a, b, c, d)$ 。

水平隶属度函数: 设 $\tilde{u}: [a, b] \subseteq \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ 是一个模糊数。水平隶属度函数 $u^{gr}: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [a, b]$ 是 $\tilde{u}(x)$ 的一种表示 $u^{gr}(\mu, \alpha_u) = x$, 其中 “ gr ” 表示 $x \in [a, b]$ 中包含的信息粒, $\mu \in [0, 1]$ 是 x 在 $\tilde{u}(x)$ 中的隶属度函数, $\alpha_u \in [0, 1]$ 称为 RDM 变量, 且:

$$u^{gr}(\mu, \alpha_u) = \underline{u}^\mu + (\bar{u}^\mu - \underline{u}^\mu) \alpha_u \quad (4)$$

$\tilde{u}(x) \in E_1$ 的水平隶属度函数也可以表示为 $H(u) = u^{gr}(\mu, \alpha_u)$, 此外, 由已有的水平隶属度函数可以得到模糊数的 μ 截集。

$$H^{-1}(u^{gr}(\mu, \alpha_u)) = [\underline{u}]^\mu = [\inf_{\beta \geq \mu} \min_{\alpha_u} u^{gr}(\mu, \alpha_u), \sup_{\beta \geq \mu} u^{gr}(\mu, \alpha_u)] \quad (5)$$

三角形模糊数 $\tilde{u} = (a, b, c)$ 与梯形模糊数 $\tilde{v} = (a, b, c, d)$ 的水平隶属度函数分别是:

$$H(\tilde{u}) = [a + (b-a)\mu + [(1-\mu)(c-a)]\alpha_u] \quad (6)$$

$$H(\tilde{v}) = [a + (b-a)\mu + [(d-a) - \mu(d-a+b-c)]\alpha_v] \quad (7)$$

模糊数的运算: 设 \tilde{u} 和 \tilde{v} 是两个模糊数, 它们的水平隶属度函数分别是 $u^{gr}(\mu, \alpha_u)$, $v^{gr}(\mu, \alpha_v)$, “ \odot ” 表示四个基本运算之一, 即 “ $+$ ”, “ $-$ ”, “ \times ”, “ \div ”。 $\tilde{u} \odot \tilde{v}$ 表示一个满足 $H(\tilde{m}) = u^{gr}(\mu, \alpha_u) \odot v^{gr}(\mu, \alpha_v)$ 的模糊数 \tilde{m} , 注意, 当 \odot 表示除法时, $0 \notin v^{gr}(\mu, \alpha_v)$ [16]。

模糊数的聚合: $f: [a, b] \subseteq \mathbb{R} \rightarrow E_1$ 包含 n 个不同模糊数 $\tilde{u}_1, \tilde{u}_2, \dots, \tilde{u}_n$ 。 $\tilde{f}(t)$ 在 $t \in [a, b]$ 处的水平隶属度函数用 $H(\tilde{f}(t)) = f^{gr}(t, \mu, \alpha_u)$ 表示, 定义为 $f^{gr}: [a, b] \times [0, 1]_1 \times [0, 1]_2 \times \dots \times [0, 1]_n \rightarrow [c, d] \subseteq \mathbb{R}$, 其中 $\alpha_f = (\alpha_{u_1}, \alpha_{u_2}, \dots, \alpha_{u_n})$ 是对应模糊数的 RDM 变量 [16]。

本文对每份不良反应报告中的多个属性进行模糊量化, 构造模糊数并求其水平隶属度函数, 进一步使用粒度加权平均算子, 把所有的模糊数聚合在一起。

3 方法设计

一般地, 一份完整的不良反应报告中除了定量信息, 还有很多的定性信息, 定性信息通常是主观的、不确定的。传统的方法通常忽略了这部分内容, 仅仅考虑定量的信息 (如不良反应计次信息等), 这导致对原报告中的信息利用率较低。为了保留 PRR 算法能够快速、准确发现不良反应信号的优势, 又能充分挖掘不良反应报告中的有用信息, 本文考虑, 通过构建模糊数, 对报告中的部分定性信息进行模糊量化, 构造模糊数, 再把模糊数的水平隶属度函数转化成含参变量, 构造含参变量的不良反应四格表, 实现模糊 PRR 算法 (FPRR) 的信号检测。下面给出 FPRR 算法的主要步骤。

3.1 步骤一: 通过已有的不良反应报告, 构造模糊量化矩阵 G

通过模糊理论来改进已有的不良反应检测算法的核心是把原报告中的自然语言进行模糊量化, Zadeh 在模糊语义学理论中定义了 “语言变量” 这一概念, 并对以实数集和其实数集子集为论域的词汇给出了定量描述的语义规则 [17]。例如, 对于不良反应报告中的部分语言变量信息 (如肯定、很可能、可能、待评价、无法评价等), 通过一定的语义转化规则 [17], 可以将其转化为模糊数, 然后通过求解模糊数的水平隶属度函数, 将原有的 “语言变量” 转化为含有 RDM 变量的含参变量。下表是对报告中的权重信息变量 (不良反应严重程度等级 [18] 1-6 级), 评价信息变量 (报告人评价) 以及报告类型 (是否为新的) 进行的模糊量化, 量化后的结果如表 1 所示, 图 1 是各模糊数对应的水平隶属度函数的图像。

表 1 权重信息、评价信息和报告类型对应的模糊量化表

权重信息	评价信息	报告类型	模糊数	水平隶属度函数
1 级	/	/	(0, 0.2, 0.3)	$0.2\mu + (0.3 - 0.3\mu)\alpha$
2 级	可能无关	/	(0, 0.2, 0.4)	$0.2\mu + (0.4 - 0.4\mu)\alpha$
3 级	待评价/无法评价	/	(0.3, 0.5, 0.7)	$0.3 + 0.2\mu + (0.4 - 0.4\mu)\alpha$
4 级	可能	/	(0.5, 0.75, 0.8)	$0.5 + 0.25\mu + (0.3 - 0.3\mu)\alpha$
5 级	很可能	/	(0.7, 0.8, 1)	$0.7 + 0.1\mu + (0.3 - 0.3\mu)\alpha$
6 级	肯定	新的	(0.7, 1, 1)	$0.7 + 0.3\mu + (0.3 - 0.3\mu)\alpha$

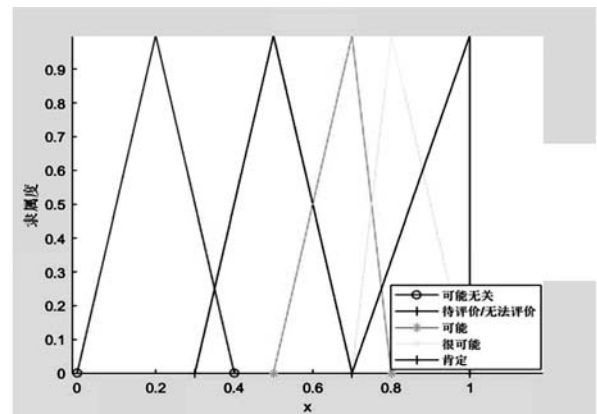


图 1 中三简模糊数的图像

同样, 对不良反应报告中的 “停药减药后反应是否减轻或消失” 和 “再次使用可疑药是否出现相同反应” 两项, 进行模糊量化, 量化结果如表 2 所示, 图 2 是对应的隶属度函数的图像。

表 2 用量变化信息对应的模糊量化表

停药减药后反应是否减轻或消失	再次使用可疑药是否出现同样反应	模糊数	水平隶属度函数
否	否	(0.1, 0.2, 0.3)	$0.1 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
否	不明/未再使用	(0.3, 0.4, 0.5)	$0.3 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
不明/未停药或未减量	否	(0.3, 0.4, 0.5)	$0.3 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
不明/未停药或未减量	不明/未再使用	(0.3, 0.5, 0.7)	$0.3 + 0.2\mu + (0.4 - 0.4\mu)\alpha$
是	否	(0.5, 0.6, 0.7)	$0.5 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
否	是	(0.5, 0.6, 0.7)	$0.5 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
不明/未停药或未减量	是	(0.7, 0.8, 0.9)	$0.7 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
是	明/未再使用	(0.7, 0.8, 0.9)	$0.7 + 0.1\mu + (0.2 - 0.2\mu)\alpha$
是	是	(0.9, 1, 1)	$0.9 + 0.1\mu + (0.1 - 0.1\mu)\alpha$

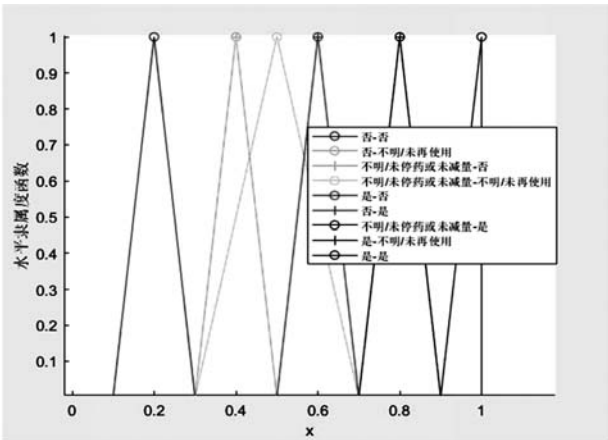


图2 表2中三简模糊数的图像

通过上文提到的模糊量化的方法,可以从一份不良反应报告中选取 n 个列(属性)进行模糊语义量化,假设我们选取 m 份不良反应报告,则可以构造对应的模糊量化矩阵 G :

$$G = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} & \dots & g_{1n} \\ g_{21} & g_{22} & \dots & g_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ g_{m1} & g_{m2} & \dots & g_{mn} \end{bmatrix} \quad (8)$$

其中, $g_{ij}, i=1,2,\dots,m, j=1,2,\dots,n$ 可以是模糊数,也可以是精确数,表示第 i 份报告的第 j 个属性的模糊量化评分值。

3.2 步骤二:求解 G 中所有模糊数的水平隶属度函数,精确数不变

由于本文中采用的模糊数都是三简模糊数,由定义3和注2,可以得到 G 中全部模糊数的水平隶属度函数,进一步可以得到用水平隶属度函数表示的模糊量化评价矩阵 G_H :

$$G_H = \begin{bmatrix} H(g_{11}) & H(g_{12}) & \dots & H(g_{1n}) \\ H(g_{21}) & H(g_{22}) & \dots & H(g_{2n}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ H(g_{m1}) & H(g_{m2}) & \dots & H(g_{mn}) \end{bmatrix} \quad (9)$$

3.3 步骤三:加入权重向量,得到融合评价向量

根据专家意见等因素,为各个属性分配对应的权重向量 $C, C = (c_1, c_2, \dots, c_n), \sum_{j=1}^n c_j = 1$,求得不良反应报告的融合评价向量 W :

$$W = G_H \times C = \left(\sum_{j=1}^n C_j H(g_{1j}), \sum_{j=1}^n C_j H(g_{2j}), \dots, \sum_{j=1}^n C_j H(g_{mj}) \right) \quad (10)$$

3.4 步骤四:使用融合评价向量,构造不良反应四格表

因为 W 中的元素全部为 RDM 变量和实数的求和,由定义4和定义5,可以得到模糊不良反应四格表,如表3所示:

表3 模糊不良反应四格表

	目标不良反应事件	其他不良反应事件	总计
目标药品	a_{hf}	b_{hf}	$a_{hf} + b_{hf}$
其他药品	c_{hf}	d_{hf}	$c_{hf} + d_{hf}$
总计	$a_{hf} + c_{hf}$	$b_{hf} + d_{hf}$	$a_{hf} + b_{hf} + c_{hf} + d_{hf}$

表中: a_{hf} 表示目标药品—目标不良事件报告的模糊量化值求和,含有 $(n+1)$ 个 RDM 变量($a_{hf} = f(\mu, \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$)。同样, b_{hf} 表示目标药品—其他不良事件报告的模糊量化值求和, c_{hf} 表示其他药品—目标不良事件报告的模糊量化值求和, d_{hf} 表示

其他药品—其他不良事件报告的模糊量化值求和。

3.5 步骤五:计算的值进行信号检测

$$PRR_{hf} = \frac{a_{hf} / (a_{hf} + b_{hf})}{c_{hf} / (c_{hf} + d_{hf})} \quad (11)$$

$$SE(\ln PRR_{hf}) = \sqrt{\frac{1}{a_{hf}} - \frac{1}{a_{hf} + b_{hf}} + \frac{1}{c_{hf}} - \frac{1}{c_{hf} + d_{hf}}} \quad (12)$$

$$95\%CI_{hf} = e^{\ln(PRR_{hf}) \pm 1.96SE(\ln PRR_{hf})} \quad (13)$$

显然, $95\%CI_{hf}$ 也是一个模糊数,且含有 $(n+1)$ 个 RDM 变量。根据决策偏好,对模糊数 $95\%CI_{hf}$ 的 $(n+1)$ 个参数取不同的值,得到信号检测值 $95\%CI$ 如果 $95\%CI$ 大于 1 且小于等于 50,则为弱信号;如果 $95\%CI$ 大于 50 且小于 1000,则为中信号;如果 $95\%CI$ 大于等于 1000,则为强信号。

在某一季度观测到一个信号强度为中、强信号,则对该信号进行标记,之后进行持续观测,若其在之后的连续四个季度内,其强度仍然为中、强信号,则该信号确定为一个预警信号并输出。

4 案例分析

本节利用某数据中心收集到的 2014 至 2019 年的药品不良反应数据进行药品不良反应信号检测。如上节所述,从报告中抽取部分属性进行模糊量化,抽取的属性分别为:报告类型一新的、ADR 严重程度、停药减药以及再用药表现、报告人评价和报告人单位评价。算法通过 Python 编程实现。本小节将本文算法的结果与 PRR 算法的结果进行对比,证实了算法的有效性和可靠性。

4.1 算法对比分析

经计算,在 2014 年至 2019 年总计 765739 份报告中,共得到 1097549 条不良反应记录,其中,药品—不良反应组合出现次数大于 3 次的报告共有 30708 个。在这些报告中,使用 FPRR 算法共检测到 19233 个信号,其中在过去说明书中未出现的新信号共 2079 个;而通过 PRR 算法共检测到 19316 个信号,其中新的信号共有 2110 个。信号检测结果如表4所示。

表4 信号检测结果比较

	FPRR(+)	FPRR(-)	总计
PRR(+)	A=19002	B=314	19316
PRR(-)	E=231	F=11161	11392
总计	19233	11475	30708

为了比较两种算法的一致性,本文将 PRR 方法视为“金标准”,分别计算其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数。灵敏度是指实验方法中发现的阳性信号中,在对照方法同样出现的阳性信号的比例,灵敏度 = $\frac{A}{A+E} = 0.9880$;特异度是指实验方法中发现的阴性信号中,在对照方法同样出现的阴性信号的比例,特异度 = $\frac{F}{B+F} = 0.9726$ 。约登指数是灵敏度与特异度的综合指标,其值越大说明检测方法越有效,约登指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1 = 0.9606;阳性预测值是指发现的阳性信号占全部阳性信号的比例,阳性预测值 = $\frac{A}{A+B} = 0.9837$;阴性预测值是指发现的阴性信号占全部阴性信号的比例,阴性预测值 = $\frac{E}{E+F} = 0.9797$ 。通过以上结果可以看出, FPRR 算

法与 PRR 算法相比,各项指标都比较高,这说明两种方法结果的一致性较高,保证了新算法 FPRR 的可靠性。

同时,又因为与传统的 PRR 算法相比,本文提出的算法不仅仅考虑简单的计次信息,还使用到了过去未用到的不良反应报告中的不确定信息。可以合理地认为,新的算法得到的结果更加具有说服力,更加有效。表 5 比较了两种方法检测出来的各个强度的信号数量。

表 5 不良反应结果比较

	强信号	中信号	弱信号	无信号
FPRR	305	2381	16547	11415
FPRR(新的)	66	483	1530	813
PRR	330	2372	16644	11392
FPRR(新的)	62	488	1560	782

可以看到,虽然与 PRR 算法相比,FPRR 算法检测出的信号较少,但新的强信号更多,这说明检测到的重要信号的数量增加了。

4.2 结果分析

接下来,我们进一步分析 FPRR 算法得到的强信号。基于 FPRR 算法的信号挖掘技术,经计算机信号检测程序对 2014 年至 2019 年的 765739 份报告进行信号挖掘,得到报告数大于等于 3,95%CI 大于等于 1000 的强信号中,95%CI 大于等于 10000 的药品不良反应组合为:复方氯己定(液等)-舌变色,氟米龙(滴眼液)-眼压升高,醋酸甲羟孕酮(片等)-静脉血栓形成,达沙替尼(片等)-胸腔积液,替比夫定(片等)-肌酸激酶升高,比沙可啶(片等)-腹部绞痛,泼尼松龙(片等)-肺炎,二硫化硒(洗剂等)-毛发结构异常,安慰剂-不稳定型心绞痛。按照信号强度选取前 20 位药物及不良反应组合,结果见表 6。

表 6 信号强度排 20 位的 ADR

药物名称	不良反应症状	是否为新信号	PRR
复方氯己定(液等)	舌变色	否	25570.23
氟米龙(滴眼液等)	眼压升高	否	25138.27
醋酸甲羟孕酮(片等)	静脉血栓形成	是	22468.96
达沙替尼(片等)	胸腔积液	否	16949.72
替比夫定(片等)	肌酸激酶升高	否	14442.73
比沙可啶(片等)	腹部绞痛	否	13877.21
泼尼松龙(片等)	肺炎	否	10935.12
二硫化硒(洗剂等)	毛发结构异常	否	10421.10
安慰剂	不稳定型心绞痛	否	10392.83
普拉洛芬(滴眼液等)	结膜炎	否	9664.52
甲磺酸伊马替尼(胶囊等)	脂肪酶升高	是	9275.61
甲磺酸氨氯地平(片等)	黄疸	否	8565.41
他氟前列素(滴眼液等)	眼色素沉着	否	7007.50
吗啡	瞳孔散大	否	6791.53
维库溴铵(注射液等)	支气管痉挛	否	6637.08
乙氧苯柳胺(膏等)	皮肤刺激	否	6187.72
复方苯佐卡因	舌不适	否	5871.80
布林佐胺噻吗洛尔(滴眼液)	睫毛生长	否	5807.72
阿维 A(胶囊等)	唇炎	否	5441.30
克林霉素甲硝唑(搽剂等)	皮肤干燥	否	5282.58

通过中国医药信息查询平台对表 6 中的药品进行查询,可以发现,表格中旧的不良反应信号都可以在药品的介绍中查到,这证实了算法的可靠性。此外,对于新出现的不良反应信号,可以标记为潜在的不良反应,待专业人员进行分析评估后,再对该信号下判断。

本方法根据对模糊数 95%CI₉₅的 6 个参数取不同的阈值,可以得到不同的信号检测结果,当需要更保守的结果时,可以选择较大的参数,反之选择较小的参数,本次案例中的参数都选取了中间值 0.5。

需要注意的是,通过 FPRR 计算得到的信号仅仅表示目标药物和目标 ADR 在统计学上有关联性,并不代表目标药物和目标 ADR 在生物学上有因果联系。此外,当发生罕见的药品不良反应时,该方法并不能快速发现这样的信号,需要监测人员扩大数据范围来判定该药品和不良反应的组合是否为一个信号。

5 结语

在各地不良反应中心收集到的不良反应报告中蕴含多项属性,其中含有大量的不确定信息(主观的评价、不良反应严重程度等)。然而常用的信号检测算法大都仅考虑了药品和不良反应组合出现的次数,忽视了对主观信息、评价信息等不确定信息的使用,显然这是值得改进的。此外,虽然过去已有一些模糊的信号检测算法,但因为受制于过去模糊数的运算的缺陷,对算法地改进往往比较保守,而且无法根据评价者的主观偏好得到相对积极或消极的检测结果。本文基于模糊理论,通过引用模糊数及其水平隶属度函数,改进了传统的 PRR 算法,得到了新的 FPRR 算法。

本文的案例表明,新的算法与传统的 PRR 算法的结果上具有高度一致性,这证实算法是可靠的。同时,进一步分析了 FPRR 算法得到的强信号,与已知的安全性信息进行比较,增加了算法的可信度。

应用模糊数来量化问题中的不确定信息在很多领域中已经有了很大的突破,然而利用模糊理论来量化不良反应报告信息,做药品不良反应的风险预警这方面的工作还缺乏系统的研究。希望通过本文提出的新算法,能为将来研究药品不良反应信息的工作者们提供新的思路。此外,我们认为,模糊理论在涉及语义信息量化的问题中具有显著优势,可以把这种想法用于更多的研究领域当中。

参考文献:

- [1] Zhang N, Gong L, Wang L, et al. Detection and evaluation of adverse drug reaction signals of chloroquine and hydroxychloroquine based on FDA adverse event database and designated medical event[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy (中国医院药学杂志), 2020, 40(18):1921-1928.
- [2] Li SS, D YX, Yin AQ, et al. Mining and evaluation of adverse reaction signals of levofloxacin based on spontaneous reporting system in Yantai City[J]. Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志), 2020, 29(2):228-231.
- [3] Wang LX, Xie YM, Cheng WX, et al. Analysis of adverse reactions risk signal of Xinyuan Capsules based on national ADR monitoring spontaneous reporting system[J]. China Journal of Chinese Materia Medica (中国中药杂志), 2020, 45(10), 2310-2315.

(下转第 16 页)



图 13 光照条件较强的测试图
表 2 基于改进算法的目标测量结果

序号	光照条件	测试置信度
1	良好	0.94
2	较差	0.86
3	较强	0.87

分析: 基于改进算法后进行目标检测, 置信度提升了 2% 左右, 同时光照条件对检测结果影响也很大。

5 结语

本文采集大量汽车油箱盖图片作为数据集, 分别采用传统方法以及深度学习方法对汽车油箱盖进行检测, 通过对比确定本文目标检测的方法, 并在此基础上通过添加注意力机制对 YOLOv5 算法进行改进, 提高检测准确率。当 C3 部分融合了 SE 模块之后, 小范围提升了检测能力, mAP 由 93.30% 提升至 93.80%; 置信度由传统算法的 0.90 提升至 0.92, 在光照良好的情况下, 置信度可达到 0.94。

参考文献:

- [1] 陈国军, 陈巍, 郁汉琪. 基于深度学习的单目视觉水下机器人目标跟踪方法研究 [J]. 机床与液压, 2019, 47(23).
- [2] 李元贞, 赵俊松. 基于深度学习的图像显著性目标检测研究综述 [J]. 软件工程, 2023, 26(01).
- [3] 陈维靖, 周萍, 杨海燕, 等. 通道-空间联合注意力机制的显著性检测模型 [J]. 计算机工程与应用, 2021, 57(19): 214-219.
- [4] 王凯诚, 鲁华祥, 龚国良, 等. 基于注意力机制的显著性目标检测方法 [J]. 智能系统学报, 2020, 15(5): 956-963.
- [5] 仇娇慧, 贝绍钦, 尹明锋, 等. 基于改进 YOLOv5s 的齿轮表面缺陷检测 [J]. 现代制造工程, 2022(03): 104-113.
- [6] Bochkovskiy A, Wang C Y, Liao H. YOLOv4: Optimal Speed and Accuracy of Object Detection [J]. 2020, 45(2): 69-75.
- [7] 王淑青, 顿伟超, 黄剑锋, 等. 基于 YOLOv5 的瓷砖表面缺陷检测 [J]. 包装工程, 2022, 43(09): 217-224.
- [8] 程海博, 熊显名. 基于 GIoU 的 YOLOv3 车辆识别方法 [J]. 桂林电子科技大学学报, 2020, 40(05): 429-433.
- [9] 吴闻起. 基于 YOLOv3 算法的遮挡场景下行人检测 [D]. 哈尔滨工程大学, 2020.
- [10] Jie H, Li S, Gang S, et al. Squeeze-and-Excitation Networks [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2017, 13(10): 213-215.
- [11] Woo S, Park J, Lee J Y, et al. Cbam: Convolutional block attention module [C] // Proceedings of the European Conference on Computer Vision (ECCV). 2018: 3-19.
- [12] Hanss, M. Applied Fuzzy Arithmetic [M]. Springer, Berlin, 2005.
- [13] Andrzej Piegat, Marek Landowski. Horizontal Membership Function and Examples of its Applications [J]. Fuzzy Syst, 2015, 17(1): 22-30.
- [14] S.J.W. Evans, P.C. Waller, S. Dacia. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoeconomics Drug Safety, 2001, 10: 483-486.
- [15] Zadeh L A. Fuzzy sets [J]. Information and Control, 1965, 8(3): 338-353.
- [16] Wang GX. Theory and Applications of Fuzzy Numbers (模糊数理论及应用) [M]. Beijing: National Defense Industry Press, 2011.
- [17] Mehran Mazandarani. Granular Differentiability of Fuzzy-Number-Valued Functions [J]. IEEE Transactions on Fuzzy Systems, 2018, 26(1).
- [18] Zadeh L A. The concept of a linguistic variable and its application to approximate reasoning (模糊集合、语言变量及模糊逻辑) [M]. Beijing: China Science Publishing, 1984.
- [19] Li L J, Hu J H, Wang Z, et al. Establishment of a new standard for evaluation of grade of adverse drug reaction severity and application of adverse drug reaction severity index [J]. Pharmaceutical Care And Research (药学服务与研究), 2008, 8(1): 9-13.
- [20] Zhang Q, Yan M M, Zhao H, et al. Detection of drug withdrawal signals for drug-induced liver injury based on the database of Shanghai Clinical Drug Quality Control Center [J]. Chinese Journal of Pharmacoeconomics (药物流行病学杂志), 2022, 31(8).
- [21] ZHOU Y J, LIU L. Mining etanercept pharmacovigilance signal based on BCPNN method [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy (中国医院药学杂志), 2022.
- [22] LIU J, YE G J, LIU W, et al. Detection of ADR reporting signal by fuzzy Bayesian confidence progressive neural network [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2022.
- [23] Rajati, M. R., Mendel, J. M. Solving Zadeh's Swedes and Italians challenge problem [J]. Proceedings of Annual Meeting, North American Fuzzy Information Processing Society, pp. 2012, 1-6.
- [24] VietCuong Ngo and Wenchuan Wu, H. Linear Programming Contractor for Interval Distribution State Estimation Using RDM Arithmetic [J]. IEEE Transactions on Power Systems, 2021.
- [25] Chen, T, Y. Remarks on the subtraction and division operations over intuitionistic fuzzy sets and interval-valued fuzzy sets [J]. Int. J. Fuzzy Syst. 2017, 9(3), 169-172.
- [26] Gupta, M. Introduction to fuzzy arithmetic [M]. Van Nostrand Reinhold, New York 1991.

(上接第 8 页)