

医院抗肿瘤药使用的多变量监测方法研究

蒋程 夏仲尼 朱立 郑造乾 徐金波 李功华

【摘要】 目的 探索医院抗肿瘤药使用的多变量监测方法,为临床合理使用抗肿瘤药提供指导。方法 提取住院患者 2010–2015 年共 24 个季度 70 种抗肿瘤药的用量数据,建立主成分分析(PCA)模型。通过构建主成分得分图,结合主成分载荷图,对不同季度抗肿瘤药的用量进行监测,筛选变化较显著的品种。若某一季度的得分统计值超出了控制限,构建得分贡献图分析得分异常的原因。结果 2010 至 2015 年多种抗肿瘤药的用量呈现出增长的趋势,其中卡培他滨片 0.5g、甲地孕酮分散片 160mg、替吉奥胶囊 20mg、比卡鲁胺片 50mg 用量增长较显著。2015 年第 3 季度抗肿瘤药的用量存在异常,主要原因为替吉奥胶囊 20mg、甲地孕酮分散片 160mg、比卡鲁胺片 50mg、羟基脲片 0.5g 的用量偏高。结论 本研究证明了 PCA 算法在抗肿瘤药使用监测中的有效性,可为医院抗肿瘤药监测提供新的方法。

【关键词】 抗肿瘤药 主成分分析 主成分得分 主成分载荷

Multivariate data analysis method for hospital antineoplastic drugs monitoring. JIANG Cheng, XIA Zhongni, ZHU Li, et al. Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China

【Abstract】 **Objective** To develop a multivariate data analysis method for hospital antineoplastic drugs monitoring. **Methods** The original use of 70 antineoplastic drugs in 24 quarters from 2010 to 2015 in our hospital was extracted and the principal component analysis (PCA) model was established. The principal component scores plot in combination with the principal component loading plot was applied to monitor the application of antineoplastic drugs. The antineoplastic drugs showing the most significant change trend were screened. When the statistics value of a quarter deviated from the control limit, the causes of abnormalities were diagnosed according to the score contribution plot. **Results** The use of several antineoplastic drugs presented a growth trend from 2010 to 2015 in our hospital. Among these, the capecitabine tablets 0.5g, megestrol dispersible tablets 160mg, tegafur, gimeracil and oteracil porassium capsules 20mg and bicalutamide tablets 50mg showed the most significant upward trend. The 3rd quarter of 2015 was beyond the control limit, which was caused by the higher use of tegafur, gimeracil and oteracil porassium capsules 20mg, megestrol dispersible tablets 160mg, bicalutamide tablets 50mg and hydroxycarbamide tablets 0.5g. **Conclusion** This case study demonstrated that it was effective to employ PCA algorithm to monitor the application of antineoplastic drugs. This study provides a new method for the monitoring of antineoplastic drugs in hospital.

【Key words】 Principal component analysis Antineoplastic drugs Principal component score Principal component load

随着人类生存环境的变化和生活习惯的改变,肿瘤的发病率逐年上升,严重威胁人类健康,并已成为当前常见的死亡原因之一。据统计,2010 年全球肿瘤新发病例 1 300 万,死亡病例 760 万;预计到 2030 年,全球肿

瘤新发病例将超过 2 600 万,死亡病例将跃至 1 700 万^[1]。抗肿瘤药是治疗肿瘤的重要手段之一,其合理使用是保证化疗效果、延长患者生存期和提高患者生活质量的重要前提。因此,建立一种科学、高效的方法监测医院抗肿瘤药使用,为临床合理使用抗肿瘤药提供指导非常重要。然而,医院抗肿瘤药的品种较多,且已报道的文献多采用传统的单变量数据分析方法逐一分析不同抗肿瘤药在不同时间的用量^[2-4],监测效率较低,故在传统方法的基础上,探索医院抗肿瘤药使用的多变量监测方法具有重要意义。主成分分析(principal component analysis, PCA)是一种常用的多变量数据分析算法,可从庞大

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.16.2017-2479

基金项目:浙江省公益技术应用研究计划项目(2016C33127);浙江省医学会临床科研基金项目(2016ZYC-A10);浙江省立同德医院科研基金博士科研专项(TD2015B004)

作者单位:310012 杭州,浙江省立同德医院药学部

通信作者:李功华, E-mail: ligonghua88@163.com

的数据矩阵中提取重要信息^[5],并已成功应用于疾病诊断^[6]、药品质量控制^[7-9]等医药数据分析。然而目前,将 PCA 算法应用于医院抗肿瘤药监测仍罕见文献报道。本研究以我院住院患者 2010 至 2015 年共 24 个季度抗肿瘤药的用量为例,通过建立 PCA 模型,探索医院抗肿瘤药使用的多变量监测方法,以期更加系统、全面地了解我院抗肿瘤药的临床应用情况和趋势,为医院抗肿瘤药监测提供新的方法。

1 资料和方法

1.1 数据获取 从医院病区药房系统提取 2010 至 2015 年共 24 个季度我院住院患者抗肿瘤药的用量数据(批准文号以“国药准字 Z”开头的抗肿瘤中成药未纳入本次研究)。将同一品种同一规格抗肿瘤药的用量相加,计算该品种在此规格下的总用量(部分抗肿瘤药在某些季度未使用,将其用量值设为 0)。剔除使用时间不超过 2 个季度的临时性用药,得到反映不同季度抗肿瘤药用量的多变量数据矩阵 $X(I \times J)$, I 代表季度数, J 代表抗肿瘤药的品种数)。

1.2 数据分析 本研究采用 PCA 算法建立抗肿瘤药使用的多变量监测模型。首先,将矩阵 X 经中心化预处理后建立 PCA 模型。然后,通过构建主成分得分图,结合主成分载荷图,对抗肿瘤药的使用进行整体评价,筛选变化较显著的品种。若某一季度的得分统计值超出了 Hotelling T^2 95%控制限,通过构建得分贡献图进一步分析得分异常的原因。最后,采用传统的单变量数据分析方法逐一分析典型抗肿瘤药在不同季度的用量,对 PCA 结果进行验证。数据处理采用 SIMCA-P+软件(版本 12.0,瑞典 Umetrics AB 公司)。

2 结果

2.1 抗肿瘤药使用整体评价 将同一品种同一规格的抗肿瘤药合并,并剔除使用时间不超过 2 个季度的临时性用药后,2010 至 2015 年期间我院住院患者使用的抗肿瘤药共 70 种,包括细胞毒类 52 种,抗肿瘤激素 11 种,靶向治疗药物 7 种。经整理得到反映不同季度抗肿瘤药用量的多变量数据矩阵 $X(24 \times 70)$ 。对矩阵 X 进行中心化预处理后建立 PCA 模型。以主成分 1 的得分为横坐标,主成分 2 的得分为纵坐标,构建抗肿瘤药用量的主成分得分图,结果显示 2010 至 2015 年不同季度抗肿瘤药的主成分 1 得分整体呈增加趋势;样本 23 的主成分得分超出了 Hotelling T^2 95%控制限,见图 1。

2.2 筛选变化较显著的品种 根据图 1,2010 至 2015

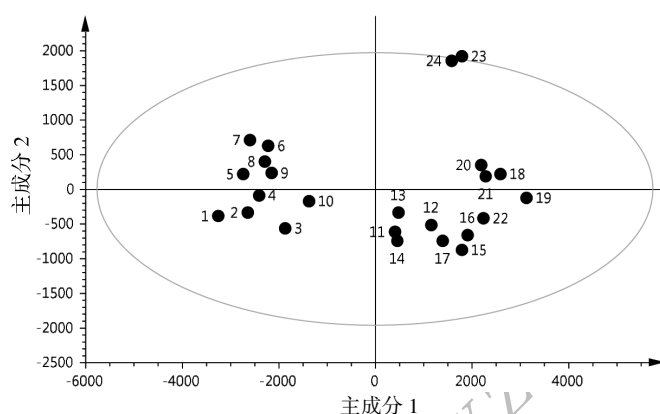


图 1 抗肿瘤药用量的主成分得分图(“1”~“24”依次代表 2010 至 2015 年期间的 24 个季度)

年不同季度抗肿瘤药用量的主成分 1 得分整体呈增加趋势。以主成分 1 的载荷为横坐标,主成分 2 的载荷为纵坐标,构建主成分载荷图,分析得分变化的原因,筛选变化较显著的品种。抗肿瘤药用量的主成分载荷图见图 2。如图所示,多数变量在主成分 1 上的载荷为正,表明多种抗肿瘤药的用量与主成分 1 的得分呈正相关,即其用量整体呈现出增长的趋势。其中,变量 24、53、25、58 等在主成分 1 上载荷的正值相对较大,表明与变量 24、53、25、58 相对应的卡培他滨片 0.5g、甲地孕酮分散片 160mg、替吉奥胶囊 20mg、比卡鲁胺片 50mg 用量增长较显著。

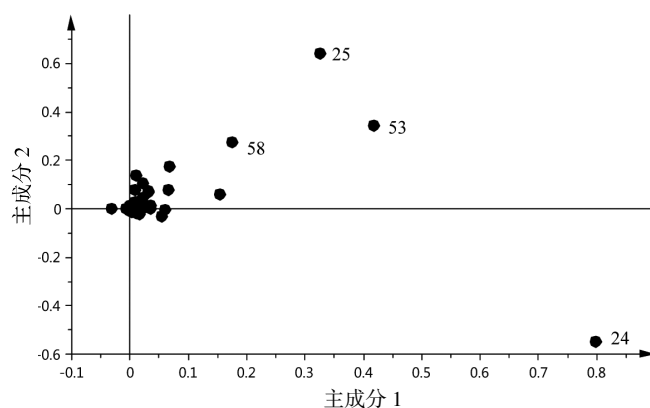


图 2 抗肿瘤药用量的主成分载荷图(每个点分别代表一个变量)

采用传统的单变量数据分析方法逐一分析 4 种典型抗肿瘤药的用量,对 PCA 结果进行验证。卡培他滨片 0.5g(变量 24)、甲地孕酮分散片 160mg(变量 53)、替吉奥胶囊 20mg(变量 25)、比卡鲁胺片 50mg(变量 58)在不同季度的用量见图 3。如图所示,2010 至 2015 年期间卡培他滨片 0.5g、甲地孕酮分散片 160mg、替吉奥胶囊 20mg、比卡鲁胺片 50mg 的用量整体呈增长趋势,与

PCA 结果一致。以上分析表明,采用 PCA 算法能有效分析抗肿瘤药用量的整体变化趋势,筛选出变化较显著的品种。

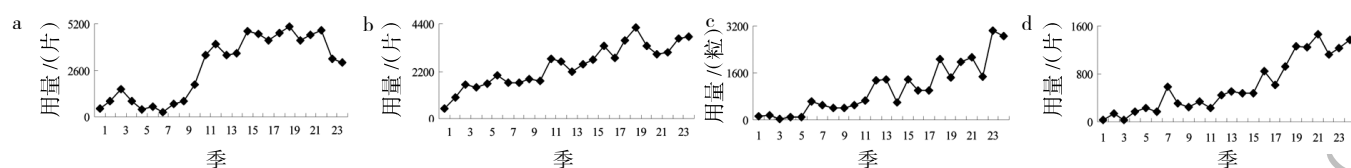


图3 典型抗肿瘤药在不同季度的用量(a:卡培他滨片 0.5g,b:甲地孕酮分散片 160mg,c:替吉奥胶囊 20mg,d:比卡鲁胺片 50mg)

2.3 分析得分异常的原因 根据图 1,样本 23 的主成分得分超出了 Hotelling T^2 95%控制限,表明 2015 年第 3 季度抗肿瘤药的用量存在异常。以不同抗肿瘤药为横坐标,对应的得分贡献值为纵坐标,构建得分贡献图,分析得分异常的原因,见图 4。如图所示,变量 25、53、58、26 等的贡献正值相对较大,表明与变量 25、53、58、26 相对应的替吉奥胶囊 20mg、甲地孕酮分散片 160mg、比卡鲁胺片 50mg、羟基脲片 0.5g 在 2015 年第 3 季度的用量偏高是导致该季度得分异常的主要原因。另外,虽然变量 24 在主成分 1 上载荷的正值最大,但其在图 4 中的得分贡献值并非最大,表明卡培他滨片 0.5g 的用量虽然整体呈增长趋势,但在 2015 年第 3 季度有所回落。

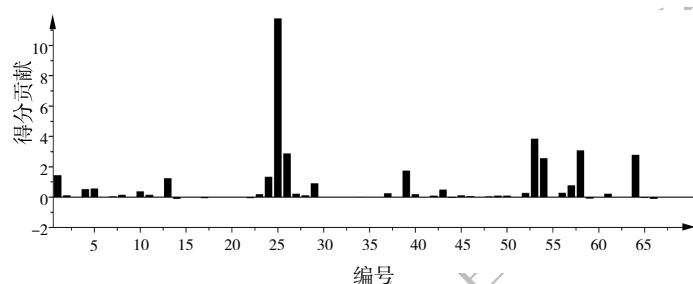


图4 2015 年第 3 季度抗肿瘤药用量的得分贡献图

以替吉奥胶囊 20mg(变量 25)、甲地孕酮分散片 160mg(变量 53)、比卡鲁胺片 50mg(变量 58)、羟基脲片 0.5g(变量 26)、卡培他滨片 0.5g(变量 24)为例,分析 5 种抗肿瘤药在 2015 年第 3 季度的用量,验证 PCA 结果。替吉奥胶囊 20mg、甲地孕酮分散片 160mg、比卡鲁胺片 50mg、卡培他滨片 0.5g 的用量见图 3,羟基脲片 0.5g 的用量见图 5。如图所示,2015 年第 3 季度替吉奥胶囊 20mg、甲地孕酮分散片 160mg、比卡鲁胺片 50mg、羟基脲片 0.5g 的用量与其它季度相比整体较高,卡培他滨片 0.5g 的用量较前几个相邻季度有所降低,与 PCA 结果一致。以上分析表明,采用 PCA 算法能有效监测不同季度抗肿瘤药的用量,筛选出用量异常的季度,并分析得分异常的原因。

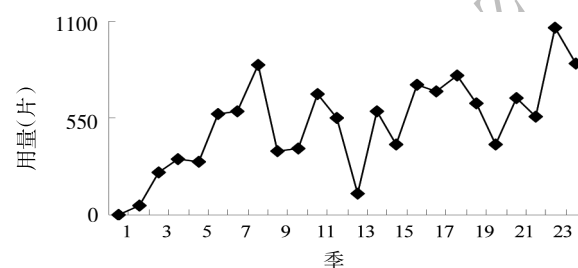


图5 羟基脲片 0.5g 的用量

3 讨论

经统计,2010 至 2015 年期间我院肿瘤患者住院人数每年以超过 10%的速度逐年增加,至 2015 年已达到 2010 年的近 3 倍。随着住院人数的增加,我院多种抗肿瘤药的用量呈现出增长的趋势,其中卡培他滨片 0.5g、甲地孕酮分散片 160mg、替吉奥胶囊 20mg、比卡鲁胺片 50mg 用量增长较显著。

本研究以我院住院患者 2010 至 2015 年共 24 个季度 70 种抗肿瘤药的用量为研究对象,通过建立 PCA 模型探索医院抗肿瘤药使用监测的新方法。结果表明,采用 PCA 算法能更加科学、高效的监测医院抗肿瘤药的使用,无需再对 70 种药物逐一进行分析,可为医院抗肿瘤药监测提供新的方法,具体应用价值在于:(1)通过建立 PCA 模型,对不同季度抗肿瘤药的用量进行降维处理和可视化研究,使复杂的数据简单化。(2)通过构建主成分得分图,监测不同季度抗肿瘤药用量的整体变化趋势,筛选出用量异常的季度。(3)通过构建主成分载荷图,具体分析不同品种抗肿瘤药的用量,筛选出变化较显著的品种。(4)对得分统计值超出控制限的季度,通过构建得分贡献图,分析该季度得分异常的主要原因。本研究结果可为医院抗肿瘤药实时监测系统的建立提供理论基础。

4 参考文献

- [1] 喻录容,韩宪忠,丁家昱,等. 重庆地区 39 家医院 2012-2014 年中药注射剂使用分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3184-3187. DOI: 10.6039/

j.issn.1001-0408.2016.23.06.

- [2] 周虹, 蔡文杰, 林志强. 我院 2011-2013 年抗肿瘤药使用分析[J]. 中国药房, 2014, 25(46): 4325-4328. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.02.
- [3] 任媛媛, 高宁, 杜晓琅, 等. 2010-2015 年天津市肿瘤医院植物来源的抗肿瘤药及其衍生物类药物使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1662-1667. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.036.
- [4] 曹凯风, 王莉文, 赵志刚. 北京地区 26 家医院 2011~2013 年妇产科抗生素类抗肿瘤药使用情况[J]. 中国医药导报, 2015, 12(8): 49-52.
- [5] 蒋程, 郑造乾, 王小军, 等. 基于多变量数据分析的细菌耐药性研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1400-1404. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.026.
- [6] Hu CX, Wang JX, Zheng C, et al. Raman spectra exploring breast tissues: Comparison of principal component analysis and support

vector machine-recursive feature elimination[J]. Med Phys, 2013, 40(6): 1-7. DOI: 10.1118/1.4804054.

- [7] An Q, Lu NW, Dong YM. Chromatographic fingerprint coupled with hierarchical clustering analysis and principal component analysis for quality evaluation and original discrimination of rhizomes of *Helleborus thibetanus* Franch by HPLC-DAD[J]. Anal Methods, 2013, 5(20): 5775-5784. DOI: 10.1039/c3ay40979a.
- [8] Fan G, Tao LH, Yue QH, et al. Metabolic discrimination of *Rhizoma Coptidis* from different species using H-1 NMR spectroscopy and principal component analysis[J]. Planta Med, 2012, 78(6): 641-648. DOI: 10.1055/s-0031-1298240.

(收稿日期: 2017-10-18)

(本文编辑: 严玮雯)

(上接第 2044 页)

展^[12]。因而随着炎症程度加重, PAI-1 早起为抑制炎症反应而升高, 随后过表达后反而促进了炎症的发展。本实验结果提示, 在 Knockout PAI-1+IBD 组, 由于 PAI-1 基因敲除后, PAI-1 低表达, 同时炎症及 ERS 相关指标也明显下降, 说明去除了 PAI-1 基因过表达因素后, 炎症及 ERS 程度减轻, 更加提示了 PAI-1 的过高表达可能促进了大鼠 IBD 炎症和 ERS 的发生、发展。

但是内质网应激有多种途径诱导细胞凋亡, 引起炎症反应。而 PAI-1 是通过哪条信号通路促进 IBD 内质网应激的, 有待下一步研究。但是, 我们探索的 PAI-1 基因对相关炎症因子表达及 ERS 的影响已给此类疾病提供了新的治疗靶点和思路。

综上所述, 本研究着眼于 PAI-1 基因及构建 PAI-1 基因敲除的 IBD 大鼠模型, 探索了 PAI-1 在炎症反应及 ERS 上的相互作用, 总结出 PAI-1 基因的表达与 IBD 大鼠组织炎症及 ERS 水平有关, 其很可能促进了 IBD 的发生、发展。

4 参考文献

- [1] Matthias A Engel, Markus F Neurath. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD[J]. Journal of Gastroenterology, 2010, 45(6): 571-583. DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3.
- [2] Corazzari M, Rapino F, Ciccocanti F, et al. Oncogenic BRAF induces chronic ER stress condition resulting in increased basal autophagy and apoptotic resistance of cutaneous melanoma[J]. Cell Death & Differentiation, 2015, 22(6): 946-958. DOI: 10.1038/cdd.2014.183.
- [3] Abdel Salam AG, Ata HM, Aalman TM, et al. Potential therapeutic utility of mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(2): 515-521. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.030.

- [4] Shaghaghi Z, Bonyadi M, Somi MH, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Iranian Azeri Turkish patients[J]. Saudi J Gastroenterol, 2014, 20(1): 54-58. DOI: 10.4103/1319-3767.126322.
- [5] Iba T, Thachil J. Clinical significance of measuring plasminogen activator inhibitor-1 in sepsis[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 56. DOI: 10.1186/s40560-017-0250-z.
- [6] Ole D Laerum, Martin Illemann, Arne Skarstein, et al. Crohn's Disease But Not Chronic Ulcerative Colitis Induces the Expression of PAI-1 in Enteric Neurons[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(9): 2350-2358. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01930.x.
- [7] 李凯, 吴正祥. 内质网应激相关机制及其在炎症性肠病中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学, 2015, 24(3): 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.03.004.
- [8] 陈瑜瑜, 王辉, 黄美近, 等. 蛋白激酶受体在炎症性肠病大鼠模型结肠组织中表达[J]. 岭南现代临床外科, 2009, 9(4): 273-276. DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2009.04.012.
- [9] Richardson CE, Kooistra T, Kim DH. An essential role for XBP-1 in host protection against immune activation in *C.elegans*[J]. Nature, 2010, 463(7284): 1092-1095. DOI: 10.1038/nature08762.
- [10] Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2013, 1833(12): 3460-3470. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028.
- [11] Zorio E, Gilabert Estelles J, Espanaf, et al. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(9): 923-929. DOI: 10.2174/092986708783955455.
- [12] Bollen L, Vande Casteele N, Peeters M, et al. The Occurrence of Thrombosis in Inflammatory Bowel Disease Is Reflected in the Clot Lysis Profile[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(11): 2540-2548. DOI: 10.1097/mib.0000000000000531.
- [13] Pham BT, van Haaften WT, Oosterhuis D, et al. Precision-cut rat, mouse, and human intestinal slices as novel models for the early-onset of intestinal fibrosis[J]. Physiol Rep, 2015, 3(4): 1-13. DOI: 10.14814/phy2.12323.

(收稿日期: 2019-04-26)

(本文编辑: 严玮雯)