

# 基于人工智能的儿童抗菌药物超适应证评估系统设计与应用\*

陆昕玥<sup>1,2,3</sup> 朱 珠<sup>1,2,3</sup> 赵永根<sup>1,2,3</sup> 朱正怡<sup>4</sup> 陈凌栋<sup>1,2,3</sup> 俞 刚<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup> 浙江大学医学院附属儿童医院数据信息部 杭州 310052

<sup>2</sup> 浙江-芬兰儿童健康人工智能联合实验室 杭州 310052

<sup>3</sup> 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心儿童健康医工信交叉研究中心 杭州 310052

<sup>4</sup> 浙江大学医学院附属儿童医院药剂科 杭州 310052)

[摘要] 目的/意义 建立抗菌药物超适应证评估系统,提升儿童抗菌药物管理水平。方法/过程 基于自然语言处理技术,对电子病历等非结构化数据进行后结构化处理;基于深度学习算法模型和用药规则知识库,分析患儿用药特征数据,构建抗菌药物超适应证评估模型;设计并实现评估系统,为医生提供较准确的处方智能审核提示。结果/结论 该系统对 37 372 例患儿进行用药评估,为临床医生提供了有效的用药决策参考,满足了医院对儿童抗菌药物超适应证管理的需求。

[关键词] 抗菌药物管理;超适应证用药;人工智能;临床辅助决策系统

[中图分类号] R-058 [文献标识码] A [DOI] 10.3969/j.issn.1673-6036.2024.12.011

## Design and Application of the Children's Antibacterial Drugs Off-label Use Assessment System Based on Artificial Intelligence

LU Xinyue<sup>1,2,3</sup>, ZHU Zhu<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Yonggen<sup>1,2,3</sup>, ZHU Zhengyi<sup>4</sup>, CHEN Lingdong<sup>1,2,3</sup>, YU Gang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Data and Information, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; <sup>2</sup> Sino-Finland Joint AI Laboratory for Child Health of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, China; <sup>3</sup> Pediatric Medicine Engineering and Information Research Center, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; <sup>4</sup> Department of Pharmacy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

[Abstract] **Purpose/Significance** To establish the off-label evaluation system of antibacterial drugs and to improve the management level of antibacterial drugs for children. **Method/Process** Based on natural language processing (NLP) technology, post-structured processing of unstructured data such as electronic medical record (EMR) is carried out. Based on the deep learning algorithm model and medication rule knowledge base, the medication characteristics data of children are analyzed, and an evaluation model for off-label use of antibacterial drugs is constructed. Additionally, the off-label evaluation system of antibacterial drugs is designed and implemented, providing physicians with accurate intelligent prompts for reviewing antimicrobial prescriptions. **Result/Conclusion** This system evaluates the antibacterial drugs use of 37 372 children, provides effective references for clinicians to make decisions antibacterial drugs, and meets

[修回日期] 2024-11-20

[作者简介] 陆昕玥, 助理工程师, 发表论文 1 篇; 通信作者: 俞刚, 博士, 教授级高级工程师。

[基金项目] 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(项目编号: 2023C03101); 浙江省医药卫生科技计划(项目编号: 2024KY1176)。

the requirements of hospitals for off-label administration of children's antibacterial drugs.

[**Keywords**] antibacterial drugs management; off-label drug use; artificial intelligence (AI); clinical decision support system (CDSS)

## 1 引言

抗菌药物在治疗儿童感染性疾病中发挥着至关重要的作用。在基层医院中,儿童上呼吸道感染的抗菌药物使用率高达 90.4%<sup>[1]</sup>,其中广谱抗菌药物使用比例过高,且管理难度较大<sup>[2-3]</sup>。超出使用规定和说明书所标注的适应证范围用药(以下简称超适应证用药)的情况频发。有研究<sup>[4]</sup>综合分析 69 所医疗机构的儿科不合理用药处方案例,发现儿科超适应证用药占比最高。抗菌药物超适应证使用不仅易诱发细菌耐药性,还易导致儿童感染性疾病治疗的失败率和死亡率上升<sup>[5-6]</sup>,对儿童健康产生了严重影响。针对该问题,2023 年《国家卫生健康委办公厅关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知》<sup>[7]</sup> 特别强调,要准确把握儿童用药适应证,提高儿童细菌真菌感染诊治以及合理用药水平。

处方后审查在一定程度上能够有效减少抗菌药物超适应证使用情况<sup>[8]</sup>,但该方法缺乏实时干预,无法完全避免不良事件的发生。虽然数据挖掘技术和机器学习算法在抗菌药物管理中已经发挥了一定的作用,但是国内外基于机器学习算法的抗菌药物管理系统建设仍处于起步阶段,在临床中实际应用少,且研究多集中于成人围手术期用药,使用场景局限性较大<sup>[9-10]</sup>。此外,儿童因其群体特殊性,在抗菌药物使用方面有其特异性需求和指导方针<sup>[11]</sup>,成人的抗菌药物超适应证评估系统并不直接适用于儿童。临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS)可以提供抗菌药物处方前置审核和实时提醒<sup>[12]</sup>。然而,目前 CDSS 主要基于患者的年龄、性别等基本信息制定用药规则,数据治理难度高,难以处理病历文书等非结构化数据<sup>[13-14]</sup>,导致错判现象频发。现有解决方案仍然难以在复杂场景下有效评估儿童抗菌药物的超适应证使用。因此亟待开发更加精准和有效的儿童抗菌药物超适应证评估系

统,以提升抗菌药物的合理使用水平。本研究运用人工智能手段,结合儿科专业用药指南和深度学习算法,构建儿童抗菌药物超适应证评估系统,以协助儿科医生准确掌握患儿用药适应证。

## 2 系统设计

### 2.1 临床现状分析

浙江大学医学院附属儿童医院自 2019 年使用 CDSS 以来,合理用药水平有所提高。CDSS 能够对不合理的儿童用药剂量、给药方式进行提醒,但仍存在一定的局限性。一是 CDSS 仅根据院内结构化数据进行抗菌药物超适应证使用判断,导致病历中的重要临床信息(如患儿主诉、外院用药史等)未能得到充分利用,影响处方前置审核的准确性。二是药师需额外投入时间,结合患者电子病历、检验结果等记录,对限制使用级的抗菌药物处方进行二次审查,修正不准确的审方结果。三是部分临床医生对 CDSS 的信任度不足,更倾向于依赖个人经验进行用药决策,导致系统的使用率和依从性较低。当前,CDSS 用药评估准确率低、临床医生使用率低的主要原因在于系统收集的患者信息不全面,缺乏对病历文本内容的分析,导致部分用药规则无法被触发,产生误判、漏判。这些问题限制了 CDSS 在儿童抗菌药物管理中的有效性,需要进一步改进和优化。

### 2.2 逻辑架构设计

儿童抗菌药物超适应证评估系统采用客户端/服务器(client/server)架构模式,建立在医院专网中,底层使用 SQL Server 数据库,前端使用 jQuery 框架,后端使用 Spring 系列框架。系统逻辑架构主要分为 4 层,见图 1。基础数据层基于电子病历系统(electronic medical record, EMR)、医院信息系统(hospital information system, HIS)、实验室信息系统(laboratory information management system, LIS)、影像存

储与传输系统 (picture archiving and communication system, PACS) 等院内外系统, 整合医院门急诊和住院患儿数据, 包括电子病历、检验报告等结构化、半结构化和非结构化数据, 为儿童抗菌药物超适应证评估系统的建设提供底层数据支持。中间层负责基础数据层中数据的集成和治理, 其对复制库中的数据进行质量管理, 包括数据清洗、去隐私化等处理流程。业务层运用自然语言处理技术对病历数据进行后结构化处理, 提取与儿童抗菌药物处方相关的患儿特征数据, 并通过深度学习算法将这些特征数据与抗菌药物用药规则库相连接, 构建儿童抗菌药物超适应证评估模型。应用层基于模型评估结果, 实现处方前置审核以及抗菌药物用药数据管理功能。具体而言, 当医生保存抗菌药物处方时, 系统实时分析病历文书内容, 如果抗菌药物使用超出规则库规定的适应证范围, 系统会弹窗提示医生修改处方。系统后台提供超适应证用药情况的实时统计, 提供可视化数据视图。

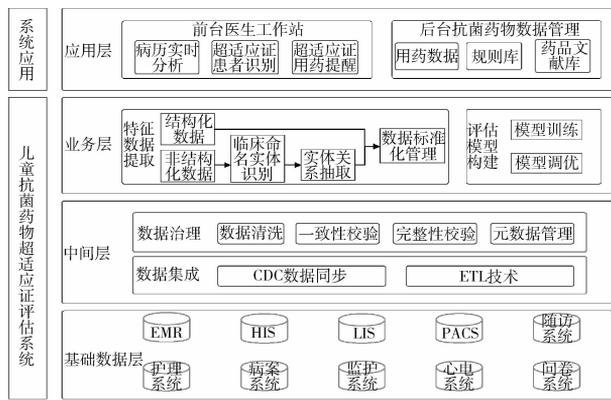


图 1 儿童抗菌药物超适应证评估系统逻辑架构

### 3 系统实现

#### 3.1 数据处理

医院业务中产生的数据包含结构化数据和非结构化数据。为更全面地收集和分析患儿数据, 需借助集成平台中的患者唯一标识, 将各系统数据相互关联, 合并同一患儿的医疗记录。结构化数据主要存储于 HIS、LIS 以及随访系统中, 包括诊断结果、药品处方和检验结果等。目前, 非结构化数据约占医疗记录

的 80%<sup>[15]</sup>, 主要包含于患者相关叙述性文本中, 且大多存储于院内 EMR 中。鉴于非结构化数据表达方式灵活多变, 直接将其与医学术语库映射较为困难。因此, 在儿童抗菌药物超适应证评估系统的开发初期, 对病历文书进行分词、实体识别等操作, 实现文本数据的后结构化处理<sup>[16-17]</sup>。首先由医院儿科专家根据临床经验和用药指南, 筛选出与抗菌药物超适应证使用强相关的风险因子, 如年龄、性别、检验指标、药物过敏史、生长发育史等。然后, 为确保数据的准确性和可靠性, 系统对相关风险因子进行数据标准化管理, 统一数据的格式和结构<sup>[18]</sup>, 部分指标, 见表 1。数据标准化管理主要包括以下两方面。一是基础标准编码: 依据《国家卫生信息资源分类与编码管理规范》, 构建涵盖医院科室、医嘱频次等内容的基础标准知识库。二是标准数据映射: 将系统数据与国家、国际标准进行映射, 并追踪外部数据标准的变化, 为后续系统更新提供参考依据。此外, 在处理真实病历文书信息时, 为保护患儿隐私, 对患儿信息进行脱敏处理, 以确保数据安全性与合规性<sup>[19]</sup>。

表 1 儿童抗菌药物超适应证使用风险因子相关指标 (部分)

中文指标名	英文指标名
白细胞计数	WBC
超敏 C 反应蛋白	CRP
血清降钙素原	PCT
肺炎支原体	MP
偏肺病毒	HMPV

#### 3.2 系统功能

3.2.1 用药规则库 旨在为临床医生提供明确且结构化的抗菌药物使用指导。其建设基于国际疾病分类 (international classification of diseases, ICD)、《儿童呼吸道感染的抗生素选择与应用时机》《儿童常见喘息性疾病抗病原微生物药物合理应用专家共识》等专业术语和儿童用药专业文献。再由临床医生结合实际儿科临床经验和专科特点修改和完善, 以确保用药规则的科学性和适用性。每条规则均包含医院业务系统中的药品名称、标准药品通用名称、禁忌年龄、诊断以及相关检验数据等多个条件, 见图 2。此外, 临床专家可以根据实际临床需

求，通过系统后台自定义和维护具有专科特色的规则，不断补充和优化规则内容。规则的管理流程包括维护、自建、审核和生效监测等，确保系统中的每条规则都能够有效指导临床实践，适应不同儿科学科的特殊需求，为患儿提供更精准的诊疗服务，形成针对儿童医院和儿科诊疗的特色知识体系。

3.2.2 处方智能审核与反馈 系统采用变化数据捕获 (change data capture, CDC) 技术，以及抽取、转换和加载 (extraction - transformation - loading, ETL) 工具，通过集成平台实现患儿当次就诊和历史就诊数据的实时提取。临床医生在电子病历系统开具药品处方或医嘱并保存时，系统会判断该药品是否为抗菌药物。若新处方或医嘱数据中包含抗菌药物，系统则会运用自然语言处理技术和深度学习算法，对病历文本数据进行后结构化处理，提取患儿病历中的特征数据。随后，系统综合患儿的诊断信息、检验结果以及后结构化的病历数据等，将其与规则库中的用药规则进行比对，检测是否存在抗菌药物超适应证使用情况，并进行智能提醒。此外，由于检验结果和检查结果对抗菌药物超适应证判断的影响较大，系统也会查询患儿是否存在未出报告的检验和检查项目，并给出弹窗提醒。处方智能审核与反馈流程，见图 2。临床医生结合系统提示和临床经验，为患儿制定个性化抗菌药物用药方案。通过本系统，临床医生能及时识别可能的抗菌药物超适应证使用情况，提高儿童抗菌药物的合理用药水平，降低细菌耐药性。

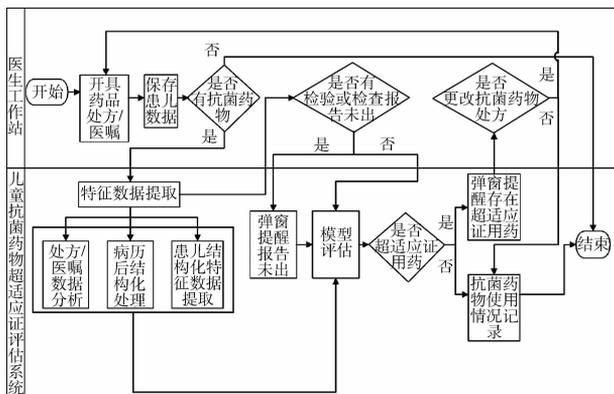


图 2 处方智能审核与反馈流程

3.2.3 用药数据管理 通过大数据统计分析平台

和分布式服务计算数据库实时统计超适应证用药预警情况，包括预警趋势的可视化演示、用药明细查看、预警排名等信息。医生在系统中可以根据患儿科室、开具处方的医生、抗菌药物处方开具时间等条件查询相关处方数据、具体预警原因、处理记录等。所有统计结果均支持数据导出功能，为临床医生病例讨论、用药情况分析提供数据支持，为患儿提供更安全、有效的治疗方案。

### 3.3 技术支撑

为实现系统对患儿信息的智能分析和用药辅助决策功能，儿童抗菌药物超适应证评估系统运用人工智能技术，构建用药评估模型。在判定具体案例时，基于深度学习算法的评估模型将用药规则与后结构化的病历进行比对，评估当前患儿是否存在超适应证用药情况，输出最终结论。用药评估模型主要包含 3 大模块。

3.3.1 非结构化数据特征提取 运用双向长短期记忆网络 (bidirectional long short - term memory, BiLSTM) 和条件随机场 (conditional random field, CRF) 算法，对患者数据进行临床命名实体识别 (clinical named entity recognition, CNER)，从临床文本中识别并提取特定实体信息<sup>[20]</sup>，例如解剖部位、药品规格、给药途径、频率等。随后，根据临床医生筛选出的风险因子，提取病历中的实体概念及实体间的关系，如患儿的症状描述，外院历史用药药品名称、用药时间等。

3.3.2 基于文本卷积神经网络的超适应证用药评估 从机器学习角度而言，判别患儿是否有抗菌药物超适应证使用情况可被归为一个二分类任务。模型基于文本卷积神经网络 (text convolutional neural network, TextCNN) 算法，将 CNER 结果与规则库中的标准词进行对比分析，得出分类结果。TextCNN 神经网络的顶层采用 Sigmoid 函数作为激活函数。在构建模型时，数据按照 8:2 的比例被划分为训练集和测试集，并通过调整定型周期、损失函数、学习率等超参数不断优化模型性能。在模型训练过程中，使用不同的定型周期测试模型表现，监测其损失值和准确率的变化情况，通过观察曲线来判断过拟合或欠拟合的趋

势,选择合适的定型周期,确保模型具有较好的泛化能力。同时,采用学习率调度器动态调整学习率。在模型训练的初始阶段设置较高的学习率,加速模型收敛,然后逐步降低学习率,避免震荡或无法收敛的问题。经过对比分析不同学习率策略和损失函数的效果,最终选择指数衰减策略和交叉熵损失函数,并结合 L2 正则化来降低模型过拟合风险,使模型能更稳定地收敛至局部最优解。

3.3.3 模型性能评估和反馈优化 采用准确率、召回率等多种评估指标对模型性能进行评估。同时,系统会根据临床医生的操作反馈和药师的人工校验结果,持续优化用药规则库与用药评估模型。对于系统中未被用户采纳或评估不准确的数据,将在临床专家校验后重新纳入训练集,进行迭代优化,以持续提升模型性能。

## 4 系统应用效果

### 4.1 应用情况

2022年9月—2023年9月,将抗菌药物超适应证评估系统应用于呼吸内科门诊和住院患儿用药评估。系统通过检验结果、年龄、过敏史、用药史等多维度数据,对37372例急性鼻窦炎、咽炎、支气管炎和支气管哮喘等呼吸内科常见病患儿进行了用药评估,总预警127836次,单日最高系统预警1257次,最低预警139次。其中,注射用阿奇霉素、注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠和注射用头孢呋辛钠是预警次数最多的4种抗菌药物,用药规则监测情况,见表2。

表2 抗菌药物用药监测情况

药品名	规则适用年龄	规则预警次数(次)
注射用阿奇霉素	小于18岁	38476
注射用阿奇霉素	小于5岁	17765
注射用头孢曲松钠	大于5岁且小于18岁	16421
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	小于12岁	10922
注射用头孢呋辛钠	小于18岁	5950

### 4.2 应用分析

首先,系统有助于提升儿童抗菌药物的合理使

用水平。通过整合用药规则库和儿科专家临床经验,结合检验、诊断结果、历史病历等数据,对患儿当前病情、抗菌药物特性以及细菌耐药性等因素进行综合分析,为临床医生提供个性化、精准化的用药建议。其次,通过对真实医疗数据的挖掘和分析,系统为医院抗菌药物用药管理提供可靠的数据支撑。管理部门可以依据系统后台数据,进行用药指导和治疗方案优化。2023年1月—2023年12月,抗菌药物的限定日剂量数(defined daily doses, DDDs)从21.01下降至16.88。2023年第4季度DDDs值相较第1季度下降了1.19,表明抗菌药物使用强度有所下降。多重耐药菌的整体检出率从2022年的12.46%下降至2023年的10.8%,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。第三,系统有助于提高儿科临床医生工作效率。由于抗菌药物在不同年龄、不同体重儿童体内的药代动力学情况有所差异,且缺乏儿科标准化的药物剂量指南,临床上需依据患儿个体情况进行调整<sup>[21-22]</sup>。医生仅凭药品说明书难以迅速制定复杂情况下的抗菌药物用药方案,往往需要花费大量时间查阅患儿信息。系统通过院内实时大数据平台,实时获取检验、检查报告以及病程记录、就诊历史记录等临床数据,自动抓取和分析抗菌药物用药的关键信息,帮助临床医生缩短信息检索时间,提高工作效率。2023年上半年门诊患儿平均就诊时间较2022年同期缩短了约9.3%。最后,系统在药物临床研究中也发挥了重要作用,通过集成患者数据,为研究者提供了进行回顾性研究的可靠数据来源。

## 5 结语

本系统基于自然语言处理技术和深度学习算法,对电子病历进行后结构化处理,旨在评估处方中是否存在超适应证用药的情况,为临床决策提供辅助支持。系统在临床实践中得到有效应用,为医生开具抗菌药物处方提供了有力的决策支持,并提升了医院抗菌药物管理的整体水平。目前,系统主要在一个医院内使用,尚未涵盖其他医院的儿童抗菌药物用药数据。由于不同医疗机构病历记录方式

存在差异,系统在其他机构的适用性可能存在一定的局限性。今后,将逐步推广系统至全院其他科室及其他医疗机构,并通过纳入多中心儿童抗菌药物用药数据,进一步扩充系统的用药规则库,提升模型的泛化能力。随着模型的持续训练与优化,系统将为儿童抗菌药物的临床使用与管理提供更加有力的支持。

**作者贡献:** 陆昕玥负责研究设计、系统建设、论文撰写与修订;朱珠负责结果分析、论文修订;赵永根、朱正怡、陈凌栋负责研究可行性分析、系统建设;俞刚负责论文审核。

**利益声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- 1 玉米提·塔西甫拉提,杨瑶瑶,陈世才,等.北京市基层医疗机构儿童抗菌药物使用及合理性分析[J].中国药房,2022,33(2):236-239,243.
- 2 杨卫炜,黄圣博,方嘉杰.药剂科5S管理模式对医院抗菌药物合理应用的价值[J].临床合理用药,2024,17(31):145-147.
- 3 张交生,郑跃杰,张文双,等.中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2023—2025)[J].中国实用儿科杂志,2023,38(6):401-406.
- 4 贾海盼,黄晓婧,王丽,等.69所医疗机构儿科不合理用药处方分析[J].中国合理用药探索,2022,19(3):19-24.
- 5 魁学梅,张明影,李锡坡,等.基于“互联网+医院-社区”三元联动的深圳市社区健康服务中心集中处方点评干预模式效果分析[J].中国药事,2024,38(4):483-488.
- 6 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2021年CHINET中国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(5):521-530.
- 7 国家卫生健康委办公厅关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知[EB/OL]. [2024-09-28]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/20/content\\_5738134.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/20/content_5738134.htm).
- 8 BELTRAN A, BYSTRITSKY R J, DOERNBERG S B, et al. Machine learning for the prediction of antimicrobial stew-

ardship intervention in hospitalized patients receiving broad-spectrum agents [J]. Infection control & hospital epidemiology, 2020, 41(9): 1022-1027.

- 9 汤晓芬,江干楨,魏怜恤,等.围手术期抗菌药物管理信息系统构建与应用研究[J].医院管理论坛,2023,40(6):73-76.
- 10 卓烨烨,庄旭心,蔡德.基于HIS的机器学习临床决策支持系统在抗菌药物管理中的应用[J].中国数字医学,2021,16(9):84-89.
- 11 叶青,冯佳佳,孔维华,等.我国儿童抗菌药物使用管理相关策略及述评[J].中国感染控制杂志,2023,22(10):1143-1147.
- 12 王元元.基于临床决策支持系统的静脉血栓防治系统构建与应用[J].医学信息学杂志,2022,43(5):72-75.
- 13 郑锐,季梦婷,于广军.临床决策支持系统使用意愿影响因素研究[J].中国卫生信息管理杂志,2024,21(4):596-603.
- 14 王敏,胡兆,徐晓巍,等.面向心律失常疾病的临床决策支持系统交互性研究与实现[J].医学信息学杂志,2024,45(4):70-77.
- 15 杨鑫禹.电子病历数据驱动临床决策的模式研究[D].长春:吉林大学,2024.
- 16 张维宁,申喜凤,李美婷,等.融合关系标签和位置信息的中文医疗文本因果关系抽取方法研究[J].医学信息学杂志,2024,45(1):21-26.
- 17 张亚男,董亮,何萍.基于NLP构建病历后结构化专病数据库探索与实践[J].医学信息学杂志,2024,45(9):82-86.
- 18 冯雨萱,何恬睿,沈力,等.医疗大数据质量评价及管理研究综述[J].医学信息学杂志,2024,45(8):1-7.
- 19 刘通,黄成凤,张雯.医疗健康大语言模型的发展、挑战与对齐[J].医学信息学杂志,2024,45(9):1-9,18.
- 20 何剑虎,王德健,赵志锐,等.大语言模型在医疗领域的前沿研究与创新应用[J].医学信息学杂志,2024,45(9):10-18.
- 21 王炜榕,陈榕.某儿童医院2019—2023年所上报药物不良反应的流行病学特点分析[J].抗感染药学,2024,21(5):465-469.
- 22 张海霞,张皓,杨梅,等.儿童血液肿瘤疾病抗菌药物使用现状调查分析[J].儿科药学杂志,2021,27(7):43-46.