
基于大数据的宫内节育器不良事件风险预警分析¹

南京医科大学 于宣宣、袁耀先、张广杨

指导老师：柏建岭

摘要

IUD 具有安全、有效、简便、经济、可逆、长效、不影响生育等优点，成为我国育龄妇女最主要的避孕方法，由政府免费提供，是贯彻落实计划生育基本国策的重要且不可或缺的技术手段和物质基础。

目前的《计划生育避孕药具政府采购目录编制办法》（以下简称《办法》）规定 IUD“产品第一年未续用率应不低于 94/每百妇女”可申请进入《目录》，IUD“避孕效果较差，使用者逐年减少”需撤出《目录》。进入《目录》时的续用率指标包括非因症取出在内的总终止，不能准确反映应出血、疼痛、感染和与医学原因相关的因症取出等 IUD 安全性评价指标，也不能反应反映意外妊娠率等 IUD 有效性评价指标，因此现有《办法》对进入《目录》的 IUD 尚无明确的安全性有效性评估指标；IUD 撤出《目录》“避孕效果差”无具体指标，更难以操作。《办法》尚缺乏 IUD 进入与撤出目录的程序，因此急需建立 IUD 进入和撤出《目录》的评价指标和程序，为政府荐优汰劣提供循证依据。

我们使用 2013 年度全国宫内节育器不良事件报告表的部分数据进行研究。分别使用 PRR、ROR 以及 BCPNN 方法对宫内节育器不良事件进行研究，判断某不良事件是否是某宫内节育器使用的危险信号。

¹ 注:该论文获得由中国统计教育学会举办的“2015 年（第四届）全国大学生统计建模大赛”大数据统计建模类本科生组三等奖。

采用三种方法对数据进行分析。得出的预警信号不尽相同。PRR 方法和 ROR 方法得出的预警信号较多，分别有 52 和 48 种。使用 BCPNN 法得出的预警信号较前两种少，只有 32 种。使用 BCPNN 方法结果较为可靠，保守。但仍显数量太多。

结果有助于卫生行政部门对这 32 种结果对应的宫内节育器进行进一步调查研究，决定其是否存留于目录中，为提供安全有效的宫内节育器提供有力的证据。

关键词：预警模型；不良事件；宫内节育器

1 引言

1.1 研究背景

宫内节育器(Intrauterine device, IUD)具有安全、有效、简便、经济、可逆、长效、不影响生育等优点，成为我国育龄妇女最主要的避孕方法，由政府免费提供，是贯彻落实计划生育基本国策的重要且不可或缺的技术手段和物质基础。

IUD 作为一类特殊医疗器械置入健康人体，在预防和控制妊娠同时不可避免地存在健康风险，若 IUD 置入人体后发生不良事件，如出血过多、疼痛、盆腔炎、异位妊娠、节育器异位或断裂至子宫穿孔等，异位到腹腔及其他脏器，导致直肠狭窄、直肠穿孔、膀胱瘘、尿道瘘等，其后果严重，其对人体的伤害很难自行消失，需要治疗甚至借助外科手术来减轻伤害。

监测数据显示，在所有 IUD 不良事件中意外妊娠占 23.63%，其后的人工流产则可能并发子宫穿孔、宫颈损伤、感染、出血、流产不全等流产并发症，甚至造成终生不育。对 2009 版《目录》内 9 种 IUD 不良事件监测数据分析显示，含铜宫腔形 IUD(GT300 型)4 年累计不良事件发生粗率(7.05%)列第 1 位，远高于 3.61%的平均水平^[1]，含铜宫腔形 IUD 属于闭合式 IUD，发生子宫外异位的潜在风险较大，肠袢疝入 IUD 的环状内，导致绞窄性肠梗阻甚至肠坏死的病例报道并不少见，这也是国际上不支持使用闭合式 IUD 的原因之一，但至今尚在《目录》内。IUD 具有使用时间长、使用人群广、多为健康育龄妇女使用等特点，其安全性和有效性是国内外高度关注的问题。

1.2 研究目的及意义

目前的《计划生育避孕药具政府采购目录编制办法》(以下简称《办法》)规定 IUD“产品第一年未续用率应不低于 94/每百妇女”可申请进入《目录》, IUD “避孕效果较差,使用者逐年减少”需撤出《目录》。进入《目录》时的续用率指标包括非因症取出在内的总终止,不能准确反映应出血、疼痛、感染和与医学原因相关的因症取出等 IUD 安全性评价指标,也不能反应反映意外妊娠率等 IUD 有效性评价指标,因此现有《办法》对进入《目录》的 IUD 尚无明确的安全性有效性评估指标; IUD 撤出《目录》“避孕效果差”无具体指标,更难以操作。《办法》尚缺乏 IUD 进入与撤出目录的程序,因此急需建立 IUD 进入和撤出《目录》的评价指标和程序,为政府荐优汰劣提供循证依据。

《目录》内 IUD 使用面广量大,我国 2.43 亿采用避孕措施人群中有 1.32 亿正在使用 IUD,每年新放置 IUD 数达近 1 千万,77.80%新放置 IUD 妇女使用的是《目录》内 IUD,约 1 亿妇女使用政府采购目录的 IUD。通过卫生技术评估明确《目录》内各类 IUD 的安全性和有效性,实现含铜宫腔形 IUD 等安全性和有效性不佳的产品淘汰,只要减少 1%的 IUD 不良事件,每年至少可减少 100 万例 IUD 的终止取出手术,避免 20 万多例的人工流产,减轻对育龄妇女造成的伤害,降低不良事件发生后取器困难程度及手术风险,对关注民生、维护育龄妇女的健康权益、极大地提高妇女的生殖健康水平有重要意义和作用,将取得显著社会效益和经济效益。

1.3 国内外研究成果

国外对 IUD 的安全性和有效性进行多个系统评价,TCu380A 和 MLCu375 是世界卫生组织(WHO)推荐和国际公认的安全高效品种, Cochrane 研究结果显示: TCu380A 的避孕效果或优于 MLCu375,或类似 MLCu375;长期使用 MLCu375 母体乐 375 的脱落率显著高于 TCu380A,但 TCu380A 的出血率显著高于 MLCu375 母体乐 375^[2-8],在中国妇女中使用效果亦有争议。国内外的研究结果也不同, WHO 对 TCu380A 与 TCu220C 使用 12 年的多中心研究显示,中国中心 TCu380A 与 TCu220C 的 12 年总妊娠率(4.8%和 13.9%)均远高于非中国中心(1.7%和 4.8%)。

我国有 1.3 亿育龄妇女使用 IUD,占全球妇女 IUD 使用总数的 80%左右,国内也高度重视 IUD 的使用效果,李瑛等在上世纪 80 年代对宫形器、不锈钢单环、多荷铜 250 和 TCu220C 4 种 IUD 进行多中心随机对照临床试验,该课题的研究结果明确多荷铜 250 的安全性和有效性,在此基础上于 1991 年引进国际欧加农成立合资南京欧加农制药有限公司并于 1994 年开始向联合国人口基金组织出口母体乐,出口量从此逐年增加。

国家人口计生委科技司对 12 万 IUD 使用者的研究发现,中国妇女使用 TCu380A 避孕有效性较低、副反应发生率较高^[9]。李瑛主持的“十五”科技攻关计划“避孕药具安全性监测评价技术研究”的进行了宫内节育器上市后大样本多中

心随机化对照研究，结果显示：TCu380A 的意外妊娠率和总终止率低于 MLCu375，出血疼痛发生率与 MLCu375 相似^[9-10]。对 TCu380A 和 MLCu375 进行了进一步系统评价和卫生经济学评价结果显示^[10-12]：TCu380A 的避孕效果和成本效果明显优于 MLCu375^[11-12]。

国内自上世纪 90 年代自主研发了一系列新型含铜、含药 IUD，特别是含药（吲哚美辛等）IUD，如活性 γ 型、元宫药铜 220 等目前虽在中国得到了广泛使用，并进入了《目录》，但其有效性安全性研究的文献并不多，质量参差不齐。近期国内研究者对活性 γ 、TCu380A、元宫药铜 220、HCu280 等 IUD 的 Meta 分析结果各不相同^[12,13-25,26]： γ 活性 IUD 带器妊娠和脱落率与宫铜 200 相似，优于宫铜 300；置器 1 年内元宫药铜 220 与宫铜 300 临床使用效果较为接近；置器 24 个月内元宫药铜 220 效果与 γ 药铜 200 基本接近，趋向优于 TCu220C、母体乐 375 及宫药铜 200 等 IUD。置器 1 年时 HCu280 与 TCu220C 的累积妊娠率、累积续用率接近；HCu280 累积脱落率、副反应发生率低于 TCu220C。综上所述，国外研究结果并不能替代国内研究结果，国内研究结果对 IUD 孰优孰劣尚无明确结论，特别是国内自主研发的系列新型含铜含药 IUD 迫切需要得到高质量的综合性评价。

数据库及信息的应用为卫生技术评估提供了一种新信息源。WHO 医疗器械不良事件监测仅能获得 IUD 不良事件的病例，国家人口计生委计划生育药具不良反应监测中心（以下简称“中心”）承担全国避孕药具不良反应监测工作，监测范围覆盖 6000 万人口，已收集 IUD 不良事件 20 余万例，涉及 40 余种 IUD，累计收集 200 万 IUD 人群使用信息，对其记录联接并进行数据挖掘，可获得 IUD 不良事件发生率、严重伤害事件发生率，有助于更科学更全面系统地对《目录》内 IUD 的安全性有效性进行科学评价。

2 数据收集及变量说明

2.1 数据来源

国家人口计生委计划生育药具不良反应监测中心于 2013 年 1 月 1 日到 2013 年 12 月 31 日收集的宫内节育器不良事件自愿报告。在数据收集过程中，定期对开展不良反应监测工作的试点监测人员进行避孕药具不良反应报告程序与报告规范的业务培训，以提升报告数量与报告质量，对可疑避孕药具不良事件报告的真实性、完整性、规范性等进行质量控制，并随机抽取试点进行现场核实，以保证不良事件个案报告的真实准确，尽可能减少漏报。

2.2 变量说明

SAS 数据集中，我们有器械名称 tradename 以及不良事件 adr。经过整理后，将不良事件分为七大类：意外妊娠、节育器脱落、月经问题、疼痛、节育器异位、节育器位置与形状改变、其他健康问题。将节育器种类分为 TCu220C（普通/两球/

三球)，元宫型宫内节育器（220型/200型），含铜宫腔形宫内节育器（宫铜200），活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吖咪美辛，MCu375宫内节育器（吉林），元宫型宫内节育器（300型/270型），TCu380A，GT300型含铜宫腔形宫内节育器，活性型宫内节育器，吉妮/柔适/致美/吉娜，MCU功能性宫内节育器（爱母型宫内节育器），MCu375宫内节育器（其他），HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器，含药铜宫腔形宫内节育器，FRCu200C芙蓉宫内节育器，安舒环，TCu200C（普通/三球），O型（金属单环），元宫型宫内节育器（365型），不锈钢宫型，OCu宫内节育器/药OCu，爱母牌MYCu宫内节育器，V铜宫内节育器，爱母新型MCu功能性宫内节育器，宫喜宫腔形宫内节育器，母体乐250，宫乐宫内节育器，金塑铜宫内节育器，MCu记忆合金宫内节育器，左炔诺孕酮宫内节育系统（曼月乐），高支撑165/高支撑含铜/高支撑药铜，MCu375宫内节育器（安舒依婷），欣悦，NOVAT380含铜宫内节育器（新体380），安舒恩雅，妃悦，固定式宫内节育器，麻花环（不锈钢），U型铜珠宫内节育器，含铜宫腔形宫内节育器（妮康安宫200），VCu记忆型宫内节育器（记忆环VCu260）。我们针对这七大类不良事件和以上所述的节育器种类进行分析。

在一般统计描述中，我们也考虑到了其他一些因素，考虑到了年龄分地区和地区分组。关于年龄分组，部分记录显示的是出生日期，我们用2013年减去出生年份得出年龄。关于地区，我们将省市分为东部、中部、西部三部分。定义北京、天津、辽宁、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东为东部地区。定义内蒙古、重庆、广西、四川、贵州、云南、西藏、陕西、甘肃、青海、宁夏、新疆为西部地区。定义河北、吉林、山西、黑龙江、安徽、江西、河南、湖北、湖南、海南为中部地区。

3 模型概述

3.1 概述

自20世纪90年代末以来，对SRS数据库的自动信号检测研究已经成为全球ADR领域研究的热点^[27]。具体信号检测算法有多种，均建立在经典四格表的基础上，大体可分为四类：1、传统频数法，2、现代贝叶斯法，3、综合法，4、回归模型法^[28]。

传统频数法，包括报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）、报告率比率法（proportional reporting ratio, PRR）、卡方检验法（chi-square test）等；现代贝叶斯法，包括贝叶斯置信传播神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）、经验贝叶斯伽马泊松缩减法（empirical Bayes gamma Poisson shrinker, GPS）及多项伽马泊松缩减法（multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS）；综合法，整合多种方法检测的结果，综合判断是否为信号，如英国药品和保健产品管理局采用的MHRA法（medicines and healthcare products regulatory

agency, MHRA) ; 回归模型法, 如基于 logistic 回归、Poisson 回归等回归模型进行预警。通过这些方法, 可以调整年龄、性别、地区等某些可能的协变量, 但对数据质量要求较高。

本文运用了传统频数法的报告比值比法和报告率比率法以及现代贝叶斯法的贝叶斯置信传播神经网络法对 ADR 进行预警。下面将就这三种信号检测方法作一简介。

3.2 传统频数法

传统频数法基于四格表, 如果目标 IUD 与不良事件之间的计算结果大于规定阈值, 则成为失衡 (disproportionality), 表示生成一个信号, 即提示目标 IUD 与目标不良事件存在统计学关联^[29]。

表 1 目标评价 IUD 与不良事件的四格表

	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标 IUD	a	b	$a+b$
其他 IUD	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	N

3.2.1 报告率比率法 (PRR)

计算公式:

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

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

$$95\%CI \text{ 上下限: } e^{\ln(PRR) \pm 1.96 Se \ln(PRR)} = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a + b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c + d}}}$$

若 PRR 的 95%CI 下限 $e^{\ln(PRR) \pm 1.96 Se \ln(PRR)} \geq 1$, 则提示为不良事件信号。

3.2.2 报告比值比 (ROR)

$$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

$$95\%CI \text{ 上下限: } e^{\ln(ROR) \pm 1.96 Se \ln(ROR)} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

若 ROR 的 95%CI 下限 $e^{\ln(ROR)-1.96 Se \ln(ROR)} \geq 1$, 则提示为不良事件信号。

3.3 现代贝叶斯法

3.3.1 贝叶斯置信传播神经网络法(BCPNN)

BCPNN 法发现药物不良反应信号的能力主要基于信息成分 (information component, IC) 及其可信区间。IC 是 BCPNN 法的核心, 用于评价药物与不良反应之间的联系强度。

$$IC = \log_2 \left[\frac{P(ADR = yes | Drug = yes)}{P(ADR = yes)} \right] = \log_2 \left[\frac{P(ADR = yes, Drug = yes)}{P(ADR = yes)P(Drug = yes)} \right]$$

当 $IC=0$ 时, 则 $\frac{P(ADR = yes | Drug = yes)}{P(ADR = yes)} = 1$, 即

$$P(ADR = yes) = P(ADR = yes | Drug = yes)$$

说明目标药物与目标不良反应是独立的。当 IC 大于 0 时, 说明药物与不良反应之间可能有关。

4 实际运用与结果

4.1 数据说明

本文数据来源于 2013 年度宫内节育器不良事件报告集, 经过整理之后, 实际使用数据 37335 条。实际考虑变量为年龄, 地区, 器械种类, 不良事件种类。其中, 预警分析过程使用 R3.2.0。其余分析使用 SAS9.2。

4.2 IUD 和不良事件情况

4.2.1 2013 年不同省份 IUD 不良事件报告数

2013 年宫内节育器不良事件自愿报告共 37335 人，30 个省份中，江苏省最多，自愿报告数为 25461 人，占总报告数的 68.20%，其次为广东省，自愿报告数 2476，占总报告数的 6.63%，海南省最少，自愿报告数仅 3 例。见表 2。

表 2 2013 年不同省份 IUD 不良事件自愿报告数及其构成比

省份	频数	构成比(%)
安徽省	207	0.55
北京市	664	1.78
福建省	508	1.36
甘肃省	84	0.22
广东省	2476	6.63
广西壮族自治区	317	0.85
贵州省	264	0.71
海南省	3	0.01
河北省	149	0.40
河南省	1045	2.80
黑龙江省	63	0.17
湖北省	814	2.18
湖南省	214	0.57
吉林省	211	0.57
江苏省	25461	68.20
江西省	311	0.83
辽宁省	274	0.73
内蒙古自治区	35	0.09
宁夏回族自治区	337	0.90
青海省	93	0.25
山东省	100	0.27
山西省	297	0.80
陕西省	170	0.46
上海市	334	0.89
四川省	1680	4.50
天津市	120	0.32
新疆维吾尔自治区	49	0.13
云南省	354	0.95
浙江省	651	1.74
重庆市	50	0.13
合计	37335	100.00

4.2.2 2013 年 IUD 不良事件自愿报告中的 IUD 类型

根据宫内节育器的类型的频数排序，排在前五位的宫内节育器分别为 TCu220C（普通/两球/三球）、元宫型宫内节育器（220 型/200 型）、含铜宫腔形宫内节育器（宫铜 200）、活性金属环型 165 宫内节育器/园型含铜含吖咪美辛、

MCu375 宫内节育器（吉林）。宫内节育器类型的构成比及顺位（按频数从大到小）如表 3。

表 3 2013 年 IUD 不良事件自愿报告中的 IUD 类型

IUD类型	频数	构成比	顺位
TCu220C（普通/两球/三球）	8286	22.19	1
元宫型宫内节育器（220型/200型）	5089	13.63	2
含铜宫腔形宫内节育器（宫铜200）	4987	13.36	3
活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吖噪美辛	4363	11.69	4
MCu375宫内节育器（吉林）	2641	7.07	5
元宫型宫内节育器（300型/270型）	1484	3.97	6
TCu380A	1324	3.55	7
GT300型含铜宫腔形宫内节育器	1165	3.12	8
活性γ型宫内节育器	1079	2.89	9
吉妮/柔适/致美/吉娜	1001	2.68	10
MCU功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	929	2.49	11
MCu375宫内节育器（其他）	615	1.65	12
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	613	1.64	13
含药铜宫腔形宫内节育器	607	1.63	14
FRCu200C芙蓉宫内节育器	441	1.18	15
安舒环	385	1.03	16
TCu200C（普通/三球）	360	.96	17
O型（金属单环）	314	.84	18
元宫型宫内节育器（365型）	301	.81	19
不锈钢宫型	193	.52	20
OCu宫内节育器/药OCu	192	.51	21
爱母牌MYCu宫内节育器	173	.46	22
V铜宫内节育器	149	.4	23
爱母新型MCu 功能性宫内节育器	144	.39	24
宫喜宫腔形宫内节育器	116	.31	25
母体乐250	83	.22	26
宫乐宫内节育器	68	.18	27
金塑铜宫内节育器	53	.14	28
MCu记忆合金宫内节育器	35	.09	29
左炔诺孕酮宫内节育系统（曼月乐）	30	.08	30
高支撑165/高支撑含铜/高支撑药铜	21	.06	31
MCu375宫内节育器（安舒依婷）	18	.05	32
欣悦	18	.05	33
NOVAT380含铜宫内节育器（新体380）	16	.04	34
安舒恩雅	13	.03	35
妃悦	11	.03	36
固定式宫内节育器	12	.03	37
麻花环（不锈钢）	3	.01	38
U型铜珠宫内节育器	1	0	39

IUD类型	频数	构成比	顺位
含铜宫腔形宫内节育器（妮康安宫200）	1	0	40
VCu记忆型宫内节育器（记忆环VCu260）	1	0	41

4.2.3 2013 年 IUD 不良事件自愿报告中的不良事件构成情况

根据七大类不良事件的频数排序，排在前三位的不良事件分别为月经问题、节育器位置与形状改变、意外妊娠，占总报告数的 86.47%。不良事件的构成比及顺位（按频数从大到小）如表 4 和图 1。表 5 为不同地区七大类不良事件的频数及其构成比，不同地区七大类不良事件构成比有差别($\chi^2=428.39, P<0.0001$)。表 6 为不同年龄组七大类不良事件的构成情况，不同年龄组不良事件的构成差别有统计学意义($\chi^2=861.17, P<0.0001$)。

表 4 七大类不良事件构成情况

不良事件	频数	构成比	顺位
月经问题	12451	33.35	1
节育器位置与形状改变	11835	31.70	2
意外妊娠	7999	21.42	3
疼痛	3646	9.77	4
节育器脱落	903	2.42	5
其他健康问题	397	1.06	6
节育器异位	104	0.28	7

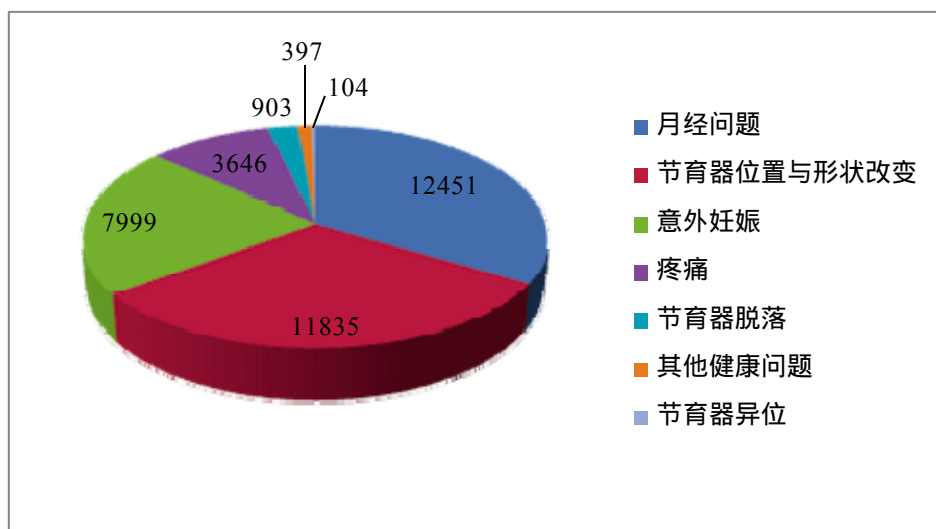


图 1 七大类不良事件的饼图

表 5 不同地区七大类不良事件的频数及其构成比

不良事件	东部	中部	西部
月经问题	10336(33.79)	1259(37.99)	856(24.93)
节育器位置与形状改变	9517(31.11)	1024(30.90)	1294(37.69)
意外妊娠	6832(22.34)	512(15.45)	655(19.08)
疼痛	2817(9.21)	386(11.65)	443(12.90)
节育器脱落	766(2.50)	44(1.33)	93(2.71)
其他健康问题	272(0.89)	63(1.90)	62(1.81)
节育器异位	48(0.16)	26(0.78)	30(0.87)
合计	30588(100.00)	3314(100.00)	3433(100.00)

表 6 不同年龄组七大类不良事件的频数及其构成比

不良事件	年龄组					
	20~	25~	30~	35~	40~	45~
意外妊娠	1102(30.70)	2185(23.92)	1972(22.76)	1608(21.33)	956(15.52)	118(6.04)
节育器脱落	113(3.15)	289(3.16)	242(2.79)	141(1.87)	86(1.40)	28(1.43)
月经问题	919(25.60)	2878(31.51)	2975(34.33)	2521(33.45)	2266(36.78)	793(40.56)
疼痛	259(7.21)	788(8.63)	802(9.25)	779(10.34)	689(11.18)	297(15.19)
节育器异位	4(0.11)	21(0.23)	19(0.22)	27(0.36)	12(0.19)	12(0.61)
节育器位置与形状改变	1157(32.23)	2882(31.56)	2569(29.64)	2369(31.43)	2085(33.84)	687(35.14)
其他健康问题	36(1.00)	90(0.99)	87(1.00)	92(1.22)	67(1.09)	20(1.02)
合计	3590(100.00)	9133(100.00)	8666(100.00)	7537(100.00)	6161(100.00)	1955(100.00)

4.3 风险预警

4.3.1 ROR

采用 ROR 法对七大类不良事件进行预警，每种 IUD 类型都进行预警，ROR 法结果见表 7。其 ROR 的 95%可信区间下限都大于 1，提示为预警信号。

其中每个不良反应事件中提示预警信号最为强烈的节育器种类分别为：

(1) 提示意外妊娠为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 MCu 记忆合金宫内节育器 (ROR 值为 2.17)；(2) 提示节育器脱落为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为活性金属环型 165 宫内节育器/园型含铜含吡哆美辛 (ROR 值为 2.25)；(3) 提示节育器位置与形状改变为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 NOVAT380 含铜宫内节育器 (新体 380) (ROR 值为 3.59)；(4) 提示节育器异位为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为高支撑 165/高支撑含铜/高支撑药铜 (ROR 值为 18.06)；(5) 提示疼痛为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为爱母新型 MCu 功能性宫内节育器 (ROR 值为 2.76)；(6) 提示月经问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 VCu 记忆型宫

内节育器（记忆环 VCu260）以及麻花环（不锈钢）（ROR 值均为 2.36）；（7）提示其他健康问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为金塑铜宫内节育器（ROR 值为 3.89）。

表 7 目标 IUD 和不良事件的 ROR 信号结果

节育器种类	不良事件	ROR	95%CI
MCu375宫内节育器（吉林）	节育器位置与形状改变	2.02	(1.87,2.19)
吉妮/柔适/致美/吉娜	月经问题	2.85	(2.51,3.24)
活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吲哚美辛	月经问题	1.56	(1.46,1.66)
TCu220C（普通/两球/三球）	意外妊娠	1.43	(1.35,1.51)
O型（金属单环）	节育器异位	22.53	(13.07,38.85)
活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吲哚美辛	节育器脱落	2.25	(1.92,2.64)
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	月经问题	2.23	(1.90,2.62)
含铜宫腔形宫内节育器（宫铜200）	意外妊娠	1.32	(1.23,1.42)
宫喜宫腔形宫内节育器	月经问题	3.17	(2.18,4.60)
MCU功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	意外妊娠	1.55	(1.35,1.79)
FRCu200C芙蓉宫内节育器	节育器位置与形状改变	1.75	(1.45,2.12)
O型（金属单环）	疼痛	2.25	(1.70,2.98)
元宫型宫内节育器（300型/270型）	意外妊娠	1.38	(1.23,1.55)
含药铜宫腔形宫内节育器	意外妊娠	1.61	(1.35,1.92)
爱母新型MCu 功能性宫内节育器	疼痛	2.76	(1.87,4.08)
元宫型宫内节育器（220型/200型）	月经问题	1.17	(1.10,1.25)
金塑铜宫内节育器	其他健康问题	9.80	(3.88,24.76)
MCu375宫内节育器（其他）	节育器位置与形状改变	1.48	(1.25,1.74)
金塑铜宫内节育器	月经问题	3.89	(2.20,6.88)
元宫型宫内节育器（220型/200型）	节育器异位	2.58	(1.69,3.94)
宫乐宫内节育器	月经问题	2.86	(1.76,4.64)
TCu380A	疼痛	1.39	(1.18,1.64)
V铜宫内节育器	月经问题	1.87	(1.36,2.59)
TCu380A	其他健康问题	2.09	(1.42,3.08)
TCu380A	意外妊娠	1.27	(1.12,1.44)
活性γ型宫内节育器	节育器位置与形状改变	1.25	(1.10,1.42)
爱母新型MCu 功能性宫内节育器	月经问题	1.79	(1.29,2.49)
安舒环	节育器脱落	2.24	(1.42,3.53)
MCu375宫内节育器（其他）	疼痛	1.49	(1.18,1.88)
MCu375宫内节育器（其他）	其他健康问题	2.38	(1.41,4.01)
吉妮/柔适/致美/吉娜	其他健康问题	2.05	(1.31,3.19)
爱母牌MYCu宫内节育器	节育器异位	6.48	(2.03,20.62)
活性γ型宫内节育器	节育器脱落	1.62	(1.18,2.23)
左炔诺孕酮宫内节育系统（曼月乐）	月经问题	3.00	(1.44,6.23)
母体乐250	节育器位置与形状改变	1.91	(1.24,2.95)
OCu宫内节育器/药OCu	月经问题	1.53	(1.15,2.03)
FRCu200C芙蓉宫内节育器	其他健康问题	2.42	(1.32,4.44)

节育器种类	不良事件	ROR	95%CI
高支撑165/高支撑含铜/高支撑药铜	节育器异位	18.06	(2.40,135.85)
金塑铜宫内节育器	疼痛	2.42	(1.25,4.71)
MCU功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	疼痛	1.30	(1.07,1.59)
O型(金属单环)	其他健康问题	2.46	(1.21,5.00)
NOVAT380含铜宫内节育器(新体380)	节育器位置与形状改变	3.59	(1.31,9.89)
爱母牌MYCu宫内节育器	疼痛	1.64	(1.08,2.49)
固定式宫内节育器	月经问题	4.00	(1.20,13.28)
活性γ型宫内节育器	其他健康问题	1.70	(1.07,2.71)
MCu记忆合金宫内节育器	意外妊娠	2.17	(1.09,4.31)
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	其他健康问题	1.88	(1.05,3.37)
元宫型宫内节育器(300型/270型)	其他健康问题	1.56	(1.03,2.37)

4.3.2 PRR

采用 PRR 法对七大类不良事件进行预警，每种 IUD 类型都进行预警，PRR 法结果见表 8。其 PRR 的 95%可信区间下限都大于 1，提示为预警信号。

其中每个不良反应事件中提示预警信号最为强烈的节育器种类分别为：

(1) 提示意外妊娠为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 U 型铜珠宫内节育器 (PRR 值为 4.67)；(2) 提示节育器脱落为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为活性金属环型 165 宫内节育器/园型含铜含吖啶美辛 (PRR 值为 2.19)；(3) 提示节育器位置与形状改变为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为含铜宫腔形宫内节育器 (妮康安宫 200) (PRR 值为 3.15)；(4) 提示节育器异位为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 O 型 (金属单环) (PRR 值为 21.44)；(5) 提示疼痛为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为爱母新型 MCU 功能性宫内节育器 (PRR 值为 2.36)；(6) 提示月经问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 VCu 记忆型宫内节育器 (记忆环 VCu260) 以及麻花环 (不锈钢) (PRR 值均为 2.36)；(7) 提示其他健康问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为金塑铜宫内节育器 (PRR 值为 8.97)。

表 8 目标 IUD 和不良事件的 PRR 信号结果

节育器种类	不良事件	PRR	95%CI
U型铜珠宫内节育器	意外妊娠	4.67	(4.58,4.76)
含铜宫腔形宫内节育器(妮康安宫200)	节育器位置与形状改变	3.15	(3.11,3.20)
VCu记忆型宫内节育器(记忆环VCu260)	月经问题	3.00	(2.96,3.04)
麻花环(不锈钢)	月经问题	3.00	(2.96,3.04)
吉妮/柔适/致美/吉娜	月经问题	1.78	(1.68,1.88)

节育器种类	不良事件	PRR	95%CI
MCu375宫内节育器（吉林）	节育器位置与形状改变	1.54	(1.47,1.61)
活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吲哚美辛	月经问题	1.32	(1.27,1.37)
TCu220C（普通/两球/三球）	意外妊娠	1.31	(1.26,1.37)
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	月经问题	1.59	(1.47,1.71)
O型（金属单环）	节育器异位	21.44	(12.73,36.09)
活性金属环型165宫内节育器/园型含铜含吲哚美辛	节育器脱落	2.19	(1.88,2.55)
宫喜宫腔形宫内节育器	月经问题	1.84	(1.59,2.13)
含铜宫腔形宫内节育器（宫铜200）	意外妊娠	1.24	(1.18,1.30)
金塑铜宫内节育器	月经问题	1.98	(1.63,2.41)
FRCu200C芙蓉宫内节育器	节育器位置与形状改变	1.42	(1.28,1.57)
MCU功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	意外妊娠	1.39	(1.26,1.54)
O型（金属单环）	疼痛	2.01	(1.60,2.52)
含药铜宫腔形宫内节育器	意外妊娠	1.42	(1.26,1.61)
元宫型宫内节育器（300型/270型）	意外妊娠	1.28	(1.17,1.39)
宫乐宫内节育器 0.36952059	月经问题	1.77	(1.45,2.16)
爱母新型MCu 功能性宫内节育器	疼痛	2.36	(1.75,3.19)
金塑铜宫内节育器	其他健康问题	8.97	(3.87,20.78)
元宫型宫内节育器（220型/200型）	月经问题	1.11	(1.07,1.15)
MCu375宫内节育器（其他）	节育器位置与形状改变	1.28	(1.16,1.41)
V铜宫内节育器	月经问题	1.45	(1.23,1.71)
元宫型宫内节育器（220型/200型）	节育器异位	2.57	(1.68,3.92)
TCu380A	疼痛	1.34	(1.16,1.54)
爱母新型MCu 功能性宫内节育器	月经问题	1.42	(1.19,1.69)
左炔诺孕酮宫内节育系统（曼月乐）	月经问题	1.80	(1.34,2.41)
TCu380A	1意外妊娠	1.20	(1.09,1.32)
TCu380A	其他健康问题	2.06	(1.41,3.02)
活性γ型宫内节育器	节育器位置与形状改变	1.16	(1.07,1.26)
安舒环	节育器脱落	2.17	(1.41,3.35)
NOVAT380含铜宫内节育器（新体380）	节育器位置与形状改变	1.97	(1.35,2.88)
MCu375宫内节育器（其他）	疼痛	1.43	(1.17,1.74)
固定式宫内节育器	月经问题	2.00	(1.34,2.98)
母体乐250	节育器位置与形状改变	1.48	(1.18,1.87)
MCu375宫内节育器（其他）	其他健康问题	2.34	(1.41,3.90)
爱母牌MYCu宫内节育器	节育器异位	6.38	(2.04,19.92)
吉妮/柔适/致美/吉娜	其他健康问题	2.03	(1.31,3.13)
OCu宫内节育器/药OCu	月经问题	1.30	(1.10,1.53)
活性γ型宫内节育器	节育器脱落	1.60	(1.18,2.17)
高支撑165/高支撑含铜/高支撑药铜	节育器异位	17.25	(2.52,117.95)
FRCu200C芙蓉宫内节育器	其他健康问题	2.38	(1.32,4.31)
金塑铜宫内节育器	疼痛	2.13	(1.26,3.61)
MCU功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	疼痛	1.26	(1.06,1.51)
O型（金属单环）	其他健康问题	2.42	(1.21,4.84)
MCu记忆合金宫内节育器	意外妊娠	1.73	(1.13,2.67)
爱母牌MYCu宫内节育器	疼痛	1.54	(1.08,2.20)
活性γ型宫内节育器	其他健康问题	1.69	(1.07,2.67)
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	其他健康问题	1.87	(1.06,3.30)

节育器种类	不良事件	PRR	95%CI
元宫型宫内节育器（300型/270型）	其他健康问题	1.55	(1.03,2.34)

4.3.3 BCPNN

采用 BCPNN 法对七大类不良事件以及对应的 IUD 类型都进行预警，BCPNN 法结果见表 9。其 IC 的 95%可信区间下限均大于 0，提示为预警信号。

其中每个不良反应事件中提示预警信号最为强烈的节育器种类分别为：

（1）提示意外妊娠为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为含药铜宫腔形宫内节育器（IC 值为 0.5）；（2）提示节育器脱落为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为安舒环（IC 值为 1.1）；（3）提示节育器位置与形状改变为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 MCu375 宫内节育器（吉林）（IC 值为 0.57）；（4）提示节育器异位为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为 O 型（金属单环）（IC 值为 4.19）；（5）提示疼痛为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为爱母新型 MCu 功能性宫内节育器（IC 值为 1.23）；（6）提示月经问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为金塑铜宫内节育器（IC 值均为 0.99）；（7）提示其他健康问题为不良反应预警信号的节育器种类中信号最为强烈的节育器为金塑铜宫内节育器（IC 值为 3.15）。

表 9 目标 IUD 和不良事件的 BCPNN 法预警的信号结果

节育器种类	不良事件	IC	95%CI 下限
O 型（金属单环）	节育器异位	4.19	2.37
活性金属环型 165 宫内节育器/园型含铜含吖咪美辛	节育器脱落	0.94	0.71
吉妮/柔适/致美/吉娜	月经问题	0.80	0.65
爱母新型 MCu 功能性宫内节育器	疼痛	1.23	0.60
O 型（金属单环）	疼痛	0.99	0.56
金塑铜宫内节育器	其他健康问题	3.15	0.55
MCu375 宫内节育器（吉林）	节育器位置与形状改变	0.57	0.47
HCu280(32-25mm)型花式宫内节育器	月经问题	0.65	0.45
宫喜宫腔形宫内节育器	月经问题	0.88	0.42
元宫型宫内节育器（220 型/200 型）	节育器异位	1.08	0.42
TCu380A	其他健康问题	0.99	0.36
安舒环	节育器脱落	1.10	0.34
金塑铜宫内节育器	月经问题	0.99	0.30
MCu375 宫内节育器（其他）	其他健康问题	1.20	0.30
活性金属环型 165 宫内节育器/园型含铜含吖咪美辛	月经问题	0.35	0.27
MCU 功能性宫内节育器(爱母型宫内节育器)	意外妊娠	0.46	0.26
含药铜宫腔形宫内节育器	意外妊娠	0.50	0.25

吉妮/柔适/致美/吉娜	其他健康问题	0.98	0.25
FRCu200C 芙蓉宫内节育器	节育器位置与形状改变	0.49	0.24
TCu220C (普通/两球/三球)	意外妊娠	0.30	0.23
宫乐宫内节育器	月经问题	0.82	0.20
元宫型宫内节育器 (300 型/270 型)	意外妊娠	0.34	0.18
含铜宫腔形宫内节育器 (宫铜 200)	意外妊娠	0.26	0.17
TCu380A	疼痛	0.40	0.16
FRCu200C 芙蓉宫内节育器	其他健康问题	1.23	0.16
活性 γ 型宫内节育器	节育器脱落	0.65	0.16
MCu375 宫内节育器 (其他)	疼痛	0.50	0.16
MCu375 宫内节育器 (其他)	节育器位置与形状改变	0.35	0.14
V 铜宫内节育器	月经问题	0.54	0.11
TCu380A	意外妊娠	0.25	0.08
爱母新型 MCu 功能性宫内节育器	月经问题	0.50	0.06
元宫型宫内节育器 (220 型/200 型)	月经问题	0.13	0.05

4.3.4 总结与结论

采用三种方法对数据进行分析。得出的预警信号不尽相同。PRR 方法和 ROR 方法得出的预警信号较多，分别有 52 和 48 种。使用 BCPNN 法得出的预警信号较前两种少，只有 32 种。使用 BCPNN 方法结果较为精确。

BCPNN 法虽然结果较少，但结果都包含了 PRR 与 ROR 其中的结果，使得 BCPNN 方法显得保守。方法保守虽然会使得危险预警没有预测完全，但对于预测的风险预警都有较高的把握度。ROR、PRR 方法对四格表有格子数不为 0 的要求，所以在实际使用中推荐使用 BCPNN 方法，并且 BCPNN 方法实际使用也较为简单。

5 讨论

正式自愿报告的优点是监测范围广，时间长，可快速获得早期的不良事件资料，从而形成早期的病因假说，使 IUD 的不良事件得到早期的预警信号。但缺点是资料偏差偏倚和漏报，但可结合其他流行病学方法来一定程度上弥补其不足。

IUD 是我国使用最普遍的避孕方法，在已婚已采取避孕措施的育龄妇女中，有 50% 以上的人使用 IUD，总人数达一亿以上。含铜 IUD 是目前使用最广泛的 IUD，本研究不良事件自愿报告中也是以含铜 IUD 为多。放置 IUD 最常见的不良事件是月经异常，我们的结果中不良事件也是以月经问题居多。

由于数据库中仅收集了用 IUD 后发生了不良事件的信息，缺乏所有用 IUD 者的信息，无法计算不良事件发生率，亦无法评价 IUD 间导致某种不良事件的相对风险。本研究采用常见的预警方法 ROR、PRR、BCPNN 方法进行预警分析。

ROR 是一种对志愿报告数据作不相称测定的方法。ROR 是暴露于某一药物的 AE 比值与没有暴露于该药的情况下出现的 AE 比值之比。ROR 的判定标准，当可信区间下限大于 1 时，则可以判断药物与实践有关联，否则可以判定他们没有关联^[30]。从计算公式来看，统计量 ROR 的定义与经典的流行病学方法的“优势比”相似，采用此方法对药物不良事件数据库进行信号检测过程中，“病例组是当前研究药物”，“对照组”则是所有其他药物；而“效应”即指是否出现目标不良反应。在计算中，a、b、c、d 任意数字为零则 ROR 值无法计算，这是 ROR 法的弊端之一。在本次试验中，经过数据整理之后不会出现 a、b、c、d 任意数字为零的情况，ROR 方法适合本数据集。

报告比例法（PRR）该方法被英国 PEM 数据库所采用。PRR 是早期对自发呈报系统进行定量分析的方法之一，是通过分析暴露于某一药物的不良反应事件（ADE）比值与没有暴露于该药的情况下出现的 ADE 比值之比来确定某种药物的某种 ADE 在 95%可信区间（CI）时的发生率。如果 95%可信区间下限 >1 ，提示生成一个信号。其所用的先决条件是，方格中的四因素 a、b、c、d 都必须有对应的报告。统计量 PRR 的定义类似于流行病学研究中的相对危险度（RR）。当目标药物发生目标不良事件的比例与其他药物发生目标不良事件的比例完全相同时，PRR 等于 1，即组间完全均衡；而 PRR 值越大，提示信号越强，即越“不均衡”。由于在大多数情况下， $b \gg a$ 且 $d \gg c$ ，因此 PRR 和 ROR 计算结果会很相似。在此试验中，PRR 的计算结果与 ROR 结果略有差异，但大体相同。

贝叶斯置信传播神经网络法（BCPNN）其理论是处理不确定信息的重要工具，是作为一种基于概率的不确定性推理方法。他的计算也需要以 PRR 的四格表为基础。BCPNN 法通过计算 IC 来实现。BCPNN 法的判定标准是，当 IC 的 95%可信区间下限大于零时，则提示药物和 ADR 之间存在联系可产生 ADR 信号；如果小于零，则药物和 ADR 之间不存在关联。对于计算 IC 的可信区间有两种方法：Bate 于 1998 年提出的基于 IC 呈正态分布假设的正态近似法，及 Noren 于 2006 年提出的基于模拟结果拟合而得到的方法（确切法）。对本资料而言，同时使用正态近似法和确切法，两者结果没有差别，都提示相同器械下的不良事件作为预警信号。

PRR 法与 BCPNN 法均为药物不良反应预警较常用的方法，PRR 法适用于大样本量的数据，而 BCPNN 法除可用于大样本量数据外，亦适用于 ADR 例数小于 3 的情况。关于两种方法的一致性，有文献表明 PRR 法与 BCPNN 法的一致性不高，PRR 法的敏感度相对较高而特异性相对较低，致使 PRR 法预警的 ADR 种类较 BCPNN 法多。本研究结果显示 PRR 法预警的种类较 BCPNN 多，可见，PRR 法较为敏感，与上述文献表述的观点一致。然而，ADR 信号检测尚无金标准，各

种方法各有其优势，亦存在诸多的局限性。比如，各种检测方法均不能完全模拟真实世界，因为真实世界中存在大量混杂因素，很难用简单的模型构建^[31]。因此，不能排除出现伪信号的情况。另外，由于自发呈报数据库具有无分母、存在漏报等特点，导致各种方法都存在着一定的假阳性和假阴性^[32]。

BCPNN 法虽然结果较少，但结果都包含了 PRR 与 ROR 其中的结果，使得 BCPNN 方法显得保守。方法保守虽然会使得危险预警没有预测完全，但对于预测的风险预警都有较高的把握度。PRR 和 ROR 方法都较为简单，对于少量数据来说普通手算即可，不需要计算机计算，方法简单明了。而 BCPNN 方法较为复杂，没有一定的数学、统计学基础很难理解，难以推广，但对于使用而言，R 软件提供了程序包，只要对 R 稍有了解便能使用 BCPNN 方法。

信号的检测并不能代替对病例的详细考察，但可以辅助决定哪些信号值得进一步考察，无论何种预警方法，仅提供了衡量关联的程度，而非因果关系的结论。其结果有助于产生信号，而不能证实因果关系。预警分析结果可帮助政府部门进行决策，从而人群使用 IUD 的安全性。

6 参考文献

- [1]. 李瑛, 张世琨, 张黎明, 孙志明, & 周健. 全国避孕药具不良反应监测试点数据初步分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(10): 660-663.
- [2]. Zhou J, Tan X, Song X, Zhang K, Fang J, Peng L, Qi W, Nie Z, Li M, Deng R, Yan C.. Temporal Trends of Copper-Bearing Intrauterine Device Discontinuation A Population-Based Birth-Cohort Study of Contraceptive Use Among Rural Married Women in China[J]. Asia Pac J Public Health[J]. 2015, 27(2):NP2433-42.
- [3]. Wu JP, Pickle S. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendations for clinical practice[J]. Contraception, 2014, 89(6): 495-503.
- [4]. Kulier R, O'Brien PA, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, D'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2007,4:CD005347.
- [5]. O'Brien P, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception[J]. Cochrane Database Syst Rev[J]. 2005, 1:CD003282.
- [6]. French, R., Sorhaindo, A. M., Van Vliet, H. A. A. M., Mansour, D. D., Robinson, A. A., Logan, S., ... & Cowan, F. M. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other

forms of reversible contraceptives for contraception[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, 3: CD001776.

[7]. Hofmeyr G J, Singata M, Lawrie T A. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 6:CD007043.

[8]. Krishnan, S., Grimes, D. A., Lopez, L. M., & Tang, J. H. Intrauterine devices for contraception in nulliparous women[J]. The Cochrane Library, 2011.

[9]. 李瑛, 张素敏, 陈峰, 张春延, 李幼平, 周健, 荀鹏程, 赵杨, 巴磊, 王莉, 吴玉璘, 徐晋勋, 余森泉, 李力, 张玉军, 余国斌, 方爱华, 黄江涛, 田爱平, 陈和平. 中国妇女使用宫内节育器的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(45): 3172-3175.

[10]. Wen, J., Li, Y., Li, Y., Wang, L., Zhou, J., Ba, L., Wu, Y. Comparative cost effectiveness of three intrauterine devices: a multi-center randomized trial[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2010, 3(2): 76-82.

[11]. Wen, J., Li, Y., Li, Y. P., Wang, L. Comparative safety and effectiveness of TCu380A versus MLCu375: a systematic review of randomized trials[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2009, 2(4): 226-241.

[12]. 车焱, 方可娟, 周维谨, 丁永刚, 孙月莲, 韩耀玲. 宫腔形含铜系列宫内节育器的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2005, 13(2): 94-98.

[13]. 周维谨, 刘善民, 孙月莲, 等. TCu380A, TCu220C 和 MLCu375 宫内节育器系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2005, 13(2): 87-93.

[14]. 周维谨, 刘善民, 孙月莲, 丁永刚, 车焱, 韩耀玲, 方可娟. (药)铜 165 宫内节育器系统评估. 中国计划生育学杂志. 2005, 13(3): 158-161.

[15]. 李敏, 丁永刚, 车焱, 方可娟, 周维谨. γ 药铜 200 (25) 宫内节育器系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 14(12): 719-724.

[16]. 丁永刚, 李敏, 车焱, 方可娟, 周维谨. 芙蓉 Cu200C 宫内节育器系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 14(12): 715-719.

[17]. 李敏, 丁永刚, 车焱, 方可娟, 周维谨. 元宫药铜 220 宫内节育器的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(1): 21-25.

-
- [18]. 丁永刚, 李敏, 车焱, 方可娟, 周维谨. 花式 (HCu280) 和 TCu220C 宫内节育器比较的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(1): 18-21.
- [19]. 张磊, 何杨, 毛燕燕, 车焱, 周维谨. MCu110 和 TCu220C, TCu380A 宫内节育器比较的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2009 (5): 262-266.
- [20]. 张磊, 毛燕燕, 李敏, 徐倩倩, 商颖, 车焱, 张妍. GyneFix330 和 MCu110 宫内节育器比较的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2010 (3): 136-142.
- [21]. 张磊, 张妍, 李敏, 毛燕燕, 车焱, 周维谨. GyneFix330 和 TCu220C, TCu380A 宫内节育器比较的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(1): 10-17.
- [22]. 张磊, 张妍, 车焱, 周维谨. 曼月乐与不同铜表面积宫内节育器比较的系统评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(12): 719-724.
- [23]. 丛捷, 王琨, 邹燕, 吴尚纯, 王晨. γ 活性与常用闭合型活性宫内节育器比较的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(6): 371-375.
- [24]. 唐爽, 李波, 郝艳会, 杨立娟, 赵庆华, 于秀平. 吉妮 IN 宫内节育器临床效果与副作用的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2006, 20(24): 3227-3230.
- [25]. 肖劲松, 吴尚纯, 彭林, 邹燕. TCu380A 与其它常用宫内节育器效果比较的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(12):870-884.
- [26]. 2012 年中国人口和计划生育年鉴. 北京:中国人口和计划生育年鉴社.2012
- [27]. 罗宝章, 钱轶峰, 叶小飞, 孙亚林, 杜文民, 贺佳. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
- [28]. 陈文戈, 李婵娟, 江静, 邓剑雄. 基于 BCPNN 法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究[J]. 计算机应用研究, 2009, 26(4):1394-1397.
- [29]. 罗宝章, 钱轶峰, 叶小飞, 孙亚林, 杜文民, 贺佳. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
- [30]. 江静, 侯永芳, 刘秀娟, 任经天, 金少鸿. 药品不良反应信号检测方法概述[J]. 中国药物警戒, 2010 (2): 78-80.
- [31]. 李婵娟, 王素珍, 王陵, 许金芳, 夏结来. 基于模拟数据库的药品不良反应信号检测方法比较[J]. 中国卫生统计, 2009, 26(2): 124-127.

[32]. 姜俊杰, 向永洋, 谢雁鸣, 申浩. 基于 SRS 数据的疏血通注射液不良反应信号预警分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2994.