

# 基于美国FDA不良事件报告系统的硫唑嘌呤相关死亡事件数据挖掘研究<sup>△</sup>

吴斌\*, 吴逢波, 何治尧, 徐珽<sup>#</sup> (四川大学华西医院临床药理学部, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2993-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.22

**摘要** 目的: 基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS), 对硫唑嘌呤相关死亡事件进行数据挖掘, 为临床安全使用硫唑嘌呤提供参考。方法: 下载2004年第一季度至2018年第四季度共60个季度的FAERS数据, 经过Medex\_UIMA\_1.3.7系统进行药品名称标准化、《ICH国际医学用语词典》不良事件系统分类等数据清洗后, 提取硫唑嘌呤相关死亡事件, 采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)进行信号检测。对硫唑嘌呤相关死亡事件患者的基本信息、报告者信息、报告的时间分布和国家分布、信号检测结果、直接/间接死亡患者用药剂量和合并用药, 以及间接死亡患者报告频率进行分析。结果: 共提取到硫唑嘌呤不良事件报告记录39 695条, 其中直接死亡事件报告707条, 间接死亡事件报告3 219条; 死亡者中位年龄55岁; 医师和其他卫生专业人员报告共占77.38%; 硫唑嘌呤口服给药报告占已知给药途径报告例数的90.40% (647/715)。“胎儿死亡”(ROR=4.16, PRR=4.16)和“新生儿死亡”(ROR=4.99, PRR=4.99)检测出信号。在死亡病例中, 老年患者约占30%; 存在硫唑嘌呤超禁忌症、超剂量使用情况; 在合并用药中, 免疫抑制类药物使用频率最高; 在间接死亡病例中, 感染事件报告频率最高(3 122例次)。结论: 应重视硫唑嘌呤潜在的致死风险, 严格把握硫唑嘌呤禁忌症和剂量, 关注老人、儿童特殊人群用药; 建议硫唑嘌呤使用前完善基因检测, 以精准用药。

**关键词** 硫唑嘌呤; 不良事件报告系统; 死亡; 数据挖掘

## Data Mining of Azathioprine Related Death Events Based on FDA Adverse Event Report System

WU Bin, WU Fengbo, HE Zhiyao, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To mine the data of azathioprine related death events based on FDA Adverse Event Report System (FAERS), and to provide reference safe use of azathioprine in clinic. METHODS: Totally 60 quarters of FARES data were downloaded from 2004Q1 to 2018Q4. After drug names standardized by Medex\_UIMA\_1.3.7 and adverse events classified by MedDRA, death events related to azathioprine were extracted. The safety signals were detected by using ROR and PRR methods. The death events related to azathioprine were analyzed in respects of patient's general information, reporter's information, time and country distribution of reports, signal detection results, dose and drug combination of direct and indirect death, reported frequency of indirect deaths. RESULTS: A total of 39 695 azathioprine related death events were gathered, including 707 direct death reports and 3 219 indirect death reports. The media age was 55 years in dead. Physicians and other health professionals reports took up 77.38%. Azathioprine administered orally took up 90.40% (647/715) in reported cases of known route of administration. "Fetal death" (ROR=4.16, PRR=4.16) and "neonatal death" (ROR=4.99, PRR=4.99) were detected as signal. About 30 percent of the death reports were the old patients. There were cases using azathioprine beyond contraindications or maximum dosage. Among drug combination, immunosuppressive drugs were used most frequently. Infection events were reported most frequently in indirect deaths (3 122 reports). CONCLUSIONS: The potential death risk of azathioprine should be paid attention to, and the contraindications and dosage of azathioprine should be strictly controlled. Great importance should be paid attention to medication for special population of the elderly and children. It is suggested that genetic testing and precise drug use should be perfected before using azathioprine.

**KEYWORDS** Azathioprine; Adverse event reporting system; Death; Data mining

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址: 重庆市合川工业园区希尔安路168号  
电话: 023-67893732 邮编: 401520

<sup>△</sup> 基金项目: 2018年四川省卫生健康委员会干部保健科研课题项目(No.川干研2018-104)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理学、循证药理学。电话: 028-85422965。E-mail: binw83@hotmail.com

<sup>#</sup> 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 医院药理学、临床药理学、循证药理学。电话: 028-85422965。E-mail: tingx2009@163.com

硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)作为一种免疫抑制药,已有60多年的临床应用历史。硫唑嘌呤主要通过抑制嘌呤核苷酸合成,进而抑制细胞DNA和RNA合成、下调B细胞和T细胞功能而发挥免疫抑制作用,该药主要应用于预防器官移植患者发生排斥反应、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、自身免疫性肝炎等病的治疗<sup>[1]</sup>。硫唑嘌呤具有确切的免疫抑制疗效,且价格便宜,我国2009年版、2012年版和2018年版《国家基本药物目录》均纳入了硫唑嘌呤。但是,硫唑嘌呤相关的不良事件高发,常见骨髓抑制<sup>[2-3]</sup>,且不乏致死性事件报道<sup>[4]</sup>,限制了硫唑嘌呤的临床应用<sup>[4-5]</sup>。硫唑嘌呤不良事件可能与其代谢酶的变异相关,比如硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)<sup>[6]</sup>、三磷酸肌苷焦磷酸酶(ITPA)<sup>[7]</sup>和次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)<sup>[7-8]</sup>等基因突变。

目前各国收集上市后药品不良事件数据最有效的系统一般为不良事件报告系统(Adverse events reporting system, AERS),国内外也逐步形成了基于AERS大数据的不良事件信号挖掘方法,应用于药品上市后安全性监测<sup>[8,9-11]</sup>。美国FDA的AERS(FAERS)因数据量大且对公众免费开放,常被用于药品不良事件信号挖掘研究<sup>[9]</sup>。在硫唑嘌呤长期的使用过程中,国外临床积累了大量硫唑嘌呤不良事件数据,为此,本研究拟基于FAERS对硫唑嘌呤相关的死亡事件进行数据挖掘,以期为国内硫唑嘌呤临床安全使用提供参考。

## 1 数据与方法

### 1.1 数据来源

1.1.1 药品不良事件源数据 数据来源于FAERS,该数据以ASCII或XML形式存储,按季度上传,提供免费下载<sup>[9,12]</sup>。本研究下载2004年第一季度至2018年第四季度,共60个季度的ASCII数据,选择个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)和治疗结果记录(OUTC)数据表,进行相关分析。

1.1.2 药品名称标准化系统 采用美国Vanderbilt大学开发的Medex\_UIMA\_1.3.7系统进行药品名称标准化和RxNorm编码(RxCUI)<sup>[10,13]</sup>。

1.1.3 药品不良事件编码系统 FAERS不良事件数据采用《ICH国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regularly Activities, MedDRA)首选语(Preferred terms, PT),下载人用药物注册技术要求国际协调理事会(ICH)编制的国际医学术语集MedDRA 21.1版,用于首选语(PT)、高位语(High level term, HLT)、高位组语(High level group term, HLTG)、系统器官分类(System organ class, SOC)编码和语言汉化<sup>[11,14]</sup>。

### 1.2 数据处理

1.2.1 数据清洗 根据FAERS说明文件去除DEMO表重复报告。采用Medex\_UIMA\_1.3.7系统对DRUG表中药品名称进行标准化处理(如,将“AZA”“Imuran”“azathioprine 50 mg”等统一标化为“azathioprine”,并赋予RxCUI=42316)。采用MedDRA 21.1对REAC表中不良事件名称(PT)进行系统映射(如,将PT“Bacterial sepsis”“Bacterial infection”映射到对应的SOC“infections and infestations”)和汉化处理(如,将“Bacterial sepsis”“Bacterial infection”“infections and infestations”通过系统自动汉化为“细菌性脓毒症”“细菌性感染”和“感染及侵袭类疾病”),得到可作进一步检索利用的基础数据。

1.2.2 数据提取 筛选标准化DRUG表中RxCUI为1256(对应药品名称Azathioprine)和267476(对应药品名称Azathioprine sodium)的记录作为目标药品。筛选REAC表中所有与药品所致死亡相关的PT编码,包括10042434(猝死)、10049418(心源性猝死)、10049993(心源性死亡)、10011906(死亡)、10011912(新生儿死亡)、10042062(死产)、10055690(胎儿死亡)、10042440(婴儿猝死综合征)、10063746(意外死亡)、10063894(癫痫不明原因突然死亡)、10076700(早产儿死亡)和10066376(分娩过程中孕产妇死亡)的记录作为“直接死亡事件”。筛选OUTC表中“DE”的记录去除直接死亡事件后,作为“间接死亡事件”。

1.2.3 数据分析 经过上述2步操作,得到易于信号挖掘的结构化数据和目标药品数据。药品不良事件信号检测采用FDA推荐的报告比值比法(Reporting odds ratio, ROR)和比例报告比值法(Proportional reporting ratio, PRR)。ROR法双侧检验95%CI下限>1提示“信号”(Signal),PRR法报告数≥3,PRR≥2且 $\chi^2 \geq 4$ 提示“信号”<sup>[15]</sup>,即该事件很有可能与药品存在关联。统计分析采用SPSS 20.0软件和Microsoft Excel 2016软件。

本研究将报告以下结果指标:硫唑嘌呤相关死亡事件患者的基本信息(年龄、性别、给药途径),报告者信息,报告的时间、国家分布,信号检测结果,直接、间接死亡患者用药剂量、合并用药,以及间接死亡患者报告频率前10位的SOC、HLGT、HLT和PT分类。

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告情况

经过数据清洗,得到药品不良事件报告9 289 249条,其中硫唑嘌呤相关报告39 695条,硫唑嘌呤相关直接死亡事件报告707条(1.78%),间接死亡事件报告3 219条(8.11%),死亡者中位年龄55岁,老年患者约占30%(29.20%, 1 167/3 926);由医师和其他卫生专业人员报

告例数占77.38%(3 038/3 926);经口服给药报告占已知给药途径报告例数的90.40%(647/715)。硫唑嘌呤相关死亡事件报告基本信息见表1(注:表中项目分类源自FAERS数据),硫唑嘌呤相关死亡事件逐年报告数量见图1,硫唑嘌呤相关死亡事件报告数量前20位国家见图2。

表1 硫唑嘌呤相关死亡事件报告基本信息

Tab 1 Primary information of azathioprine related death events

维度	项目	报告例数/(构成比)n(%)		报告总例数
		直接死亡	间接死亡	
合计		707	3 219	3 926
性别	女性	321(45.40)	1 315(40.90)	1 636
	男性	266(37.60)	1 472(45.70)	1 738
	不清楚	120(17.00)	432(13.40)	552
年龄,岁	中位数	59	54	中位数55
	四分位数	45~69	37~65	四分位数38~66
	年龄段,岁			
≤18		20(2.80)	186(5.80)	206
	19~59	216(30.60)	1 346(41.80)	1 562
	≥60	227(32.10)	940(29.20)	1 167
报告者	不清楚	244(34.50)	747(23.20)	991
	医师	182(25.70)	1 181(36.70)	1 363
	药师	21(3.00)	81(2.50)	102
	消费者	175(24.80)	262(8.10)	437
	其他卫生专业人员	291(41.20)	1 384(43.00)	1 675
	律师	1(0.10)	9(0.30)	10
	不清楚	37(5.20)	302(9.40)	339
给药途径	口服	106(15.10)	541(17.20)	647
	胎盘	26(3.70)	25(0.80)	51
	静脉	2(0.30)	12(0.40)	14
	子宫	1(0.10)	2(0.10)	3
	不清楚			3 211

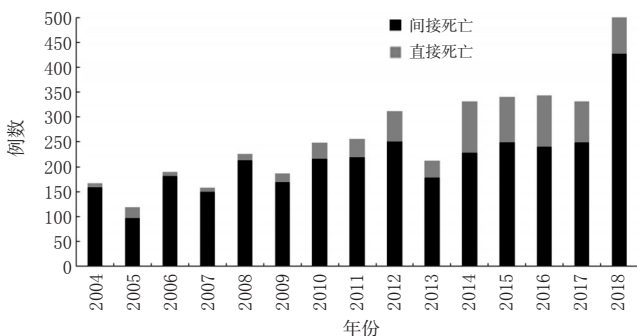


图1 2004—2018年硫唑嘌呤相关死亡事件报告数量  
Fig 1 Number of reports about azathioprine related death events during 2004-2018

## 2.2 信号检测结果

经ROR和PRR法信号检测,直接死亡和间接死亡事件均未提示信号。但是,对直接死亡进行亚组分析的时候发现,“胎儿死亡”(ROR=4.16,PRR=4.16)和“新生儿死亡”(ROR=4.99,PRR=4.99)两种方法检测均提示信号。硫唑嘌呤相关死亡事件信号检测结果见表2(注:表中PT分类源自MedDRA系统)。

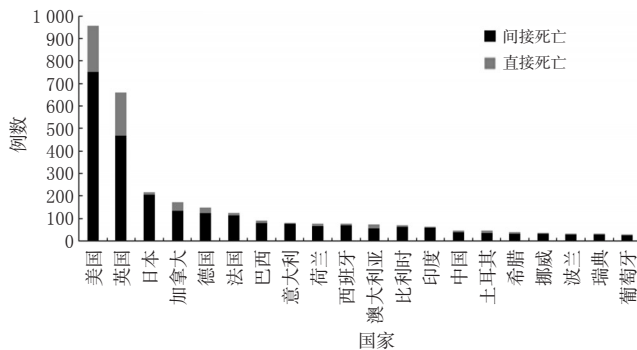


图2 硫唑嘌呤相关死亡事件报告数量前20位国家  
Fig 2 Top 20 countries in the list of azathioprine related death events

表2 硫唑嘌呤相关死亡事件信号检测结果

Tab 2 Signal detection of azathioprine related adverse death events

死亡类型	PT	PT 编码	报告例数	ROR	95%CI(ROR)	PRR	$\chi^2$ (PRR)
间接死亡			3 219	0.95	0.92~0.99	0.96	7.38
直接死亡	死亡	10011906	591	0.36	0.33~0.39	0.37	648.33
	胎儿死亡	10055690	46	4.16	3.11~5.57	4.16	108.42
	猝死	10042434	25	0.83	0.56~1.23	0.83	0.86
	死产	10042062	22	1.85	1.21~2.81	1.84	8.44
	新生儿死亡	10011912	17	4.99	3.09~8.07	4.99	53.09
	心源性猝死	10049418	5	0.44	0.18~1.07	0.44	3.47
	心源性死亡	10049993	1	0.32	0.04~2.26	0.32	1.46

## 2.3 药品使用剂量分析

在纳入报告中,428例有详细的硫唑嘌呤日剂量数据,硫唑嘌呤平均日剂量为2.08 mg/kg,中位日剂量为1.70 mg/kg。经在国家食品药品监督管理局网站上查询,目前我国上市的硫唑嘌呤制剂共有7个厂家的品种,各说明书最大日剂量均一致:5 mg/kg。因此,在纳入报告中,有97%的患者硫唑嘌呤日剂量在说明书范围内,11个病例硫唑嘌呤日剂量超过5 mg/kg,其中2例婴儿经胎盘给予硫唑嘌呤100 mg/d,2例成人日剂量分别达30.77 mg/kg和25.00 mg/kg,均明显超过说明书推荐剂量上限。死亡事件中硫唑嘌呤剂量分析见表3。

表3 死亡事件中硫唑嘌呤剂量分析

Tab 3 Dosage analysis of azathioprine related adverse death events

项目	例数	硫唑嘌呤日剂量,mg/kg						
		均值	标准差	中值	下四分位数	上四分位数	极小值	极大值
直接死亡组	45	2.49	6.43	1.40	0.73	2.00	0.04	43.48
间接死亡组	383	2.03	3.01	1.72	0.99	2.21	0.07	42.74
总计	428	2.08	3.52	1.70	0.96	2.14	0.04	43.48

## 2.4 合并用药分析

死亡病例合并用药频率最高的药品品种为免疫抑制类药物,包括糖皮质激素(强的松1 494例、强的松龙1 373例、甲基强的松龙723例)、钙调磷酸酶抑制剂(环

孢素 1 389 例、他克莫司 773 例)、单克隆抗体(英夫利昔单抗 1 080 例、阿达木单抗 507 例)、抗增殖免疫抑制药(霉酚酸酯 582 例)等。硫唑嘌呤相关死亡事件前 20 位合并用药品种见图 3。

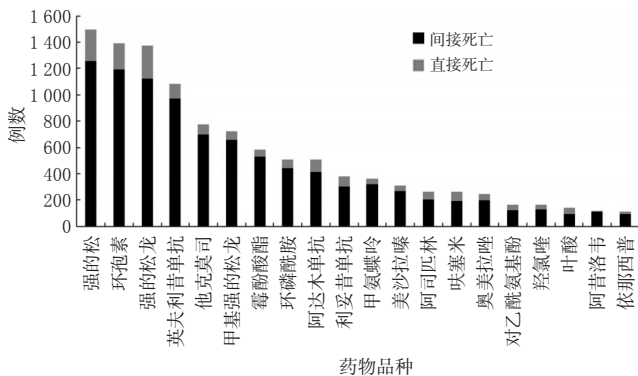


图3 硫唑嘌呤相关死亡事件前 20 位合并用药品种  
Fig 3 Top 20 drug combination of azathioprine related adverse death events

### 2.5 间接死亡病例报告事件分析

对间接死亡病例 REAC 中报告的 PT 事件进行 MedDRA 归类分析, SOC、HLG、HLT 和 PT 前 10 位报告事件中感染相关事件最为常见, 达 3 122 例次, 详见表 4(注: 表中 SOC、HLG、HLT 和 PT 分类源自 MedDRA 系统)。

## 3 讨论

硫唑嘌呤不良事件种类繁多, 可呈现剂量依赖性和非剂量依耐性, 据报道 9%~40% 的患者停药归咎于不良事件, 这也是影响硫唑嘌呤临床应用和治疗效果的重要原因<sup>[2,13]</sup>。

### 3.1 报告的时间和国家分布

本研究通过 FAERS 数据挖掘发现, 硫唑嘌呤相关的死亡事件报告基本呈现升高趋势, 在 2018 年达到高值, 提示临床在硫唑嘌呤使用中越来越关注安全性事件的呈报。这一方面有利于硫唑嘌呤本身的安全使用, 另一方面也反映了各国对硫唑嘌呤安全性重视程度的加强。

从报告国家来看, 报告例数排前 5 位的分别是美国、英国、日本、加拿大和德国, 均为发达国家, 累计报告占

到总量的 62.11%, 提示发达程度与对药品安全性的重视程度可能存在关联, 同时也对其他国家的硫唑嘌呤使用提出警示, 应加大硫唑嘌呤相关死亡事件重视程度。

### 3.2 特殊人群用药

在 60 岁及以上人群中, 硫唑嘌呤相关死亡事件约占 30%, 其中直接死亡组 32.10%, 间接死亡组 29.20%。根据药品说明书, 硫唑嘌呤在肝肾功能不全患者人群中宜采用低剂量, 老年患者往往伴随肝肾功能减退, 在临床应用过程中应注意硫唑嘌呤剂量调整和用药后的系统性监测。

硫唑嘌呤具有明确的生殖毒性, 可致畸、致突变, 药品说明书明确指出孕妇或近期准备怀孕的妇女禁用硫唑嘌呤。在死亡病例中, 有 51 例经胎盘给药的报告, 其中 11 例报告为胎儿死亡。经 ROR 和 PRR 法信号检测, 提示“胎儿死亡”和“新生儿死亡”可能与硫唑嘌呤存在关联。因此, 有必要重申严格遵守药品说明书警示, 切忌超禁忌症用药。

### 3.3 药物剂量探讨

间接死亡病例相关事件分析提示, SOC、HLG、HLT 和 PT 首位均为感染类事件, 感染事件也是大多免疫抑制治疗药物的共性不良事件<sup>[2,13]</sup>。在免疫抑制治疗过程中把握免疫抑制程度十分重要, 但因缺乏有效的免疫抑制标志物, 导致程度把握非常困难。过低的免疫抑制强度可能达不到治疗目的, 而过高的强度可能诱发感染事件<sup>[5,14]</sup>。

死亡病例中, 硫唑嘌呤虽然存在超剂量使用情况, 但是有药品剂量记录的病例中超过 97% 的硫唑嘌呤剂量都在说明书要求剂量范围内。因此, 有必要进一步考虑这些患者是否存在硫唑嘌呤代谢异常, 是否存在硫唑嘌呤代谢酶相关基因突变, 如 TPMT、ITPA、HGPRT 突变<sup>[6-8,15]</sup>。建议有条件的医疗机构在使用硫唑嘌呤前应尽量完善基因多态性监测, 做好剂量调整或避免使用, 尤其应注意老年、儿童等特殊人群的使用, 避免类似报告病例中的严重超剂量事件发生。

表 4 硫唑嘌呤相关间接死亡前 10 位报告事件分析

Tab 4 Top 10 reports of azathioprine related indirect death events

排序	SOC	报告数	HLGT	报告数	HLT	报告数	PT	报告数
1	感染及侵袭性疾病	3 122	感染-未指明病原	1 511	脓毒症、菌血症、病毒血症和真菌血症	632	脓毒症	374
2	血液及淋巴系统疾病	1 921	全身系统疾病	912	一般症状和体征	432	感染性肺炎	314
3	胃肠系统疾病	1 598	肝脏及肝胆类疾病	588	下呼吸道和肺部感染	414	呼吸衰竭	237
4	全身性疾病及给药部位各种反应	1 548	病毒感染性疾病	552	肾衰和肾损害	301	脓毒性休克	195
5	心脏器官疾病	1 293	细菌感染性疾病	535	各种呼吸性酸中毒	286	发热	191
6	各类检查	1 201	真菌感染性疾病	391	各种治疗和非治疗反应	261	肾衰	162
7	呼吸系统、胸及纵隔疾病	911	神经类疾病	390	骨髓抑制和增生不良性贫血	237	全血细胞减少症	153
8	各类神经系统疾病	889	非溶血性贫血及骨髓抑制	376	虚弱状态	227	药物无效	149
9	肝胆系统疾病	719	胃肠道系统症状和体征	356	各种感染	200	呼吸困难	123
10	各类损伤、中毒及手术并发症	642	肾脏各种异常(不包括肾病)	351	发热疾病	191	贫血	121

### 3.4 合并用药分析

分析发现,频次较高的联用药物为糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂、单克隆抗体和抗增殖免疫抑制药等。钙调磷酸酶抑制剂、抗增殖免疫抑制药和糖皮质激素是实体器官移植术后一线推荐用药,基本符合治疗需求。但是,硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯同为抗增殖免疫抑制类药物,不推荐联合使用,在死亡病例中却存在582例联合使用。

### 3.5 研究局限性

本研究仍存在一定局限性。首先,限于FAERS数据来源多样性,部分数据项存在缺失,难以对每项指标都纳入所有病例进行分析。其次,由于自发呈报系统的低报、漏报特点,可能存在信号低估可能。此外,虽然“胎儿死亡”和“新生儿死亡”存在统计学关联,但与硫唑嘌呤的因果关系仍需进一步评估和验证。

综上所述,本研究基于FAERS大数据的信号挖掘方法,为上市后药品安全性评价提供了新的思路,也在一定程度为促进硫唑嘌呤的安全使用提供了参考。

### 参考文献

- [1] 沈如飞,曾繁典,师少军.硫唑嘌呤的药理作用和临床应用研究进展[J].中国药师,2013,16(9):1409-1412.
- [2] 杨黄欢,叶玲娜,曹倩.292例克罗恩病患者服用硫唑嘌呤药物致骨髓抑制分析报告[J].全科医学临床与教育,2018,16(4):385-387.
- [3] 汪燕燕,苏涌,杨春兰,等.应用硫唑嘌呤治疗炎症性肠病致白细胞减少症的相关因素分析[J].中国药房,2016,27(17):2348-2351.
- [4] 张晓刚,庄燕,李振彬,等.硫唑嘌呤致严重骨髓抑制死亡一例[J].药学服务与研究,2016,16(6):432,442.
- [5] 肖冬媛.硫唑嘌呤不良反应的临床表现与安全用药[J].中国处方药,2016,14(2):38-39.
- [6] 刘跃平,徐含青,杨翔,等.TPMT基因型在中国人群中的分布[J].临床检验杂志,2015,33(9):711-714.

- [7] 辛华雯,熊晖,吴笑春,等.肾移植受者tpmt和itpa基因多态性与硫唑嘌呤所致不良反应关系的研究[J].华南国防医学杂志,2009,22(1):30-35.
- [8] 马晓琴,辛华雯,李元启,等.肾移植患者hgprt活性及多态性与硫唑嘌呤所致不良反应的相关性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(2):182-187.
- [9] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. *Curr Drug Saf*, 2019,14(1):21-26.
- [10] 吴斌,吴逢波,罗敏,等. MedEx在FAERS药品名称标准化中的应用[J].中国医院药学杂志,2019,39(19):1989-1992.
- [11] LERTXUNDI U, EREZUMA I, HERNANDEZ R, et al. Antipsychotics, pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (Eudra Vigilance) [J]. *Inter Clin Psycho*, 2019,34(2):89-92.
- [12] FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files[EB/OL].[2019-07-11]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [13] XU H, STENNER SP, DOAN S, et al. Medex: a medication information extraction system for clinical narratives [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2010,17(1):19-24.
- [14] TIEU C, BREDER CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. *Drug Safety*, 2018,41(12):1375-1385.
- [15] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013,10(7):796-803.

(收稿日期:2019-06-14 修回日期:2019-10-17)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅