

基于BCPNN法对培门冬酶和左旋门冬酰胺酶上市后安全警戒信号的挖掘与评价^Δ

张 妮^{1*},王红力¹,钟贵遵¹,龚 军¹,蒙 龙²,王惠来³,肖剑文⁴,贾运涛^{5#}(1.重庆医科大学药学院/医学数据研究院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016;3.重庆医科大学附属大学城医院信息中心,重庆 401331;4.重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014;5.重庆医科大学附属儿童医院药学部/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆 400014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)16-2012-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.16



摘 要 目的:挖掘和评价培门冬酶(PEG-ASP)和左旋门冬酰胺酶(L-ASP)上市后的安全警戒信号,比较二者的安全性差异,为临床安全合理用药提供参考。方法:调取美国FDA不良事件报告系统2004年1月1日至2020年6月30日发布的PEG-ASP和L-ASP的药品不良事件(ADE)报告,采用贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN),以信息成分(IC)下限(IC-2SD)>0且事件数≥3为条件,挖掘这两种药品的安全信号,重点评价和比较两药在胃肠道系统、肝胆系统、血液及淋巴系统、血管及淋巴管类、各类神经系统、免疫系统、代谢及营养类和各类检查等8个系统器官分类中IC-2SD≥1.5的中强及强信号,并对特定ADE信号的IC值及其95%置信区间进行时间扫描图谱分析。结果与结论:以PEG-ASP、L-ASP为怀疑药物的报告分别有2 324、3 824份,纳入中强及强信号分别为67、68个。其中,胃肠道系统疾病中,筛选出两药的共同强信号为坏死性胰腺炎;肝胆系统疾病中,两药均有静脉闭塞性肝病的强信号且该ADE未在二者的药品说明书中出现;血液及淋巴系统疾病中,筛选出两药的共同强信号为发热性中性粒细胞减少症、凝血障碍、中性粒细胞减少症、发热性骨髓再生障碍;血管及淋巴管类疾病中,除血流动力学不稳定外,L-ASP其余信号的IC值均高于PEG-ASP;各类神经系统疾病中,除颅内出血外,L-ASP其余信号的IC值均高于PEG-ASP;免疫系统疾病中,L-ASP的速发过敏反应为中强信号,而PEG-ASP的这一ADE为强信号;代谢及营养类疾病中,除肿瘤溶解综合征外,L-ASP其余信号的IC值均高于PEG-ASP。时间扫描图谱结果显示,PEG-ASP的坏死性胰腺炎和凝血障碍2个信号为稳定信号,而静脉闭塞性肝病和超敏反应2个信号为不稳定信号,需继续观察;L-ASP的上述4个信号均为稳定信号。临床使用PEG-ASP或L-ASP时,应密切关注超敏反应、凝血障碍、血栓、坏死性胰腺炎、静脉闭塞性肝病和低蛋白血症等安全问题。

关键词 培门冬酶;左旋门冬酰胺酶;不良事件;药物安全;挖掘;美国FDA不良反应事件报告系统

Mining and Evaluation of Post-marketing Safe Alert Signals of Pegaspargase and L-asparaginase Based on BCPNN Method

ZHANG Ni¹, WANG Hongli¹, ZHONG Guizun¹, GONG Jun¹, MENG Long², WANG Huilai³, XIAO Jianwen⁴, JIA Yuntao⁵ (1. School of Pharmacy/Medical Data Science Academy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Information Center, the University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 4. Dept. of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 5. Dept. of Pharmacy/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

^Δ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No.2020FYYX058);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(No.cstc2015shms-ztzz10011);2020年重庆医科大学智慧医学项目(No.YJSZHYX-202008)

* 药师,硕士研究生。研究方向:药物警戒。电话:023-68485161。
E-mail:479928536@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、药物警戒。电话:023-63625666。E-mail:32233125@qq.com

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine and evaluate the post-marketing safety alert signals of pegaspargase (PEG-ASP) and L-asparaginase (L-ASP), and compare the safety differences between them, so as to provide reference for clinical safe and rational drug use. **METHODS:** The adverse drug event (ADE) reports of PEG-ASP and L-ASP issued by FDA adverse event reporting system from Jan. 1st, 2004-Jun. 30th, 2020 were retrieved. BCPNN method was used to mine the

safety signals of these two drugs under the condition that the lower limit of information component ($IC-2SD$) >0 and the number of events ≥ 3 . The medium and strong signals of two drugs with $IC-2SD \geq 1.5$ were evaluated and compared in 8 system organ class, such as gastrointestinal system, hepatobiliary system, blood and lymphatic system, blood vessels and lymphatic vessels, nervous system, immune system, metabolism and nutrition, various examinations. IC value of specific ADE signal and its 95% confidence interval were analyzed by time scanning spectrum. RESULTS & CONCLUSIONS: The reports of PEG-ASP and L-ASP as suspected drugs were 2 324 and 3 824; 67 and 68 medium and strong signals were included, respectively. In gastrointestinal system, the common strong signal of PEG-ASP and L-ASP was necrotic pancreatitis. In hepatobiliary system, both of them showed strong signal in venoocclusive liver disease, and this ADE was not included in the drug instruction. In blood and lymphatic system, common strong signals of the two drugs were febrile neutropenia, coagulation disorder, neutropenia and febrile bone marrow regeneration disorder; in blood vessels and lymphatic vessels, in addition to haemodynamic instability, IC values of other signals of L-ASP were higher than those of PEG-ASP. In nervous system, IC values of other signals of L-ASP were higher than those of PEG-ASP except for intracranial haemorrhage. In immune system, anaphylactic reaction was a medium signal for L-ASP but was a strong signal for PEG-ASP. In metabolism and nutritional diseases, except for tumor lysis syndrome, IC values of other signals of L-ASP were higher than those of PEG-ASP. The results of time scanning spectrum showed that the signals of necrotic pancreatitis and coagulation disorder of PEG-ASP were stable, while the signals of venoocclusive liver disease and hypersensitivity were unstable and needed to be observed; above four signals of L-ASP were stable signals. When using PEG-ASP or L-ASP clinically, close attention should be paid to the safety problems such as hypersensitivity, coagulation disorder, thrombosis, necrotic pancreatitis, venoocclusive liver disease and hypoproteinemia.

KEYWORDS Pegaspargase; L-asparaginase; Adverse event; Drug safety; Mining; FDA adverse event reporting system

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是人类恶性血液病之一, 占有白血病的15%左右, 占急性白血病的30%~40%; 其恶性程度高、易复发且预后不良, 严重威胁人类健康^[1]。左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-ASP)于20世纪60年代被发现并用于白血病等的临床治疗, 是改善ALL患者预后的关键药物之一^[2-3]。培门冬酶(pegaspargase, PEG-ASP)是L-ASP与一定数量的活化态聚乙二醇5000共价结合而制得的酶制剂, 于1994年被美国FDA批准上市, 于2006年被FDA批准为儿童ALL联合化疗的一线药物, 并于2009年被我国批准用于治疗儿童ALL^[4]。PEG-ASP最早被用于L-ASP过敏患者的二线治疗, 近年来在临床中的应用越来越多。L-ASP和PEG-ASP在提高ALL患者缓解率和改善其预后方面均发挥了重要作用^[5]。

有研究指出, L-ASP和PEG-ASP在不良反应方面比较差异无统计学意义^[6]; 也有研究指出, 二者在ALL患儿化疗过程中过敏反应等方面的不良反应比较差异有统计学意义^[7]。在目前多个研究中, 关于PEG-ASP和L-ASP的安全性对比结果不一^[8], 仍有待于进一步研究证实。基于上述原因, 本研究通过提取分析来源于真实世界数据的自发呈报数据库——美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)中的相关信息, 采用药物警戒领域中的信号挖掘技术对PEG-ASP和L-ASP涉及的重点系统信号进行挖掘, 比较二者的安全性差异, 以期为其临床安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库。FAERS数据库采用人用药品注册技术国际协调会议(ICH)国际医学用

语词典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)的首选术语(preferred term, PT)对药物不良事件(adverse drug event, ADE)进行编码, 于2004年开始对外公布, 其ADE原始报告规整程度高, 数据均经结构化处理, 可用信息量大^[9]。

1.2 数据处理

本研究数据提取采用OpenVigil FDA工具(<http://h2876314.stratoserver.net:8080/OV2/search/>), 该站点通过对接应用程序接口(application program interface, API)直接提取FAERS数据库中结构化的ADE报告信息, 数据提取效率高且准确^[10]。调取FAERS数据库2004年1月1日至2020年6月30日发布的ADE报告, 限定目标药物通用名为“pegaspargase”“asparaginase”, 得到目标药物的ADE报告。对纳入报告的患者性别、年龄及转归情况进行统计分析。

1.3 信号检测方法及评价标准

比例失衡测量法是国际上常用的ADE信号挖掘方法, 分为频数法和贝叶斯法两大类^[11]。本研究采用贝叶斯法中的贝叶斯置信区间递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)进行信号挖掘。基于经典的比值失衡测量法的四格表(表1), 计算出信息成分(information component, IC)值^[12]。若 $IC > 0$, 说明怀疑药物与ADE之间存在某种联系, 且该值的大小反映怀疑药物与ADE之间联系的强弱(值越大表示此ADE与怀疑药物的关联性越强)^[13]。同时, 以IC下限($IC-2SD$)作为信号检测评价指标, $IC-2SD > 0$ 即为阳性信号; $0 < IC-2SD < 1.5$ 为弱信号, $1.5 \leq IC-2SD < 3.0$ 为中强信号, $IC-2SD \geq 3$ 为强信号^[14]。本研究的信号生成条件为 $IC-2SD > 0$ 且事件数 ≥ 3 ^[15], 主要评价和比较 $IC-2SD \geq 1.5$ 的中强及强信号。

表1 比值失衡测量法算法的四格表

Tab 1 Four-grid table of disproportionality measurement

项目	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

此外,为体现数据库中随时间推移整年度目标ADE报告数增加时信号的变化趋势,本研究对特定的ADE绘制了2004—2019年IC值及其95%置信区间的时间扫描图谱,若该图谱呈平稳或上升趋势且置信区间逐渐变窄,则提示信号稳定且关联性强;若呈波动趋势则提示信号不稳定、关联性不强^[16]。

1.4 重点系统选择

门冬酰胺酶类药品说明书及既往国内外文献研究中关注较高的ADE包括超敏反应、凝血功能异常、血栓、胰腺炎、肝功能异常及代谢相关ADE^[17-18],因此本研究将重点系统定义为与上述6种ADE相关的系统,按系统器官分类(system organ class, SOC)分别为胃肠系统、肝胆系统、血液及淋巴系统、血管及淋巴管类、各类神经系统、免疫系统、代谢及营养类、各类检查等8个。本研究主要评价和比较PEG-ASP和L-ASP在上述8个重点系统中IC-2SD≥1.5的中强及强信号。

2 结果

2.1 ADE上报基本情况

FAERS数据库中,2004年1月1日至2020年6月30日发布的ADE报告共9 150 234份,其中PEG-ASP为怀疑药物的报告为2 324份,L-ASP为怀疑药物的报告为3 824份。在患者性别构成上,两者报告均以男性患者为主,PEG-ASP男性报告1 011份,女性报告890份;L-ASP男性报告1 390份,女性报告1 219份。PEG-ASP和L-ASP的ADE报告患者年龄均集中在18岁以下,转归以住院/住院时间延长为主,详见表2。

表2 纳入报告患者的性别、年龄及转归情况

Tab 2 Gender, age and outcome of patients in the included reports

参数	PEG-ASP		L-ASP	
	上报数,份	构成比,%	上报数,份	构成比,%
性别				
男性	1 011	43.50	1 390	36.35
女性	890	38.30	1 219	31.88
未知	423	18.20	1 215	31.77
年龄				
<18岁	1 759	75.69	3 095	80.94
18~44岁	424	18.24	419	10.96
>44~64岁	111	4.78	204	5.33
>64~74岁	24	1.03	74	1.94
>74岁	6	0.26	32	0.84
转归				
住院/住院时间延长	1 013	43.59	487	12.74
死亡	374	16.09	783	20.48
危及生命	211	9.08	160	4.18
残疾	12	0.52	37	0.97
其他	714	30.72	2 357	61.64

2.2 重点系统的信号筛选结果

检出初始阳性信号1 755个,其中PEG-ASP为896个、L-ASP为859个。经筛选后,共检出中强及强信号512个,其中PEG-ASP为250个、L-ASP为262个;排除非重点系统后,最终纳入8个重点系统的中强及强信号135个,其中PEG-ASP为67个、L-ASP为68个信号,详见图1。

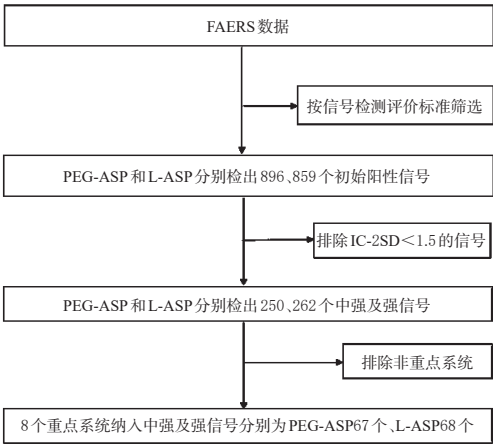


图1 信号筛选流程及结果

Fig 1 Signal screening process and results

2.3 PEG-ASP和L-ASP在重点系统中的中强及强信号分布

为了对PEG-ASP和L-ASP的重点系统信号进行可视化对比,本研究采用GraphPad Prism 5.0软件绘制了两药在8个重点系统中ADE信号IC值及其95%置信区间的森林图,结果见图2。

由图2可知,胃肠系统疾病中,本研究筛选出PEG-ASP的腹水、结肠炎、肠套叠、坏死性胰腺炎和胃肠坏死等5个强信号,筛选出L-ASP的胰腺假性囊肿、急性胰腺炎、坏死性胰腺炎和出血性胰腺炎等4个强信号。肝胆系统疾病中,强信号主要集中在PEG-ASP;PEG-ASP和L-ASP均有静脉闭塞性肝病的强信号,且该ADE均未在二者的药品说明书中出现。血液及淋巴系统疾病中,筛选出PEG-ASP的发热性中性粒细胞减少症、低纤维蛋白原血症、凝血障碍、中性粒细胞减少症、发热性骨髓再生障碍和弥散性血管内凝血等6个强信号,筛选出L-ASP的发热性中性粒细胞减少症、凝血障碍、发热性骨髓再生障碍和中性粒细胞减少症等4个强信号。血管及淋巴管类疾病中,除PEG-ASP的血流动力学不稳定IC值较L-ASP高外,其余8个信号L-ASP的IC值均高于PEG-ASP。各类神经系统疾病中,筛选出PEG-ASP的5个强信号,筛选出L-ASP的7个强信号。免疫系统疾病中,除PEG-ASP的速发过敏反应IC值较L-ASP高外,其余2个信号的IC值均是L-ASP的更高。代谢及营养类疾病中,筛选出PEG-ASP的高甘油三酯血症、高血糖症、低白蛋白血症和高氨血症等4个强信号,筛选出L-ASP的高氨血症和肿瘤溶解综合征等2个强信号。

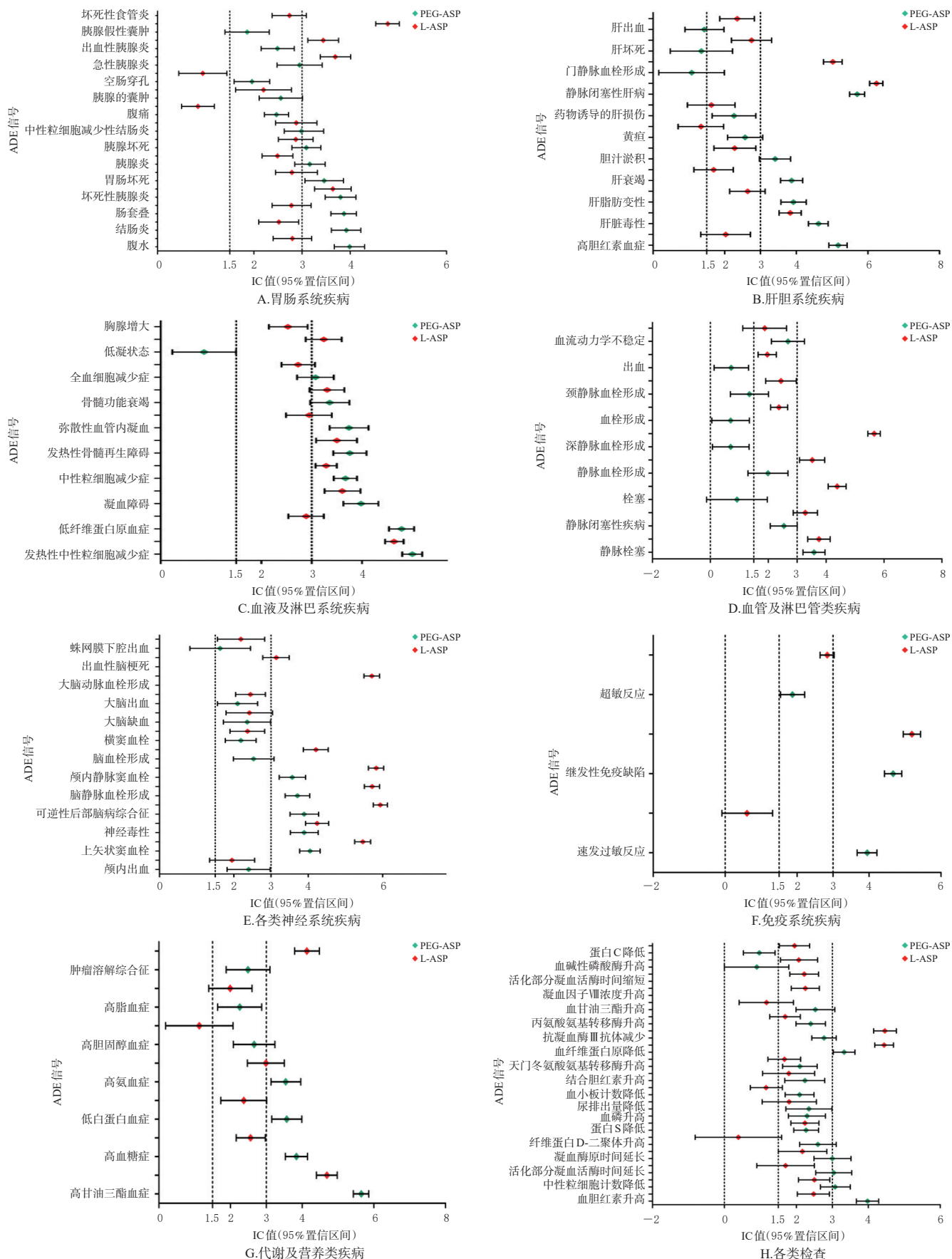


图2 PEG-ASP和L-ASP在8个重点系统中ADE信号IC值及其95%置信区间的森林图

Fig 2 Forest plots of IC values and 95% confidence interval of ADE signal of PEG-ASP and L-ASP in 8 important systems

2.4 特定ADE信号的时间扫描图谱分析

坏死性胰腺炎、凝血障碍和超敏反应是既往研究关注较多且IC值相对较高的ADE信号,静脉闭塞性肝病是PEG-ASP和L-ASP药品说明书均未收录的且IC值较高的ADE信号。以上述4个ADE信号为特定的ADE信号,本研究采用GraphPad Prism 5.0软件绘制其时间扫描

描图谱,结果见图3、图4。

由图3可知,PEG-ASP的坏死性胰腺炎和凝血障碍信号分别在2007、2004年出现;随着报告的累积,图谱逐渐上升且置信区间逐渐变窄,提示信号趋于稳定。静脉闭塞性肝病和超敏反应的信号则在2017、2004年出现,总体看来信号不稳定,需继续观察。

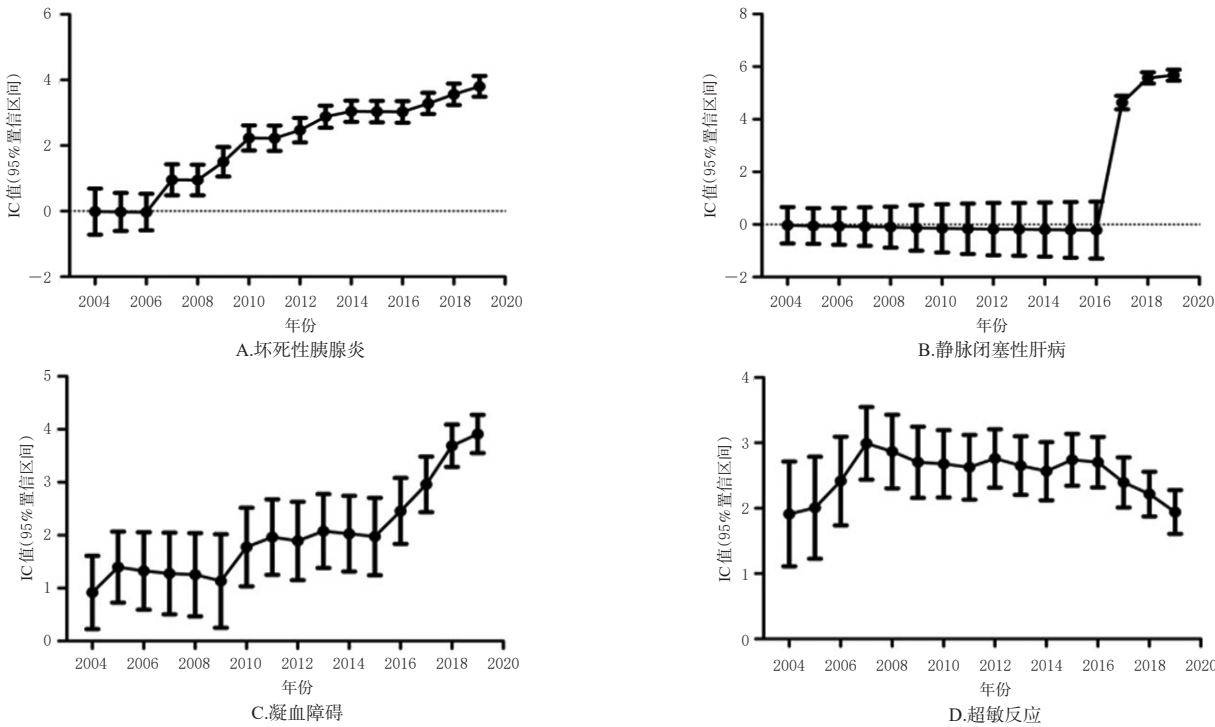


图3 PEG-ASP特定ADE信号的时间扫描图谱
Fig 3 Time-scanning diagrams of PEG-ASP specific ADE signal

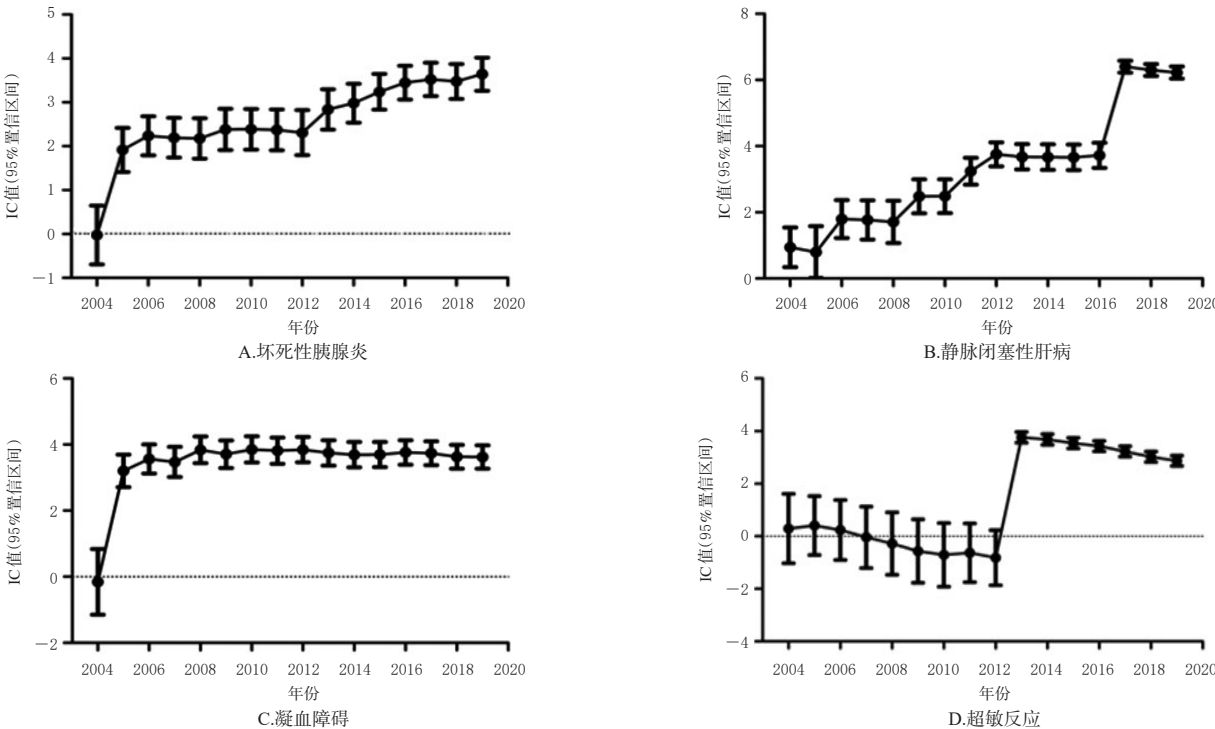


图4 L-ASP特定ADE信号的时间扫描图谱
Fig 4 Time-scanning diagrams of L-ASP specific ADE signal

由图4可知,L-ASP的坏死性胰腺炎、静脉闭塞性肝病、凝血障碍及过敏反应等4个信号分别在2005、2004、2005、2013年出现,随着报告数的累积,图谱逐渐上升或平稳且置信区间逐渐变窄,提示信号趋于稳定。

3 讨论

本研究利用大型公开不良反应数据库——FAERS数据库,采用比值失衡测量法对PEG-ASP和L-ASP的ADE信号进行挖掘与分析。该方法是国际上常用的信号挖掘方法,分为频数法[报告比值比法、比例报告比值比法、综合标准法]和贝叶斯法(如BCPNN法、伽玛泊松分布缩减法)^[19]。由于BCPNN法结果可靠、稳定性较高^[20],因此本研究采用BCPNN法对PEG-ASP和L-ASP进行重点系统信号检测。结果,从9 150 234份ADE报告中最终挖掘出涉及胃肠系统、肝胆系统、血液及淋巴系统等8个重点系统的PEG-ASP中强及强信号67个,L-ASP中强及强信号68个。

3.1 胃肠系统疾病

胃肠系统ADE为PEG-ASP和L-ASP的临床常见ADE,其中较严重的ADE为胰腺炎。本研究结果显示,PEG-ASP和L-ASP均有胰腺炎信号检出,其中坏死性胰腺炎信号稳定且与两药的关联性强。胰腺炎是两药值得关注的严重不良反应之一,文献报道,在L-ASP治疗期间,患者的胰腺炎发生率为2%~18%,是重要的相关致死原因之一^[21]。目前,两药引起胰腺炎的机制尚不明确,但既往研究认为可能与门冬酰胺全身消耗、血浆氨基酸水平不均衡、胰腺腺泡细胞中酶转移机制被破坏和遗传因素等有关^[22]。因此,在使用PEG-ASP或L-ASP治疗时,患者若发生胰腺炎应尽早治疗,且必要时可考虑停用上述药物^[23]。

3.2 肝胆系统疾病与代谢及营养类疾病

值得注意的是,肝胆系统中的ADE信号以静脉闭塞性肝病最为突出,且该ADE未被PEG-ASP和L-ASP的药品说明书收录。静脉闭塞性肝病又称肝窦阻塞综合征,是各种原因造成的肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落而形成微血栓,最终引起肝内淤血、肝损伤和门静脉高压的肝血管性疾病^[24]。既往文献报道,门冬酰胺酶类药物不是直接造成静脉闭塞性肝病的原因,然而其可能通过抑制其他药物代谢和诱导低蛋白血症而直接或间接地引起肝毒性,如化疗期间联用6-巯基嘌呤会增加后者的肝毒性继而引发静脉闭塞性肝病^[25]。本研究结果显示,PEG-ASP的低蛋白血症信号的IC值较L-ASP高,与文献^[26]一致。因此,当使用PEG-ASP或L-ASP与6-巯基嘌呤联合化疗或出现低蛋白血症时应密切监测患者肝功能,包括氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶等指标,警惕静脉闭塞性肝病的发生。

3.3 血液及淋巴系统疾病、血管及淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、各类检查

凝血功能障碍及血栓形成是PEG-ASP和L-ASP治疗ALL的常见ADE。本研究显示,在血管及淋巴管类、

各类神经系统疾病中,检出的L-ASP相关凝血指标异常及血栓形成的IC值均高于PEG-ASP,同时两药在各类检查中也检出活化部分凝血酶时间延长、抗凝血酶Ⅲ抗体减少、血纤维蛋白原降低等ADE信号,时间扫描图谱也显示出凝血障碍这一信号关联性强且较为稳定。有研究表明,多数凝血因子为蛋白质,由于PEG-ASP和L-ASP会引起包括抗凝血酶、蛋白C等蛋白质合成原料减少,进而造成凝血因子合成减少,血纤维蛋白原及多种凝血因子浓度降低,引发凝血功能障碍,同时血液处于高凝状态还会导致血栓形成^[27-28]。因此,临床需在使用PEG-ASP和L-ASP时密切监测患者的出血症状、凝血指标及血栓形成等相关ADE,以便及早发现、及时治疗。

3.4 免疫系统疾病

本研究结果显示,L-ASP超敏反应的IC值高于PEG-ASP,时间扫描图谱显示,L-ASP的超敏反应信号稳定且关联性强,与张羽等^[29]的研究结果一致。PEG-ASP和L-ASP均是从小肠中细菌中提取的蛋白,患者常因体内新生对抗该异物蛋白的抗体而引发超敏反应^[30]。有研究显示,PEG-ASP较L-ASP降低了蛋白的免疫原性及免疫系统对异体蛋白的识别度,从而减少了超敏反应的发生^[31]。但值得注意的是,检出PEG-ASP的速发过敏反应为强信号,而L-ASP的速发过敏反应为弱信号。Sahiner等^[32]的回顾性分析显示,2例PEG-ASP引起的速发过敏反应即便是在皮试和脱敏的条件下依然会发生。因此,在使用PEG-ASP或L-ASP时应密切观察患者的超敏反应。

本研究借助的FAERS数据库为自发呈报数据库,存在着漏报的可能性,同时数据完整性欠佳,故无法准确进行用药剂量、疗程等相关因素分析,导致结果存在一定的偏倚;此外,所有的信号检测结果仅提示存在统计学关联,但是否真正具有因果关系仍需进一步的评估和研究。尽管如此,本研究仍以信号挖掘方法证实了之前临床研究所报道的门冬酰胺酶类制剂导致的超敏反应、凝血功能障碍、血栓形成、胰腺炎、肝功能异常及代谢相关ADE,临床医务人员应加强对两药上述安全问题的监测。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会.成人急性淋巴细胞白血病诊疗规范:2018年版[EB/OL]. [2020-07-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/zygyj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>.
- [2] TONG W H, PIETERS R, DE GROOT-KRUSEMAN H A, et al. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia[J]. *Haematologica*, 2014, 99(11): 1716-1721.
- [3] HEITINK-POLLÉ K M, PRINSEN B H, DE KONING T J, et al. High incidence of symptomatic hyperammonemia

- in children with acute lymphoblastic leukemia receiving pegylated asparaginase[J]. JIMD Rep, 2013, 7: 103-108.
- [4] 郝杰, 楚小鸽, 李超. 培门冬酶治疗成人 Ph/BCR-ABL1 阴性急性淋巴细胞白血病药物活性与疗效[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(6): 355-360.
- [5] 王帅飞, 潘秀丹, 齐莹莹. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗中国儿童急性淋巴细胞白血病的 Meta 分析[J]. 沈阳医学院学报, 2020, 22(3): 251-255.
- [6] 顾昶娟, 谢晓恬. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的对比研究[J]. 世界临床药物, 2017, 38(5): 324-328.
- [7] 贾韬, 王莹, 朱原辛, 等. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗 Ph 阴性急性淋巴细胞白血病的对比研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(26): 117-120.
- [8] 占诗贵, 张丽娜, 黄正刚. 左旋门冬酰胺酶和培门冬酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的不良反应研究[J]. 中国药物评价, 2020, 37(1): 50-54.
- [9] WONG C K, HO S S, SAINI B, et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually re-coding drug name variants[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(7): 731-737.
- [10] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA: inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.
- [11] 潘玲云, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于数据挖掘技术对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂相关 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 828-833.
- [12] VAN PUIJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K. Application of quantitative signal detection in the dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions[J]. Drug Safety, 2003, 26(5): 293-301.
- [13] 尚鹏辉, 詹思延. 数据挖掘在药品不良反应信号检出和分析中的应用: 下: 药物流行病学研究新方法系列讲座: 三[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(3): 187-190.
- [14] 陈文戈, 李婵娟, 江静. 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.
- [15] 施雯慧, 巴磊, 许豪勤. 基于 BCPNN 法的阿格列汀药物警戒信号的挖掘[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(4): 505-512.
- [16] ORRE R, LANSNER A, BATE A, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining[J]. Comput Stat Data An, 2000, 34(4): 473-493.
- [17] 林小云. 两种门冬酰胺酶在成人急性淋巴细胞白血病中的疗效和安全性比较[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [18] 万伟, 沈皓, 王志妍. 培门冬酶治疗恶性血液系统疾病的药物不良反应及处置措施研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 85-87.
- [19] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416.
- [20] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network[J]. Drug Safety, 2007, 30(7): 623-625.
- [21] HIJYA N, VAN DER SLUIS I M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(4): 748-757.
- [22] 刘晨曦. 门冬酰胺酶相关性胰腺炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(3): 180-183.
- [23] MORIMOTO A, IMAMURA T, ISHII R, et al. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic[J]. Cancer, 2008, 113(6): 1362-1369.
- [24] STOCK W, DOUER D, DEANGELO D J, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(12): 2237-2253.
- [25] TOKSVANG L N, DE PIETRI S, NIELSEN S N, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with continuous asparaginase therapy and mercaptopurine metabolites[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(9): e26519.
- [26] 陈力溶, 王西阁, 徐一卓. 两种门冬酰胺酶对儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解治疗中的不良反应的对比研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(2): 69-73, 79.
- [27] JASON C, DAT N, IBRAHIM A, et al. Antithrombin supplementation did not impact the incidence of pegylated asparaginase-induced venous thromboembolism in adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(5): 1187-1192.
- [28] COUTURIER M A, HUGUET F, CHEVALLIER P, et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with L-asparaginase: the GRAALL experience[J]. Am J Hematol, 2015, 90(11): 986-991.
- [29] 张羽, 何彦瑶, 吴攀. 培门冬酶及左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效及不良反应[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(10): 45-49.
- [30] BATTISTEL A P, ROCHA B S D, SANTOS M T D, et al. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2021, 43(1): 9-14.
- [31] 张羽, 连治国, 徐明波. 聚乙二醇衍生物及其蛋白药物修饰研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(4): 301-306, 328.
- [32] SAHINER U M, YAVUZ S T, GÖKCE M, et al. Anaphylactic reaction to polyethylene-glycol conjugated-asparaginase: premedication and desensitization may not be sufficient[J]. Pediatr Int, 2013, 55(4): 531-533.

(收稿日期: 2021-03-09 修回日期: 2021-07-15)

(编辑: 邹丽娟)