

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

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 文献标识码 A 文章编号

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,比较二者之间安全性差异,为临床合理用药提供参考。**方法:**调取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)2004年1月1日至2020年6月30日接收的PEG-ASP和L-ASP的药品不良事件(ADE)报告,采用贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)法挖掘这两种药品的安全信号,根据信息成分(IC)下限(IC-2SD)信号分类标准,重点评价和比较两药在胃肠系统、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、代谢及营养类及各类检查8个系统器官分类(SOC)中 $IC-2SD \geq 1.5$ 的中强及强信号。**结果:**从FAERS数据库得到PEG-ASP、L-ASP为怀疑药物的报告分别为2324份、3824份,PEG-ASP、L-ASP的8个SOC中 $IC-2SD \geq 1.5$ 的信号分别为67、68个。其中,胃肠系统疾病中两药筛选出的共同强信号为坏死性胰腺炎;肝胆系统中二者在静脉闭塞性肝病均表现出强信号(PEG-ASP: $IC-2SD=5.49$;L-ASP: $IC-2SD=6.06$)且说明书未收录;血液及淋巴系统中PEG-ASP低凝状态、胸腺增大为弱信号,其他信号中PEG-ASP的IC值更大;血管及淋巴管系统中PEG-ASP除血液动力学不稳定、静脉栓塞、静脉闭塞性疾病3个信号 $IC-2SD > 1.5$ 外,出血等其余6个信号均为弱信号且IC值小于L-ASP;神经系统中除颅内出血外,其余信号中L-ASP的信号强度均高于PEG-ASP;免疫系统中,速发型过敏反应在L-ASP中为弱信号,在PEG-ASP为强信号;代谢及营养类疾病中,除肿瘤溶解综合征外,其余信号中L-ASP的信号强度均高于PEG-ASP。**结论:**基于上市后药品不良事件自发报告数据库中的数据挖掘,结合 $IC-2SD$ 信号分类标准,可以帮助医务人员识别和比较PEG-ASP和L-ASP的相关ADE信号,提高临床安全用药水平。

关键词 培门冬酶;左旋门冬酰胺酶;不良反应;药物安全;信号

基金支持:重庆市科卫联合医学科研项目(2020fyx058);重庆市科委重大主题专项(cstc2015shms-ztx10011);2020年重庆医科大学智慧医学研究项目(YJSZHYX202008)

Excavation and Evaluation of post marketing security alert signals of Pegaspargase and L-asparaginase based on BCPNN method

ZHANG Ni¹, WANG Hong-li¹, ZHONG Gui-zun¹, GONG Jun¹, MENG Long², WANG Hui-lai³, XIAO Jian-wen⁴, JIA Yun-tao^{5*}

(1. School of Pharmacy, Medical Data Science Academy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. The University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 4. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 5. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University; 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, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT Objective: To mine and evaluate the postmarketing safety signals of Pegaspargase (PEG-ASP) and L-asparaginase (L-ASP), and compare the safety differences between them, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods :** To access the adverse drug event (ADE) reports of PEG-ASP and L-ASP received from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database from January 1, 2004 to June 30, 2020. BCPNN method was used to mine the safety signals of these two drugs. According to the classification standard of IC-2SD, the signals with $IC-2SD \geq 1.5$ were evaluated and compared. The high-risk signals involved in 8 system organ class of gastrointestinal disorders, hepatobiliary disorders, blood and lymphatic system disorders, vascular disorders, nervous system disorders, immune system disorders, metabolism and nutrition disorders and investigations. **Results :** 2324 suspected drug reports were obtained by PEG-ASP and 3824 were suspected drug reports by L-ASP from the FAERS database. And there were 67 and 68 signals with $ic-2sd \geq 1.5$ in 8 SOC of PEG-ASP and L-ASP respectively. In gastrointestinal disorders, the strong signal of PEG-ASP and L-ASP was pancreatitis necrotising. In hepatobiliary system diseases, both of them showed strong signal in venoocclusive liver disease (PEG-ASP: $IC-2SD=5.49$; L-ASP: $IC-2SD=6.06$) and were not included in the drug instruction. In blood and lymphatic system diseases, hypocoagulable state and thymus enlargement of PEG-ASP were weak signals, and the IC value of

PEG-ASP was higher. In vascular and lymphatic system diseases, in addition to $IC-2SD > 1.5$ for haemodynamic instability、embolism venous、venoocclusive disease of PEG-ASP, the other six signals ,such as haemorrhage,were weak signals and IC value was less than L-ASP. In nervous system diseases, the signal intensity of L-ASP was higher than PEG-ASP except for haemorrhage intracranial. In immune system diseases, Anaphylactic reaction was a weak signal in L-ASP but was a strong signal in PEG-ASP. The signal intensity of L-ASP was higher than PEG-ASP except for tumour lysis syndrome in metabolism and nutrition disorders. **Conclusion** :Data mining based on post marketing adverse drug event spontaneous reporting database , combined with the classification standard of the lower limit signal of information components can help medical staff identify ADE caused by PEG-ASP and L-ASP, and it will improve the level of clinical safe drug use.

Keywords: Pegaspargase; L-asparaginase; adverse reaction; drug safety; signals

急性淋巴细胞白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia,ALL) 恶性程度高、易复发且预后不良, 是人类恶性血液病之一, 严重威胁人类健康。ALL 占有所有白血病的 15%, 约占急性白血病的 30%~40%^[1]。左旋门冬酰胺酶 (L-Asparaginase, L-ASP) 是化疗中改善 ALL 预后至关重要的药物之一, 于 20 世纪 60 年代初次发现并用于白血病等临床治疗^[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 (PEG) 5000 通过共价结合而制得的酶制剂, FDA 于 1994 年批准其上市, 在 2006 年批准其为儿童 ALL 联合化疗的一线药物^[4]。

两药对 ALL 患者在提高缓解率和改善预后方面, 均发挥了重大作用。既往研究对 PEG-ASP 和 L-ASP 的不良反应做了一系列临床研究, 但 PEG-ASP 和 L-ASP 在不良反应方面的差异研究结果不一^[5]。本研究通过提取分析来源于真实世界数据中的自发呈报数据库—美国 FDA 不良事件报告系统 (adverse events reporting system, FAERS) 中相关数据, 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评估, 以期为临床安全合理用药提供参考依据。

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) 首选术语 (Preferred term, PT) 对药物不良事件 (Adverse drug event, ADE) 进行编码, 其 ADE

原始报告规整程度高，数据结构化，可用信息量大^[6]。

1.2 数据处理

本研究数据提取采用 OpenVigilFDA 工具，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^[7]。选取 FAERS 数据库 2004 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日所有 ADE 报告进行挖掘，限定目标药物通用名为“pegaspargase”、“asparaginase”，得到目标药物的 ADE 报告。

1.3 信号检测方法

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。本研究采用贝叶斯法中的贝叶斯可信区间递进神经网络法（bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）进行信号检测。该算法均基于经典的比值失衡四格表^[8]，其中 a, b, c, d 的意义见表 1，BCPNN 法的核心是计算出信息成分（information component, IC）值，

IC 的计算公式为 $IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}$ ，信号生成条件为 $IC - 2SD > 0$ 且事件数 ≥ 3 。

若 $IC > 0$ ，说明可疑药物与不良反应之间存在某种联系，IC 值的大小反映了可疑药物与不良反应之间联系的强弱^[9]；值越大表示此 ADE 与目标药物的相关性越高，以其下限（ $IC - 2SD$ ）作为信号检测评价标准， $0 < IC - 2SD < 1.5$ 为弱信号， $1.5 \leq IC - 2SD < 3.0$ 为中强信号， $IC - 2SD \geq 3$ 为强信号^[10]。

此外，为体现数据库中目标 ADE 随时间推移报告数增加时信号的变化趋势，对特定的不良事件本研究绘制信号 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^[11]。

表 1 比值失衡测量法算法四格表

Tab1 Four-grid table of measures of disproportionality

项目	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	B	a+b
其它药物	c	D	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

1.4 重点系统及信号评价标准

门冬酰胺酶类药物说明书及既往国内外文献研究中关注较多的不良反应为过敏反应、凝

血功能、血栓、胰腺炎、肝功能异常及代谢相关 ADE^[12-13]，因此本研究中的重点系统定义为与这 5 种关注度较高的 ADE 相关系统，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、血管及淋巴管类疾病、各类神经系统、免疫系统、代谢及营养类疾病及各类检查。考虑到 BCPNN 算法呈阳性的信号（IC-2SD>0）较多，本研究主要评价和比较两药在上述 8 个 SOC 中 IC-2SD≥1.5 的中强及强信号。

2 结 果

2.1 ADE 上报基本情况

检索 2004 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日期间 OpenFDA 数据库，结果发现 ADE 报告数为 9150234 份，其中 PEG-ASP 为怀疑药物的报告为 2324 份，L-ASP 为怀疑药物的报告为 3824 份；在患者性别构成上，两者均以男性报告为主，PEG-ASP 男性报告 1011 份，女性报告 890 份；L-ASP 男性报告 1390 份，女性报告 1219 份。PEG-ASP 和 L-ASP 的 ADE 报告年龄均集中在 18 岁以下。其余具体情况详见表 2。

表 2 患者人口学特征构成情况

Tab2 Demographic characteristics of patients

参数	培门冬酶		左旋门冬酰胺酶	
	上报数/份	构成比	上报数/份	构成比
性别				
男	1011	43.50%	1390	36.35%
女	890	38.30%	1219	31.88%
未知	423	18.20%	1215	31.77%
年龄				
<18	1759	75.69%	3095	80.94%
18~44	424	18.24%	419	10.96%
45~64	111	4.78%	204	5.33%
65~74	24	1.03%	74	1.94%
>75	6	0.26%	32	0.84%
转归情况				
住院/住院时间延长	1013	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%	2357	61.64%

2.2 各重点系统的信号筛选结果

检出 PEG-ASP 和 L-ASP 的初始阳性信号，其中 PEG-ASP 为 896 个，L-ASP 为 859 个；经信号检测评价标准筛选后，检出中强及强信号 512 个，其中 PEG-ASP 250 个、L-ASP 262

个；排除非重点系统后，最终纳入 8 个 SOC 的中强及强信号共 135 个，其中 PEG-ASP 67 个、L-ASP 68 个信号。具体情况详见图 1。

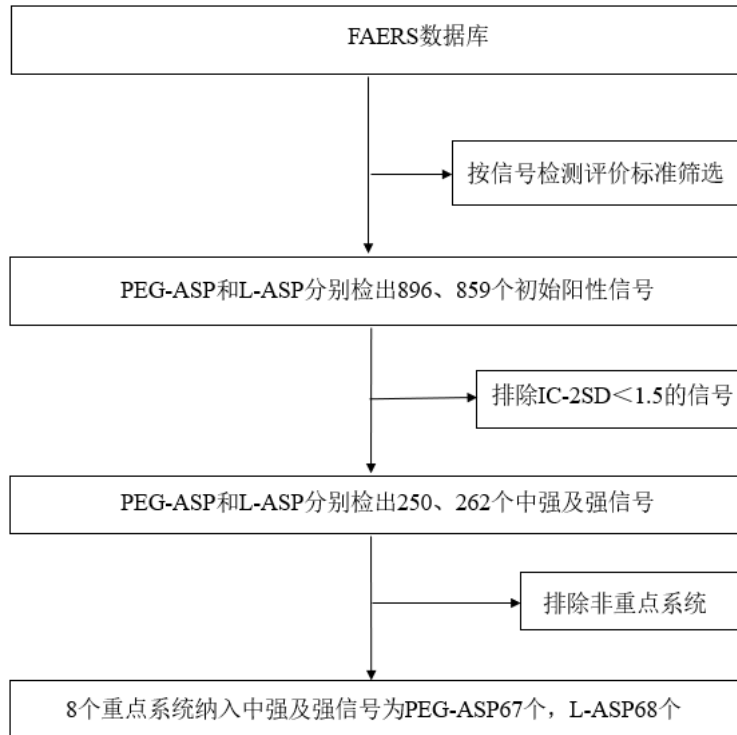


图 1 信号筛选流程及结果

Fig1 Signal screening process and results

2.3 两药在重点系统中的中强及强信号分布

为了对两药的重点系统信号进行可视化对比，绘制两药重点系统信号的 IC 值及 95%置信区间的森林图，具体各重点系统信号分布及信号强度差异详见图 2—9。

其中，胃肠系统中 PEG-ASP 筛选出的强信号分别为腹水、结肠炎、肠套叠、坏死性胰腺炎及胃肠坏死，L-ASP 筛选出的强信号分别为胰腺假性囊肿、急性胰腺炎、坏死性胰腺炎及出血性胰腺炎；肝胆系统疾病的强信号主要集中在 PEG-ASP，二者在静脉闭塞性肝病均表现出高显著性信号且说明书未收录；血液及淋巴系统疾病中 PEG-ASP 检出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及弥散性血管内凝血 6 个强信号，L-ASP 检出发热性中性粒细胞减少症、凝血障碍、发热性骨髓再生障碍及中性粒细胞减少症 4 个强信号；血管及淋巴管系统中，除血液动力学不稳定这一信号外，其余 8 个信号 L-ASP 的 IC 值均高于 PEG-ASP；神经系统疾病中，PEG-ASP 检出 5 个强信号，L-ASP 检出 7 个强信号；免疫系统疾病相关 ADE 中，PEG-ASP 中的速发过敏反应 IC 值较 L-ASP 高。代谢及营养类疾病中 PEG-ASP 检出高甘油三酯血症、高血糖症、低白蛋

白血症及高氨血症 4 个强信号，L-ASP 检出高氨血症及肿瘤溶解综合征 2 个强信号。

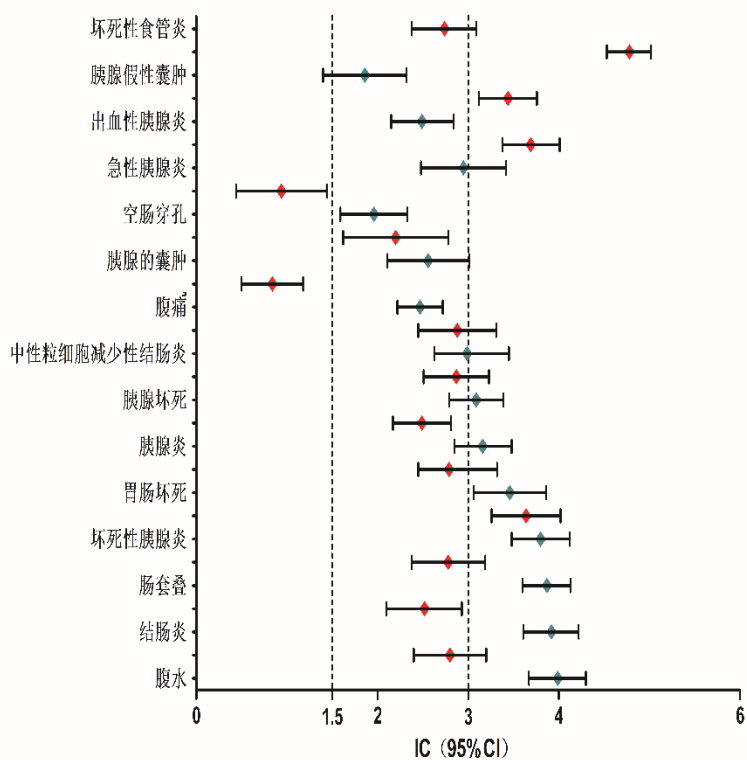


图 2 胃肠系统

Fig.2 Gastrointestinal disorders

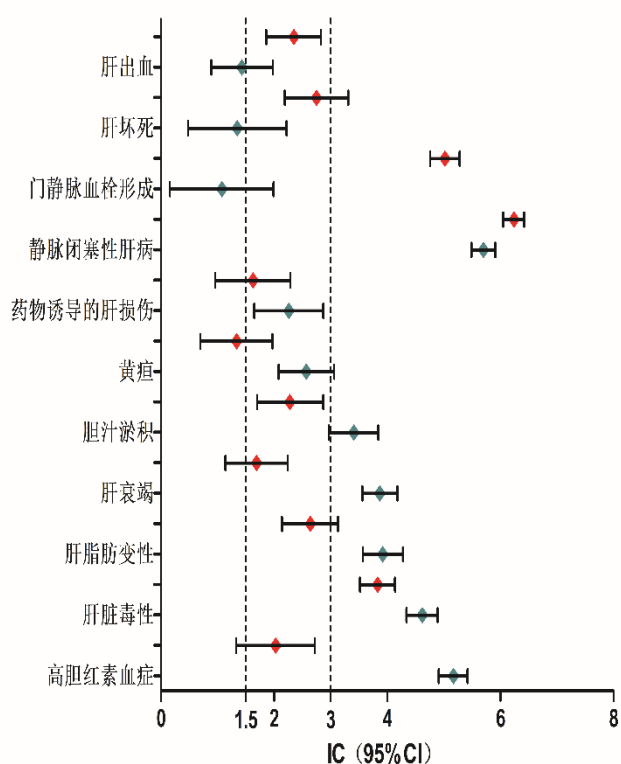


图 3 肝胆系统

Fig.3 Hepatobiliary disorders

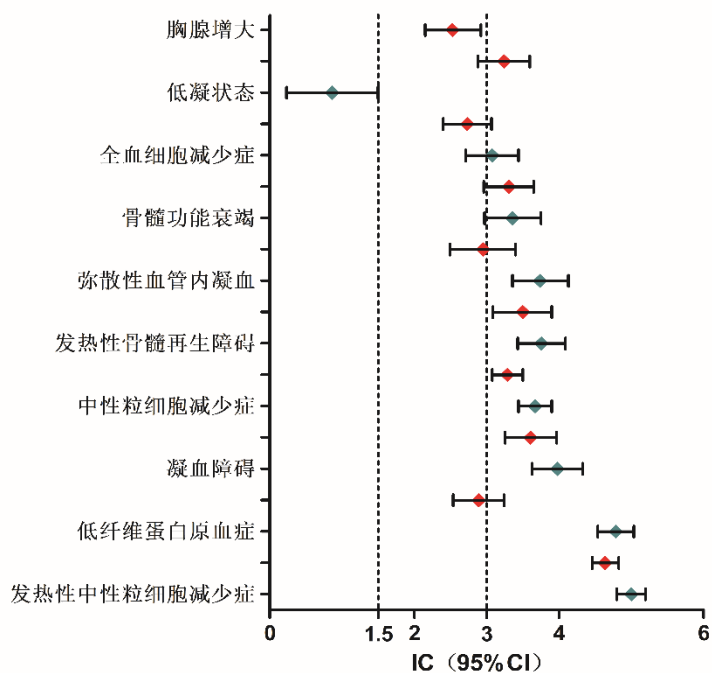


图 4 血液及淋巴系统

Fig.4 Blood and lymphatic system disorders

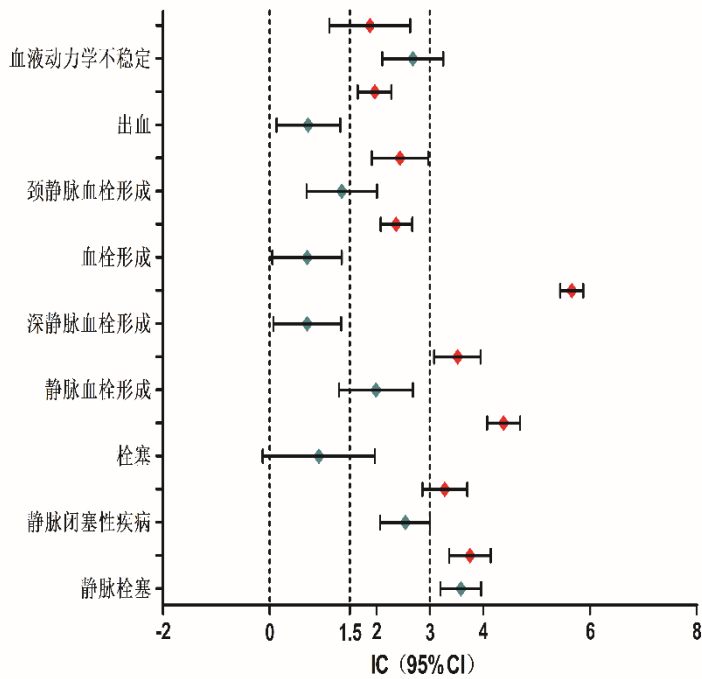


图 5 血管及淋巴管系统

Fig.5 Vascular disorders

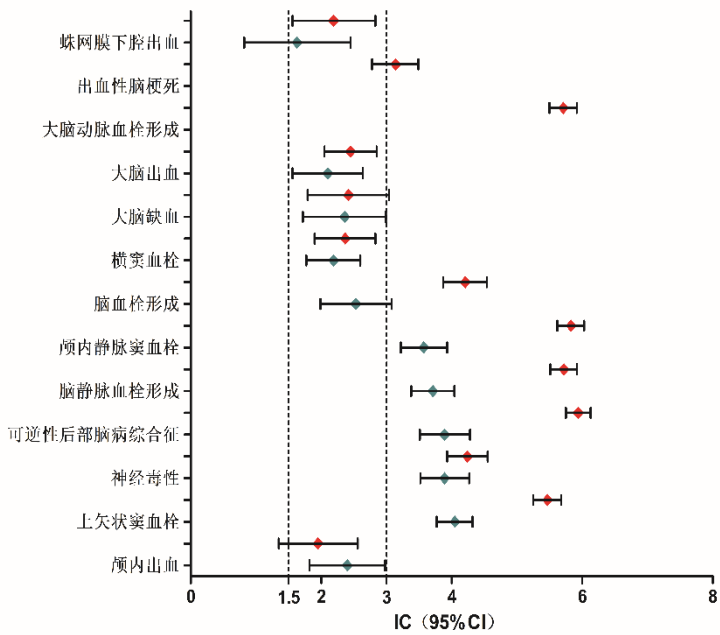


图 6 神经系统

Fig.6 Nervous system disorders

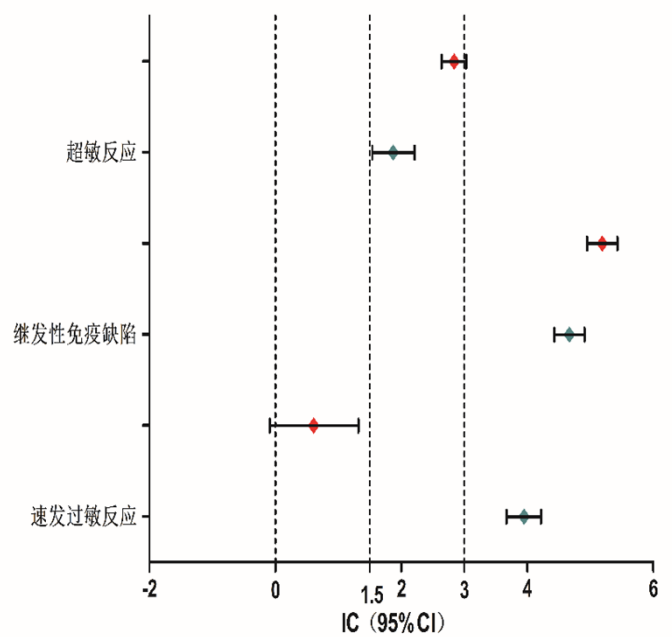


图 7 免疫系统

Fig.7 Immune system disorders

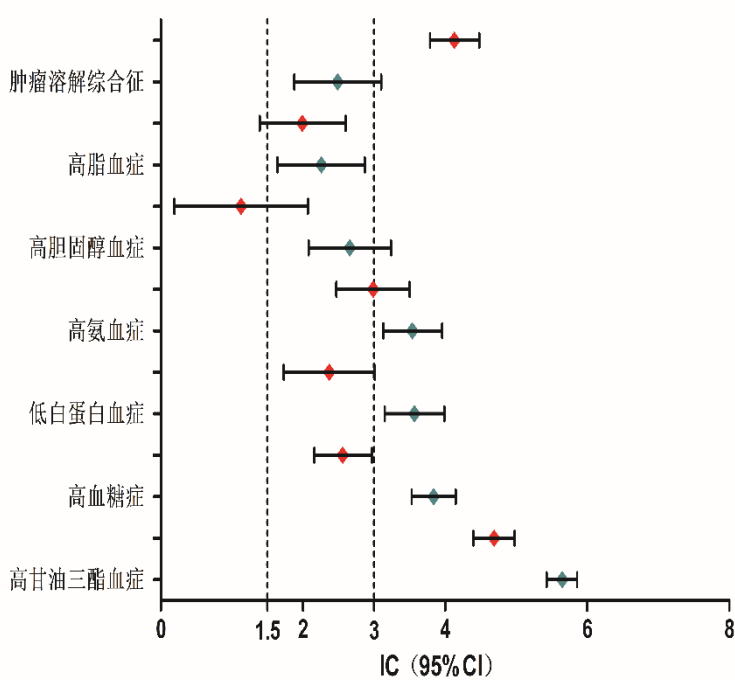


图 8 代谢及营养类疾病

Fig.8 Metabolism and nutrition disorders

(注: ◆ : PEG-ASP ◆ : L-ASP)

2.4 特定的 ADE 信号时间扫描图谱

根据重点系统信号检测结果, 坏死性胰腺炎、凝血障碍和过敏反应为信号值较高且既往已知不良反应中较为关注的信号, 静脉闭塞性肝病为说明书未收录但 IC 值较高的信号,

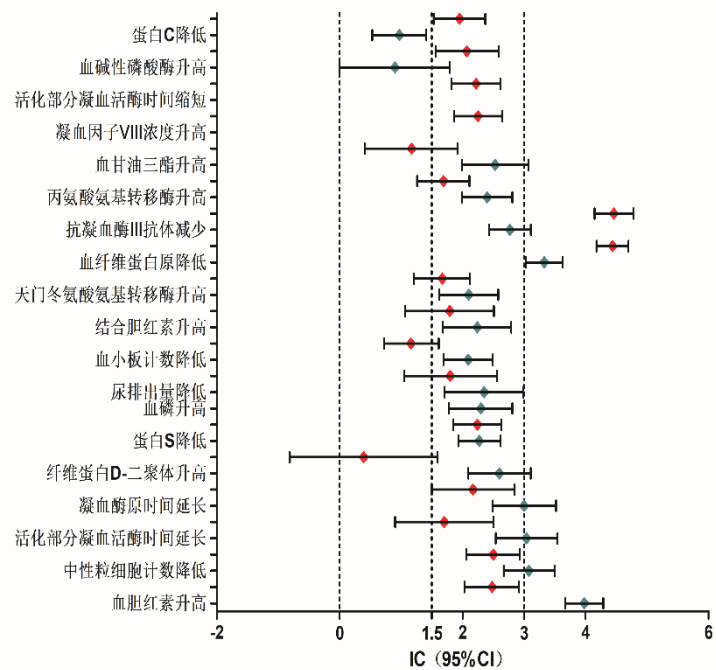


图 9 各类检查

Fig.9 Investigations

对这 4 个特定的不良事件信号，本研究绘制了对应的的时间扫描图谱，结果见图 10 及图 11。

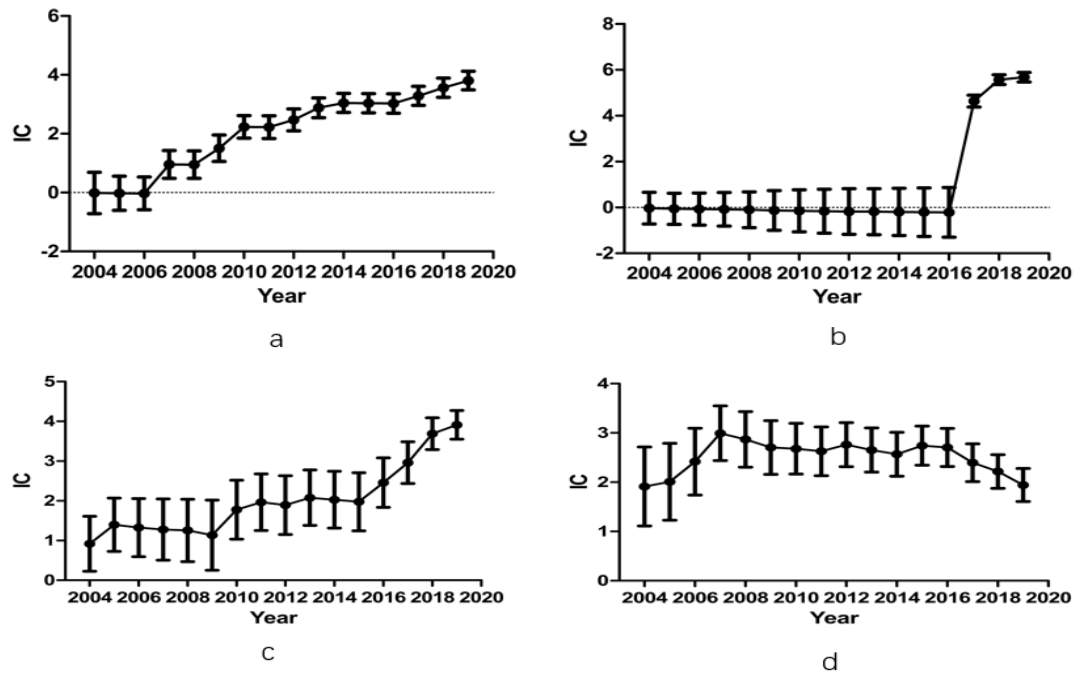


图 10 PEG-ASP 特定不良事件信号时间扫描图谱

Fig10 PEG-ASP specific adverse event signal time-scanning diagram

(注: a:坏死性胰腺炎; b:静脉闭塞性肝病; c:凝血障碍; d: 超敏反应)

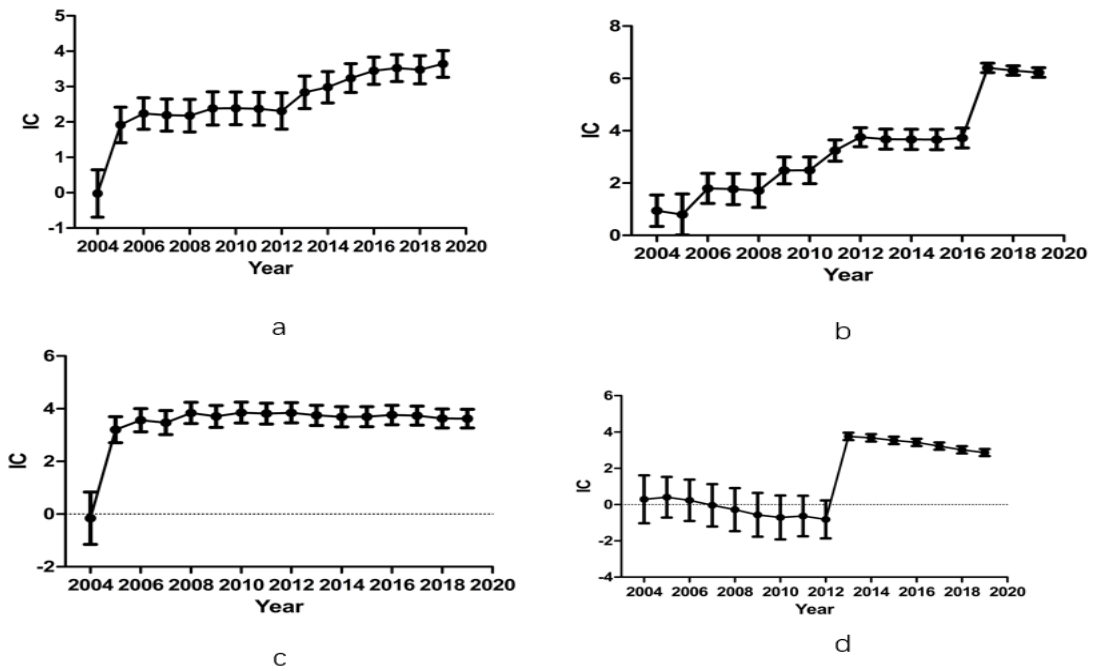


图 11 L-ASP 特定不良事件信号时间扫描图谱

Fig11 L-ASP specific adverse event signal time-scanning diagram

(注: a:坏死性胰腺炎; b:静脉闭塞性肝病; c:凝血障碍; d: 超敏反应)

由图 10 可见, PEG-ASP 相关坏死性胰腺炎、凝血障碍及超敏反应 3 个信号分别在 2007 年、2004 年及 2004 年 95%置信区间下限大于 0, 提示信号出现, 随着报告数的累积, 图谱逐渐上升提示信号趋于稳定。静脉闭塞性肝病这一信号则在 2017 年出现信号, 总体看来信号不稳定, 需继续观察。

由图 11 可见, L-ASP 相关坏死性胰腺炎、静脉闭塞性肝病、凝血障碍及超敏反应 4 个信号分别在 2005 年、2007 年、2005 年及 2013 年出现置信区间下降大于 0, 提示信号出现, 随着报告数的累积, 图谱逐渐上升提示信号趋于稳定。

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 及 L-ASP 不良反应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, 分为频数法如报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR)、综合标准法 (MHRA) 和贝叶斯法如贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN)、伽玛泊松分布缩减法等两类^[14]。由于 BCPNN 法结果可靠, 稳定性较高^[15], 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。在 9150234 份 ADE 报告中最终纳入 PEG-ASP67 个信号, L-ASP68 个信号, 共包括胃肠道系统、肝胆系统、血液及淋巴系统等 8 个 SOC。

胃肠道系统 ADE 为 PEG-ASP 和 L-ASP 临床上常见 ADE, 其中较严重的 ADE 为胰腺炎。本研究结果显示两药均有胰腺炎信号检出, 且时间扫描图显示两药的坏死性胰腺炎信号稳定且关联性强。胰腺炎是两药值得关注的严重不良反应之一, 文献报道左旋门冬酰胺酶治疗期间的胰腺炎发生率为 2%~18%, 是重要的相关致死原因^[16]。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的全身消耗、遗传、血浆氨基酸水平不均衡、胰腺腺泡细胞中的酶转移机制被破坏等有关^[17]。因此, 在 PEG-ASP 或 L-ASP 治疗期间, 若发生胰腺炎应尽早治疗, 发生胰腺炎后必要时考虑停用 PEG-ASP 或 L-ASP^[18]。

值得注意的是, 肝胆系统中以静脉闭塞性肝病信号最为突出, 且说明书未收录。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、脱落从而形成微血栓, 引起肝内淤血、肝损伤和门静脉高压的肝血管性疾病^[19]。既往文献表明, 门冬酰胺酶类药物不是直接造成静脉闭塞性肝病的原因, 然而它们可能通过抑制其他药物的代谢和诱导低蛋白血症直接或间接的引起肝毒性, 化疗期间联用 6-巯基嘌呤会增加肝毒性继而导致静脉闭塞性肝病^[20]。本研究中 PEG-ASP 导致的 78 例静脉闭塞性肝病中, 有 32 例 6-巯基嘌呤与 PEG-ASP 合用; L-ASP 导致的 139 例静脉闭塞

性肝病中，有 116 例 6-巯基嘌呤与 L-ASP 合用。有研究显示 PEG-ASP 在低蛋白血症的发生率上高于 L-ASP^[21]，本研究也检出低蛋白血症这一信号，且 PEG-ASP(ROR=28.13,IC-2SD=3.15)信号值较 L-ASP (ROR=8.92,IC-2SD=1.73) 高。肝脏毒性是导致临床停药的一个主要原因，因此化疗期间应严密监测肝功能，包括氨基转移酶，胆红素、碱性磷酸酶等。若肝功能损害严重，必要时可考虑停药。

凝血功能障碍及血栓形成是两药治疗 ALL 的常见不良反应。本次研究中血管及淋巴管系统及各类神经系统疾病的 L-ASP 检出的相关凝血及血栓信号值均高于 PEG-ASP，同时两药各类检查中活化部分凝血酶时间、抗凝血酶抗体、纤维蛋白原、蛋白 C、蛋白 S 凝血酶原、凝血因子Ⅷ等分别有不同程度的信号检出，时间扫描图谱中凝血障碍这一信号显示关联性强且稳定。有研究表明^[22-23]，多数凝血因子为蛋白质，由于两药会引起包括抗凝血酶、纤维蛋白原、蛋白 C 等蛋白质合成原料不足，进而造成凝血因子合成减少，纤维蛋白原及多种凝血因子浓度降低，发生凝血功能障碍，同时血液处于高凝状态会导致血栓形成。因此，需在治疗后严密监测患者的出血症状、凝血指标及血栓形成等问题，及时发现早期治疗，以降低因凝血造成的进一步严重不良事件。

本研究中时间扫描图谱显示两药的超敏反应信号稳定且关联性强，且 L-ASP 的超敏反应信号值高于 PEG-ASP，张羽等人的研究也表明 L-ASP 引起过敏反应的发生率高于 PEG-ASP^[24]。由于两药均是从细菌中提取的蛋白，患者体内通常会产生抗体来针对该异物蛋白从而引起过敏反应^[25]，聚乙二醇修饰的蛋白质药物 PEG-ASP 比普通制剂 L-ASP 降低了蛋白的免疫原性，降低免疫系统对异体蛋白的识别从而减少过敏反应的发生^[26]。同时值得注意的是 PEG-ASP 检出速发过敏反应这一强信号而 L-ASP 为弱信号，Umit M. Sahiner^[27]等人回顾性分析中 2 例 PEG-ASP 引起的速发过敏反应是即使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 时应严密观察患者的过敏反应。

本研究通过对 FAERS 数据库的信号检测，分析和评价了 PEG-ASP 和 L-ASP 在重点系统的中强及强信号，为临床合理应用两药提供了一定参考。本研究中 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，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这种统计学关联，是否能成为因果关系仍需进一步的评估和研究。尽管如此，利用自发呈报系统数据库进行信号检测与分析，评估药物尤其是已上市药物的安全性，仍有助于为临床用药提供辅助信息，以提高用药合理性、安全性。

参考文献

- [1] 中华人民共和国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=/zyygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>.
- [2] Tong WH, Pieters R, de Groot-Kruseman Hester 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: 1716-21.
- [3] Heitink-Pollé Katja M J, Prinsen Berthil H C M T, de Koning Tom J, et al. High incidence of symptomatic hyperammonemia in children with acute lymphoblastic leukemia receiving pegylated asparaginase. [J]. JIMD Rep, 2013, 7: 103-8.
- [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(06): 355-360.
- [5] 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(01): 50-54.
- [6] Wong CK, Ho SS, 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.
- [7] Böhm Ruwen, von Hehn Leocadie, Herdegen Thomas et al. OpenVigil FDA - Inspection of U.S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications. [J]. PLoS One, 2016, 11: e0157753.
- [8] E. P, V.P., D. W. L and V.G. K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions [J]. Drug Safety, 2003. 26(5): 293-301.
- [9] 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(03): 187-190.
- [10] 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(04): 1394-1397.
- [11] Orre R, Lansner A, Bate A, et al. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining [J]. Computational Statistics & Data Analysis, 2000, 34(4): 473-493.

- [12] 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]. 福建医科大学,2019.
- [13] 王伟,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(01):85-87.
- [14] 张婧媛等. 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.
- [15] Bate D A . Bayesian Confidence Propagation Neural Network[J]. Drug Safety An International Journal of Medical Toxicology & Drug Experience, 2007, 30(7):623-5.
- [16] Hijiya Nobuko, van der Sluis Inge M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia.[J]. Leuk. Lymphoma, 2016, 57: 748-57.
- [17] 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(03):180-181-182-183.
- [18] 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. Cancer. 2008 Sep 15;113(6):1362-9. doi: 10.1002/ncr.23716.
- [19] 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.
- [20] Toksvang LN, De Pietri S, Nielsen SN, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with continuous asparaginase therapy and mercaptopurine metabolites. Pediatr Blood Cancer. 2017 Sep;64(9). doi: 10.1002/pbc.26519. Epub 2017 Apr 19. Erratum in: Pediatr Blood Cancer. 2018 Jan;65(1)
- [21] 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(02):69-73+79.
- [22] Jason, Chen, Dat, et al. Antithrombin supplementation did not impact the incidence of pegylated asparaginase-induced venous thromboembolism in adults with acute lymphoblastic leukemia.[J]. Leukemia & Lymphoma, 2019 May;60(5):1187-1192.
- [23] 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]. American Journal of Hematology, 2015, 90(11):986.

- [24] 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.
- [25] Battistel AP,Rocha Bruno Simas da,Santos Maitê Telles Dos et al. Allergic reactions to asparaginase: Retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia.[J].Hematol Transfus Cell Ther, 2020. doi: 10.1016/j.htct.2019.10.007
- [26] 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(04):301-306+328.
- [27] Sahiner Umit M,Yavuz S Tolga,Gökce Muge et al. Anaphylactic reaction to polyethylene-glycol conjugated-asparaginase: premedication and desensitization may not be sufficient.[J].Pediatr Int, 2013, 55: 531-3.