

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.023

基于 FAERS 挖掘硫唑嘌呤相关不良反应信号*

杨霞, 吴斌, 吴逢波[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床安全使用硫唑嘌呤提供参考。方法 基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)挖掘硫唑嘌呤相关药品不良反应(ADR)信号,采用报告比值比法和比例报告比值法对 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2018 年第 4 季度(共 60 个季度)的不良事件报告进行信号挖掘。结果 获得以硫唑嘌呤为首要怀疑药物的 ADR 3 301 例次,首选语信号 1 577 个;患者中位年龄 47 岁,19 ~ 59 岁占 44.62%;ADR 由医师和其他卫生专业人员报告的占 62.25%;口服给药报告占已知给药途径报告数的 90.86%;信号累及器官/系统分类涉及的疾病前 5 位的为血液与淋巴系统疾病、感染及侵袭类疾病、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、肝胆系统疾病;前 50 位首选语信号中,34 个未在硫唑嘌呤药品说明书中提及。结论 医务人员应重视硫唑嘌呤引起的 ADR,密切监护用药情况,特殊人群用药前建议完善基因检测,以减少或避免严重 ADR 的发生。

关键词:硫唑嘌呤;药品不良反应;信号;数据挖掘;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

中图分类号:R969.3;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0084-05

Data - Mining of Azathioprine - Related Adverse Drug Reactions Signals Based on FAERS

YANG Xia, WU Bin, WU Fengbo

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for safe use of azathioprine in the clinic. **Methods** Based on the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS), the azathioprine-related adverse drug reactions(ADR) signals were mined. The adverse drug event(ADE) reports signals from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2018(60 quarters in total) were downloaded from FAERS and mined by using reporting odd ratio(ROR) method and proportional reporting ratio(PRR) algorithm. **Results** A total of 3 301 ADR cases induced by azathioprine as the primary suspected drug were reported, with 1 577 preferred terms. The median age of the patients was 47 years old, and 44.62% of the patients aged 19-59 years old. Precisely 62.25% of ADRs were reported by physicians and other health professionals. Azathioprine administered orally took up 90.86% in reported cases of the known route of administration. Diseases involved in system organ class(SOC) of azathioprine signals mainly included blood and lymphatic system disorders, infections and infestations, gastrointestinal disorders, general disorders and administration site conditions, hepatobiliary disorders. Among the top 50 preferred terms, 34 preferred terms were not mentioned in the package insert of azathioprine. **Conclusion** Medical staff should pay attention to azathioprine-related ADR and closely monitor the medication status of patients. It is suggested to improve gene testing before medication for the special population to reduce the occurrence of serious ADR.

Key words: azathioprine; adverse drug reactions; signals; Data - mining; FAERS

硫唑嘌呤为临床常用的免疫抑制剂,通过影响嘌呤代谢的所有环节,抑制嘌呤核苷酸合成,导致细胞脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)及蛋白质合成被抑制,主要用于移植术后免疫抑制治疗及各类免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、炎症性肠病、类风湿关节炎等^[1]。硫唑嘌呤的药品不良反应(ADR)种类繁多,轻重程度不一,以血液系统损害、肝脏损伤、胃肠道功能紊乱、流行性感冒症状、胰腺炎、过敏性反应等最常见,导致患者停药的概率高达 40%^[2-4]。硫唑嘌呤的 ADR 可能与其代谢酶基因变异有关,如硫唑嘌呤甲基转移酶(TPMT)^[5-6]、水解酶超家族中的核苷酸焦磷酸酶 15(NUTD15)^[7]和三磷酸

肌苷焦磷酸酶(ITPA)^[6]等。不良事件报告系统(AERS)是目前各国收集上市后 ADR 数据最有效的系统,基于 AERS 大数据的 ADR 信号挖掘方法也在国内外逐渐形成,并将其应用于药品上市后的安全性监测^[7,8-10]。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)具有数据量大且对公众免费开放的特点,常被用于 ADR 信号挖掘研究^[8]。硫唑嘌呤已有 60 多年的临床应用史,国外临床收集了大量硫唑嘌呤相关 ADR 的数据。基于 FAERS 硫唑嘌呤的相关研究中,有 1 篇关于非布索坦与硫唑嘌呤相互作用导致骨髓抑制的研究^[11]。国内,有 1 篇关于硫唑嘌呤相关死亡事件的数据挖掘研究^[12]。目

*基金项目:四川大学华西医院临床药学研究孵化项目[2018HXFH050];四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ533]。

第一作者:杨霞,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1142513284@qq.com。

[△]通信作者:吴逢波,男,博士研究生,副教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)fbwu2013@163.com。

前,国内外均缺乏基于 FAERS 硫唑嘌呤相关 ADR 的研究。本研究中基于 FAERS 对硫唑嘌呤 ADR 信号进行数据挖掘,为该药的安全使用提供预警。现报道如下。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

ADR 源数据:数据来源于 FAERS,以 ASC II 或 XML 形式存储,按季度上传,提供免费下载^[8,13]。本研究中下载 2004 年第 1 季度至 2018 年第 4 季度(共 60 个季度)的 ASC II 数据,选择个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)和药物使用记录(DRUG)进行数据挖掘。

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)^[9,14]。

ADR 编码: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《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA)21.1 版,用于首选语、高位语、高位组语、系统器官分类(SOC)编码和语言汉化^[10,15]。

1.2 数据处理

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,采用 MedDRA 21.1 对 REAC 表中不良事件首选语进行系统映射和汉化处理,得到可进一步检索利用的基础数据。

数据提取:筛选标准化 DRUG 表中 RxCUI 为 1256 (Azathioprine)和 267476 (Azathioprine sodium)的记录作为目标药品。筛选 REAC 表中所有与之相关的首选语编码。

数据分析:经过上述操作,得到易于信号挖掘的结构化数据和目标药品数据。ADR 信号检测采用美国食品和药物管理局(FDA)推荐的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)。ROR 法双侧检验 95% 置信区间(CI)下限>1 提示“信号”(Signal);PRR 法报告数不低于 3,PRR 法报告数不低于 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 提示“信号”^[16],即该事件很可能与药品存在关联。采用 SPSS 20.0 统计软件 and Microsoft Excel 2017 软件进行分析。

2 结果

2.1 ADR 报告情况

通过数据清洗,得到 ADR 报告 9 289 249 例次,以硫唑嘌呤为首要怀疑药物的 ADR 报告 3 301 份,共 6 609 个 ADR 报告,共挖掘出 1 577 个首选语信号。患者中位年龄 47 岁,19~59 岁占 44.62%;由医师和其他卫生专业人员报告的占 62.25%;通过口服给药的占已知给药途径报告数的 90.86%。硫唑嘌呤 ADR 的基本信息见表 1,硫唑嘌呤 ADR 逐年报告数量见图 1,硫唑嘌呤 ADR 报告数量前 20 的国家见图 2。

表 1 硫唑嘌呤 ADR 报告基本信息 (n=3 301)

Tab. 1 Basic information of azathioprine-related ADR reports (n=3 301)

维度	亚类	例数(例)	构成比(%)	维度	亚类	例数(例)	构成比(%)
性别	女	1443	43.71	报告	静脉	4	0.12
	男	1307	39.59		皮下	2	0.06
	不清楚	551	16.69		经皮	1	0.03
年龄	≤18 岁	234	7.09	组织	不清楚	2305	69.83
	19~59 岁	1473	44.62		其他卫生专业人员	1267	38.38
	≥60 岁	662	20.05		医师	788	23.87
	不清楚	932	28.23		消费者	454	13.75
给药	口服	905	27.42	药师	不清楚	247	7.48
	途径	80	2.42		律师	4	0.12
途径	胎盘	4	0.12		不清楚	541	16.39
	子宫	4	0.12				

注:表中项目分类源自 FAERS 数据。

Note: The classification of items in the table based on the data from FAERS.

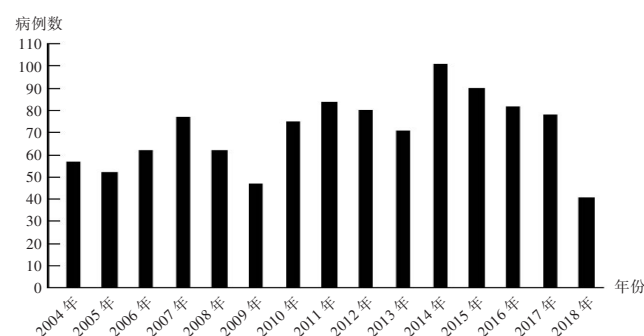


图 1 2004 年至 2018 年硫唑嘌呤相关 ADR 报告数量

Fig. 1 The azathioprine-related ADR reports from 2004 to 2018

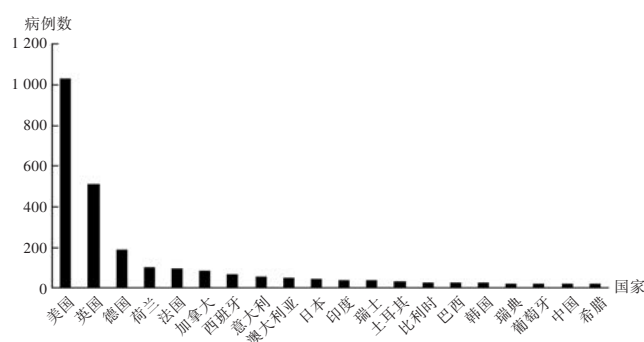


图 2 硫唑嘌呤相关 ADR 报告数量前 20 位的国家

Fig. 2 Top 20 countries with azathioprine-related ADR reports

2.2 信号检测结果

ADR 信号数:根据 ROR 和 PRR 法信号检测,共筛选出以硫唑嘌呤为首要怀疑药物的 285 个信号,首选语报告总数 2 711 份。按 MedDRA 术语集的 SOC 对有关信号的首选语进行 SOC 分类排序,剔除 SOC 为各类检查,各类损伤、中毒及手术并发症,各类手术及医疗操作,社会环境,产品问题所对应的事件,得到 264 个信号,首选语报告总数为 2 414。在有信号的首选语中,PRR 和 ROR 值按大小排序的前 20 位和 ADR 报告例数前

20 见表 2、表 3。RPR 和 ROR 值越大,ADR 信号越强^[17],提示药物与 ADR 的相关性越大,但是否在生理学上有联系还需进一步研究^[18]。仅从统计学角度看,相关性较大的 ADR 为胎粪性腹膜炎、非硬化性门脉高血压、结节再生性过度增生等。从报告数分析,较常见的 ADR 为发热、全血细胞减少、脓毒症、胰腺炎等。本研究中还检出信号与药品说明书进行对比,结果挖掘所得的前 50 位 ADR 信号中,34 个未在硫唑嘌呤药品说明书中提及。

ADR 信号累及的 SOC:“血液与淋巴系统疾病”SOC 映射的 ADR 报告数最多,共 541 例,占 22.41%,其中全血细胞减少报告数(86 例)最多,占总报告数的 3.56%。此外,报告数居前 5 位的 SOC 涉及感染及侵袭类疾病(15.41%),其中脓毒症报告数(52 例)最多,占 2.15%;胃肠系统疾病占 14.62%,其中胰腺炎总报告数(92 例)最多,占 3.81%;全身性疾病及给药部位各种反应占 11.89%,其中发热报告数(114 例)最多,占 4.72%;肝胆系统疾病占 10.48%,其中门静脉高压(30 例)最多,占 1.24%。264 个首选语信号中,感染及侵袭类疾病、血液与淋巴系统疾病、胃肠系统疾病、肝胆系统疾病 SOC 映射的 ADR 信号数最多。详见表 4。

3 讨论

3.1 报告时间和国家分布

通过 FAERS 数据挖掘发现,硫唑嘌呤 ADR 报告数呈逐年上升趋势,其中 2014 年达峰值,表明硫唑嘌呤相关 ADR 的上报越来越受临床重视。各国呈报数据显示,报告例数排名前 5 的国家分别为美国、英国、德国、荷兰、法国,均为发达国家,以上国家累计报告数占总报告数的 60.40%,提示国家发达程度可能与药品安全性重视程度存在关联性,同时也对其他国家使用硫唑嘌呤提出了警示,应加强硫唑嘌呤 ADR 的监测与上报。

3.2 硫唑嘌呤对器官/系统的损伤

本研究结果显示,硫唑嘌呤 ADR 累及最多的器官/系统为血液与淋巴系统,累计报告 ADR 541 例(22.41%)。血液系统毒性^[19]是硫唑嘌呤最常见的 ADR,主要与 TPMT、NUDT15 的活性和遗传多态性密切相关^[6-7,20]。硫唑嘌呤对血液系统的损害是可逆的,且属剂量依赖性的 ADR,可通过及时减量或停药得以缓解^[1]。本研究中,来源于感染及侵袭类疾病的占 15.41%,其中排名前 50 的 ADR 信号共 1 273 例,感染有 174 例,占 13.67%。SHIPKOVA^[21]等发现,硫唑嘌呤治疗后出现流感样

表 2 硫唑嘌呤信号强度排名前 20 的 ADR($n=2\,414$)

Tab. 2 TOP 20 ADR signals of azathioprine in descending order of signal strength($n=2\,414$)

排序	首选语(按频次计)	例数 (例)	占比 (%)	PRR 值	χ^2 值 (PRR)	95% CI (PRR)	ROR 值	95% CI (ROR)
1	胎粪性腹膜炎*	5	0.21	2 344.23	6 387.90	715.77 ~ 7 696.77	2 347.78	716.15 ~ 7 696.77
2	非硬化性门脉高血压*	11	0.46	754.73	6 528.50	388.27 ~ 1 467.06	757.25	388.88 ~ 1 474.54
3	结节再生性过度增生	29	1.20	485.59	11 959.94	327.90 ~ 719.11	489.88	329.82 ~ 727.62
4	烟酸缺乏症*	4	0.17	468.85	1 600.62	162.76 ~ 1 350.52	469.41	162.78 ~ 1 353.64
5	皮肤病毒感染*	3	0.12	401.87	1 049.66	119.92 ~ 1 346.65	402.23	119.92 ~ 1 349.18
6	单纯疱疹性肝炎*	8	0.33	351.63	2 486.32	168.74 ~ 732.75	352.49	168.88 ~ 735.69
7	拟杆菌感染*	4	0.17	330.95	1 177.31	117.51 ~ 932.11	331.35	117.52 ~ 934.29
8	肝脾 T 细胞淋巴瘤*	17	0.70	318.81	4 837.73	193.29 ~ 525.86	320.46	193.84 ~ 529.80
9	EB 病毒阳性皮肤黏膜溃疡*	9	0.37	308.75	2 487.77	155.26 ~ 613.97	309.59	155.42 ~ 616.69
10	坏死性疱疹性视网膜炎*	4	0.17	239.41	875.18	86.31 ~ 664.12	239.70	86.31 ~ 665.68
11	嗜中性皮肤病*	10	0.41	213.11	1 962.52	112.15 ~ 404.95	213.76	112.29 ~ 406.91
12	股动脉瘤*	3	0.12	191.80	533.07	59.59 ~ 617.39	191.97	59.58 ~ 618.57
13	人疱疹病毒 8 型感染*	7	0.29	172.73	1 126.04	80.58 ~ 370.26	173.10	80.63 ~ 371.61
14	EB 病毒相关性淋巴瘤*	9	0.37	159.23	1 339.34	81.42 ~ 311.39	159.66	81.50 ~ 312.78
15	血管中心性淋巴瘤*	7	0.29	133.05	875.99	62.38 ~ 283.75	133.33	62.42 ~ 284.78
16	急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病*	20	0.83	98.36	1 862.39	63.06 ~ 153.42	98.95	63.27 ~ 154.75
17	巨幼红细胞性贫血	4	0.17	96.17	364.29	35.52 ~ 260.39	96.29	35.52 ~ 261.01
18	舌鳞状上皮细胞癌*	6	0.25	94.82	538.85	42.06 ~ 213.76	94.99	42.08 ~ 214.45
19	门静脉高压症*	30	1.24	93.66	2 661.91	65.21 ~ 134.54	94.51	65.59 ~ 136.20
20	中枢神经系统结核*	3	0.12	88.83	252.56	28.16 ~ 280.23	88.91	28.16 ~ 280.76

注: * 为硫唑嘌呤药品说明书[包括进口硫唑嘌呤片(商品名依木兰)和国产硫唑嘌呤片]尚未载入的 ADR。表 3 同。

Note: * is the ADR that has not been included in the package insert of azathioprine[including imported Azathioprine Tablets(trade name: Imuran) and domestic Azathioprine Tablets], as well as Tab. 3.

表3 硫唑嘌呤报告数前20的ADR($n=2\,414$)

Tab. 3 TOP 20 ADR signals of azathioprine in descending order of signal reports($n=2\,414$)

排序	首选语	例数 (例)	占比 (%)	PRR 值	χ^2 值 (PRR)	95% CI (PRR)	ROR 值	95% CI (ROR)
1	发热	114	4.72	2.78	131.90	2.32 ~ 3.34	2.85	2.36 ~ 3.43
2	全血细胞减少症	86	3.56	14.19	1 051.32	11.51 ~ 17.49	14.55	11.74 ~ 18.03
3	脓毒症*	52	2.15	3.81	107.88	2.91 ~ 4.99	3.85	2.93 ~ 5.07
4	胰腺炎	48	1.99	7.79	283.96	5.88 ~ 10.32	7.89	5.93 ~ 10.50
5	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状*	44	1.82	13.75	517.96	10.24 ~ 18.45	13.92	10.33 ~ 18.75
6	急性胰腺炎	44	1.82	18.34	717.08	13.66 ~ 24.62	18.57	13.78 ~ 25.03
7	药物相互作用	42	1.74	2.33	32.02	1.72 ~ 3.15	2.35	1.73 ~ 3.18
8	克罗恩病*	41	1.70	5.36	145.53	3.95 ~ 7.27	5.42	3.98 ~ 7.37
9	白细胞减少症	37	1.53	6.56	174.10	4.76 ~ 9.04	6.62	4.78 ~ 9.16
10	寒战	33	1.37	2.32	24.97	1.65 ~ 3.26	2.34	1.66 ~ 3.29
11	骨髓功能衰竭*	32	1.33	10.19	264.59	7.22 ~ 14.40	10.28	7.25 ~ 14.57
12	门静脉高压综合征*	30	1.24	93.66	2 661.91	65.21 ~ 134.54	94.51	65.59 ~ 136.20
13	结节再生性过度增生*	29	1.20	485.59	11 959.94	327.90 ~ 719.11	489.88	329.82 ~ 727.62
14	血小板减少症	29	1.20	2.41	24.01	1.68 ~ 3.46	2.42	1.68 ~ 3.49
15	EB病毒感染*	26	1.08	39.81	970.30	27.08 ~ 58.55	40.12	27.20 ~ 59.18
16	巨细胞病毒感染*	26	1.08	14.91	335.68	10.15 ~ 21.88	15.02	10.20 ~ 22.11
17	骨髓异常增生综合征*	25	1.04	13.52	288.54	9.14 ~ 19.99	13.61	9.18 ~ 20.19
18	药物不耐受	24	0.99	2.27	17.08	1.52 ~ 3.38	2.28	1.52 ~ 3.40
19	呼吸衰竭*	23	0.95	2.72	25.13	1.81 ~ 4.09	2.74	1.81 ~ 4.12
20	自杀未遂*	23	0.95	3.62	43.58	2.41 ~ 5.44	3.64	2.41 ~ 5.48

表4 硫唑嘌呤 ADR 信号 SOC 涉及疾病($n=2\,414$)

Tab. 4 Diseases involved in SOC of the azathioprine-related ADR signals($n=2\,414$)

排序	SOC 涉及的疾病	首选语 (个)	ADR 报告 例数(例)	构成比 (%)
1	感染及侵袭性疾病	51	372	15.41
2	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	7	64	2.65
3	血液与淋巴系统疾病	46	541	22.41
4	免疫系统疾病	14	128	5.30
5	内分泌系统疾病	3	11	0.46
6	代谢及营养类疾病	7	56	2.32
7	精神类疾病	2	26	1.08
8	各类神经系统疾病	4	14	0.58
9	眼器官疾病	10	41	1.70
10	耳及迷路类疾病	1	3	0.12
11	心脏器官疾病	7	52	2.15
12	血管与淋巴管类疾病	6	26	1.08
13	呼吸系统、胸及纵膈疾病	9	60	2.49
14	胃肠系统疾病	35	353	14.62
15	肝胆系统疾病	25	253	10.48
16	皮肤及皮下组织类疾病	2	8	0.33
17	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	10	0.41
18	肾脏及泌尿系统疾病	3	24	0.99
19	妊娠期、产褥期及围产期状况	11	75	3.11
21	各种先天性家族性遗传性疾病	3	10	0.41
22	全身性疾病及给药部位各种反应	16	287	11.89

ADR,与ITPA基因的单核苷酸多态性密切相关,同时ITPA活性低的患者更易出现。患者使用硫唑嘌呤后,一旦发生感染,预后较差,严重者甚至可能导致死亡,临床应加强监护^[22]。肝脏毒性^[23]和胃肠道反应^[19]也是硫唑嘌呤常见的ADR。有研究表明,硫唑嘌呤肝脏损伤机制可能是硫唑嘌呤代谢产物6-甲基巯基嘌呤(6-MeMP)在肝内蓄积,干扰特殊代谢过程引起组织脂肪变性而坏死^[24]。硫唑嘌呤胃肠道ADR可能与ITPA 94C>A突变基因纯合子有关^[6]。针对ADR信号挖掘结果,单纯从统计学角度分析,ADR信号越强,提示药物与不良事件的相关性越大,但在生理学上是否有联系还需作进一步临床研究^[18]。本研究中,报告频率和信号强度较多的ADR信号所累及的器官/系统损伤类似,且与文献[2,4]报道硫唑嘌呤主要引起血液系统、肝脏、感染、胃肠道等ADR结果一致。印证了本研究的数据相对准确,结果可靠。

与文献[19]报道相比较,本研究结果中ADR信号更全面,挖掘出的ADR信号在以往文献研究中均能得到印证。但本研究中挖掘出的部分ADR信号未曾在文献报道中提到,特别是信号强度高的ADR信号。一部分原因是文献中常报道便于临床识别且药品说明书有记载的ADR;另一部分原因是文献报道的样本量较少,且数据来源单一。以上原因可能导致这些信号强度高的

ADR 在临床实践中未被识别到。通过与文献研究对比,突显了 FAERS 挖掘 ADR 的优越性,能更全面、准确地挖掘硫唑嘌呤的相关 ADR 信号,为临床提供新的 ADR 信号,为临床安全用药提供预警。研究结果与药品说明书对比发现,报告频率排名前 50 的 ADR 信号中,34 个尚未载入硫唑嘌呤药品说明书,可能与药品上市前研究的局限性(如样本量少、研究周期短、研究对象范围窄等)有关。对于新的 ADR 信号,医务人员应重点关注;对于有条件的医疗机构,在使用硫唑嘌呤前可进行基因检测,以便后续剂量的调整及 ADR 的监测。

3.3 研究局限性

一是 FAERS 系统对公众免费开放,故数据来源多样,存在部分数据缺失和数据不规范情况,且数据大多来源欧美国家,亚洲国家数据相对较少。二是比例失衡法计算所得信号值仅从统计学意义来看,信号强度表示目标药物与目标 ADR 在统计学上具有相关性,但不能表明其在生理学上有因果联系^[18],两者的关联性还需进一步评估和验证。三是自发呈报系统存在漏报和低报的缺点,可能导致信号被低估^[9]。

3.4 小结

综上所述,本研究中基于 FAERS 系统,利用比例失衡法中的 ROR 法和 PRR 法挖掘硫唑嘌呤上市后的 ADR 信号,弥补了药品说明书中 ADR 的不足,获得了相对真实、完整的药品安全信息,为促进临床安全使用硫唑嘌呤提供了参考。

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] 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.
- [3] CHAPARRO M, ORDAS I, CABRE E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3 931 patients[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(7): 1404-1410.
- [4] 裴丽,罗艳,李翔. 硫唑嘌呤不良反应的临床表现与安全用药[J]. 实用药物与临床,2013,16(9):845-848.
- [5] 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.
- [6] 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,2009,23(1):30-35.
- [7] YANG SK, HONG M, BAEK J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia[J]. Nat Genet, 2014, 46(9): 1017-1020.
- [8] 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.

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] LOGAN JK, WICKRAMARATNE SENARATH YAPA S, HARINSTEIN L, et al. Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(2): 125-132.
- [12] 吴斌,吴逢波,何治尧,等. 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[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2993-2997.
- [13] FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. [2020-06-11]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>
- [14] 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.
- [15] TIEU C, BREDER CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Safety, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [16] 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.
- [17] EVANS SJW, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2001, 10(6): 483-486.
- [18] 张晓兰,夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(2):290-294.
- [19] 杨霞,肖敏,吴斌,等. 硫唑嘌呤不良反应文献分析[J]. 中国药业,2020,29(7):134-137.
- [20] LEVESQUE BG, LOFTUS EJ. Initiating azathioprine for Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(5): 460-465.
- [21] SHIPKOVA M, FRANZ J, ABE M, et al. Association between adverse effects under azathioprine therapy and inosine triphosphate pyrophosphatase activity in patients with chronic inflammatory bowel disease[J]. Ther Drug Monit, 2011, 33(3): 321-328.
- [22] 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.
- [23] PATEL AN, LANGAN SM, BATCHELOR JM. A randomized trial of methotrexate vs azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(4): 701-704.
- [24] GASTAL GR, MOREIRA S, NOBLE CF, et al. Toxicity of azathioprine: why and when? Analysis of the prevalence of polymorphism in Joinville, SC, Brazil [J]. Arq Gastroenterol, 2012, 49(2): 130-134.

(收稿日期:2020-07-03 修回日期:2020-10-23)