

基于 FAERS 数据库的酪氨酸激酶抑制剂致药品不良反应信号的挖掘与分析^Δ

王少霞^{1,2*}, 陈娇娇^{2#}, 高婷^{1,2}, 赵泉², 霍雪臣^{2#} (1. 烟台大学药学院, 山东烟台 264003; 2. 烟台毓璜顶医院药学部, 山东烟台 264000)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0498-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.024



摘要 目的:基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库,对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼等 3 种酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 进行药品不良反应 (ADR) 信号挖掘,为临床合理用药提供有效参考。方法:采用报告比值比法 (ROR) 和比例报告法 (PRR),对 3 种 TKI 类药物自上市以来至 2022 年 3 月 31 日 FAERS 数据库中收到的 ADR 报告进行挖掘分析,并进行二次筛选,得到有效信号后,利用国际医学用语词典 (MedDRA) 术语集进行汉化及系统归类。结果:3 种 TKI 类药物共得到 538 个 ADR 信号,累及器官和 (或) 系统 20 个;其中伊马替尼涉及 249 个信号 (27 075 例 ADR 报告),主要集中于全身性疾病及给药部位各种反应;尼洛替尼涉及 183 个信号 (9 478 例 ADR 报告),主要集中于各类检查;达沙替尼涉及 106 个信号 (7 053 例 ADR 报告),主要集中于呼吸系统、胸及纵隔疾病。结论:3 种 TKI 类药物之间的 ADR 具有差异性,临床使用时,应根据患者情况实现个体化给药,提高用药安全性。

关键词 酪氨酸激酶抑制剂;药品不良反应;FAERS;信号挖掘

Mining and Analysis of Adverse Drug Reaction Signals Induced by Tyrosine Kinase Inhibitors Based on FAERS Database^Δ

WANG Shaoxia^{1,2}, CHEN Jiaojiao², GAO Ting^{1,2}, ZHAO Quan², HUO Xuechen² (1. College of Pharmacy, Yantai University, Shandong Yantai 264003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the adverse reaction (ADR) signals of three kinds of tyrosine kinase inhibitor (TKI) drugs such as imatinib, nilotinib and dasatinib based on FDA adverse event reporting system (FAERS), so as to provide reference for clinical safe medication. **METHODS:** Reported odds ratio (ROR) and proportional report ratio (PRR) methods were used to analyze the ADR reports received from the FAERS database of three kinds of TKI drugs from the marketing to Mar. 31, 2022. After secondary screening, effective signals were obtained. The International Medical Terminology Dictionary (MedDRA) was used to translate and classify the Chinese version. **RESULTS:** A total of 538 ADR signals were obtained from three kinds of TKI drugs, and 20 organs and (or) systems were involved. Imatinib involved 249 signals (27 075 ADR reports), mainly covered on systemic diseases and various reactions at the administration site. Nilotinib involved 183 signals (9 478 ADR reports), mainly covered on various examinations. Dasatinib involved 106 signals (7 053 ADR reports), mainly covered on respiratory system, thoracic and mediastinal diseases. **CONCLUSIONS:** There are certain differences among ADR of three kinds of TKI drugs. The clinical use should be individualized according to the patients' condition to improve the safety of drug use.

KEYWORDS Tyrosine kinase inhibitors; Adverse drug reactions; FAERS; Signal mining

慢性髓细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种克隆性造血干细胞疾病,约占成人白血病的

15%~20%,其特征是第 9 号染色体的阿贝尔森酪氨酸激酶 (ABL)1 基因和第 22 号染色体的断裂点簇集区重组蛋白 (BCR) 基因相互易位形成费城染色体,该染色体可产生具有高酪氨酸激酶活性的 BCR-ABL1 融合基因,促进 CML 细胞存活和异常增殖^[1]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 能特异性阻断 ABL1 激酶与腺苷三磷酸结合,降低酪氨酸激酶的活性,抑制细胞增殖^[2]。2001 年,伊马替尼作为第 1 代 TKI 被批准用于治疗 CML;随后,第 2 代 TKI 尼洛替尼、达沙替尼相继上市,经批准可作为对一线伊马替尼治疗失

Δ 基金项目:山东省药学会医院药学专项科研学术活动项目 (No. yyyx2021qn-13)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学与药物评价。E-mail: wwshaoxia@163.com

通信作者 1:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: cjj930606@163.com

通信作者 2:主管护师。研究方向:护理学。E-mail: zhaquan_1419@163.com

表 1 比例失衡法四格表

Tab 1 Fourfold table of disproportional method

药物种类	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表 2 ROR 法、PRR 法计算公式和信号阈值

Tab 2 Formulas and signal threshold values of ROR and PRR

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = ad/bc$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$; $PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成 1 个信号

败、反应不佳或药物不耐受者的选择。TKI 的问世显著提高了 CML 患者的生存率,改善了预后^[3,4]。但随着 TKI 在临床的广泛应用,其药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)逐渐显现。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是用于收集药物上市后不良事件的自发呈报系统,由于其数据量大且对公众免费开放,因此常被用于药品信号挖掘研究^[5]。本研究基于 FAERS 数据库,对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼 3 种 TKI 类药物的 ADR 信息进行对比分析,为临床合理用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库。采用 OpenVigil 2.1 开放数据平台(<http://openvigil.sourceforge.net>)提取伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼自上市以来至 2022 年 3 月 31 日的所有 ADR 报告,药物检索名称分别为“imatinib”“nilotinib”和“dasatinib”。结合本研究所需数据,检索内容包括 ADR 上报国家,患者性别、年龄和不良反应等信息。

1.2 数据处理

使用《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC),对所得 ADR 进行编码和分类^[6]。

1.3 信号挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼的 ADR 进行信号挖掘,具体算法见表 1—2。其中,ROR 和 PRR 的数值越大,表明 ADR 的信号强度越高,目标药物与目标 ADR 的关联越大^[7]。

表 3 3 种 TKI 类药物致 ADR 报告的基本情况

Tab 3 Basic information of ADR reports on three kinds of TKI drugs

项目	特征	伊马替尼(n=87 114)		尼洛替尼(n=48 218)		达沙替尼(n=50 347)	
		ADR/例	占该药 ADR 总报告数的比例/%	ADR/例	占该药 ADR 总报告数的比例/%	ADR/例	占该药 ADR 总报告数的比例/%
性别	男性	41 527	47.67	23 332	48.39	23 578	46.83
	女性	38 343	44.01	21 476	44.54	23 430	46.54
	未知	7 244	8.32	3 410	7.07	3 339	6.63
年龄/岁	<18	9 695	11.13	4 289	8.90	5 617	11.16
	18~<65	32 354	37.14	18 465	38.29	20 223	40.17
	≥65	25 731	29.54	15 074	31.26	15 040	29.87
	未知	19 334	22.19	10 390	21.55	9 467	18.80
上报国家(前 5 位)	美国	29 313	33.65	16 089	33.37	34 928	69.37
	日本	7 630	8.76	5 439	11.28	3 534	7.02
	法国	3 260	3.74	1 620	3.36	1 612	3.20
	印度	3 237	3.72	583	1.21	307	0.61
	英国	2 951	3.39	1 155	2.40	1 250	2.48

2.2 ADR 累及器官和(或)系统

将 3 种 TKI 类药物的 ADR 报告用 ROR 法和 PRR 法统计分析后,共得到 1 739 个有信号的 PT;经过二次筛选,并排除与药品无关的信号后,最终共得到 538 个 ADR 信号,其中伊马替尼 249 个(27 075 例 ADR 报告)、尼洛替尼 183 个(9 478 例 ADR 报告)、达沙替尼 106 个(7 053 例 ADR 报告)。将筛选出的有效 ADR 信号使用 MedDRA 24.1 进行器官和(或)系统分类,结果显示,3 种 TKI 类药物的 ADR 共涉及 20 个 SOC,均在药品说明书中有记载。伊马替尼的 ADR 共涉及 19 个 SOC;尼洛替尼的 ADR 共涉及 19 个 SOC;达沙替尼的 ADR 共涉及

1.4 二次筛选

由于 ROR 法和 PRR 法的灵敏性高、偏倚小,容易出现假阳性信号。为避免出现假阳性信号,得到较强的信号,本研究将同时满足 ROR 法和 PRR 法的双重信号进行二次筛选,筛选报告例数 $a \geq 5$ 、ROR 值和 PRR 值均 ≥ 5 的 PT。

2 结果

2.1 ADR 报告基本情况

合并相同项,并剔除非药物和药物名称不明确的报告后,在 FAERS 数据库中共收集到 185 679 例以上述 3 种 TKI 类药物为首要怀疑药物的 ADR 报告,包括伊马替尼 87 114 例、尼洛替尼 48 218 例和达沙替尼 50 347 例。数据显示,3 种 TKI 类药物的 ADR 报告中,男性患者略多于女性患者;患者年龄主要集中在 ≥ 18 岁,中位年龄分别为 60 岁(伊马替尼)、62 岁(尼洛替尼)和 60 岁(达沙替尼);ADR 报告主要来源于美国,ADR 报告数排序居前 5 位的国家中未见我国,见表 3。

20 个 SOC;达沙替尼除涉及与伊马替尼和尼洛替尼重叠的 19 个 SOC 外,还涉及“精神类疾病”,见图 1。

2.3 ADR 信号差别

对 3 种 TKI 类药物所致 ADR 信号中频数排序居前 20 位及信号强度排序居前 20 位的 ADR 信号进行汇总分析,并与药品说明书提及的 ADR 进行对比。结果显示,伊马替尼频数最高的 ADR 为“水肿”,尼洛替尼和达沙替尼频数最高的 ADR 为“QT 间期延长”和“胸腔积液”,均在药品说明书中被提及;伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼的 ADR 中,信号强度排序居前 3 位的分别为“急性粒细胞白血病”“细胞遗传学异常”和“前骨

伊马替尼 尼洛替尼 达沙替尼

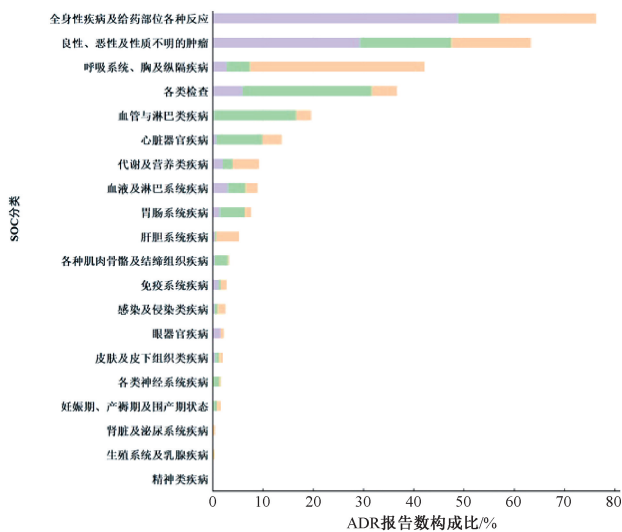


图1 3种TKI类药物致ADR累及器官和(或)系统
Fig 1 Organs and (or) systems involved by ADR of three kinds of TKI drugs

表4 3种TKI类药物所致ADR中频数排序居前20位的ADR

Tab 4 Top 20 ADR induced by three kinds of TKI drugs ranked by frequency

排序	伊马替尼				尼洛替尼				达沙替尼			
	PT	报告数/例	ROR	PRR	PT	报告数/例	ROR	PRR	PT	报告数/例	ROR	PRR
1	体液潴留	11 234	5.60	5.54	QT间期延长	536	18.11	17.58	胸腔积液	1 766	41.64	38.07
2	恶性肿瘤进展*	1 769	9.61	9.31	CML*	437	134.72	131.36	恶性肿瘤进展*	1 527	7.05	6.89
3	CML*	862	151.24	148.00	恶性肿瘤进展*	429	6.58	6.44	肺水肿	490	13.69	13.38
4	肿瘤恶化*	814	5.46	5.37	血小板减少	412	6.02	5.90	体液潴留	367	8.74	8.60
5	耐药性*	804	19.08	18.71	胸腔积液	408	9.77	9.56	肝毒性	309	15.95	15.72
6	胃肠道间质瘤*	741	270.58	265.59	药物不耐受*	350	5.29	5.20	耐药性*	284	12.69	12.52
7	胸腔积液	690	7.21	7.10	胰腺炎	292	5.99	5.91	心包积液	269	15.06	14.87
8	第二原发恶性肿瘤*	588	47.63	46.95	白细胞增多	253	9.50	9.38	肺动脉高压	164	8.30	8.24
9	急性粒细胞白血病*	537	624.28	615.91	耐药性*	246	12.67	12.51	CML*	108	23.76	23.64
10	死亡	506	8.11	6.11	骨痛	246	5.67	5.60	全血细胞减少	83	6.22	6.20
11	水肿	460	5.48	5.43	动脉硬化	236	30.00	29.61	细胞遗传学异常*	78	53.79	53.58
12	白细胞增多	456	7.50	7.43	冠状动脉疾病	228	7.49	7.41	急性淋巴细胞白血病复发*	78	53.79	53.58
13	全血细胞减少	438	5.27	5.22	心绞痛	219	8.84	8.74	费城染色体阳性*	77	267.90	266.87
14	眶周水肿	261	29.19	29.01	全血细胞减少	207	5.68	5.62	乳糜胸*	65	162.14	161.62
15	肝转移	261	10.17	10.11	第二原发恶性肿瘤*	206	33.89	33.50	急性粒细胞白血病*	64	43.64	43.51
16	细胞遗传学异常*	243	392.18	389.80	周围动脉闭塞性疾病	204	83.85	82.87	白血病*	55	5.63	5.62
17	脾肿大*	213	11.29	11.24	细胞遗传学异常*	196	552.27	546.05	急性淋巴细胞白血病*	51	19.47	19.43
18	心包积液	186	5.12	5.10	胆红素升高	191	9.04	8.95	血细胞减少	48	7.65	7.63
19	面部水肿	182	6.33	6.31	急性心肌梗死	168	6.97	6.91	CML复发*	45	108.03	107.79
20	白血病*	174	9.15	9.19	急性粒细胞白血病*	142	127.36	126.33	胸膜炎	41	7.61	7.60

注：“*”为药品说明书中未出现的ADR

Note: “*” means ADR not listed in drug instructions

3.2 ADR累及器官和(或)系统与药物关联性特点

3.2.1 血液学毒性:TKI导致的血液学ADR主要以骨髓抑制为主,包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少,其原因可能是TKI抑制原癌基因(C-KIT)产生药理作用的结果,也可能是CML患者基础造血功能受损的反映^[11]。大多数血液学ADR发生于开始TKI治疗后的4~6周内,血小板计数降低通常比中性粒细胞计数降低晚1~2周,3—4级血细胞减少的发生率在治疗开始时最高,并且随着用药时间的延长显著降低^[12]。《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)》^[13]中提到,低级(1—2级)ADR可通过针对性护理干预改善,而严重(3—4级)ADR可能需要调整或中断治疗。但国内一项研究

发现,在停用TKI治疗的患者中,>50%的患者因无法耐受血液学ADR而停药^[14]。

3 讨论

3.1 ADR发生的人口学特点

在FAERS数据库中所收集到的185 679例3种TKI类药物的ADR报告中,男性患者略多于女性患者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。目前尚未有文献明确指出CML发病率是否与性别有关,因此,3种TKI类药物所致ADR与性别的关系还有待研究。流行病学学数据显示,CML患者的中位年龄为52~64岁^[8]。而本研究所提取的3种TKI类药物ADR报告中患者的中位年龄分别为60岁(伊马替尼)、62岁(尼洛替尼)和60岁(达沙替尼),说明老年患者发生ADR的风险更高,可能与合并症多药治疗、骨髓储备功能下降以及老年人易发生骨髓发育不良等原因有关^[9]。从上报国家来看,ADR报告主要集中于美国,可能与药品在不同国家上市时间有关,并且FAERS数据库存在地域信息不对称,其报告主要来源于欧美地区,亚洲地区(日本除外)报告数相对较少^[10]。

发现,在停用TKI治疗的患者中,>50%的患者因无法耐受血液学ADR而停药^[14]。

3.2.2 心脏毒性:心脏毒性是所有BCR-ABL抑制剂治疗的一种罕见但潜在的严重ADR^[15]。大多数TKI类药物可能使QT间期延长,但尼洛替尼更为常见。尼洛替尼的美国处方信息包括一个关于QT间期延长和猝死的黑框警告,在尼罗替尼II期试验中,有0.6%的患者发生猝死^[16]。尼洛替尼治疗的禁忌证包括低钾血症、低镁血症以及长QT综合征,由于尼洛替尼与食物一起服用易引起不可预测的高血浆峰值(在有脂肪的情况下吸收增加),从而大大增加了QT间期延长的风险,因此,在每次用药前2h和用药后1h不应进食^[17]。考虑到心脏毒

表5 3种TKI类药物所致ADR中信号强度排序居前20位的ADR

Tab 5 Top 20 ADR induced by three kinds of TKI drugs ranked by signal intensity

排序	伊马替尼				尼洛替尼				达沙替尼			
	PT	报告数/例	ROR	PRR	PT	报告数/例	ROR	PRR	PT	报告数/例	ROR	PRR
1	急性粒细胞白血病*	537	624.28	615.91	细胞遗传学异常*	196	552.27	546.05	前骨间神经卡压综合征*	5	286.01	285.94
2	染色体异常*	117	441.26	439.97	CML复发*	94	352.30	350.40	费城染色体阳性*	85	267.90	266.87
3	细胞遗传学异常*	243	392.18	389.80	CML转化*	77	259.11	257.97	原始细胞增多*	12	196.19	196.07
4	脊索瘤*	31	338.88	338.62	脾炎*	19	234.15	233.89	大颗粒淋巴细胞增多症*	37	178.51	178.18
5	胃肠道间质瘤*	741	270.58	265.59	费城染色体阳性*	61	194.37	193.74	乳腺癌*	65	162.14	161.62
6	CML复发*	126	263.58	262.76	聚合酶链式反应阳性*	22	153.42	153.23	自然杀伤细胞增多*	7	145.62	145.57
7	CML转化*	123	252.69	251.92	CML*	47	134.72	131.36	细胞遗传学异常*	78	116.31	115.86
8	费城染色体阳性*	109	250.72	250.03	急性粒细胞白血病*	142	127.36	126.33	CML复发*	45	108.03	107.79
9	基因突变*	97	171.57	171.16	克隆性演变*	8	124.61	124.55	克隆性演变*	7	91.53	91.05
10	CML*	862	151.24	148.00	黄褐斑*	6	122.20	122.15	慢粒原始细胞危象*	21	57.94	57.88
11	垂体卒中*	12	114.73	114.70	周围动脉狭窄	43	113.52	113.24	聚合酶链反应阳性*	11	57.88	57.85
12	坏死性脂膜炎*	7	114.72	114.70	腹腔动脉狭窄	5	110.31	110.28	急性淋巴细胞白血病复发*	78	53.79	53.58
13	中枢神经系统白血病*	36	104.63	104.53	周围动脉闭塞性疾病	204	83.85	82.87	慢性骨髓性白血病转化*	23	49.69	49.63
14	克隆性演变*	13	102.86	102.83	间歇性跛行	84	74.84	74.48	淋巴组织增生*	18	48.48	48.44
15	原始细胞危象*	57	100.72	100.58	肥大细胞增生症*	22	70.67	70.58	高色素性贫血*	5	46.70	46.68
16	硬纤维瘤*	23	91.02	90.97	白血病综合症*	6	61.10	61.08	急性粒细胞白血病*	64	43.64	43.51
17	白血病细胞浸润*	5	88.24	87.11	基因突变*	22	56.88	56.81	胸腔积液	10	43.59	43.57
18	胃食管管扩张症	60	87.24	87.11	椎动脉阻塞*	7	46.92	46.90	胸腔积液	1766	41.64	38.07
19	口腔黏膜色素沉着	10	79.12	79.10	脑血管狭窄*	6	46.72	46.71	染色体异常*	14	39.08	39.06
20	聚合酶链反应阳性*	24	74.44	74.40	染色体异常*	14	45.22	45.19	右心室收缩压升高*	7	34.45	34.44

注:“*”为药品说明书中未出现的ADR

Note:“*” means ADR not listed in drug instructions

性的潜在后果,在使用TKI治疗期间,应密切监测患有CML和现有心脏疾病或心脏危险因素的患者,特别是有心脏传导异常史的患者;对于尼罗替尼,建议在整个治疗过程中,特别是基线、开始治疗后7d和剂量调整后定期进行心电图检查,并在整个治疗过程中定期监测电解质水平。

3.2.3 体液潴留:接受伊马替尼治疗的患者更容易出现不同类型的体液潴留,通常为轻度至中度的表皮水肿(如眼睑水肿、下肢水肿),而胸腔积液、肺水肿和心包积液等严重的体液潴留相对不常见。有研究发现,>65岁的患者以及患有心脏病或肾功能不全的患者在使用伊马替尼治疗时更有可能出现体液潴留^[18]。若发现周围水肿或体重迅速增加,应使用利尿剂治疗,并根据病情调整剂量;病情严重时,需立即停止治疗,直至水肿得到缓解,重新开始治疗时应减少TKI剂量^[19]。

3.2.4 肺毒性:肺毒性几乎只出现在接受达沙替尼治疗的患者中(见图1),最常见的为胸腔积液、肺水肿和肺动脉高压。在接受达沙替尼治疗的患者中,约1/3的患者出现胸腔积液,特别是具有渗出物特征的胸腔积液,可能归因于免疫介导或淋巴功能障碍^[20]。胸腔积液的风险因素包括剂量、治疗时间、年龄以及既往病史,因此,在使用达沙替尼治疗前应对患者的体征进行评估^[21]。达沙替尼致胸腔积液的处理取决于其严重程度,症状轻微时可减少给药剂量、口服肾上腺皮质激素或利尿剂,严重时可能需要进行胸腔穿刺。

3.3 本研究的局限性

本研究基于FAERS的自发呈报数据库,目前存在以下问题:(1)FAERS数据库为自发呈报系统,其数据可能存在缺失、重复和错报等,在统计分析时易产生偏倚;(2)该数据库的数据主要来源于欧美地区,亚洲地区的ADR报告数较少,与我国人群存在种族差异;(3)同一报告可能涉及多种药物(可疑药

物或合用药物)或多种临床症状,在分类统计时,无法准确区分。

综上所述,TKI类药物的ADR发生率取决于药物类型、剂量以及疾病阶段。因此,根据患者情况,实现个体化给药,降低ADR发生率;用药期间加强护理干预、定期规范监测,是降低CML疾病进展率和延长患者无进展生存期的关键条件。若发生ADR,应及时调整治疗方案,并对症治疗,保证用药安全。

参考文献

- [1] CORTES J, PAVLOVSKY C, SAUBELE S. Chronic myeloid leukaemia[J]. Lancet, 2021, 398(10314): 1914-1926.
- [2] REN R B. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(3): 172-183.
- [3] HOCHHAUS A, LARSON R A, GUILHOT F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(10): 917-927.
- [4] ROSS D M, HUGHES T P. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(8): 493-503.
- [5] ALOMAR M, TAWFIQ A M, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. Ther Adv Drug Saf, 2020, 11: 2042098620938595.
- [6] WU L H, INGLE T, LIU Z C, et al. Study of serious adverse drug reactions using FDA-approved drug labeling and MedDRA[J]. BMC Bioinformatics, 2019, 20(Suppl 2): 97.
- [7] HAUBEN M, ZHOU X F. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. Drug Saf, 2003, 26(3): 159-186.

(下转第505页)