

· 原 著 ·

基于监测数据的药物不良反应快速识别及 R 语言实现

洪东升^{1,2}, 倪 剑^{2,3}, 单文雅^{1,2}, 李 璐^{1,2}, 胡 希^{1,2}, 羊红玉^{1,2}, 赵青威², 张幸国¹

1. 浙江大学医学院附属第一医院药学部, 浙江 杭州 310003
2. 浙江省药物临床研究与评价技术重点实验室, 浙江 杭州 310003
3. 浙江大学医学院附属第一医院信息中心, 浙江 杭州 310003

[摘 要] **目的:**构建药物不良反应信号快速识别(RiADP)模型,为临床用药的风险管理和科学决策提供帮助。**方法:**在不相称性测定分析理论的基础上,结合频数法和贝叶斯法建立一种 R 语言环境下临床可用的 RiADP 模型,并通过国际医学用语词典(MedDRA)编码,实现模型参数的临床解读。以美国食品药品监督管理局实际监测数据为依据,利用建立的 RiADP 模型对拟用于 2019 冠状病毒病治疗的抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦的肝毒性进行识别,从而对模型进行验证。**结果:**本研究提出的 RiADP 模型包括 4 个模型参数:药物不良反应信号信息标准值、经验贝叶斯几何均值、报告比值比和不良反应报告例数。通过 R 语言参数包“PhViD”可以实现模型参数的快速输出,MedDRA 编码后可转化为临床术语,形成药物不良反应的临床解释报告。模型对洛匹那韦/利托那韦肝毒性的评估结果与最新研究报道匹配,证明模型结果可靠。**结论:**本研究在 R 语言环境下提出了一种基于上市后药物监测数据的不良反应信号快速识别方法,可以在突发公共卫生事件下实现目标药物不良反应的快速预警,为临床用药的风险管理和决策提供循证依据。



[关键词] 2019 冠状病毒病;严重急性呼吸综合征冠状病毒 2;新型冠状病毒肺炎;不良反应监测;药物评价;R 语言
[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A

Establishment of a rapid identification of adverse drug reaction program in R language implementation based on monitoring data

收稿日期:2020-03-06 接受日期:2020-03-10 在线优先出版日期:2020-03-14
基金项目:浙江省自然科学基金(LQ20G030025);浙江省重点研发计划(2019C04006);浙江省医药卫生科技计划(2012-KY1-001-005)
第一作者:洪东升(1985—),男,博士研究生,主管药师,主要从事合理用药及药学信息化研究;E-mail: hdsowell@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0003-2695-6353
通信作者:赵青威(1974—),女,硕士,主任药师,主要从事新药评价和临床药学研究;E-mail: qwzhao@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0001-8850-9386. 张幸国(1961—),男,博士,主任药师,主要从事合理用药和医院管理研究;E-mail: 1182008@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0001-5855-4290

HONG Dongsheng^{1,2}, NI Jian^{2,3}, SHAN Wenya^{1,2}, LI Lu^{1,2}, HU Xi^{1,2}, YANG Hongyu^{1,2}, ZHAO Qingwei², ZHANG Xingguo¹ (1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. Key Laboratory for Drug Evaluation and Clinical Research of Zhejiang Province, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Information Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding authors: ZHAO Qingwei, E-mail: qwzhao@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-8850-9386>; ZHANG Xingguo, E-mail: 1182008@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-5855-4290>

[**Abstract**] **Objective:** To establish a clinically applicable model of rapid identification of adverse drug reaction program (RiADP) for risk management and decision-making of clinical drug use. **Methods:** Based on the theory of disproportion analysis, frequency method and Bayes method, a clinically applicable RiADP model in R language background was established, and the parameters of the model were interpreted by MedDRA coding. Based on the actual monitoring data of FDA, the model was validated by the assessing hepatotoxicity of lopinavir/ritonavir (LPV/r). **Results:** The established RiADP model included four parameters: standard value of adverse drug reaction signal information, empirical Bayesian geometric mean value, ratio of reporting ratio and number of adverse drug reaction cases. Through the application of R language parameter package “phViD”, the model parameters could be output quickly. After being encoded by MedDRA, it was converted into clinical terms to form a clinical interpretation report of adverse drug reactions. In addition, the evaluation results of LPV/r hepatotoxicity by the model were matched with the results reported in latest literature, which also proved the reliability of the model results. **Conclusion:** In this study, a rapid identification method of adverse reactions based on post marketing drug monitoring data was established in R language environment, which is capable of sending rapid warning of adverse reactions of target drugs in public health emergencies, and providing intuitive evidence for risk management and decision-making of clinical drugs.

[**Key words**] Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Novel coronavirus pneumonia; Adverse reaction monitoring; Drug evaluation; R language

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(2):253-259.]

2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情是一次重大突发公共卫生事件。根据国家卫生健康委员会公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》, 洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ritonavir)、氯喹、利巴韦林和 α 干扰素等抗病毒药物可试用于 COVID-19 的治疗。一方面, 抗病毒药物的使用对于控制疫情进展、改善患者健康起到了积极的推动作用; 另一方

面, 药物的不良反应又会对临床用药产生影响^[1]。因此, 如何在短时间内快速识别出不同抗病毒药物的不良反应信号, 为临床提供决策支持和循证依据, 具有重要的现实意义。

传统药物不良反应的识别通过在临床前研究和 I、II、III 期临床试验的各个阶段, 收集与药物有关或无关的不良反应事件来实现, 整个过程耗时较长, 并不适用于突发应急事件^[2]。此外, 基于试

验的不良反应识别方法限制合并用药,且收集的数据类型有限,其对于长期毒性、特殊人群、合并用药等临床场景的药物不良反应识别较为困难,并不适用于公共突发事件下复杂的临床环境^[3]。

为了对药物上市后出现的不良反应进行监测,很多国家和组织建立了药物监测数据库,比较著名的包括 WHO 的 Vigibase 数据系统、美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)。截至 2012 年 2 月,FAERS 已经累积了 1000 多万份不良事件报告,并已在全球范围内公开发布,可以满足数据挖掘的需求^[4-5]。上市后药物监测数据库的构建手段包括自发呈报系统、处方数据的分析、哨点医院项目等^[6]。针对上市后药物监测数据,在不相称性测定分析理论的基础上,国内外学者已经提出了多种信号检测方法,主要包括频数法和贝叶斯法^[7]。浙江大学医学院附属第一医院作为浙江省药物不良反应监测哨点医院,积累了丰富的上市后药物监测数据。在 COVID-19 疫情期间,如何以上市后药物监测数据为切入点,利用已有数据开展药物不良反应信号的快速识别(rapid identification of adverse drug reaction programme, RiADP),是临床用药风险管理的一个重要课题。本研究在现有技术理论的基础上构建 RiADP 模型,以期为临床用药的风险管理和科学决策提供帮助。

1 RiADP 模型的参数设定

本研究提出的 RiADP 模型是基于不相称性测定分析理论,结合频数法和贝叶斯法提出的药物不良反应快速识别模型。具体包括 4 个模型参数:药物不良反应信号信息标准值(information component, IC)、经验贝叶斯几何均值(empirical bayes geometric mean, EBGm)、报告比值比(reporting odds ratio, ROR)和不良反应报告例数(N_{11})。

1.1 信息标准值

IC 值是通过贝叶斯置信度递进神经网络(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)获得的药物与不良反应之间的关联指标^[9]。由于药物不良反应监测数据库可以表达为由 a 种药物和 b 种不良反应构成的 $a \times b$ 矩阵。基于目标不相称性测定分析理论,目标药物的不

良反应事件在所有事件中出现的频率相对于背景事件明显不相称并达到一定的标准,则认为药物 A 和不良反应 B 是一个可疑的不良反应信号。因此,我们将 IC 值纳入 RiADP 模型,并作为首个药物不良反应的识别指标。IC 值的计算公式为^[8]:

$$IC = \log_2 \frac{N_{11}}{E_{11}} = \log_2 \frac{nP_{11}}{nP_{1.}P_{.1}}$$

其中, N_{11} 为目标药物的不良反应事件在数据库中的报告例数, E_{11} 为通过 BCPNN 计算获得的目标药物的不良反应事件在数据库中的期望例数, P 为概率值。如果药物与不良反应不相关(样本独立),则 $\frac{P_{11}}{P_{1.}P_{.1}} = 1$ 。

RiADP 模型通过 IC 值 95% 可信区间($IC_{10.05}$)的下限进行判断: $IC_{10.05}$ 大于 0,代表数据库中特定药物的不良反应报告例数大于期望值,两者存在相关性; $IC_{10.05}$ 小于或等于 0,代表两者之间不存在相关性^[9]。

1.2 经验贝叶斯几何均值

EBGM 是由伽玛泊松分布缩减法(gamma Poisson shrinker, GPS)获得的药物与不良反应之间的关联指标,也是美国 FDA 使用的药物不良反应监测指标,基本假设是目标药物的不良反应报告数服从泊松分布^[10]。EBGM 的计算公式如下^[11]:

$$EBGM = 2^{E[IC_j]}$$

其中, IC_j 为数据库中第 i 种药物的 j 种不良反应的 IC 值, E 是通过 GPS 计算获得的期望值。RiADP 模型通过 EBGm 是否大于 9 判断是否存在目标药物的不良反应事件^[11]。

1.3 报告比值比

ROR 是通过频数法获得的药物与不良反应之间关系的关联指标,是暴露于某一药物的特定不良反应与其他不良反应的比值除以未暴露于该药物的特定不良反应与其他所有事件之比,计算公式为^[12-13]:

$$ROR = \frac{[a/c]}{[b/d]} = \frac{ad}{bc}$$

其中, a 代表特定药物所关注不良反应事件的报告例数; b 代表特定药物的其他不良反应事件的报告例数; c 代表其他药物所关注不良反应事件的报告例数; d 代表其他药物其他不良反应的报告例数。目前法国药物警戒中心和荷兰药物

警戒中心均采用 ROR 进行药物不良反应监测。

RiADP 模型在药物不良反应监测过程中通过 ROR 的 95% 可信区间 ($ROR_{10.05}$) 的下限进行判断。 $ROR_{10.05}$ 大于 0, 代表特定药物与不良反应事件之间存在相关性^[13], 计算公式如下:

$$ROR_{10.05} = e^{\ln[ROR] \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c})}}$$

1.4 不良反应报告例数

RiADP 模型在具体信号检测过程中, 仅认为特定药物的报告例数 N_{11} 大于等于 3 的不良反应事件为识别信号^[9]。

2 阈值标准和 R 语言实现

2.1 阈值标准

在本次 COVID-19 疫情暴发期间, 我们在现有数据的基础上, 通过 RiADP 模型对药物不良反应信号进行识别, 信号识别标准为^[9, 14]: ① $IC_{10.05}$ 大于 0; ②EBGM 大于 9; ③ $ROR_{10.05}$ 大于 1; ④ N_{11} 不小于 3。4 个药物不良反应信号必须同时满足才能构成阳性信号。

2.2 R 语言实现

本研究所述的 RiADP 模型统计参数使用开源的 R 语言进行计算^[15], 具体参数值通过“dplyr”和“PhViD”两个参数包获得。模型的数据分析过程包括数据整理、数据分析和结果说明三个步骤, 见图 1。Dplyr 和 PhViD 的安装代码如下:

```
install.packages("dplyr", cran_mirror = "https://mirrors.ustc.edu.cn/CRAN/")
```

```
install.packages("PhViD", cran_mirror = "https://mirrors.ustc.edu.cn/CRAN/")
```

数据以 CSV 的格式进行加载, 根据 PhViD 函数包的要求, 包括药物名称、不良反应名称、特定药物的 N_{11} 三个变量。通过 PhViD 包的 data.frame 和 as.PhViD 函数将载入的 CSV 数据转化为 R 语言可理解的数据框, 数据载入及分析的代码如下:

```
library('dplyr')
library('PhViD')
data <- read.csv(file = "data.csv", header = T)
data.frame <- data.frame(data)
data.Result <- as.PhViD(data.frame, MARGIN.THRES = 1)
```

```
Singnal1 <- BCPNN(data.Result, RR0 = 1, MIN.n11 = 3,
DECISION = 1, DECISION.THRES = 0.05,
RANKSTAT = 1, MC = FALSE, NB.MC = 10000)
```

```
Singnal2 <- GPS(data.Result, RR0 = 1, MIN.n11 = 3, DECISION = 1,
DECISION.THRES = 0.05, RANKSTAT = 1, TRONC = FALSE,
TRONC.THRES = 1, PRIOR.INIT = c(alpha1 = 0.2,
beta1 = 0.06, alpha2 = 1.4, beta2 = 1.8, w = 0.1),
PRIOR.PARAM = NULL)
```

```
Singnal3 <- ROR(data.Result, OR0 = 1, MIN.n11 = 3,
DECISION = 1, DECISION.THRES = 0.05, RANKSTAT = 1)
```

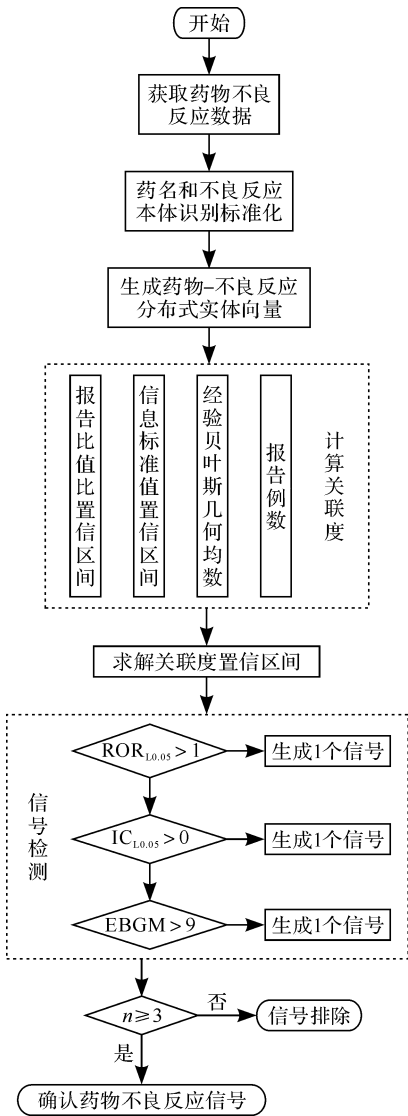
通过上述代码可以快速获得包含 $IC_{10.05}$ 、EBGM 和 $ROR_{10.05}$ 的数据框, 其中数据框中 NB.SIGNALS 是生成特定药物不良反应信号的数量。

2.3 RiADP 模型结果的临床解读

RiADP 模型结果的临床解读分为传入数据的整理和输出数据的临床解释两个部分。传入数据的整理是将监测数据库中不规范的药物名称和不良反应信息进行标准化处理, 主要以药物通用名称和国际医学用语词典 (medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA) 的首选语进行编码^[16]; 模型输出的检测信号利用国际医学用语词典进行术语集的系统器官分类, 形成药物不良反应的分析结果, 作为临床合理用药的参考。

3 基于实际监测数据的模型验证

洛匹那韦/利托那韦是浙江大学医学院附属第一医院对 COVID-19 患者进行抗病毒治疗的基础用药, 用药期间观察到多例患者肝酶升高, 临床怀疑洛匹那韦/利托那韦会引起该不良反应的发生, 因此在 FDA 实际监测数据的基础上, 通过 RiADP 模型对洛匹那韦/利托那韦引发的肝功能异常信号进行识别。



RiADP:药物不良反应信号的快速识别;ROR_{10.05}:报告比值比 95%可信区间下限;IC_{10.05}:信息标准值 95%可信区间下限;EBGM:经验贝叶斯几何均值.

图1 RiADP 模型数据分析流程

Figure 1 Data analysis process of RiADP model

3.1 数据获取

数据来源于美国 FDA 公共数据开放项目,通过 ResearchAE 分析工具(<https://www.researchae.com/>),限定不良反应 (Reaction) 为:“ hepatic enzyme increased (肝酶升高)”,目标药物通用名 (Generic Name) 为“ Lopinavir and Ritonavir ”及商品名 (Brand Name) 为“ Kaletra ”得到洛匹那韦/利托那韦为首要怀疑药物的“ 肝酶升高 ”不良反应报告 (表 1),形成分析数据集。

3.2 模型临床验证

基于上述分析数据集,本研究对 RiADP 模型

表 1 美国 FDA 关于洛匹那韦/利托那韦引起肝功能异常信号的监测数据

Table 1 Monitoring data of abnormal liver function caused by lopinvir and ritonavir in FDA

项 目	目标 ADE 报告数 [#]	其他 ADE 报告数	合 计
目标药物 [*]	72	9530	9602
其他药物	34 473	11 126 884	11 161 357
合计	34 545	11 136 414	11 170 959

数据来自美国 FDA 公共数据开放项目,采用 ResearchAE (<https://www.researchae.com/>) 分析获得. ADE: 药物不良事件; ^{*} 目标药物为洛匹那韦/利托那韦; [#] 目标 ADE 为肝酶升高.

进行验证. 通过将数据集代入 R 语言中运行,识别出“ 肝酶升高 ”是洛匹那韦/利托那韦引起的不良反应信号,结果如下:

系统器官分类:医学检查;药物名称:洛匹那韦/利托那韦;不良反应:肝酶升高;N₁₁:72;IC_{10.05}:0.43;EBGM:30;ROR_{10.05}:1.78;临床解释: + 。

4 讨 论

安全用药是当今受到广泛关注和重视的国际性问题. 据 WHO 统计,全球每年因药物不良反应引起的住院超过 4000 万人次,其中有 83% 是可以预防的^[17-18]. 虽然临床试验已经用于评估药物安全性问题,但是受试验对象、试验数量、持续时间、受试者暴露特征等限制,收集到的信息是有限的,难以充分地获取药物安全的完整信息. 此外,在 COVID-19 疫情暴发背景下,传统临床研究也受限于研究对象、研究方法和伦理等客观因素,难以快速获得特定药物的不良反应信息^[2]. 因此,在公共突发事件背景下,加强药物警戒、快速识别药物潜在不良反应对于临床合理用药至关重要. 针对药物监测数据库的信号挖掘成为当前抗病毒药物安全性评价的重要选择. 本文针对公共卫生突发事件,提出的 RiADP 模型结合了频数法和贝叶斯方法,综合考虑国际主流的不良反应监测指标,在已有药物监测数据的基础上,实现药物不良反应信号快速识别.

本研究提出了 RiADP 模型的评价指标包括 IC、EBGM、ROR 和 N₁₁, 分别通过 BCPNN 算法、GPS 算法、频数法和系统报告例数获得. BCPNN 是 WHO 采用的数据挖掘算法^[19],GPS 算法是美国和英国药物不良反应中心使用的数据挖掘算法^[20],频数法是法国和荷兰药物警戒中心采用的

药物不良反应监测方法^[21]。上述方法均有一定的适用性,其中贝叶斯和频数法是建立在两个不同统计学派的基础上,两者计算原理差异较大^[7]。与贝叶斯法相比,频数法检测不良反应信号的效率较高,但贝叶斯法不仅考虑了不相称信息,还考虑了总体样本信息,较频数法更为灵活稳定^[8,22]。目前,对于这两种方法的优劣,国际上并无统一标准。因此,本研究综合考虑了两种评价方法,通过贝叶斯法修正频数法导致假阳性率过高的问题,在一定程度上减少假阳性信号。本研究通过 FDA 对洛匹那韦/利托那韦的实际监测数据进行模型验证,结果显示模型评价指标之间具有较好的一致性且均大于预定阈值,经过 MedDRA 器官归类后,识别“肝酶升高”是洛匹那韦/利托那韦引起的医学检查项下的不良反应信号。此外,近期 WHO 的数据表明 COVID-19 患者“肝酶升高”可能由抗病毒药物引起^[17],印证了本模型结果的可靠性。

但是,本研究建立的 RiADP 模型存在一定的局限性。首先,本研究基于上市后药物监测数据,数据上报者之间可能存在主观性差异,会对上报结果造成偏倚;其次,本研究通过 MedDRA 分层术语对不良事件进行编码,而 MedDRA 对不良事件的定义可能与监测数据库中的定义存在差异,这也可能造成数据结果之间的偏倚。因此,为了克服数据质量问题,需要深入理解监测数据库的报告格式,并进行数据标准化处理;最后,RiADP 模型仅从数据分析的角度给出药物潜在的不良反应,其识别出的不良反应尚未经过严格医学意义上的检验和证实,临床解读须谨慎;但受限于药物不良反应的真实性检验需要进行长时间、大量的临床试验和观察等现实情况,该类证据可理解为突发公共卫生事件背景下的最佳证据。

综上所述,本研究在 R 语言环境下提出了一种基于上市后药物监测数据的不良反应信号快速识别方法,可以在突发公共卫生事件下实现目标药物不良反应的快速预警,为临床用药的风险管理和决策提供直观的循证依据。

参考文献

- [1] GUAN W J, NI ZY, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- [2] PARASRAMPURIA D A, BENET L Z, SHARMA A. Why drugs fail in late stages of development: case study analyses from the last decade and recommendations [J]. *AAPS J*, 2018, 20 (3): 46. DOI:10.1208/s12248-018-0204-y.
- [3] LONERGAN M, SENN S J, MCNAMEE C, et al. Defining drug response for stratified medicine [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22 (1): 173-179. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.016.
- [4] PERINO J, MOTTAL N, BOHBOT Y, et al. Cardiac failure in patients treated with azacitidine, a pyrimidine analogue: Case reports and disproportionality analyses in Vigibase [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020. DOI: 10.1111/bcp.14211.
- [5] MARWITZ K, JONES S C, KORTEPETER C M, et al. An evaluation of postmarketing reports with an outcome of death in the US FDA adverse event reporting system [J]. *Drug Saf*, 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00908-5.
- [6] GENTILI M, POZZI M, PEETERS G, et al. Review of the methods to obtain paediatric drug safety information: spontaneous reporting and healthcare databases, active surveillance programmes, systematic reviews and meta-analyses [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2018, 13 (1): 28-39. DOI: 10.2174/1574884713666180206164634.
- [7] BEHERA S K, DAS S, XAVIER A S, et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions [J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40 (4): 903-910. DOI: 10.1007/s11096-018-0694-9.
- [8] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network [J]. *Drug Saf*, 2007, 30 (7): 623-625. DOI: 10.2165/00002018-200730070-00011.
- [9] KUMAR A, AHUJA J, SHRIVASTAVA TP, et al. Statistical signal process in R language in the pharmacovigilance programme of India [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2018, 52 (3): 329-333. DOI: 10.1177/2168479017728988.
- [10] TUBERT-BITTER P, BÉGAUD B, AHMED I. Comparison of two drug safety signals in a pharmacovigilance data mining framework [J]. *Stat Methods Med Res*, 2016, 25 (2): 615-629. DOI: 10.1177/0962280212462295.
- [11] TRIPPE Z A, BRENDANI B, MEIER C, et al. Identification of substandard medicines via disproportionality analysis of individual case safety reports [J]. *Drug Saf*, 2017, 40 (4): 293-303. DOI: 10.1007/s40264-016-0499-5.
- [12] AHMED I, THIESSARD F, MIREMONT-SALAMÉ G, et al. Early detection of pharmacovigilance signals

with automated methods based on false discovery rates: a comparative study [J]. **Drug Saf**, 2012, 35 (6):495-506. DOI:10. 2165/11597180-000000000-00000.

[13] TIMBROOK T T, MCKAY L, SUTTON J D, et al. Disproportionality analysis of safety with nafcillin and oxacillin with the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. **Antimicrob Agents Chemother**, 2020, 64 (3). DOI: 10. 1128/AAC. 01818-19.

[14] 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. DOI:10. 7150/ijms. 6048.

[15] VERDEN A, DIMBIL M, KYLE R, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors [J]. **Drug Saf**, 2018, 41 (4): 357-361. DOI:10. 1007/s40264-017-0622-2.

[16] BROWN E G. Methods and pitfalls in searching drug safety databases utilising the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [J]. **Drug Saf**, 2003, 26 (3): 145-158. DOI: 10. 2165/00002018-200326030-00002.

[17] WHO. Global Health Observatory (GHO) data [DB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.who.int/gho/database/en/>.

[18] MANSUR J M. Medication safety systems and the important role of pharmacists [J]. **Drugs Aging**, 2016, 33 (3):213-221. DOI: 10. 1007/s40266-016-0358-1.

[19] LINDQUIST M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process [J]. **Drug Saf**, 2007, 30 (7):635-637. DOI:10. 2165/00002018-200730070-00014.

[20] SZARFMAN A, TONNING J M, DORAISWAMY P M. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem [J]. **Pharmacotherapy**, 2004, 24 (9): 1099-1104. DOI: 10. 1592/phco. 24. 13. 1099. 38090.

[21] SCHOLL J H, VAN PUIJENBROEK E P. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionality analysis in spontaneous reports from the Netherlands [J]. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, 2016, 25 (12): 1361-1367. DOI:10. 1002/pds. 4115.

[22] PHAM M, CHENG F, RAMACHANDRAN K. A comparison study of algorithms to detect drug-adverse event associations: frequentist, bayesian, and machine-learning approaches [J]. **Drug Saf**, 2019, 42(6):743-750. DOI:10. 1007/s40264-018-00792-0.

[本文审编 朱益民 余 方]



· 学术动态 ·

周民研究员团队与凌代舜教授团队合作在肿瘤热疗领域取得新进展

近日,周民研究员团队与凌代舜教授团队合作的研究成果“Molecular engineering of D-A-D conjugated small molecule nanoparticles for high performance NIR-II photothermal therapy”发表于《材料视野》(*Materials Horizons*) (<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/mh/c9mh00660e#!divAbstract>)。研究人员通过分子工程设计合成了第一个在近红外二区(NIR-II)具有光热治疗效果的共轭小分子纳米粒子 CSMN2。CSMN2 具有良好的胶体稳定性、较高的光热转化效率(31.6%)和出色的生物相容性。体外细胞实验和活体动物实验均证明,在 NIR-II 激光的辅助下,CSMN2 在深层组织表现出良好的穿透和光热治疗效果。该研究可促进应用于 NIR-II 光热治疗领域的小分子试剂的开发,为深部肿瘤的光热治疗提供新的发展前景和转化潜力。

邵伟和魏巧琳博士研究生为共同第一作者。相关工作得到了国家自然科学基金的支持。