

• 医院药学 •

基于 FAERS 数据库的阿糖苷酶 α 风险信号挖掘与分析

张莎, 仝展, 祝德秋*

同济大学附属同济医院, 上海 200065

摘要: **目的** 挖掘阿糖苷酶 α 的不良反应风险信号, 为该药的临床安全使用提供参考。**方法** 采用报告比值比法与英国药品和保健品管理局综合标准法对 2006 年 6 月—2022 年 12 月美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库收到的阿糖苷酶 α 相关药品不良事件 (ADE) 报告进行数据挖掘与分析。**结果** 共获得阿糖苷酶 α 相关 ADE 报告 3 255 份, 一半以上 (1 695 份, 52.1%) 为严重 ADE。女性略多于男性 (1 461 份, 44.88% vs 1 369 份, 42.06%); 报告主要来自欧美, 其中美国报告数最多 (1 683 份, 51.7%)。共检测到相关风险信号 298 个, 发生频次位居首位的是发热, 其次是呼吸衰竭、肺炎、呼吸困难以及输液反应等; 信号强度排名第 1 位的是药物特异性抗体缺失。ADE 风险信号共涉及 22 个系统器官分类 (SOC), 排名前 10 位的依次是呼吸系统、胸及纵隔疾病, 各类检查, 全身性疾病及给药部位各种反应, 感染及传染类疾病, 心脏器官疾病, 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病, 各类损伤、中毒及操作并发症, 各类神经系统疾病, 免疫系统疾病和胃肠系统疾病。**结论** 阿糖苷酶 α ADE 信号及其累及系统器官与说明书基本一致, 包括过敏反应、免疫介导反应、急性心肺衰竭风险、抗体形成风险等, 但仍需警惕其说明书中未提及的安全风险, 如可能存在的相关感染风险。

关键词: 阿糖苷酶 α ; 美国 FDA 不良事件报告系统; 信号挖掘; 不良反应; 药物特异性抗体缺失

中图分类号: R977.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)09-2324-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.035

Data mining and analysis of risk signals for alglucosidase α based on FAERS database

ZHANG Sha, QI Zhan, ZHU De-qi

Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

Abstract: Objective To mine the risk signals of alglucosidase α , so as to provide evidence for clinically safe drug use. **Methods** Data mining and analysis of risperidone-related ADE reports from June 2006 to December 2022 in the FAERS database were carried out using reported odds ratio and composite criteria methods from Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Results** A total of 3 255 reports of ADE associated with alglucosidase α were obtained, and more than half (1 695, 52.1%) were severe ADE. Slightly more women than men (1 461, 44.88% vs 1 369, 42.06%). Reports were mainly from Europe and the United States, with the largest number of reports from the United States (1 683, 51.7%). A total of 298 risk signals were detected, with fever being the most frequent, followed by respiratory failure, pneumonia, dyspnea, and infusion reactions, drug-specific antibody deficiency was the top signal intensity. The top 10 are respiratory, thoracic and mediastinal diseases, various tests, systemic diseases and various reactions at the drug administration site, infectious and infectious diseases, cardiac diseases, various musculoskeletal and connective tissue diseases, various injuries, toxicities and operational complications, various neurological diseases, immune system diseases and gastrointestinal diseases. **Conclusion** The alglucosidase α ADE signal and its involvement in systemic organs are generally consistent with the instructions, including the risk of allergic reactions, immune-mediated reactions, acute cardiopulmonary failure, and the risk of antibody formation, but it is still necessary to be alert to safety risks not mentioned in its instructions, such as the possible risk of associated infections.

收稿日期: 2023-04-24

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目 (沪卫计药政[2018]8 号)

作者简介: 张莎, 女, 硕士, 主要从事临床药学工作。E-mail: 1287214222@qq.com

*通信作者: 祝德秋, 女, 主任药师, 博士研究生导师, 主要从事医院药学和药事管理工作。E-mail: zdq_0726@163.com

Key words: alglucosidase α ; FDA adverse event reporting system; signal mining; adverse drug reaction; drug-specific antibody deficiency

庞贝病又名糖原累积病 II 型或酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏症, 最早是由荷兰病理学家 Joannes Cassianus Pompe 在 1932 年首次报道^[1]。本病是由于位于 17q25.3 的编码酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA) 的基因变异, GAA 酶活性缺乏或显著降低引起全身肌肉细胞糖原累积, 从而导致肌肉不可逆损伤, 以进行性加重的肌萎缩、无力为特征, 最常累及的肌肉是躯干肌和呼吸肌^[2]。

庞贝病目前唯一有效的特异性治疗为酶替代疗法^[2-3], 阿糖苷酶 α 是一种酶替代疗法, 旨在替换不存在或缺乏的酸性 α -葡萄糖苷酶, 从而改变庞贝病的病程发展, 实现临床治疗结果^[4]。阿糖苷酶 α 先后于 2006、2007 年由欧盟医药品管理局 (EMA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗婴儿型和晚发型庞贝病 (酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏症), 并于 2017 年 5 月在我国批准上市。庞贝病作为一种罕见病, 发病率为美国 1/40 000, 非洲 1/14 000, 中国 1/50 000, 但死亡率高^[5]。虽然目前我国确诊庞贝病患者不多, 但阿糖苷酶 α 作为目前全球治疗庞贝氏病最有效的药物, 临床应用日趋重要。由于庞贝病常累及多个器官, 患者基础情况较差, 一旦发生严重药物不良事件 (ADE) 将对患者预后产生较大影响, 故有必要对其相关安全信息进行挖掘和分析。本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 对阿糖苷酶 α 的相关 ADE 报告进行信号挖掘和分析, 以期发现新的潜在风险信号, 为该药的临床安全使用提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 数据库, 利用 OpenVigil 2.1

数据平台, 以 “alglucosidase” 为主题词系统检索 FAERS 数据库, 收集 FAERS 数据库中自阿糖苷酶 α 上市以来至 2022 年 12 月所有 ADE 报告。

1.2 数据清洗

根据报告信息识别和剔除重复报告后, 筛选出 “首要怀疑药物” 和 “次要怀疑药物” 为阿糖苷酶 α 的所有报告, 收集和统计纳入 ADE 报告的呈报时间、患者性别和年龄、呈报国家或地区等信息, 利用国际医学用语词典 (MedDRA) V 26.0 中的系统器官分类 (SOC) 对阿糖苷酶 α 数据进行系统器官分类, 并筛选出对应的首选术语 (PT) 作为研究对象。此外, 为减少适应证偏倚 (即将处方药物的适应证报告为 ADE) 的影响, 本研究将与阿糖苷酶 α 适应证相关的 PT 从分析中删除^[6]。

1.3 信号检测

目前最常用的信号挖掘方法为比例失衡法^[7], 在经典四格表 (表 1) 的基础上, 采用报告比值比 (ROR) 和与英国药品和保健品管理局 (MHRA) 综合标准法分别计算 ROR、比例报告比值比 (PRR) 及 χ^2 值, 对阿糖苷酶 α 引起的 ADE 进行信号挖掘 (表 2)。ADE 信号标准为: ROR 法中 95% 置信区间 (CI) 下限 >1 且报告数 (a) ≥ 3 或 $PRR > 2$ 、 $\chi^2 > 4$ 且 $a \geq 3$; ROR、PRR 值的大小表示目标药物与 ADE 之间的关联性强弱^[8]。统计分析采用 Microsoft Excel 软件。

表 1 比例失衡法的四格表

Table 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药物	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	c	$a+b$
其他药物	b	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$N=a+b+c+d$

表 2 ROR 和 PRR 法计算公式与信号标准

Table 2 ROR and PRR method calculation formula with signal criteria

检测方法	计算公式	信号标准
ROR 法	$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$ $95\% \text{ CI} = e^{(\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d})}$	$a \geq 3$ 且 ROR 的 95%CI 下限 >1
PRR	$PRR = (a/c)/(b/d)$ $\chi^2 = (a+b+c+d)(ad-bc)^2/(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$	$a \geq 3$ 且 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 > 4$

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

2006 年 6 月—2022 年 12 月 31 日, FAERS 共收到 ADE 报告 10 500 309 份。其中与阿糖苷酶 α 有关的 ADE 报告有 3 255 份, 一半以上 (1 695 份, 52.1%) 为严重 ADE。ADE 上市第 1 年 2006 年报告数为 43 分, 次年增加至 182 份, 每年报告数波

动在 200 份左右, 见图 1。ADE 报告主要来自欧美, 美国报告数最多 (1 683 份, 51.7%), 亚洲报告数相对较少。报告男女比例相近, 女性略多于男性 (1 461 份, 44.88% vs 1 369 份, 42.06%); 1 岁及以下患儿 (675 份, 20.74%), 2~17 岁患者占 (614 份, 18.86%), 18 岁及以上患者占 (1 026 份, 31.52%), 见表 3。

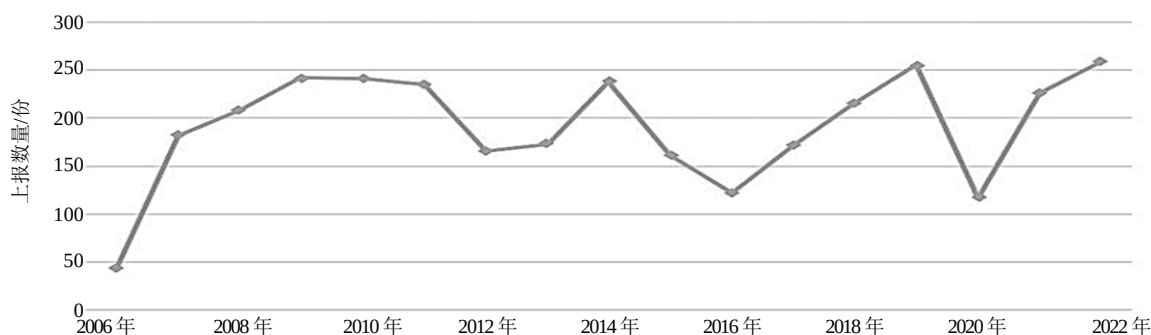


图 1 阿糖苷酶 α ADE 上报数量

Fig. 1 Number of reported alglucosidase α ADE

表 3 阿糖苷酶 α ADE 报告基本情况

Table 3 Baseline characteristics of adverse events for alglucosidase α

	类别	例次	占比/%
性别	女	1 461	44.88
	男	1 369	42.06
	未知	425	13.06
年龄	≤ 1 岁	675	20.74
	2~17 岁	614	18.86
	≥ 18 岁	1 026	31.52
严重不良反应	未知	940	28.88
	死亡	705	21.66
	危及生命	161	4.95
	残疾	56	1.72
	住院或住院时间延长	773	23.75
呈报国家	美国	1 683	51.71
	英国	172	5.28
	德国	165	5.07
	法国	158	4.85
	意大利	97	2.98
	荷兰	89	2.73
	保加利亚	86	2.64
	以色列	53	1.63
	日本	52	1.60

2.2 ADE 信号挖掘结果

共检测出阿糖苷酶 α ADE 风险信号 298 个。从信号强度降序结果中删除与阿糖苷酶 α 适应证相关的 PT—糖原贮积病 II 型[例数为 30, PRR (χ^2):

9 819.939(86 102.31), ROR(95%CI 下限):9 940.812 (5 179.056)]。根据发生频次对风险信号进行排名, 位居首位的是发热, 其次是呼吸衰竭、肺炎、呼吸困难以及输液反应等, 排名前 20 位的风险信号见表 4。根据信号强度排名前 20 位的风险信号见表 5, 排名第 1 位的 PT 是药物特异性抗体缺失, 主要涉及各类检查、感染及侵染类疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病、心脏器官疾病以及免疫系统疾病。

将上述 PT 层级检测结果映射到对应的 SOC, 可得阿糖苷酶 α 的 ADE 信号共涉及 22 个 SOC。其中 PT 数排名前 10 位的 SOC 依次是呼吸系统、胸及纵隔疾病, 各类检查, 全身性疾病及给药部位各种反应, 感染及侵染类疾病, 心脏器官疾病, 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病, 各类损伤、中毒及操作并发症, 各类神经系统疾病, 免疫系统疾病和胃肠系统疾病, 见图 2。

3 讨论

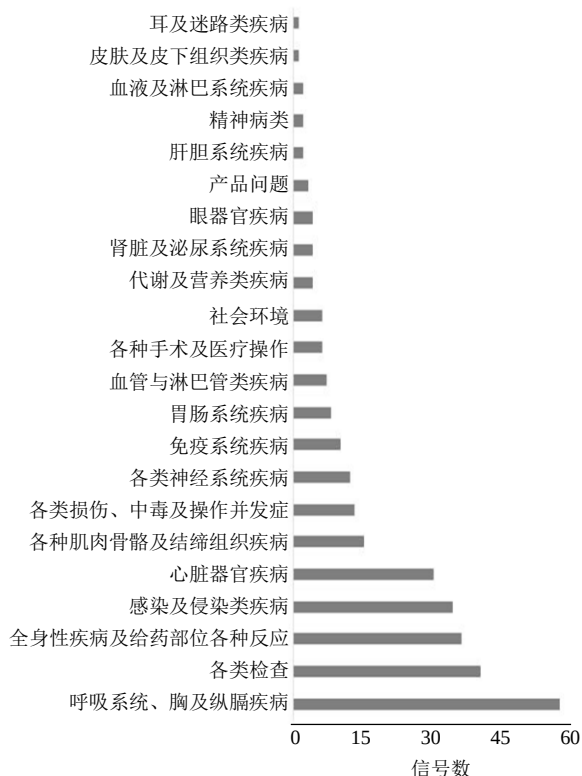
本研究使用 FAERS 数据库中的报表数据, 采用比值失衡法对阿糖苷酶 α 上市后的 ADE 安全信号进行挖掘和分析。为减少单一算法导致结果偏倚, 本研究采用 ROR 和 PRR 2 种方法进行数据挖掘。阿糖苷酶 α ADE 信号多集中在过敏反应, 包括皮肤反应、呼吸系统症状以及消化道症状等; 此外还涉及心血管系统、肌肉骨骼系统等方面。这些 ADE 大致与阿糖苷酶 α 药品说明书收录内容一致,

表 4 阿糖苷酶 α 发生频次排名前 20 位的风险信号Table 4 Top 20 risk signals for the frequency of alglucosidase α

PT	SOC	频次	ROR	95% CI 下限	PRR	χ^2
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	199	6.568	5.681	6.119	857.141
呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	181	25.898	22.252	24.071	3 969.167
肺炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	154	5.547	4.711	5.263	533.155
呼吸困难	呼吸系统、胸及纵隔疾病	151	2.755	2.337	2.648	156.717
输液相关反应	全身性疾病及给药部位各种反应	136	38.268	32.169	36.213	4 589.630
疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	106	8.498	6.994	8.176	662.716
氧饱和度降低	各类检查	82	20.533	16.467	19.883	1 447.420
心动过速	心脏器官疾病	80	8.995	7.197	8.736	541.215
荨麻疹	免疫系统疾病	78	4.728	3.773	4.610	218.146
呼吸窘迫	呼吸系统、胸及纵隔疾病	76	27.687	22.019	26.865	1 857.232
呼吸障碍	呼吸系统、胸及纵隔疾病	72	24.168	19.105	23.492	1 521.581
肌肉无力	肌肉类疾病	68	6.077	4.775	5.937	275.155
心脏衰竭	心脏器官疾病	65	7.830	6.119	7.650	369.740
跌倒	各类损伤、中毒及操作并发症	65	2.057	1.608	2.029	33.335
心脏呼吸骤停	心脏器官疾病	60	6.653	5.149	6.516	275.271
病情恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	56	2.054	1.576	2.030	28.557
咳嗽	呼吸系统、胸及纵隔疾病	53	2.108	1.605	2.084	29.084
全身情况恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	50	5.126	3.874	5.043	158.487
红斑性发疹	皮肤及皮下组织类疾病	50	4.522	3.417	4.451	130.808
心率增加	各类检查	48	4.821	3.622	4.746	138.626

表 5 阿糖苷酶 α 信号强度排名前 20 位的风险信号（按 PRR 值排序）Table 5 Top 20 risk signals in terms of intensity of alglucosidase α signal (sorted by PRR value)

PT	SOC	PRR	χ^2	n/例	ROR	95% CI 下限
药物特异性抗体缺失	各类检查	964.536	1 2565.51	17	971.222	572.820
细菌性气管炎	感染及感染类疾病	788.020	2 685.091	5	789.618	303.833
免疫球蛋白增加	各类检查	750.937	1 325.415	35	297.955	207.782
慢性复发性多灶骨髓炎	感染及感染类疾病	411.804	777.603	3	412.304	125.965
气管造口术感染	感染及感染类疾病	362.154	1 015.604	4	362.740	130.591
网织红细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	271.615	527.176	3	271.945	84.586
肥厚性心肌病	心脏器官疾病	197.446	5 230.924	29	199.783	137.388
抗体检测阴性	各类检查	177.304	349.795	3	177.519	55.894
气管炎	感染及感染类疾病	173.686	1 487.844	10	174.389	92.548
抗体检测阳性	各类检查	160.465	3 971.257	27	162.230	110.247
脱机失败	各类损伤、中毒及操作并发症	129.933	379.346	4	130.142	48.086
喂食管并发症	全身性疾病及给药部位各种反应	100.717	294.501	4	100.879	37.398
呼吸肌无力	呼吸系统、胸及纵隔疾病	98.961	196.609	3	31.518	99.080
呼吸道合胞病毒细支气管炎	感染及感染类疾病	97.823	471.408	6	98.059	43.610
胆囊水肿	肝胆系统疾病	95.268	189.254	3	30.357	95.383
呼吸道感染细菌	感染及感染类疾病	93.867	186.460	3	29.916	93.980
中心导管感染	感染及感染类疾病	87.558	338.687	5	87.734	36.159
因病居家不出	社会环境	85.534	249.957	4	85.671	31.815
呼吸道感染病毒	感染及感染类疾病	81.591	937.887	13	82.018	47.310
III型免疫复合物介导反应	免疫系统疾病	71.518	208.564	4	26.644	71.632

图 2 阿糖苷酶 α ADE 信号数 SOC 层级检测结果Fig. 2 Results of the SOC level detection of the number of ADE signals of alglucosidase α

同时也证实了本研究方法的可信度。

本研究结果显示,阿糖苷酶 α 发生频次排名前 20 位的 ADE 主要涉及过敏反应,包括发热、呼吸困难、输液反应、氧饱和度降低、心动过速、荨麻疹以及肌肉无力等症状,与该药说明书中常见不良反应基本一致。此外,在前 20 位的 ADE 中,发热位列首位,与其说明书中的药物警戒一致。在 2014 年 5 月 20 日美国 FDA 批准阿糖苷酶 α 说明书进行修订,在【不良反应】中增加:患者在阿糖苷酶 α 滴注完成后出现流感样症状或发热、寒颤、肌痛、关节痛、疼痛或疲乏复合症状,症状持续 1~3 d。因此,在患者使用阿糖苷酶 α 时,若存在上述过敏反应或者流感样症状时,应重视并密切观察患者,随时提供适当的治疗和支持措施。

在阿糖苷酶 α 信号强度排名前 20 位的风险信号中,主要涉及感染及侵染类疾病、各类检查以及呼吸系统、胸及纵膈疾病系统等 SOC,包括抗体检测、感染、免疫、呼吸肌及心肌等相关 PT,其中药物特异性抗体缺失位列首位,虽然其在该药说明书的不良反应中未提及,但是在【注意事项】中指出

该药有产生抗体的风险,大多数患者通常在治疗后 3 个月内对阿糖苷酶 α 产生了 IgG 抗体。IgG 抗体滴度高而持久的患者,包括交叉反应性免疫物质 (CRIM) 阴性患者 (即通过 Western blotting 分析和/或根据基因型预测没有发现内源性 GAA 蛋白的患者),可能会出现临床阿糖苷酶 α 疗效降低,如运动功能丧失、呼吸机依赖或死亡。1 项回顾性分析纳入了 32 例接受阿糖苷酶 α 治疗的患者,发现 CRIM 阴性患者治疗 52 周后的死亡或有创通气风险高于 CRIM 阳性患者 (54.5% vs 4.8%) [8]。另 1 项纳入 11 例婴儿患者的研究显示,抗体滴度 > 1:31 250 者的 ERT 疗效更差 [9]。此外,与 CRIM 阳性患者相比,CRIM 阴性患者的阿糖苷酶 α 抗体出现更早,抗体滴度更高且更持久,这表明抗体的干扰可能降低疗效 [10]。研究表明,在开始使用阿糖苷酶 α 之前和同时进行免疫耐受诱导,有助于 CRIM 阴性患者对阿糖苷酶 α 的耐受性 [11]。因此,建议庞贝病患者应在病程早期进行 CRIM 评估,并由熟悉庞贝病免疫耐受诱导的临床专家管理,以优化治疗,提高阿糖苷酶 α 疗效。

在信号强度排名前 20 位中,还涉及心肺系统,这与说明书重度急性心肺衰竭风险一致。根据《儿童糖原累积病 II 型诊断及治疗中国专家共识》[2],庞贝病多累及患者骨骼肌 (包括呼吸肌) 和心肌。药品说明书指出对于有急性呼吸疾病或者心脏和/或呼吸功能受损的患者在接受阿糖苷酶 α 输注时存在心脏或呼吸功能损害程度严重加重的风险。在伴有心脏肥大的婴儿型庞贝病患者中,已经观察到急性心肺衰竭 [12]。因此,对于呼吸或心脏受累的庞贝病患者,在阿糖苷酶 α 输注期间,应提供适当的医疗支持措施和监测措施。

本研究结果还提示 III 型免疫复合物介导反应的风险信号 ROR 值也较高,这与药品说明书也是一致的。使用阿糖苷酶 α 的患者中已观察到全身免疫介导的反应,这些反应在开始输注阿糖苷酶 α 数周至 3 年后发生 [13]。对于使用阿糖苷酶 α 时发生免疫介导反应时,需要考虑停止使用阿糖苷酶 α ,并进行相应的治疗。但是考虑到酶替代疗法对庞贝病患者的重要性,应对患者进行严密监测并及时评估,权衡患者重新使用阿糖苷酶 α 的利弊,对于利大于弊的患者,建议在严密的临床监测下继续使用阿糖苷酶 α 。

值得注意的是,信号强度排名前 20 位主要还

涉及感染及侵袭类疾病,多集中在呼吸道感染,这在阿糖苷酶 α 说明书中并未提及。而在轩欢欢等^[14]关于儿童庞贝病 13 例临床特点、基因分析及酶替代治疗的研究中,指出庞贝病患者表现为四肢肌力减低、心脏受累、反复呼吸道感染等,体现出临床表现的多样性及无特异性。因此,本研究尚不能明确检测出的感染相关风险信号是由于药物引起的还是疾病本身所导致的,还需要进一步的临床试验证实。但是考虑到 ROR 值较高,其相关性可能较高,因此在临床使用时仍需注意可能存在该类不良反应,并做好相应措施。

总体而言,阿糖苷酶 α 在临床使用中不良反应较多且不容忽视,存在严重过敏反应、免疫介导反应、急性心肺衰竭风险、抗体形成风险,并且可能存在相关感染风险。阿糖苷酶 α 说明书中也增加黑框警告:在输注阿糖苷酶 α 期间和之后,曾在患者中观察到危及生命的过敏症、严重的过敏反应和免疫介导的反应。应密切观察患者,并随时提供适当的治疗和支持措施。在心脏或呼吸功能受损的婴儿期起病的庞贝病患者中,可能存在因容量超负荷而出现急性恶化的风险,需要进一步监护。庞贝病患者应尽早使用酶替代疗法,阿糖苷酶 α 作为目前最有效的酶替代疗法药物之一,其临床重要性是不言而喻的。但是在使用过程中,要密切监测药物不良反应,及时做好应对措施,在保证患者药物治疗效果的同时,保障患者用药安全。

本研究通过基于 FEARS 数据库,对阿糖苷酶 α 的药物不良反应进行数据挖掘,可以为临床医务人员使用阿糖苷酶 α 提供一些用药安全性参考,特别是庞贝病作为罕见病,对庞贝病的治疗以及酶替代疗法经验十分有限。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van der Ploeg A T, J J Reuser A. Pompe's disease [J]. *Lancet*, 2008, 372(9646): 1342-1353.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会遗传学分会,中华医学会儿科学分会罕见病学组,等. 儿童糖原累积病 II 型诊断及治疗中国专家共识 [J]. *中国儿科杂志*, 2021, 59(6): 439-445.
- [3] 张昕彤,任卫东. 庞贝病诊断与治疗的研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(7): 588-593.
- [4] 阿糖苷酶 α 说明书 [EB/OL]. [2023-09-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125141s2231bl.pdf.
- [5] 黄永兰,黄旭升. 糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识 [J]. *发育医学电子杂志*, 2013, 1(3): 185-189.
- [6] 张科,李波,宋崑,等. 基于 FAERS 数据库的利那洛肽风险信号挖掘 [J]. *中国药房*, 2022, 33(22): 2758-2761.
- [7] Ang P S, Chen Z, Chan C L, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore-a comparison of three different disproportionality measures [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(5): 583-590.
- [8] Moreland-Head L N, Coons J C, Seybert A L, et al. Use of disproportionality analysis to identify previously unknown drug-associated causes of cardiac arrhythmias using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(4): 341-348.
- [9] van Gelder C M, Hoogveen-Westerveld M, Kroos M A, et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(2): 305-314.
- [10] Banugaria S G, Prater S N, Ng Y K, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: Lessons learned from infantile Pompe disease [J]. *Genet Med*, 2011, 13(8): 729-736.
- [11] Chien Y H, Tsai W H, Chang C L, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 23: 100591.
- [12] Nicolino M, Byrne B, Wraith J E, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease [J]. *Genet Med*, 2009, 11(3): 210-219.
- [13] Kishnani P S, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease [J]. *Neurology*, 2007, 68(2): 99-109.
- [14] 轩欢欢,王本臻,单光颂,等. 儿童庞贝病 13 例临床特点、基因分析及酶替代治疗 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(18): 1392-1397.

[责任编辑 高源]