

基于 FARES 数据库恩西地平的不良事件信号挖掘及分析

吴惠蓉¹, 成娟^{1,2,3*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000
2. 兰州大学第一医院东岗院区 血液科, 甘肃 兰州 730000
3. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 挖掘与分析异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 2 抑制剂恩西地平上市后的不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库提取恩西地平 2017 年 8 月—2024 年 12 月的不良事件。采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法和多项经验贝斯叶伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 算法进行信号挖掘, 并分析其不良事件发生情况。**结果** 共筛选出恩西地平为 PS 的报告 3 280 份, 上报国家以美国为主, 不良事件阳性信号共 65 个, 累及 14 个系统器官分类 (SOC), 累及的 SOC 主要集中在各类检查。报告数较多的不良事件信号有死亡、疲劳、恶心、超说明书用药, 信号强度最强的不良事件为分化综合征。**结论** 恩西地平对除急性髓系白血病以外的其他疾病也有潜在治疗价值, 在临床应用过程中, 需要对说明书中未提及的不良事件提高警惕以减少用药风险。

关键词: 异柠檬酸脱氢酶; 恩西地平; 死亡; 疲劳; 恶心; 分化综合征

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2025)06 - 1534 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.031

Signal mining and analysis of adverse event signals of enasidenib based on FARES database

WU Huirong¹, CHENG Juan^{1,2,3}

1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
2. Department of Hematology, Donggang Campus, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
3. Department of Hematology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To explore and analyze the adverse event signals of the IDH2 inhibitor enasidenib, providing reference for safe clinical medication. **Methods** The adverse events of enasidenib from August 2017 to December 2024 were extracted based on the FAERS database. Signal mining was carried out by using the ROR, PRR, BCPNN, and MGPS, and the occurrence of adverse events was analyzed. **Result** A total of 3 280 reports with enasidenib as PS were screened out. The reporting countries were mainly the United States. There were a total of 65 positive signals of adverse events, involving 14 system organ classifications (SOCs), and the involved SOC were mainly concentrated in various examinations. The adverse event signals with a relatively large number of reports include death, fatigue, nausea, off-label drug use, etc. The adverse event with the strongest signal intensity was differentiated syndrome. The adverse reactions related to enasidenib mostly occurred within 30 to 180 days after medication. During this process, in addition to paying attention to the adverse reactions mentioned in the drug instructions, potential new adverse reactions such as thrombocytopenia and decreased physical ability should also be vigilant. **Conclusion** Enasidenib also has potential therapeutic value for diseases other than acute myeloid leukemia. During the clinical application process, it is necessary to be vigilant about adverse events not mentioned in the instructions to reduce the risk of medication.

Key words: IDH; enasidenib; death; fatigue; nausea; differentiated syndrome

作为三羧酸循环的关键酶, 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 在细胞代谢中起着重要作用。人类基因组中共含有 5 种 IDH 亚型, 可编码 3 种酶产物: IDH1、IDH2 和 IDH3。IDH 突变大约可在 20% 的急性髓系

收稿日期: 2025-03-17

作者简介: 吴惠蓉, 女, 硕士研究生, 研究方向为血液病。E-mail: 18893713525@163.com

*通信作者: 成娟, 女, 主任医师, 教授, 研究方向为血液病。E-mail: chenggu029@163.com

白血病患者中检出,其中 IDH1 突变率为 6%~16%, IDH2 突变率为 8%~19%, IDH3 很少发生突变^[1]。IDH2 突变后会丧失将异柠檬酸催化成 α -酮戊二酸 (α -KG) 的正常功能,并获得将 α -KG 催化成致癌的 2-羟基戊二酸 (2-HG) 的功能。

与传统的化疗和免疫疗法不同,肿瘤代谢疗法可通过降低致癌代谢物来间接抑制肿瘤。作为一种高选择性 IDH2 抑制剂,恩西地平可通过靶向 IDH2 变异体,抑制了 2-HG 的生成来干预肿瘤细胞的营养代谢。2017 年 8 月 1 日,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准恩西地平用于治疗 IDH2 突变、复发难治型急性髓系白血病。1 项涉及 239 例 IDH2 突变的晚期急性髓系白血病患者的关于恩西地平的 I/II 期临床研究 (NCT02677922) 结果显示,复发难治患者的完全缓解率 (CR) 为 19.3%,客观缓解率 (ORR) 为 40.3%,中位生存时间 (OS) 为 9.3 个月,1 年 OS 率为 39%^[2]。另 1 项单臂、多中心的临床 III 期试验招募了 199 名有 IDH2 突变的复发难治型急性髓系白血病成人患者,结果显示在经过至少 6 个月的治疗后,19% 的患者在达到了完全缓解。本研究通过对 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中恩西地平的不良事件信号进行挖掘与分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以恩西地平为目标药物,根据目标药物在美国的上市时间,将检索时间设置为 2017 年 8 月—2024 年 12 月。以目标药物的通用名“enasidenib”及商品名“Idhifa”为检索名称,通过 OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net>) 在线检索工具在 FAERS 数据库中获取恩西地平为主要怀疑药物 (PS) 的所有不良事件报告。

1.2 数据标准化

使用《监管活动医学词典》(MedDRA 27.0 版) 的首选术语 (PT) 将所获得的不良事件报告中的不良事件用语进行标准化和汉化,并根据系统器官分类 (SOC) 将 PT 进行分类。

1.3 数据处理与数据分析

本研究联合使用 ROR 法、PRR 法、BCPNN 法以及 MGPS 法进行不良事件信号检测与挖掘,所有计算均基于比例失衡四格表 (表 1)。ROC 法偏倚较少、灵敏度高;PRR 是早期对自发呈报系统进行定量分析的方法之一;BCPNN 法作为一种基于概

表 1 比例失衡法四联表

Table 1 Contents of fourfold table of disproportionality

药品	目标药物不良事件报告数	其他药物不良事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

率的不确定推理方法,结果稳定,特异性高;MGPS 法能够有效避免假阳性结果,几种方法的计算公式及阈值见表 2^[3-4]。本研究要求同时满足 4 种算法才能确认生成 1 个有效不良事件信号。最后去除重复、非药物相关及与 FDA 批准的目标药物适应证相关的不良事件报告,得到最终纳入分析的不良事件信号。使用软件 WPS Excel 2024 进行统计分析,不良事件信号越强,目标药物与不良事件之间的关联性越强。

2 结果

2.1 恩西地平相关不良事件报告的基本特征

将检索获得的恩西地平不良事件报告进行筛选,筛选出恩西地平为 PS 的报告共 3 280 份。报告中除缺失值外,性别分布男性多于女性 (53.84% vs 40.43%); 年龄分布以 > 65 岁的老年人为主 (45.15%); 上报国家以美国为主 (83.81%); 不良事件的发生以 30~180 d 居多 (52.72%); 不良事件结局中严重结局 (死亡、危及生命、住院或住院时间延长) 为主 (50.29%), 见表 3。

2.2 恩西地平不良事件累及的 SOC

经过信号计算筛选并除去适应证相关的不良事件后,共得到阳性信号 65 个,共累及 14 个 SOC,分类以各类检查上报例数最多 (36.9%), 见表 4。

2.3 恩西地平相关不良事件信号强度情况

将 65 个阳性信号按照发生频次进行排序,发生频次排名前 5 位的不良事件信号为死亡、疲劳、恶心、超说明书用药以及食欲减退,发生频次排名前 30 位的不良事件见表 5。按照信号强度进行排序,恩西地平信号强度排名前 5 位的为分化综合征、体能下降、原始细胞计数增加、全血细胞计数减少以及下呼吸道真菌感染,信号强度排名前 30 位的 PT 见表 6。

3 讨论

3.1 恩西地平相关不良事件基本情况

对不良事件报告的人群分析显示,在有性别和年龄记录的不良事件中,男性不良事件发生例数均

表 2 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 法计算公式及阈值
Table 2 Formulas and thresholds of ROR, PRR, BCPNN and MGPS

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROC = ad/bc$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, ROR 的 95% CI 下限 > 1, 则生成 1 个信号
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{[1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)]}$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln PRR \pm 1.96 \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$, PRR 的 95% CI 下限 ≥ 1 且 $PRR \geq 2$ 则生成 1 个信号
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-\alpha-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-\alpha-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{025} = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, 且 BCPNN 的 95% CI 下限 > 0, 则生成 1 个信号
MGPS 法	$EBGM = a(a+b+c+d) / (a+c) / (a+b)$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln EBGM \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	MGPS 的 95% CI 下限 > 2, 则生成 1 个信号

略高于女性 (53.84% vs 40.43%), 年龄主要集中在 >65 岁, 这与急性髓系白血病的流行病学研究中男性较女性患病风险更高的结论相一致^[5]。不良事件报告数有随着年龄增长逐渐增加的趋势, 这既符合急性髓系白血病在老年人群中发病率高的流行病学特征, 也可能与急性髓系白血病中 IDH 突变频率随着年龄增长逐渐增加有关^[1,5]。除此之外, 随着年龄的增长人的各项生理功能会逐渐衰退, 老年人常伴有各种基础疾病, 无论是身体状况还是药物耐受性都比较差, 药物代谢率的下降也是该年龄段不良事件风险大大增加的原因之一。因此老年男性急性髓系白血病患者在使用恩西地平治疗疾病时应对该药物的不良反应格外警惕。报告数最多的国家是美国, 由于恩西地平还未在国内上市, 所以暂无中国数据。临床结局中严重结局占比较高, 提示该药物的潜在风险不容小觑。从分布时间来看, 药物不良事件大多发生在用药后的 30~180 d, 可能与恩西地平的中位起效时间 (约 48 d) 以及建议 (疾

病没有进展以及没有出现无法接受的药物毒性时) 用药时长至少 6 个月有关^[6]。

3.2 分化综合征

分析结果显示在恩西地平不良事件的报告中, 信号最强的不良事件均为分化综合征。分化综合征是白血病治疗过程中可能发生的一种严重的药源性疾病, 目前认为其发病机制为分化剂诱导髓样细胞释放大量细胞因子, 增加了细胞表面黏附分子及趋化因子的表达, 促进炎症反应介质的释放, 从而导致严重的炎症反应^[7-8]。恩西地平的作用机制正是通过阻断肿瘤代谢物 2-HG 的形成来诱导骨髓原始细胞分化。分化综合征发病速度快, 死亡率高, 在恩西地平的药品说明书中被列为黑框警告。有报道了恩西地平治疗过程中分化综合征发生的中位时间约为 19 d, 且外周血和 (或) 骨髓原始细胞比例较高的急性髓系白血病患者以及继发性急性髓系白血病患者使用恩西地平后发生分化综合征的风险相对较高; 但也有研究者认为对于高龄且不适

表 3 恩西地平不良事件信号基本信息

项目	报告数	构成比/%	
性别	男	1 766	53.84
	女	1 326	40.43
	未知	188	5.73
年龄/岁	<18	7	0.21
	18~44	44	1.34
	45~64	440	13.41
	65~75	657	20.03
	>75	824	25.12
	未知	1 308	39.88
报告国家 (前 5 位)	美国	2 749	83.81
	法国	174	5.30
	加拿大	96	2.93
	澳大利亚	45	1.37
	其他	216	6.59
发生时间/d	<30	254	13.03
	≥30~≤180	1 028	52.72
	>180~≤360	328	16.82
	>360~≤720	213	10.92
	>720	127	6.51
结局	住院或住院时间延长	1 078	25.62
	死亡	948	22.53
	危及生命	90	2.14
	致残	23	0.55
	需要干预以预防永久性损伤	1	0.02
	未知	1 268	30.13
其他	800	19.01	

表 4 恩西地平不良事件信号累及的 SOC 分类

SOC	信号数	构成比/%
各类检查	24	36.9
感染及侵染类疾病	14	21.5
血液及淋巴系统疾病	8	12.3
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	4.6
全身性疾病及给药部位各种反应	3	4.6
胃肠系统疾病	3	4.6
各类神经系统疾病	2	3.1
免疫系统疾病	2	3.1
各类损伤、中毒及操作并发症	2	3.1
代谢及营养类疾病	1	1.5
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	1.5
肝胆系统疾病	1	1.5
皮肤及皮下组织类疾病	1	1.5
肾脏及泌尿系统疾病	1	1.5

合强化化疗的患者，恩西地平带来的益处胜过其不良反应^[9]。由于分化综合症的诊断缺乏特异性生物标志物，早期诊断存在挑战性，因此临床医师在使用恩西地平时需要对分化综合症的发生保持警觉^[10-12]。

3.3 新发现可疑不良事件

本研究发现多个说明书未记录的不良事件，包括血小板减少、中性粒细胞减少、体能下降等。既

表 5 恩西地平发生频次排名前 30 位的不良事件

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC025/IC-2SD	EBGM05
死亡	605	7.44	3 373.80	2.74	6.77
疲劳*	187	2.23	174.65	1.11	2.18
恶心*	178	2.07	141.02	1.01	2.03
超说明书用药	178	2.01	131.30	0.97	2.00
食欲减退*	113	4.35	380.74	2.04	4.29
血小板计数减少	107	8.73	909.70	2.98	8.58
分化综合征*	87	1 552.41	138 980.51	6.05	1 267.84
感染性肺炎	81	2.14	83.49	1.05	2.13
全血细胞计数减少	75	31.47	2 770.40	4.36	30.96
白细胞计数降低	57	4.21	206.01	1.95	4.18
便秘	54	2.07	57.47	0.99	2.06
脓毒症	53	3.77	165.21	1.80	3.74
发热性中性粒细胞减少症	46	5.56	253.81	2.28	5.52
血红蛋白降低	45	3.34	120.71	1.62	3.32
血胆红素升高*	42	11.70	579.52	3.11	11.61
白细胞计数升高*	28	5.07	152.95	2.05	5.05
红细胞计数下降	27	6.67	210.34	2.34	6.63
味觉障碍*	25	10.14	325.29	2.71	10.08
感染性休克	25	4.17	107.85	1.79	4.15
骨痛	21	2.41	41.29	1.10	2.41

表 5 (续)

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC025/IC-2SD	EBGM05
血红蛋白异常	18	19.13	508.68	2.91	19.01
中性粒细胞计数降低	18	3.00	53.40	1.33	2.99
肾脏疾病*	17	2.35	34.59	1.03	2.34
多器官功能不全综合征*	13	3.11	45.88	1.25	3.10
体能下降	12	60.67	1 246.08	2.74	59.87
血钾降低*	11	2.08	22.16	0.77	2.07
中性粒细胞计数异常	11	23.06	434.32	2.41	22.91
全血细胞计数异常*	10	5.80	88.49	1.64	5.78
肝脏功能异常*	10	2.83	34.42	1.05	2.82
血小板计数异常	10	9.48	156.43	1.94	9.45

*为说明书中已存在的不良事件。

*Adverse events that already exist in the instruction manual.

表 6 恩西地平信号强度排名前 30 位的 PT

Table 6 Top 30 PTs in terms of enasidenib signal strength ranking

PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC025/IC-2SD	EBGM05
分化综合征*	87	1 552.41	138 980.51	6.05	1 267.84
体能下降	12	60.67	1 246.08	2.74	59.87
原始血细胞计数增加*	8	40.83	633.10	2.07	40.42
全血细胞计数减少	75	31.47	2 770.40	4.36	30.96
下呼吸道真菌感染	3	23.39	216.41	0.49	23.79
中性粒细胞计数异常	11	23.06	434.32	2.41	22.91
血红蛋白异常	18	19.13	508.68	2.91	19.01
输血反应	4	17.89	182.20	0.91	17.79
胆管细胞癌	5	15.48	175.59	1.22	15.40
急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病	7	15.46	212.66	1.69	15.39
血小板疾病	7	13.64	186.00	1.66	13.58
真菌性肺炎	9	13.46	214.63	1.98	13.41
血胆红素升高*	42	11.70	579.52	3.11	11.61
α -溶血性链球菌感染	3	10.98	96.10	0.43	10.94
味觉障碍*	25	10.14	325.29	2.71	10.08
血小板计数异常	10	9.48	156.43	1.94	9.45
血小板计数降低	107	8.73	909.70	2.98	8.58
全血细胞计数增多*	3	8.62	74.14	0.40	8.59
尿酸升高*	9	8.53	129.79	1.78	8.50
死亡	605	7.44	3 373.80	2.74	6.77
红细胞计数下降	27	6.67	210.34	2.34	6.63
白细胞计数异常	8	6.61	90.26	1.52	6.60
血液感染	3	6.46	54.23	0.35	6.45
全血细胞计数异常*	10	5.80	88.49	1.64	5.78
发热性中性粒细胞减少症	46	5.56	253.81	2.28	5.52
白细胞计数升高*	28	5.07	152.95	2.05	5.05
血小板增多症	4	4.41	39.26	0.61	4.40
食欲减退*	113	4.35	380.74	2.04	4.29
白细胞计数降低	57	4.21	206.01	1.95	4.18
感染性休克	25	4.17	107.85	1.79	4.15
高胆红素血症*	7	3.42	37.20	1.00	3.42
埃希菌脓毒症	44	3.52	128.44	1.69	3.49
血红蛋白降低	45	3.34	120.71	1.62	3.32
多器官功能不全综合征*	13	3.11	45.88	1.25	3.10

*为说明书中已存在的不良事件。

*Adverse events that already exist in the instruction manual.

往关于恩西地平联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的临床试验报道的主要 3/4 级不良事件就含有血小板减少症和中性粒细胞减少症^[13]，而在本研究的结果中，无论是频次还是信号强度，恩西地平与血小板和中性粒细胞的减少有较强的关联性。恩西地平作为抑制特定的酶或信号通路来发挥作用的靶向药物，当这些酶或信号通路在诸如细胞增殖、分化和凋亡等过程中起到关键作用时，药物的抑制会影响细胞的正常生理功能。除此之外，药物在代谢和排出过程中可能会产生有害的代谢产物或有毒物质，这些物质可以直接损伤细胞并导致细胞功能异常或死亡。当这些过程发生在造血干细胞中，就可能会导致血小板和中性粒细胞的减少。便秘在关于恩西地平在治疗 IDH2 突变的骨髓增生异常综合征的相关研究报道的不良事件中有所报道^[14]；尿酸升高可能与不良反应中的肿瘤溶解综合征以及肾损伤有关；体能下降可能与药物导致的贫血有关；而骨痛则被认为是分化综合征的表现之一^[15]。在恩西地平的不良事件分析中，死亡是一个特殊的风险信号，虽然信号强度不大，但发生频率颇高，部分研究也报道过 IDH 抑制剂相关的致死性不良事件^[6]。恩西地平诱导分化的药效有剂量相关性，为了避免致死性不良事件的发生，使用恩西地平时应该对剂量的选择格外慎重。

迄今为止尚无恩西地平具有特异性免疫抑制作用的相关报道，但本研究结果显示恩西地平不良事件信号累及的 SOC 分类中感染及侵染类疾病占比排名第 2 位。虽然使用恩西地平并无特定的感染风险，但急性白血病靶向药物和生物治疗的感染并发症处理的欧洲指南还是建议在使用恩西地平时，要按照中性粒细胞减少性发热和/或感染的护理标准来进行护理^[16]。作为 CYP3A 的诱导剂之一，一方面恩西地平可以降低以 CYP3A 为底物的药物（包括大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药等）的疗效；另一方面，由于恩西地平主要由 CYP3A4 代谢，因此当与上述药物联合用药时，恩西地平的暴露量会增加，不良反应出现的概率会变大。这些都可能是本研究结果中不良事件中感染及侵染类疾病占比较高的原因。

3.4 恩西地平超说明书用药

IDH 突变不仅见于急性髓系白血病，还见于骨髓增生异常综合征以及胆管癌（20%）、骨肉瘤（80%）和神经胶质瘤（80%）等多种实体肿瘤^[17]，

这可能是本研究的分析结果中超说明书用药信号频次较高的原因。关于恩西地平的超说明书用药，目前已在多个领域展开尝试：多项研究对恩西地平治疗骨髓增生异常综合征的疗效和安全性进行了探索^[14, 18-19]；在伴 IDH2 突变的实体瘤患者中开展的恩西地平 I/II 期临床研究（NCT02273739）也已完成，虽然目前尚未有关具体疗效相关结果的总结发表。在软骨肉瘤治疗方面，临床前研究报道，恩西地平能够降低 2-HG 水平并有效降低伴 IDH2 突变软骨肉瘤细胞的生存力^[20]。除此之外，恩西地平还被用来尝试治疗其他 IDH2 突变相关疾病如 D-2-羟基戊二酸尿症，并在临床试验中显示出了较好的疗效^[21-22]。

本研究通过 FAERS 数据库对恩西地平上市后的不良事件信号进行挖掘和分析，发现恩西地平与分化综合征、体能下降、白细胞增多、原始细胞计数增加等关联性较强，与说明书较为一致。此外，本研究还发现了血小板减少、中性粒细胞减少、便秘等不良事件信号，对说明书中不良事件进行了补充。本研究还揭示了恩西地平存在超说明书用药的情况，尤其是在胆管癌、软骨肉瘤等实体瘤中较为常见，先天障碍引起的新陈代谢性疾病也有所涉及。综上所述，恩西地平对除急性髓系白血病以外的其他疾病也有潜在治疗价值，在临床应用过程中，需要对说明书中未提及的不良事件提高警惕以减少用药风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zarnegar-Lumley S, Alonzo T A, Gerbing R B, *et al.* Characteristics and prognostic impact of IDH mutations in AML: A COG, SWOG, and ECOG analysis [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(19): 5941-5953.
- [2] Stein E M, DiNardo C D, Pollyea D A, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [3] van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G, *et al.* A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.
- [4] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.

- [5] Shallis R M, Wang R, Davidoff A, *et al.* Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges [J]. *Blood Rev*, 2019, 36: 70-87.
- [6] Gasparovic L, Weiler S, Higi L, *et al.* Incidence of differentiation syndrome associated with treatment regimens in acute myeloid leukemia: A systematic review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3342.
- [7] Fathi A T, Stein E M, DiNardo C D, *et al.* Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(6): 735-746.
- [8] Woods A C, Norsworthy K J. Differentiation syndrome in acute leukemia: APL and beyond [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(19): 4767.
- [9] Woods A, Norsworthy K J, Wang X, *et al.* FDA approval summary: Ivosidenib in combination with azacitidine for treatment of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(7): 1226-1231.
- [10] Norsworthy K J, Mulkey F, Scott E C, *et al.* Differentiation syndrome with ivosidenib and enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration systematic analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4280-4288.
- [11] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 705-712.
- [12] 钟琳, 刘琳, 周泽平. 急性早幼粒细胞白血病治疗出现分化综合征的诊疗进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(7): 1374-1378.
- [13] DiNardo C D, Schuh A C, Stein E M, *et al.* Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): A single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1597-1608.
- [14] DiNardo C D, Venugopal S, Lachowicz C, *et al.* Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11): 2378-2387.
- [15] Megherea O, Janes C, Kowalski A, *et al.* Real-world assessment of isocitrate dehydrogenase inhibitor-associated differentiation syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(13): 3219-3225.
- [16] Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, *et al.* Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN) [J]. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1215-1226.
- [17] Pirozzi C J, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(10): 645-661.
- [18] Teymouri F, Dasanu C A. Selecting optimal therapy for higher-risk myelodysplastic syndromes: Present and future projections [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2025, 26(4): 345-347.
- [19] Venugopal S, Sekeres M A. Drug development in higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 187.
- [20] Rey V, Tornín J, Alba-Linares J J, *et al.* A personalized medicine approach identifies enasidenib as an efficient treatment for IDH2 mutant chondrosarcoma [J]. *EBioMedicine*, 2024, 102: 105090.
- [21] Geoerger B, Schiff M, Penard-Lacronique V, *et al.* Enasidenib treatment in two individuals with D-2-hydroxyglutaric aciduria carrying a germline IDH2 mutation [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1358-1363.
- [22] Roux J, Brody G, Metz B, *et al.* Cutaneous manifestations in D-2-hydroxyglutaric aciduria type 2 and response to enasidenib therapy [J]. *JAAD Case Rep*, 2024, 56: 11-13.

[责任编辑 高源]