



本体OAE对我国上市疫苗相关不良反应表 征研究的可行性分析

谢江安

重庆邮电大学 生物信息学院

CCBOT 2019



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

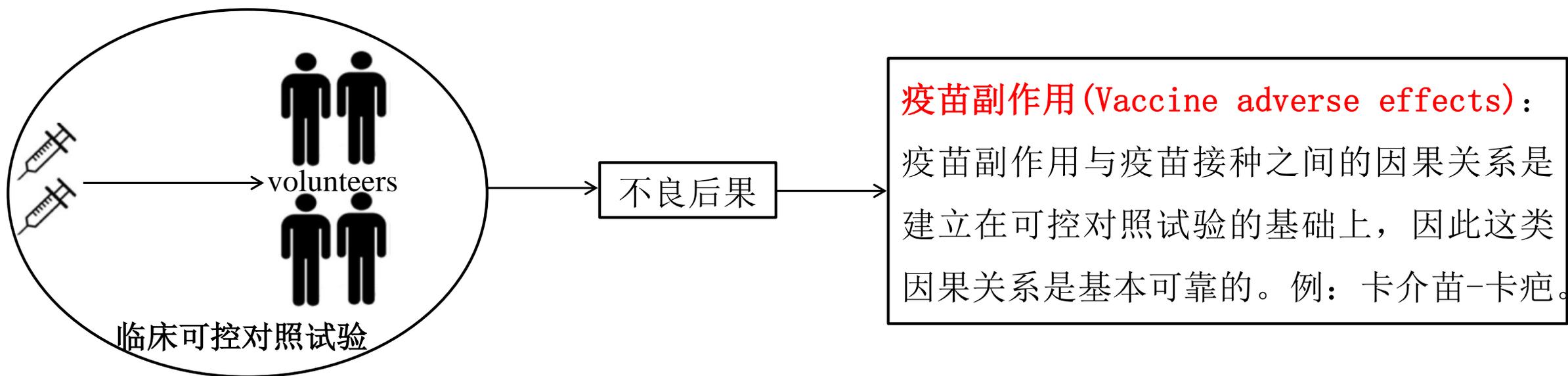
四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



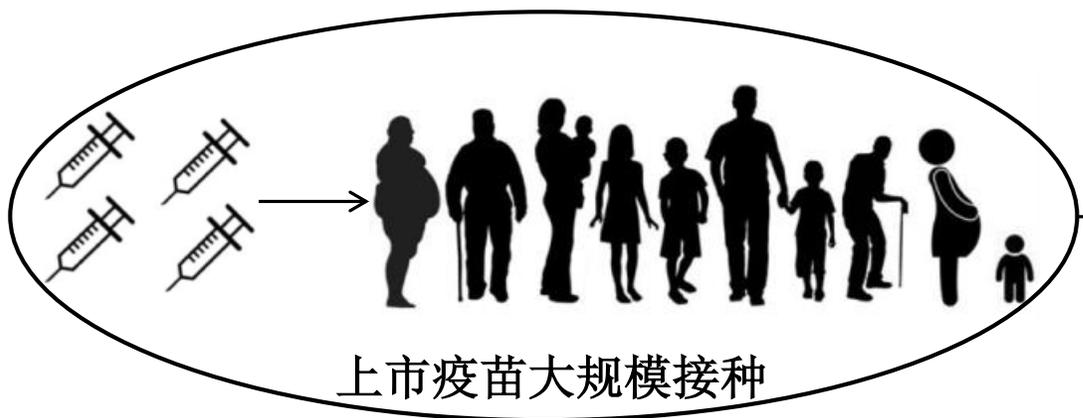
疫苗副作用与疫苗不良反应





疫苗副作用与疫苗不良反应

由于临床试验的持续时间以及抽样样本相对有限，某些潜在的接种后不良后果无法及时监测到或者尚未表现出来，这类不良后果的群体危害性可能更大。鉴于此，各国医疗卫生部门及疫苗制造商均采取了相应的措施对上市疫苗接种后出现的不良后果予以监控、报道、收集。



上市疫苗大规模接种

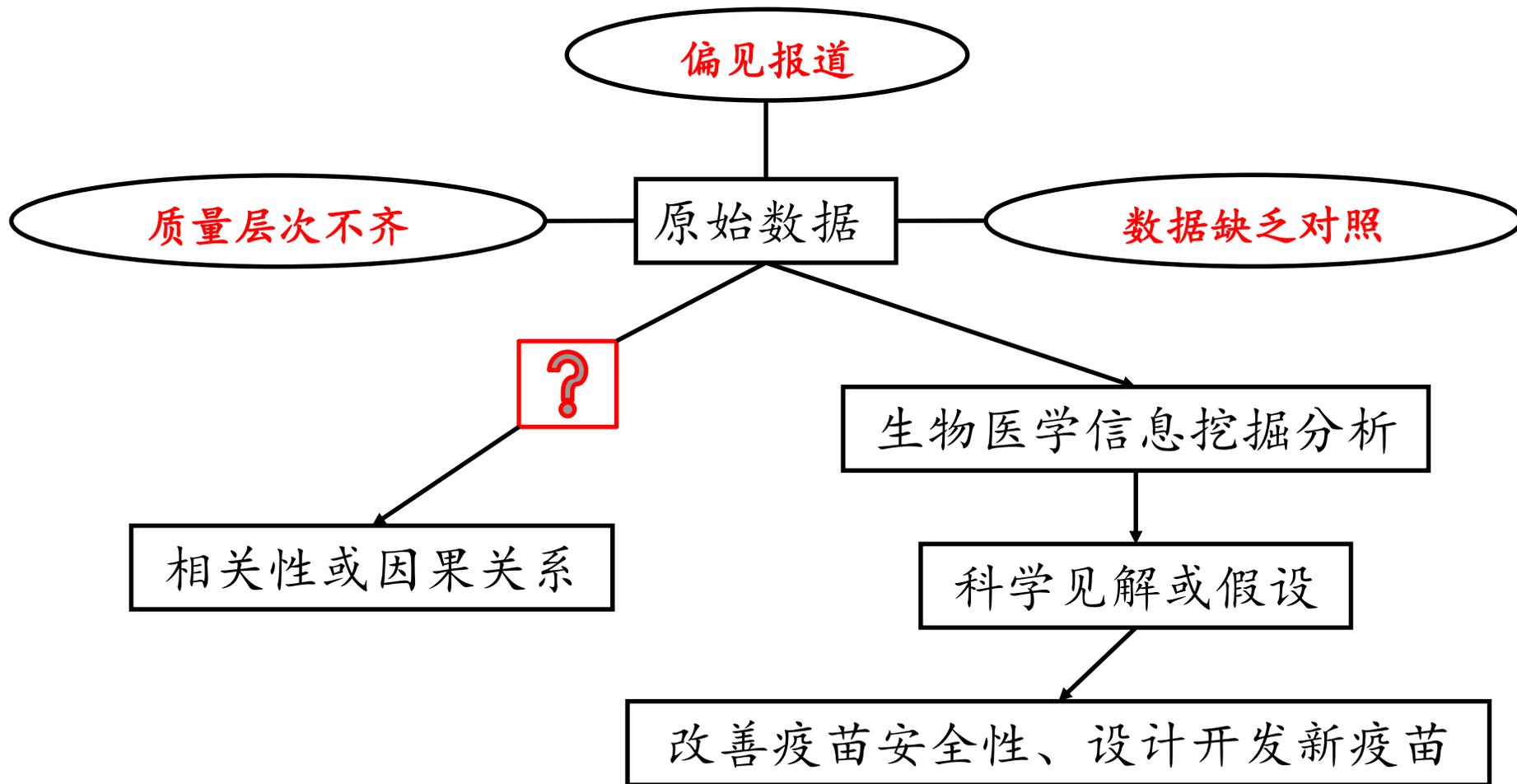
不良后果

疫苗不良反应(adverse events, AEs):

来源于随机的主观报道，无法确定其与疫苗接种之间的因果关系。根据美国CDC的定义，疫苗不良反应是指人们接种疫苗产品后出现的任何不良医学症状。例：Influenza Vaccines-GBS。



研究疫苗相关不良反应的实际意义





研究疫苗相关不良反应的实际意义

① 对于预测疫苗的潜在不良反应，尤其是严重不良反应有重要参考价值，进而为设计开发出更加安全有效的新疫苗提供理论依据和数据支撑。例：轮状病毒疫苗-肠套叠。

② 疫苗不良反应发生图谱的制定有助于提高广大民众（尤其是处于接种关键期的儿童的父母或监护人）对上市疫苗的信任度和接受度，促进疫苗接种的及时率和普及率。

③ 由于我国疫苗信息化起步较晚、医学术语体系建设相对落后等原因，目前我们关于上市疫苗不良反应的分析研究大多停留在流行病学统计调查阶段。



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

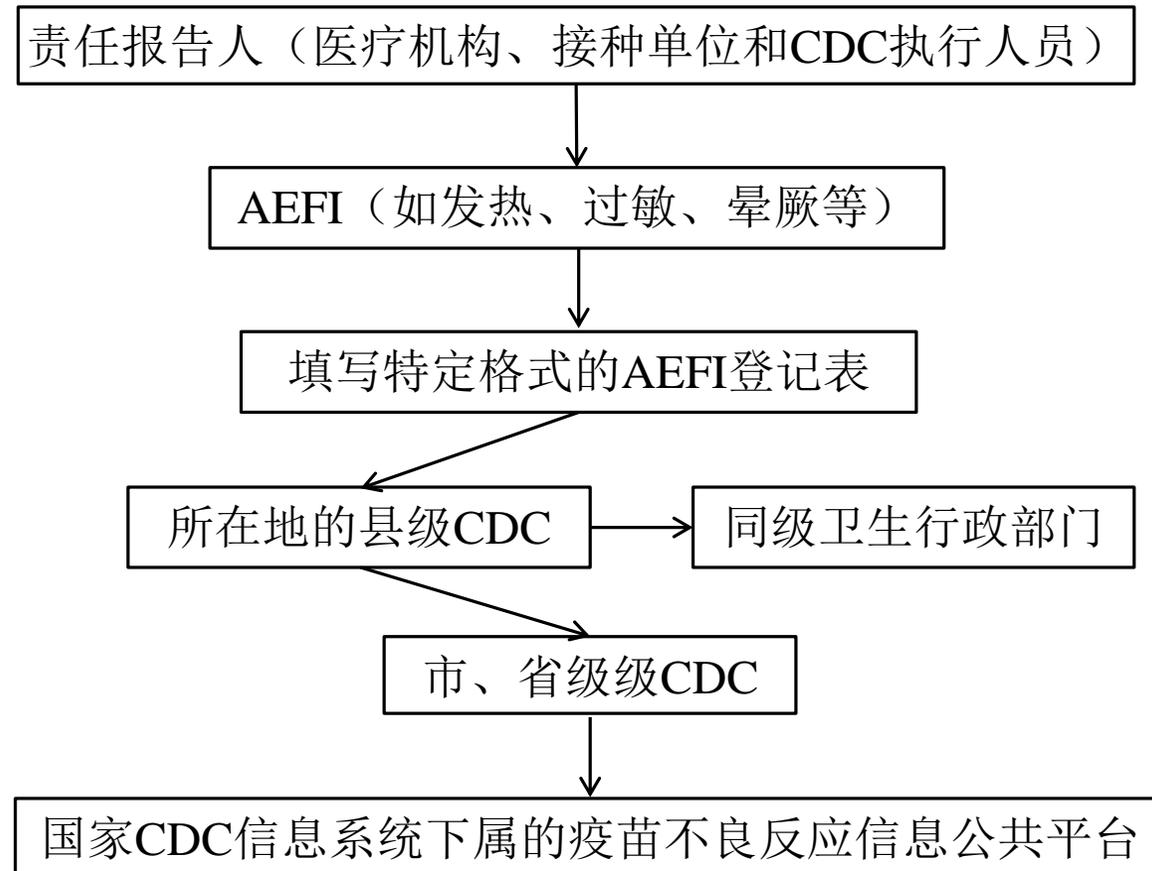
四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



目前，我国上市疫苗相关不良反应监控与数据收集采用**AEFI (Adverse Events Following Immunization, 预防接种不良事件)信息管理系统**。





无论是AEFI的调查报告还是后续分析研究，系统准确的AEFI分类诊断都发挥着至关重要的作用。

AEFI中不良反应分类（按发生原因）	美国疫苗不良反应报告系统Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)采用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)作为其疫苗不良反应症状的术语分类体系，而MedDRA中症状相关术语条目已经超过9000多种。
1. 一般反应	
2. 异常反应	
3. 疫苗质量事故	
4. 实施差错事故	
5. 偶合症	
6. 心因性反应	
7. 不明原因反应	

因此，我国现行上市疫苗不良反应报告体系中迫切需要引入类似MedDRA完整的医学术语分类系统。



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



OAE是由密歇根大学医学院何勇群教授研究团队(*HeGroup*: <http://www.hegroup.org/>)开发的针对医疗干预后发生的不良反应进行**数据标准化**和**术语逻辑关系分类**的生物医学本体。

Ontology of Adverse Events

Keywords:

Search terms

Ontology: OAE

- IRI: <http://purl.obolibrary.org/obo/oaew.owl>
- OBO Foundry: Library
- Download: <http://purl.obolibrary.org/obo/oaew.owl>
- Home: <https://github.com/OAE-ontology/OAE/>
- Contact: yongqunh@med.umich.edu
- Description: A biomedical ontology in the domain of adverse events

Annotations

- **contributor:** Mathias Brochhausen, Darrell R. Abernethy, Elizabeth Blair, Izabela Birsanescu, Keith Burkhart, Luca Toldo, Sydni Joubran
- **creator:** Barry Smith, Jiangan Xie, "Asiyah" Yu Lin, Abra Guo, Bingjian Yang, Desikan Jagannathan, Edison Ong, Kelly Yang, Kevin Mo, Liwei Wang, Meiu Wong, Noemi Garg, Qingping Liu, Rebecca Racz, Shelley Zhang, Sirarat Sarntivijai, Sydni Joubran, Yongqun "Oliver" He (YH), Zuoshuang "Allen" Xiang, Ling Wan, David Ameriguian
- **date:** 2019-2-21
- **editor note:** Product version
- **format:** OWL-DL
- **subject:** An ontology for the annotation of the adverse event domain.
- **title:** OAE: Ontology of Adverse Events
- **versionInfo:** Vision Release; 1.2.19
- **Description:** The Ontology of Adverse Events (OAE) is a biomedical ontology in the domain of adverse events. OAE aims to standardize adverse event annotation, integrate various adverse event data, and support computer-assisted reasoning. OAE is a community-based ontology. Its development follows the OBO Foundry principles. Vaccine adverse events have been used as an initial testing use case. OAE also studies adverse events associated with the administration of drug and nutritional products, the operation of surgeries, and the usage of medical devices, etc.
- **license:** <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>



- OAE的等级架构、编辑、图形显示等均采用斯坦福大学开发的本体编辑器 Protégé (<http://protege.stanford.edu/>) 予以编译完成。
- 开发原则：基于社区驱动，遵循OBO Foundry标准开发原则，同行间可以无障碍交流。
- 网址：<http://www.ontobee.org/ontology/OAE>
<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/OAE/>
- Citation: *Yongqun He, Sirarat Sarntivijai, Yu Lin, Zuoshuang Xiang, Abra Guo, Shelley Zhang, Desikan Jagannathan, Luca Toldo, Cui Tao and Barry Smith. OAE: The Ontology of Adverse Events. Journal of Biomedical Semantics. 2014, 5(1):29.*



开发OAE目的不是为了全面解决不良反应和医疗干预之间的因果关系问题，相反为了更好的理解因果关系，**OAE仅仅指定出特定不良反应的中心属性特征。**

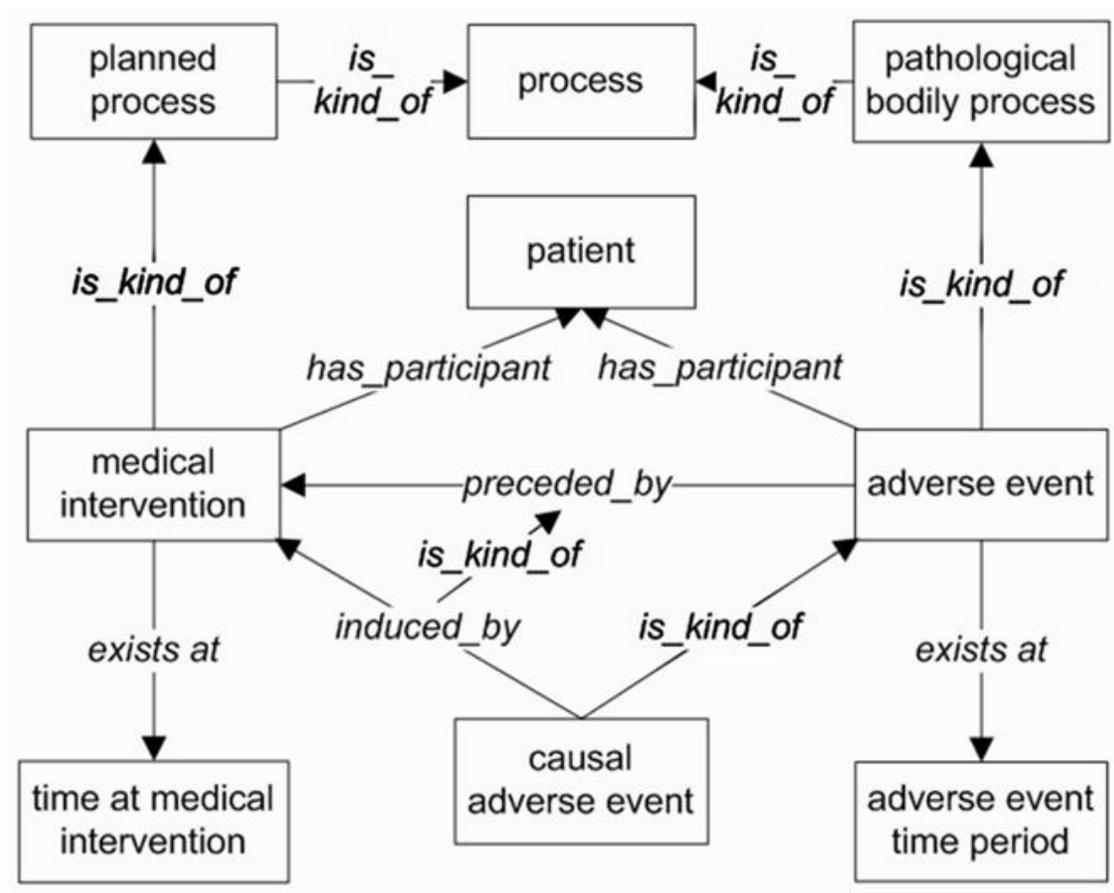


图 1 OAE 中术语‘adverse event’和‘causal adverse event’逻辑关系基本设计模式



表 1 OAE 术语总览 (截止 2019 年 8 月 30 日)

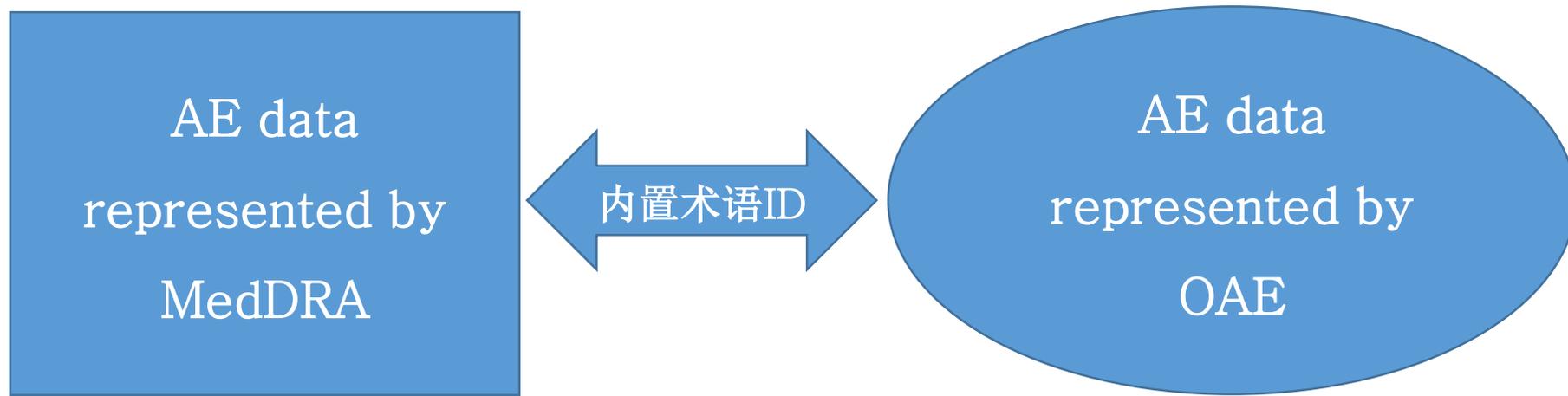
Ontology Prefix	Class	Object property	Datatype property	Annotation property	Instance	Total
BFO	21	8	0	2	0	31
BSPO	0	17	0	0	0	17
DOID	1	0	0	0	0	1
GO	7	0	0	0	0	7
IAO	4	1	0	16	2	23
OAE	4460	8	2	3	0	4473
OBI	11	2	0	2	0	15
OGMS	6	0	0	0	0	6
PATO	10	0	0	0	0	10
RO	0	64	0	11	1	76
UBERON	1124	0	0	0	1	1125
UBPROP	0	0	0	17	0	17
VO	7	0	0	0	0	7
Others*	1	20	1	62	0	84
Total	5652	120	3	113	4	5892

注意: *插入 OAE 的其他本体类别及相关术语统计结果详见: <http://www.ontobee.org/ontostat/OAE>.

截止2019年8月30日, OAE中共计包含了个5892术语词汇, 其中OAE专属术语包括: 4460个类、8个对象属性、2个数据类型属性和3个注释属性; 其他1419个术语来自对已有本体术语的共享和再利用。



当前国际上有关医疗干预不良反应数据采集大都采用MedDRA 作为标准术语集，例如美国疫苗不良反应报告系统VAERS。



通过**术语映射**，MedDRA表征的AE信息即可用OAE的术语体系进行相关分析研究。实践表明OAE在疫苗不良反应数据分析领域比MedDRA具备更好的应用前景。



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

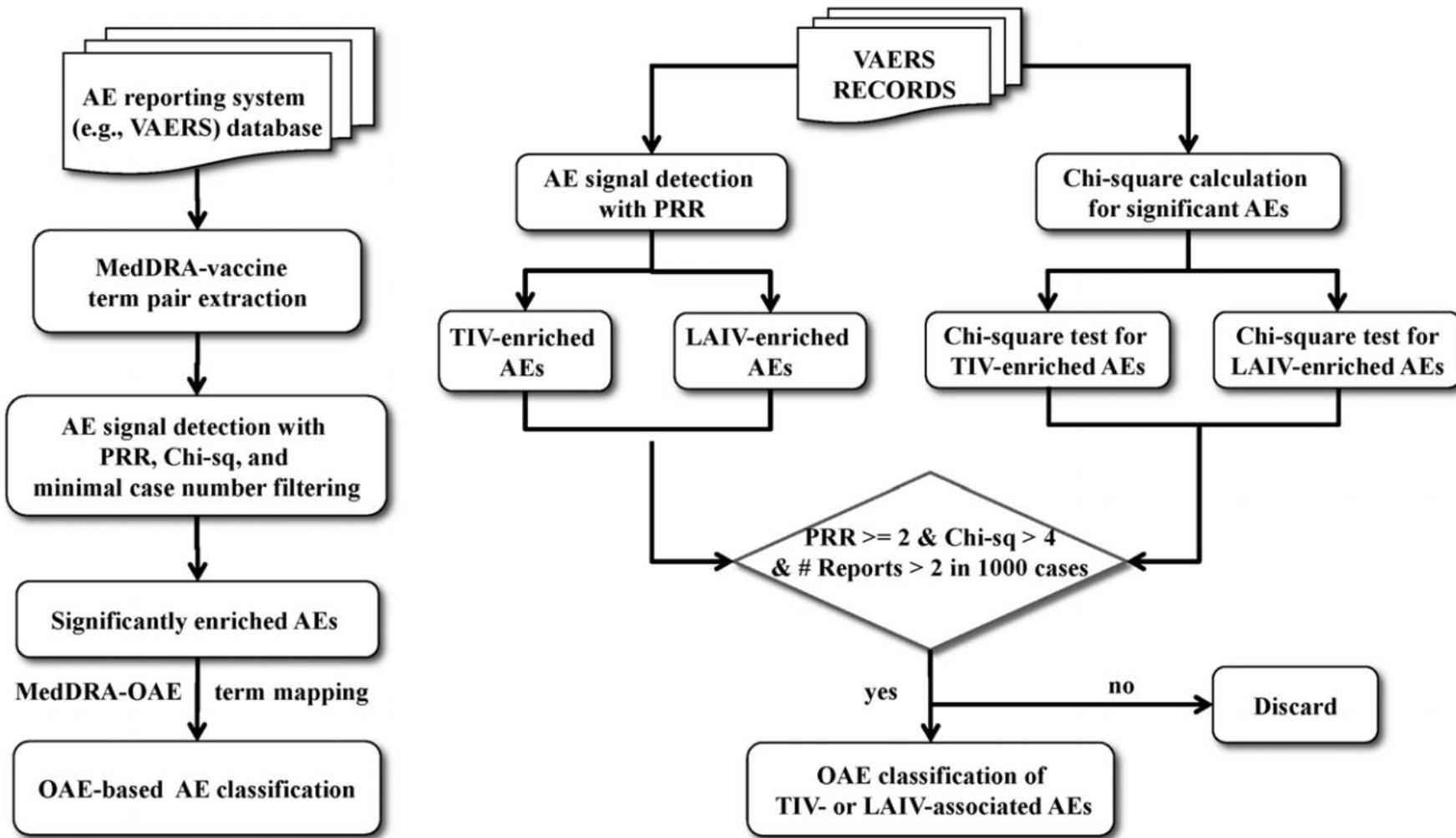
四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



Sirarat等首次采用OAE系统地比较分析了两类季节性流感疫苗(TIV和LAIV)相关不良反应的发生情况(PMID: 23209624)。





OAE分类研究结果显示：48个TIV敏感AEs主要涉及到接种者的神经和肌肉病变（如麻痹、运动障碍、肌无力等）；68个LAIIV敏感AEs集中涉及到接种者的炎症反应和呼吸系统疾病。

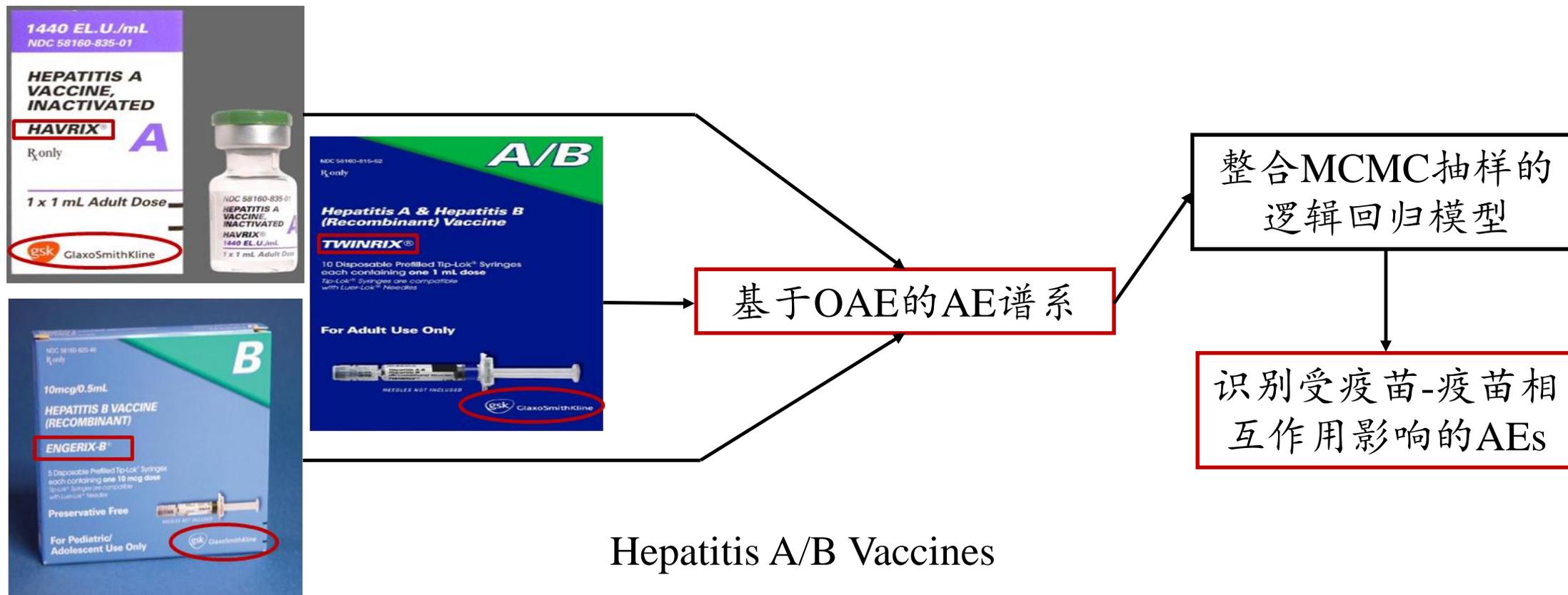
同时，基于OAE、MedDRA和SNOMED-CT术语分类系统分别进行的敏感AEs逻辑关系分类表明：**OAE的分类结果相对最优。**

Citation:

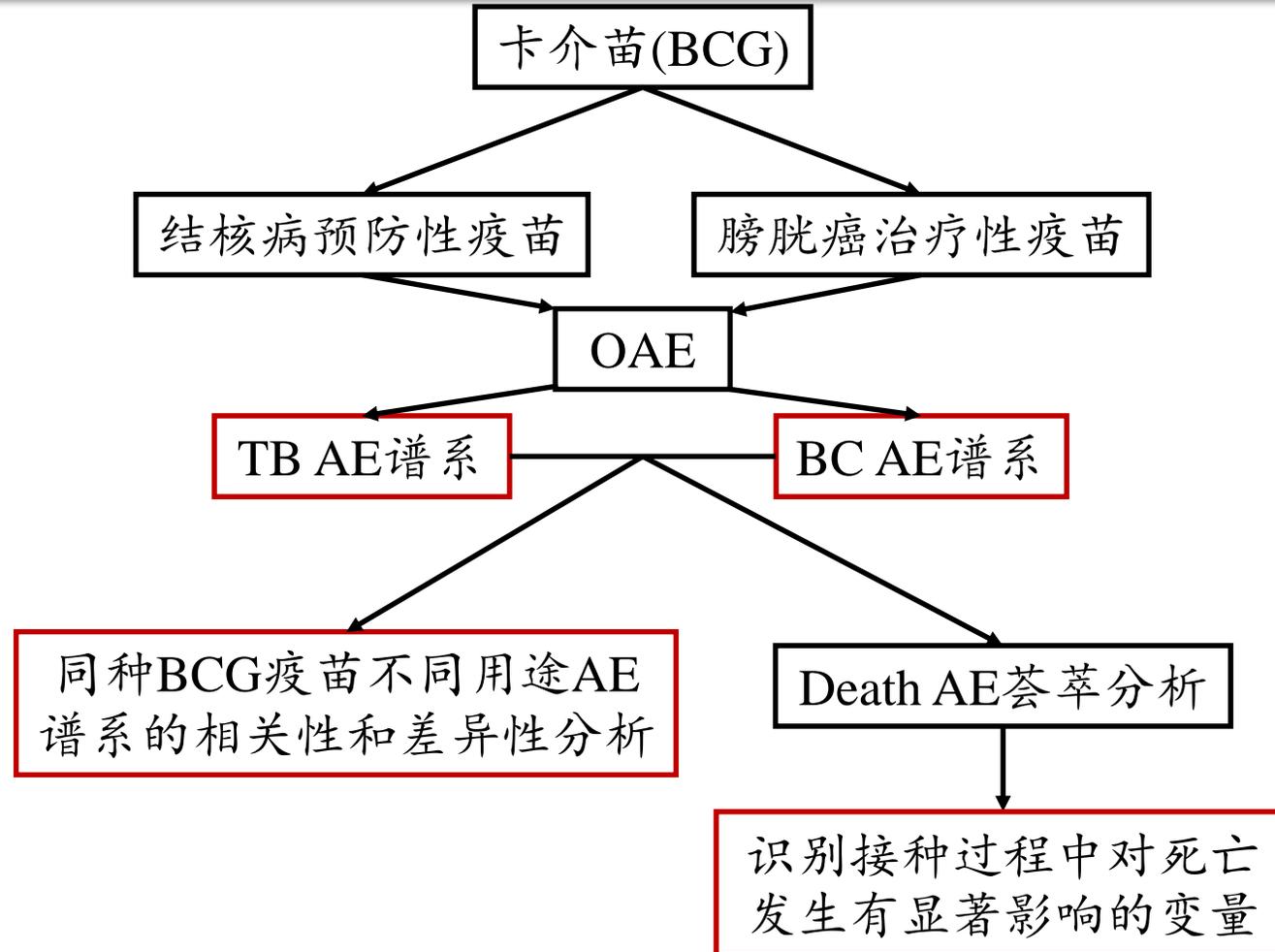
Sarntivijai S, Xiang Z, Shedden K A, et al. Ontology-based combinatorial comparative analysis of adverse events associated with killed and live influenza vaccines[J]. PLOS ONE, 2012, 7(11): e49941.



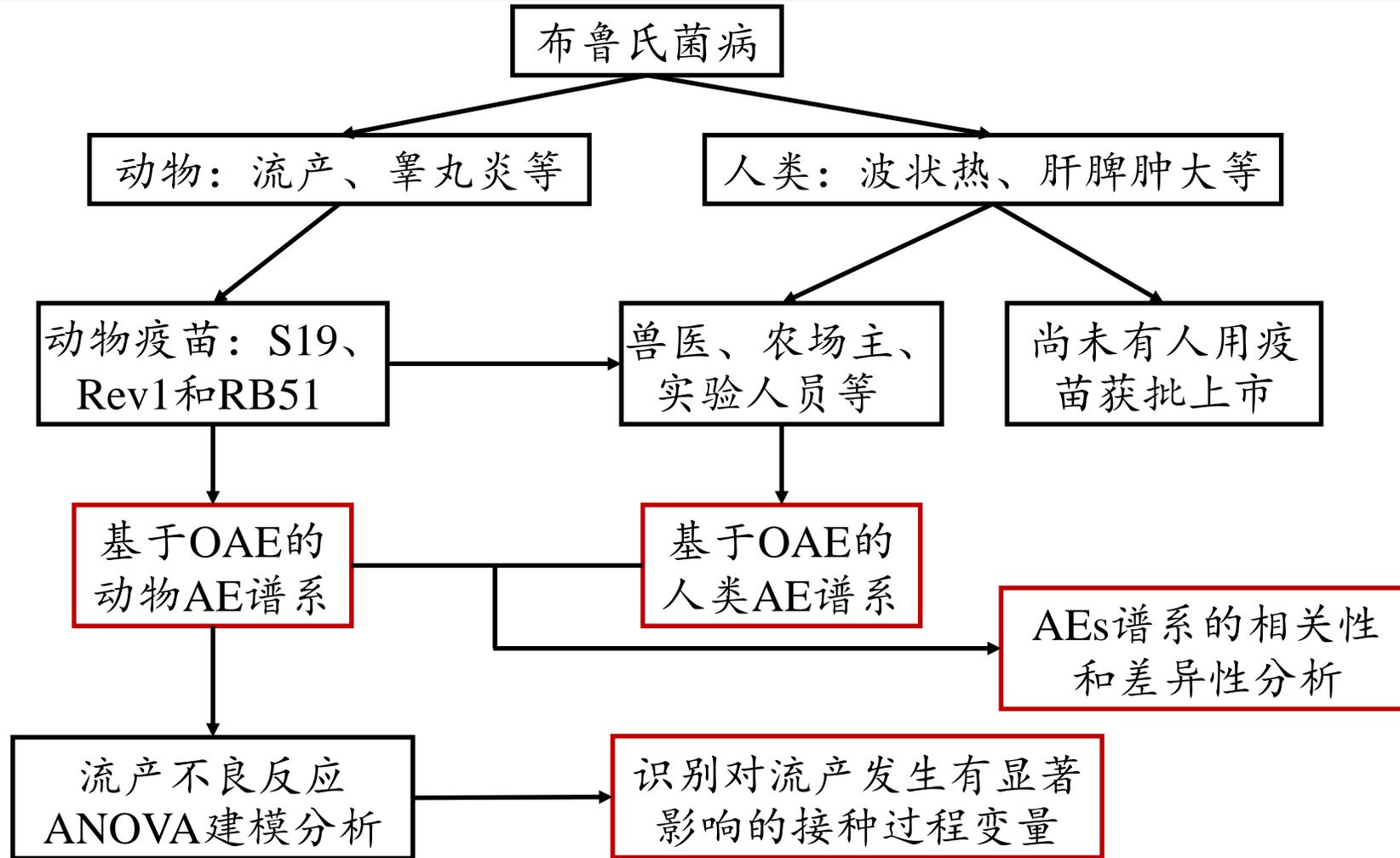
XIE等以OAE作为术语标准化和逻辑分类工具完成了美国三类上市疫苗的不良反应谱系研究。



Xie J, Zhao L, Zhou S, et al. Statistical and ontological analysis of adverse events associated with monovalent and combination vaccines against hepatitis A and B diseases[J]. SCIENTIFIC REPORTS, 2016, 6: 34318.



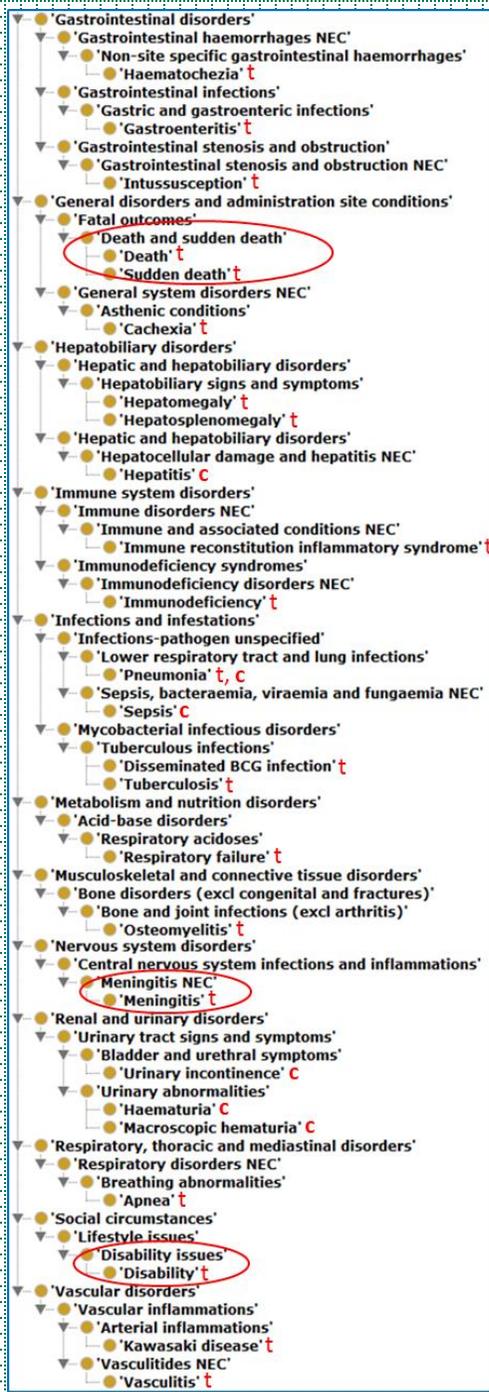
Xie J, Codd C, Mo K, et al. Differential adverse event profiles associated with BCG as a preventive tuberculosis vaccine or therapeutic bladder cancer vaccine identified by comparative ontology-based VAERS and literature meta-analysis[J]. PLOS ONE, 2016, 11(10): e0164792.



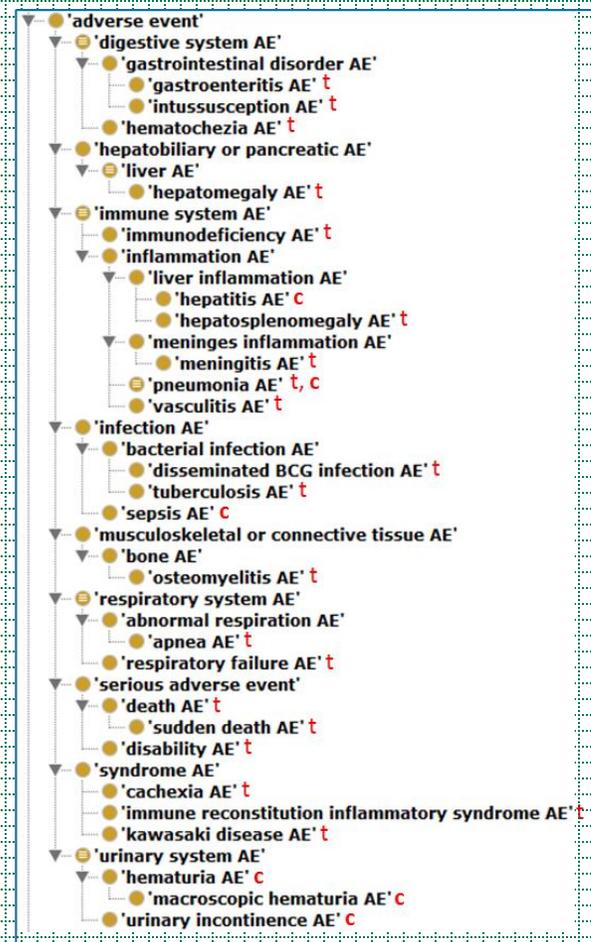
Xie J, Wang J, Li Z, et al. Ontology-based meta-analysis of animal and human adverse events associated with licensed brucellosis vaccines[J]. FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, 2018, 9: 503.



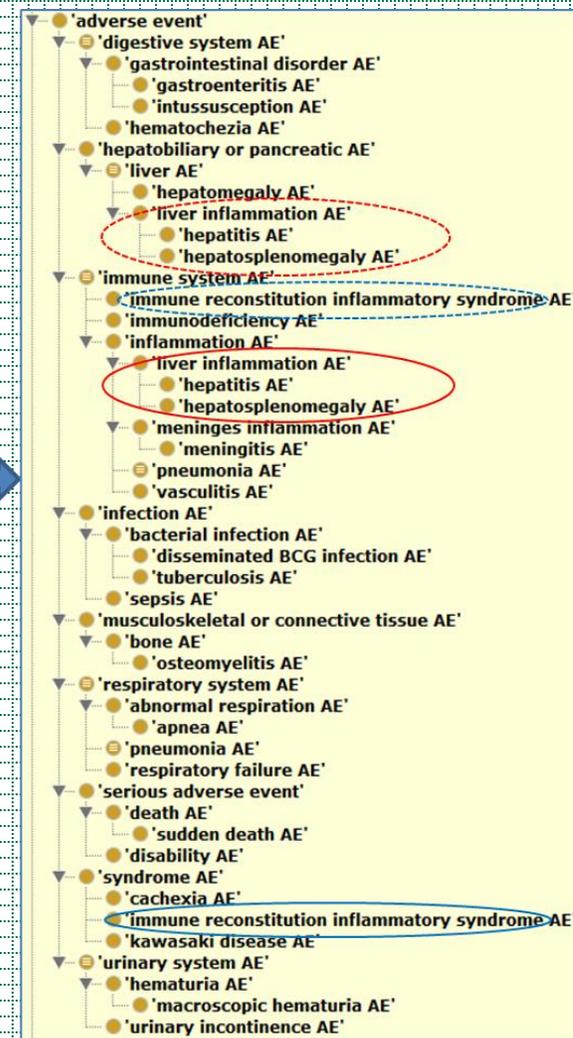
XIE等人在研究过程中，以实际案例比较分析了OAE和MedDRA的优点。MedDRA中的诸多不足，如**部分术语词汇制定任意、含糊，容易导致模棱两可的分类结果；术语逻辑关系错误导致分类结果明显不合理；存在很多重复冗余的术语条目**等都在OAE中得到了很好的规避和解决。



(A)



(B)

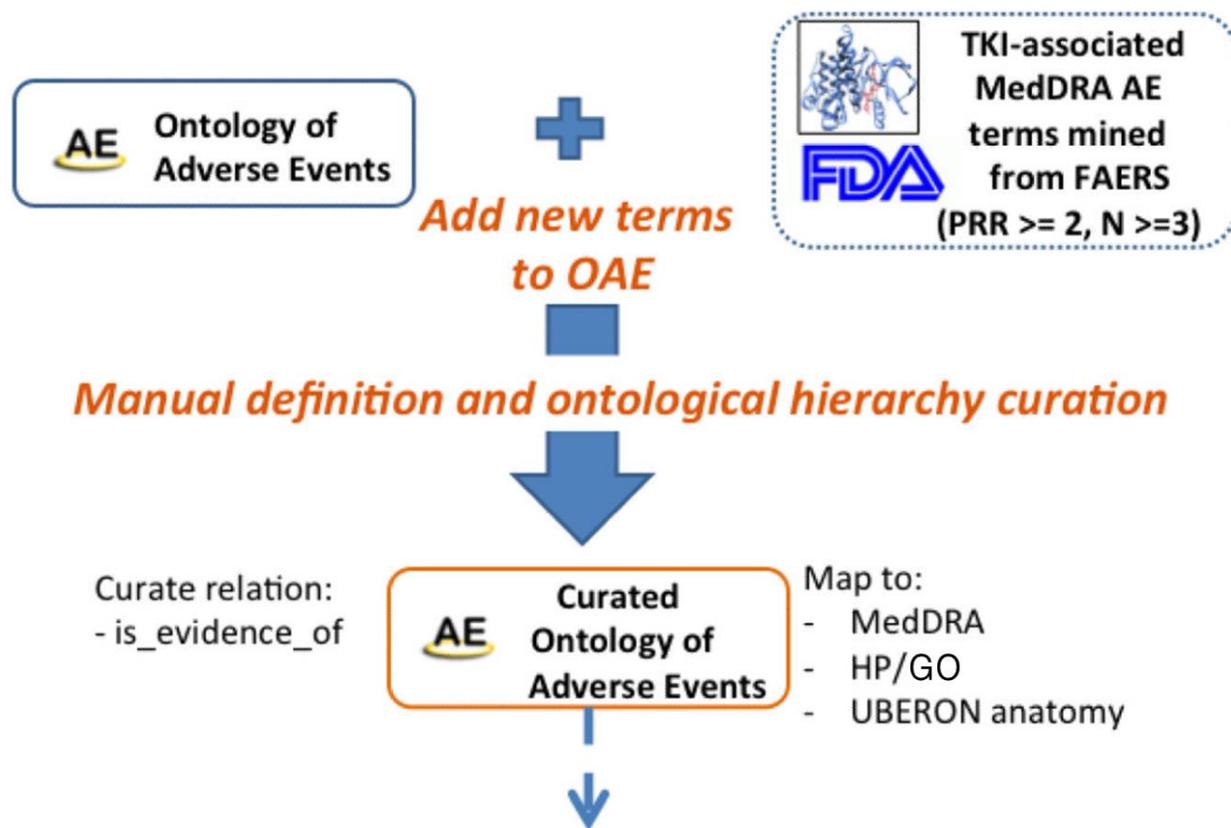


(C)

Fig 3. Hierarchical classification of 25 BCG-associated SAEs and their related top level classes using MedDRA and OAE. (A) MedDRA-based classification. All oval circle highlighted terms are discussed in the main text. (B) Asserted OAE hierarchy of the 25 SAEs and related top level classes. (C) Inferred OAE hierarchy after reasoning with the ELK reasoner (version 0.4.10, downloaded from website: <https://www.cs.ox.ac.uk/isg/tools/ELK/>). The SAE labeled with "t" and "c" represents the SAE associated with BCG as a tuberculosis and bladder cancer vaccine, respectively. After reasoning, two classes of terms were inferred to under different parent terms as highlighted in dotted oval circles.



Sirarat等通过MedDRA-OAE术语映射，将基于MedDRA的药物TKIs相关不良反应导入OAE术语系统，进而匹配到已有的人类表型本体、解剖学本体和基因本体，**成功实现了该药物不良反应的临床表型与分子生物学机制的关联分析研究 (PMID: 27003817)**。



Application of OAE in bioinformatics analysis of AE-related studies



近期，Melissa等人在新英格兰医学期刊(The New England Journal of Medicine)上发表的综述论文全面阐述了包括OAE在内的众多生物医学本体**通过对大量异构数据知识的系统表征与整合，能够实现对任何病人的精准分类分析。**

Citation: *Melissa A. Haendel, Christopher G. Chute, Peter N. Robinson. Classification, ontology, and precision medicine[J]. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE, 2018, 379(15): 1452-1462.*

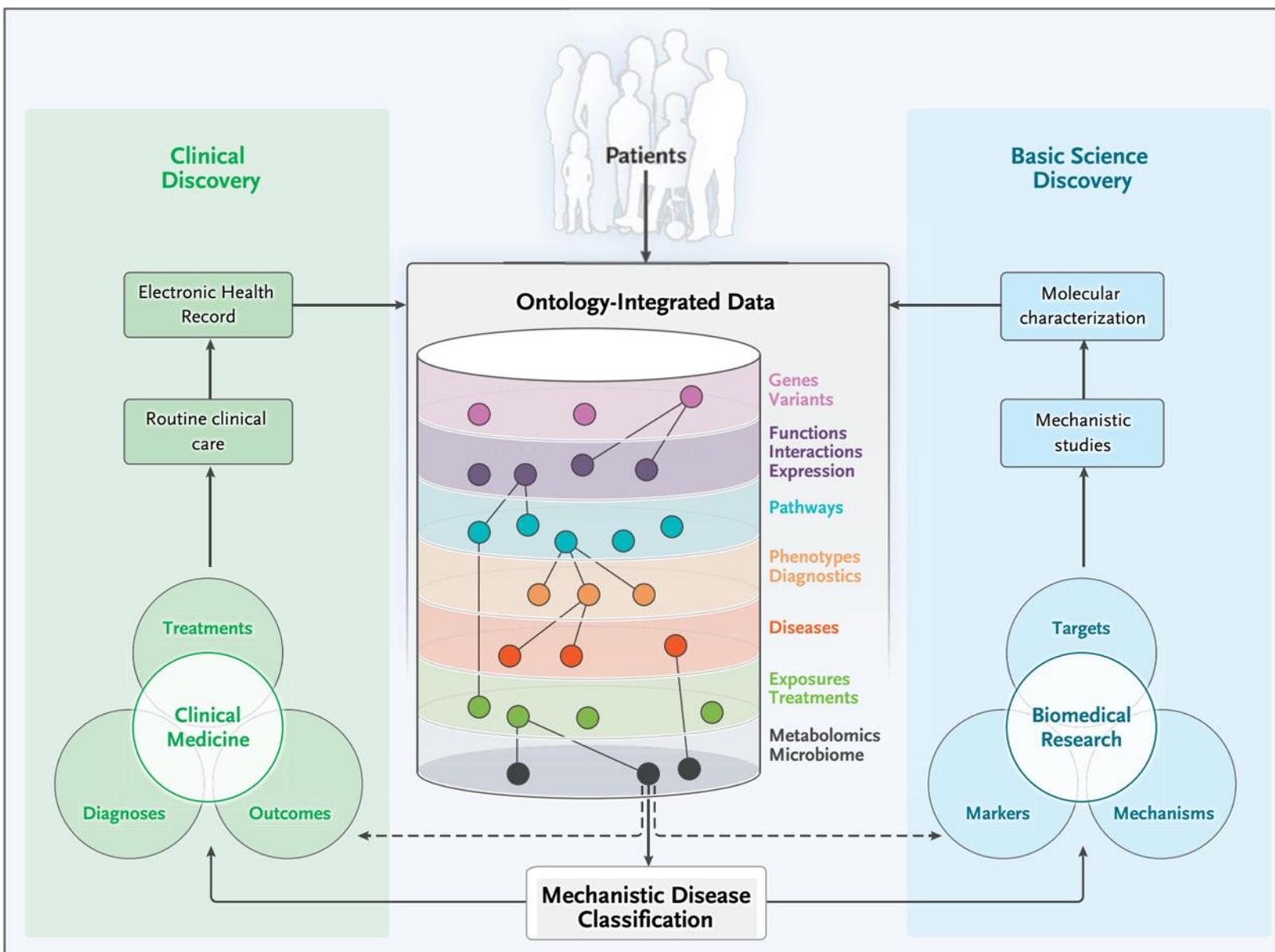


Figure 4. Ontology-Based Mechanistic Classification of Disease.

Well-structured clinical data can be readily integrated with discovery research data by using ontologies, which make clinical and basic science observations “computable” in a way that reflects present knowledge and allows new inferences. Integrating the two streams of data enables a mechanistic classification of disease across many data types, making a more refined and dynamic classification of patients possible.¹



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



在过去的十多年中，本体对生物医学大数据和精准医学的研究发挥了不可替代的方法学作用，其强大的数据整合分析能力吸引了国内科技工作者的广泛关注。

2018年国家人口与健康科学数据共享服务平台牵头组织成立了**中国生物医学本体联合工作组(China Biomedical Ontology Consortium, OntoChina)**。OntoChina (<http://www.ontochina.org>)旨在通过引入国际上先进的本体知识构建理念，依托国内生物医学领域从业者的广泛协作，建设服务我国生物医学大数据研究的本体资源库，并促进生物医学本体在我国卫生信息化建设中的应用。

OntoChina

中国生物医学本体联合工作组

首页	关于我们	本体规范	合作加盟	讲座培训	本体工具
----	------	------	------	------	------

加入我们

- [加入我们](#) 我们真诚欢迎有志于中国本体资源建设的专家、学者、科研院所、企事业单位加入"中国生物医学本体联合工作组"，以共享共建的方式，一起推动中国本体资源的建设、应用和研究。
- [申请流程](#)
- [现有成员](#)



OntoChina成员中国中医科学院朱彦博士等已经着手**基本形式化本体(Basic Formal Ontology, BFO)**的中文翻译工作，这将为接下来生物医学领域的中文本体开发提供完整的顶层术语体系。

OAE已多次成功应用到医疗干预相关不良反应的分析研究中。事实上，OAE的开发者在其开发和应用过程中，根据实际情况，已经添加了部分术语的中文对照。随着BFO中文化的推进，我们完全可以实现OAE的整体汉化（包括**全部术语条目**和**逻辑关系表述**）。同时，得益于OAE完全开源免费的属性，结合本体开发工具（如Ontobee和Ontofox），可以实现OAE与其他中文生物医学本体的互联互通。

因此，**OAE的尽快采用不但可以完善我国上市疫苗安全监督体系，而且能够从根本上改变现有的疫苗接种与不良反应分析研究模式。**



一、相关背景知识

二、我国现行上市疫苗相关不良反应报告体系

三、不良反应本体OAE (Ontology of Adverse Events)

四、OAE在疫苗不良反应分析研究中的实际应用

五、OAE之于我国上市疫苗不良反应研究的意义

六、前景与展望



毫无疑问，人类已进入大数据时代。如何从海量原始数据中获得有科学研究或经济社会价值的内涵数据是广大科技工作者为之工作的重中之重。

在此过程中，现实异构数据的标准化，关联数据的整合、实时共享、快速检索和新知识挖掘等是检验大数据分析成功与否的关键。而本体作为数据注释的基础性工具体系可以很好的完成此类任务。

当前国外生物医学本体学研究与应用发展迅速，已经形成了完整的**开放生物医学本体 (Open Biomedical Ontology, OBO) 体系 (OBO Foundry)**。相对而言，国内生物医学本体研究较为滞后。然而，随着国际学术交流合作日益增多，未来我国本体学研究将呈现蓬勃发展之势。



特别地，对于当前我国上市疫苗安全监督体系建设，除了需要引入像OAE这样标准的生物医学术语系统外，我们也期望能够在此基础上开发出类似于美国VAERS的、完全属于中国上市疫苗的**开放型不良反应报告数据库系统**，这将会极大的推动我国上市疫苗安全性的监管及后续分析研究工作。



重庆邮电大学

修德博学 求实创新

THANKS FOR YOUR
ATTENTIONS!