基于FAERS的美法仑不良反应信号挖掘与分析Δ

狄潘潘[1*]，梁　海[2#]，王　杰[3]，胡云飞[4]，贾淑云[1]（1.安徽医科大学附属亳州医院静配中心，安徽 亳州　236800；2.安徽医科大学附属亳州医院药学部，安徽 亳州　236800；3.蚌埠医学院公共基础学院，安徽 蚌埠　233030；4.亳州学院中药学院，安徽 亳州　236800）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）12-1493-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.16

摘　要　目的　挖掘美法仑的不良反应（ADR）信号，为临床安全使用提供参考。**方法**　利用OpenVigil 2.1数据平台，收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2004年第1季度至2022年第2季度的美法仑相关ADR报告，利用比例失衡法中的报告比值比（ROR）法和综合标准法（MHRA）进行数据挖掘，根据《国际医学用语词典》（24.0版）ADR术语集中的系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对ADR报告进行描述和分类。**结果**　共检索到目标药物美法仑相关ADR报告17 046份，ADR报告数呈波动上升趋势；ADR报告涉及患者以男性为主（43.28%），且集中于50～＜75岁（35.09%），主要上报国家为美国（23.97%）；共涉及严重结局22 842例次，以住院或延长住院为主（24.45%）。共挖掘到403个ADR信号，涉及23种SOC，主要为血液及淋巴系统疾病（801例次，13.77%），其次为眼器官疾病（755例次，12.97%）和感染及侵袭类疾病（716例次，12.30%）。报告例次排名靠前的ADR信号涉及发热性中性粒细胞减少、腹泻、发热及黏膜炎等PT，肺炎、脓毒症、玻璃体积血、脉络膜视网膜萎缩、骨髓增生异常综合征等PT未被药品说明书收录；信号强度排名靠前的ADR信号涉及脉络膜营养不良、脉络膜视网膜萎缩、眼球萎缩等PT，且上述3种PT均未被药品说明书收录。**结论**　美法仑导致的ADR主要包括血液及淋巴系统疾病、眼器官疾病和感染及侵袭类疾病；使用美法仑前，临床应做好用药评估，并在治疗期间重点关注患者的血液指标和眼部毒性反应，以保障治疗的安全性。

关键词　美法仑；美国FDA不良事件报告系统；药物不良反应；数据挖掘；比值失衡法

Mining and analysis of adverse drug reaction signals of melphalan based on FAERS

DI Panpan[1], LIANG Hai[2], WANG Jie[3], HU Yunfei[4], JIA Shuyun[1] (1. Pharmacy Intravenous Admixture Services, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Anhui Bozhou 236800, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Anhui Bozhou 236800, China; 3. School of Public Basic Medicine, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233030, China; 4. College of Traditional Chinese Medicine, Bozhou University, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the adverse drug reaction (ADR) signals of melphalan, so as to provide reference for clinically safe drug use. **METHODS** Using OpenVigil 2.1 data platform, relative ADR reports of melphalan from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2022 in FAERS database were collected; data mining was conducted using the reported odds ratio (ROR) method and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method of disproportional method. ADR reports were described and classified according to the system organ class (SOC) and preferred term (PT) in *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (24.0 edition). **RESULTS** A total of 17 046 ADR reports related to the target drug melphalan were retrieved, and the number of ADR reports showed a fluctuating upward trend; the majority of patients were male (43.28%), and were concentrated between the ages of 50-＜75 (35.09%), with the main reporting country being the United States (23.97%); ADR report involved a total of 22 842 severe outcomes, mainly including hospitalization or extended hospitalization (24.45%). Totally 403 ADR signals were detected, involving 23 SOC, mainly including blood and lymphatic system diseases (801 cases, 13.77%), followed by eye organ diseases (755 cases, 12.97%) and infectious and invasive diseases (716 cases, 12.30%). The ADR signals ranked high in the number of reported cases included febrile neutropenia, diarrhea, fever and mucositis and other PT; PT such as pneumonia, sepsis, vitreous hemorrhage, chorioretinal atrophy, myelodysplastic syndrome were not recorded in drug instructions. The ADR signals with high signal strength ranking included choroidal dystrophy, chorioretinal atrophy, eyeball atrophy and other PT, and above three types of PT were not included in the drug instructions. **CONCLUSIONS** ADRs caused by melphalan mainly include blood and lymphatic system diseases, eye organ diseases, and infectious and invasive

Δ**基金项目** 安徽省高等学校科学研究项目（No.2022AH051424）；安徽医科大学校科研基金立项资助项目（No.2021xkj095）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：医院药学、数据挖掘与处理。电话：0558-5675085。E-mail：13285687999@sina.cn

＃**通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0558-5675085。E-mail：lianghai_ay@163.com

diseases; before using melphalan, it is necessary to evaluate the drug use of patients, and pay close attention to the patient's blood indicators and eye toxicity reaction, so as to guarantee the safety of treatment.

KEYWORDS melphalan; FAERS database; adverse drug reactions; data mining; disproportional method

美法仑，也称苯丙氨酸氮芥，为氮芥的苯丙氨酸衍生物，是一种具有2个双-2-氯乙基团的双功能烷化剂，可与DNA鸟嘌呤第7位的氮共价结合而形成链间交联，从而阻止细胞复制，可用于多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）和晚期卵巢腺癌的治疗[1]。目前，高剂量的美法仑已成为MM等恶性血液肿瘤的标准化疗预处理方案[2—3]；另外，该药也是BEAM（卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑）和GBM（吉西他滨+百消安+美法仑）等恶性血液肿瘤联合预处理方案的组成药物[4—5]。研究显示，美法仑联合硼替佐米、来那度胺和地塞米松的诱导治疗方案可使MM患者的治疗总有效率升至98%，并可使60%～70%的患者达到完全缓解[6—8]。

美法仑属细胞毒性药物，对静止期和快速分裂期的肿瘤细胞具有抑制活性[9]，其常见不良反应（adverse drug reaction，ADR）包括血液毒性和胃肠道毒性[10—11]。美法仑虽在我国上市多年，但关于其安全性的研究大多局限于临床观察[12—13]。考虑到临床观察有严格的患者纳排标准，用药疗程和观察时间也较短，因此难以发现一些迟发、罕见的ADR。美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）属于自发呈报系统数据库，其公开提供FDA关于药品、治疗性生物制品相关安全报告和个案安全报告的真实世界原始数据，可有助于研究者深入挖掘药物警戒信息。基于此，本研究拟利用FAERS相关数据对美法仑的ADR信号进行挖掘，以期为该药的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源、提取与筛选

本研究基于FAERS数据库相关数据，利用OpenVigil 2.1数据平台，以“melphalan”“alkeran”为检索词进行检索，收集2004年第1季度至2022年第2季度的美法仑相关ADR报告。根据国际人用药品注册技术协调会发布的《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（24.0版）ADR术语集中的系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred term，PT）对ADR报告进行描述和分类。选择以美法仑为首要怀疑药物的ADR报告，剔除重复或以产品储存错误等作为ADR的报告。

1.2 数据挖掘

采用比值失衡测量法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、英国药品和医疗保健产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）的综合标准法（以下简称“MHRA法”）对美法仑的ADR信号进行挖掘。ROR法和MHRA法均基于四格表法[14]。ROR法阳性信号的判定标准为：目标药物目标事件报告数≥3，ROR值的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1；MHRA法阳性信号的判定标准为：目标药物目标事件报告数≥3，比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）值＞2，χ^2值≥4[15]。具体见表1、表2。

表1 ROR法和MHRA法的四格表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 ROR和MHRA法的计算公式及相应阈值

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$ $95\%CI=e^{\ln ROR\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	$a\geq 3$，ROR值的95%CI下限＞1，则提示生成1个信号
MHRA法	$PRR=\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$ $\chi^2=\frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a\geq 3$，PRR值＞2，χ^2值≥4，则提示生成1个信号

2 结果

2.1 美法仑相关ADR报告的基本信息

本研究共检索到美法仑相关ADR报告17 046份，ADR报告数呈波动上升趋势（图1）。除去性别未知者，ADR报告涉及的患者以男性为主（43.28%）；除去年龄未知者，ADR报告涉及的患者年龄为50～＜75岁（35.09%）；ADR报告共涉及严重结局22 842例次，以住院或延长住院为主（24.45%）；主要上报国家为美国（23.97%），其次为日本（11.47%）、法国（10.54%）、意大利（6.07%）和德国（5.39%）。结果见表3。

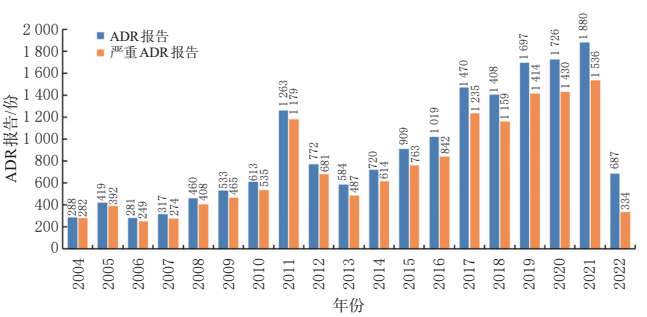


图1 美法仑相关ADR报告的年度分布

2.2 美法仑相关ADR报告累及的SOC分布

本研究共挖掘到403个以美法仑为首要怀疑药物的ADR信号，涉及23种SOC，以感染及侵袭类疾病所包含的信号最多（72个，占全部信号的17.87%），其次为眼器官疾病（56个，占全部信号的13.90%）；403个ADR信号累计报告5 819例次，报告最多的SOC为血液及淋巴系

表3　美法仑相关ADR报告的基本信息

项目	报告数/报告例次	构成比/%
性别		
女性	5 396	31.66
男性	7 378	43.28
未知	4 272	25.06
年龄/岁		
<18	2 603	15.27
18～<50	1 678	9.85
50～<75	5 982	35.09
≥75	1 609	9.44
未知	5 174	30.35
严重ADR[a]		
死亡	4 300	18.82
威胁生命	1 374	6.02
住院或延长住院	5 585	24.45
残疾	354	1.55
其他	11 229	49.16
报告国家(前5位)		
美国	4 086	23.97
日本	1 955	11.47
法国	1 797	10.54
意大利	1 034	6.07
德国	918	5.39

a：同一严重ADR可能涉及多个严重结局，故该项以“例次”计

统疾病（801例次，占报告总例次的13.77%），其次为眼器官疾病（755例次，占报告总例次的12.97%）和感染及侵袭类疾病（716例次，占报告总例次的12.30%）。结果见表4。

表4　美法仑相关ADR信号的SOC分布

SOC	信号数	信号数占比/%	累计报告例次	累计报告例次占比/%
感染及侵袭类疾病	72	17.87	716	12.30
眼器官疾病	56	13.90	755	12.97
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉)	38	9.43	361	6.20
各类检查	28	6.95	330	5.67
呼吸系统、胸及纵隔疾病	27	6.70	460	7.91
血液及淋巴系统疾病	22	5.46	801	13.77
各类神经系统疾病	21	5.21	187	3.21
胃肠系统疾病	20	4.96	394	6.77
免疫系统疾病	16	3.97	125	2.15
代谢及营养类疾病	16	3.97	199	3.42
心脏器官疾病	15	3.72	173	2.97
全身性疾病及给药部位各种反应	11	2.73	410	7.05
血管类疾病	11	2.73	140	2.41
各类损伤、中毒及手术并发症	9	2.23	348	5.98
肝胆系统疾病	7	1.74	99	1.70
皮肤及皮下组织类疾病	7	1.74	42	0.72
肾脏及泌尿系统疾病	6	1.49	128	2.20
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	1.24	25	0.43
外科及医学操作	5	1.24	64	1.10
内分泌系统疾病	3	0.74	12	0.21
精神疾病类	3	0.74	25	0.43
生殖系统及乳腺疾病	3	0.74	18	0.31
各种先天性、家族性及遗传性疾病	2	0.50	7	0.12

2.3　美法仑相关ADR报告例次及信号强度排名前20位的信号

美法仑相关ADR报告例次排名前20位的信号（表5）中，以发热性中性粒细胞减少、腹泻、发热、黏膜炎等PT为主，肺炎、脓毒症、玻璃体积血、脉络膜视网膜萎缩、骨髓增生异常综合征等PT未被药品说明书收录。

表5　美法仑相关ADR报告例次排名前20位的信号

PT	报告例次	ROR法		MHRA法	
		ROR	95%CI	PRR	χ^2
发热性中性粒细胞减少	212	36.28	31.53～41.75	33.75	6 653.58
腹泻	184	2.60	2.239～3.02	2.50	168.17
发热	169	4.55	3.90～5.32	4.35	437.57
黏膜炎	150	56.54	47.92～66.72	53.72	7 596.81
中性粒细胞减少	133	8.92	7.49～10.62	8.56	883.14
肺炎[a]	103	3.02	2.48～3.67	2.95	131.96
脓毒症[a]	102	8.28	6.79～10.09	8.03	621.81
血小板减少	87	7.04	5.69～8.72	6.87	431.12
全血细胞减少	85	14.15	11.40～17.57	13.77	992.30
贫血	83	3.95	3.18～4.91	3.87	174.65
玻璃体积血[a]	78	221.41	175.63～279.13	215.58	15 480.58
口腔炎	67	10.40	8.16～13.26	10.19	545.81
血小板计数下降	67	5.56	4.36～7.08	5.46	240.01
脉络膜视网膜萎缩[a]	60	1 956.07	1 423.68～2 687.54	1 916.30	72 612.16
骨髓增生异常综合征[a]	59	31.48	24.30～40.79	30.87	1 661.86
急性髓性白血病[a]	59	30.48	23.53～39.48	29.89	1 605.81
眼睑水肿[a]	57	35.17	27.02～45.76	34.51	1 804.09
低血压[a]	55	2.315	1.77～3.02	2.29	39.00
静脉闭塞性肝病[a]	52	93.90	71.13～123.98	92.27	4 484.52
心房颤动[a]	52	4.54	3.45～5.97	4.48	137.23

a：药品说明书未收录的ADR

美法仑信号强度（以ROR、PRR值计）排名前20位的信号（表6）中，以脉络膜营养不良、脉络膜视网膜萎缩、眼球萎缩等PT为主，脉络膜营养不良、脉络膜视网膜萎缩、眼球萎缩、虹膜异色等PT未被药品说明书收录。

表6　美法仑相关ADR信号强度排名前20位的信号

PT	报告例次	ROR法		MHRA法	
		ROR	95%CI	PRR	χ^2
脉络膜营养不良[a]	16	2 642.40	1 377.50～5 068.80	2 628.07	22 379.52
脉络膜视网膜萎缩[a]	60	1 956.07	1 423.68～2 687.54	1 916.30	72 612.16
眼球萎缩[a]	20	1 578.58	929.34～2 681.40	1 567.89	20 466.99
淋巴细胞计数下降	8	1 257.72	559.50～2 827.27	1 254.31	6 456.30
恶性软组织肿瘤[a]	3	941.69	262.58～3 377.22	940.73	1 535.79
虹膜异色[a]	4	863.51	288.51～2 584.45	862.34	2 106.96
无法分类的骨髓增生异常综合征[a]	3	863.21	243.47～3 060.56	862.34	1 433.07
给药部位疤痕[a]	7	806.76	354.08～1 838.18	804.85	3 928.09
视网膜脱色[a]	23	671.91	429.33～1 051.56	666.68	12 259.74
视网膜病变出血[a]	6	628.43	263.12～1 500.94	627.15	2 666.02
虹膜新生血管[a]	9	622.78	306.00～1 267.52	620.88	4 209.47
难治性细胞减少伴多系发育不良[a]	11	604.52	318.28～1 148.18	602.27	5 121.09
心血管失调[a]	4	575.67	199.62～1 660.17	574.89	1 502.97
眼球摘除术[a]	14	521.73	297.11～916.16	519.26	5 851.66
病毒性膀胱炎[a]	13	511.81	285.56～917.32	509.56	5 314.41
视网膜母细胞瘤[a]	6	482.28	205.12～1 133.95	481.30	2 119.70
血干细胞收获失败[a]	8	453.60	216.88～948.72	452.37	2 798.63
急性巨核细胞白血病[a]	3	450.37	135.15～1 500.811	449.92	824.66
眼外肌疾病[a]	19	442.69	274.25～714.59	439.85	6 994.25
涎腺黏液表皮样癌[a]	3	431.61	129.90～1 434.12	431.17	793.93

a：药品说明书未收录的ADR

3 讨论

3.1 美法仑相关ADR报告基本情况分析

本研究从FAERS数据库中共提取到美法仑相关ADR报告17 046份，其报告数呈波动上升趋势，患者年龄多集中于50岁以上（7 591例，44.53%），且以男性为主（7 378例，43.28%），提示美法仑的临床应用日益广泛。全球流行病学研究显示，MM的发病率呈逐年上升趋势，且患者以男性为主，年龄普遍超过50岁[16]，与本研究所得ADR报告涉及患者的基本特征相符。另外，本研究纳入ADR报告涉及的中老年人群占比较高，可能与老年人本身肿瘤发病率较高，且随着年龄的增长，其组织器官对美法仑等细胞毒性药物的耐受性下降有关。美法仑相关ADR报告国家以美国为主，而亚裔病例相对较少，可能与FAERS数据库由美国FDA设立且该药较早在美国上市有关。

3.2 美法仑累及SOC的特点

本研究同时使用ROR法和MHRA法进行信号挖掘，共挖掘出403个ADR信号，涉及23种SOC，反映出美法仑导致的ADR可能累及全身多个系统，提示临床在使用美法仑时应全面监测患者ADR的发生情况，并及时实施干预措施。

ADR信号数排首位的SOC为感染及侵袭类疾病，累计报告较多的SOC包括血液及淋巴系统疾病、感染及侵袭类疾病，报告例次较高的PT包括发热性中性粒细胞减少、腹泻、发热、黏膜炎、中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、贫血等。美法仑是一种烷化剂，为细胞毒性药物，该类药物较常见的ADR为血液毒性[10]，因此上述常见ADR可能与美法仑的药理作用有关[11]。由于美法仑的血液毒性（骨髓抑制）会降低患者的免疫力，从而引发各种感染、发热、贫血等症状[17]，因此感染及侵袭类疾病（如肺炎、脓毒血症）也是该药ADR累及的常见SOC。本研究所挖掘的ADR信号大多与美法仑的药品说明书一致，表明本研究的可信度较高，同时提示临床在使用美法仑时应重点关注其可能导致的血液毒性，谨慎联用其他有骨髓抑制作用的药物。

3.3 需要重点关注的ADR信号

本研究结果显示，眼器官疾病的信号数和累计报告数皆排名第2（表4），其相关ADR信号的强度也较高（表6），且均未被美法仑药品说明书收录。眼器官疾病涉及的高信号强度PT主要为脉络膜营养不良、脉络膜视网膜萎缩、眼球萎缩、虹膜异色、视网膜脱色、视网膜病变出血、虹膜新生血管、视网膜母细胞瘤、眼外肌疾病等。美法仑之所以会导致多种眼部药物警戒信号，笔者分析可能与其常用于视网膜母细胞瘤有关[18-19]。经统计发现，本研究纳入ADR报告涉及的17 046例患者中，因视网膜母细胞瘤用药的有943例（5.53%），进一步佐证了笔者的分析。视网膜母细胞瘤并不是美法仑药品说明书中规定的适应证，故该用法属于超说明用药[20]，临床应予以关注。

视网膜母细胞瘤是儿童群体较常见的眼部恶性肿瘤，全球发病率约为1/18 000～1/16 000，多在5岁之前发病[21]。玻璃体内注射美法仑是治疗视网膜母细胞瘤的有效手段，总体安全性较高，但该法最常见的不良反应是外周局部脉络膜视网膜毒性，如脉络膜萎缩、瞳孔粘连、虹膜萎缩、视网膜血管阻塞、视神经萎缩、玻璃体积血、持续性肌张力减退、球疮和白内障等[22-23]。美法仑致多种眼部毒性反应的具体机制尚未阐明，可能原因包括：（1）在玻璃体内注射美法仑后，由于局部药物浓度过高而引发眼部毒性反应[24]；（2）分子机制研究显示，核因子κB1和myc等转录因子可通过调节其靶基因表达而参与美法仑诱导的眼部血管毒性反应[25]；（3）患者发生急性眼毒性的原因与玻璃体内注射美法仑致玻璃体脱落有关，且含有乙二醇或乙醇的美法仑制剂会加重上述毒性反应[26]。由此可见，在使用美法仑治疗视网膜母细胞瘤时，应严格掌握给药剂量和浓度，并由技术熟练的人员进行注射操作；同时，临床需密切关注患者的眼部毒性反应并及时予以干预，以保障治疗安全。

3.4 研究局限性

本研究的局限性如下：（1）病例多为西方人群，亚裔病例相对较少，存在一定的种族偏倚；（2）因无法获得使用美法仑但未出现ADR的临床数据，因而无法计算各ADR的发生率；（3）ROR法和MHRA法仅表示美法仑和ADR之间的关联强度，尚无法确定其因果关系。

综上所述，本研究通过对FAERS数据库收集的美法仑ADR报告数据进行挖掘分析后发现，美法仑导致的ADR主要包括血液及淋巴系统疾病、眼器官疾病和感染及侵袭类疾病，其中常见ADR包括发热性中性粒细胞减少、腹泻及发热等。另外，美法仑与多种眼部ADR具有较强的关联性，可能与该药常用于视网膜母细胞瘤治疗有关。临床在使用美法仑前应做好用药评估，并在使用过程中密切监测患者的各项指标，以保障患者的用药安全。

参考文献

[1] MAURA F, WEINHOLD N, DIAMOND B, et al. The mutagenic impact of melphalan in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2021, 35(8): 2145-2150.

[2] HAMED R A, BAZARBACHI A H, MALARD F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(4): 44.

[3] TACCHETTI P, PANTANI L, PATRIARCA F, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study[J]. Lancet Haematol,

2020,7(12):e861-e873.
[4] COLITA A, COLITA A, BUMBEA H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in malignant lymphomas: retrospective comparison of toxicity and efficacy on 222 patients in the first 100 days after transplant, on behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation[J]. Front Oncol, 2019,9:892.
[5] VALDEZ B C, LI Y, MURRAY D, et al. Panobinostat and venetoclax enhance the cytotoxicity of gemcitabine, busulfan, and melphalan in multiple myeloma cells[J]. Exp Hematol,2020,81:32-41.
[6] TAN T D, HONG Y C, LI S S, et al. Lenalidomide with dexamethasone to multiple myeloma patients relapsing from bortezomib-based induction therapies:a prospective, observational study[J]. Chin J Physiol, 2020, 63(5): 211-217.
[7] PAIVA B, PUIG N, CEDENA M T, et al. Measurable residual disease by next-generation flow cytometry in multiple myeloma[J]. J Clin Oncol,2020,38(8):784-792.
[8] JOSEPH N S, KAUFMAN J L, DHODAPKAR M V, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma[J]. J Clin Oncol,2020,38(17):1928-1937.
[9] ANTTILA J V, SHUBIN M, CAIRNS J, et al. Contrasting the impact of cytotoxic and cytostatic drug therapies on tumour progression[J]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(11): e1007493.
[10] 明茜,余秋霞,张晓颖,等. 注射用盐酸美法仑在血液恶性肿瘤自体造血干细胞移植及其序贯嵌合抗原受体细胞治疗中的近期疗效及副作用[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(1):28-31,85.
[11] KARATI D, MAHADIK K R, TRIVEDI P, et al. Alkylating agents, the road less traversed, changing anticancer therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(8): 1478-1495.
[12] 孔黛,王新凯,裴晓杭,等. 淋巴瘤自体造血干细胞移植中苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑(BeEAM)预处理方案的安全性[J]. 中国组织工程研究,2023,27(19):2975-2979.
[13] DIMOPOULOS M A, CAVO M, MATEOS M V, et al. A matching-adjusted indirect treatment comparison(MAIC) of daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone(D-VMP) versus lenalidomide-dexamethasone continuous(Rd continuous), lenalidomide-dexamethasone 18 months(Rd 18), and melphalan-prednisone-thalidomide(MPT)[J]. Leuk Lymphoma,2020,61(3):714-720.
[14] 罗林,张佳颖,陈力,等. 基于美国FAERS数据库的托珠单抗不良事件信号挖掘[J]. 中国药房,2021,32(15):1874-1879.
[15] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报,2022,43(2):117-122.
[16] HUANG J, CHAN S C, LOK V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma:a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends[J]. Lancet Haematol,2022,9(9):e670-e677.
[17] NADEEM O, ANDERSON K C. The safety of current and emerging therapies for multiple myeloma[J]. Expert Opin Drug Saf,2020,19(3):269-279.
[18] BOGAN C M, PIERCE J M, DOSS S D, et al. Intravitreal melphalan hydrochloride vs propylene glycol-free melphalan for retinoblastoma vitreous seeds: efficacy, toxicity and stability in rabbits models and patients[J]. Exp Eye Res,2021,204:108439.
[19] 柴婷,任韩星,高丽. 经眼动脉灌注美法仑和卡铂治疗视网膜母细胞瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2022,29(7):867-870.
[20] 徐陆欣怡,王妮,尹适成,等. 我国罕见病药品的可及性及采购使用现状研究[J]. 中国卫生政策研究,2022,15(2):60-64.
[21] FABIAN I D, SAGOO M S. Understanding retinoblastoma: epidemiology and genetics[J]. Community Eye Health,2018,31(101):7.
[22] YOUSEF Y A, AL JBOOR M, MOHAMMAD M, et al. Safety and efficacy of intravitreal chemotherapy(melphalan) to treat vitreous seeds in retinoblastoma[J]. Front Pharmacol,2021,12:696787.
[23] XUE K, REN H, MENG F X, et al. Ocular toxicity of intravitreal melphalan for retinoblastoma in Chinese patients [J]. BMC Ophthalmol,2019,19(1):61.
[24] BERRY J L, KIM M E, PEFKIANAKI M, et al. Intravitreal melphalan for retinoblastoma:the impact of toxicity on recurrence and ultimate globe salvage[J]. Ocul Oncol Pathol,2020,6(6):388-394.
[25] YANG Y, XING Y Q, LIANG C Q, et al. In search of underlying mechanisms and potential drugs of melphalan-induced vascular toxicity through retinal endothelial cells using bioinformatics approach[J]. Tumour Biol, 2016, 37(5):6709-6718.
[26] HSIEH T, LIAO A, FRANCIS J H, et al. Comparison of efficacy and toxicity of intravitreal melphalan formulations for retinoblastoma[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0235016.

(收稿日期:2023-01-03 修回日期:2023-04-01)
(编辑:张元媛)