

基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘^Δ

吴紫阳^{1,2*}, 何娜^{1,2}, 程吟楚^{1,2}, 翟所迪^{1,2}, 刘维^{1,2#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)06-0740-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.06.16



摘要 目的 分析恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗上市后的药品不良反应(ADR)信号,为临床用药安全提供参考。方法 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库,使用OpenVigil 2.1数据平台,收集恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗从美国上市至2021年9月30日的ADR报告。采用频率法检测恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗的ADR信号,并分别按照发生频次和信号强度进行排序。结果与结论 分别获得恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗相关的ADR报告2 319、3 178份,检测到ADR信号分别为215、329个。按发生频次排序,两种药物发生频次最多的ADR分别是血小板计数降低(109例)和发热性中性粒细胞减少症(198例),均可见于其药品说明书;按信号强度排序,恩美曲妥珠单抗的蜘蛛痣(报告比值比为451.46)和维布妥昔单抗的非感染性心内膜炎(报告比值比为304.35)位列首位,均未被其药品说明书提及。建议临床不仅应关注两种药物所致最常见的血液及淋巴系统ADR,还应关注恩美曲妥珠单抗致蜘蛛痣和维布妥昔单抗致非感染性心内膜炎等药品说明书中未报道的ADR。

关键词 恩美曲妥珠单抗;维布妥昔单抗;不良反应;美国食品药品监督管理局药物不良事件报告系统;数据挖掘

Data mining of adverse drug reaction signals for ado-trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin based on FAERS database

WU Ziyang^{1,2}, HE Na^{1,2}, CHENG Yinchu^{1,2}, ZHAI Suodi^{1,2}, LIU Wei^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the adverse drug reaction (ADR) signals of ado-trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin, so as to provide reference for clinical medication safety. **METHODS** Using the FDA adverse drug event reporting system (FAERS) database and OpenVigil 2.1 data platform, the ADR of the two drugs were collected from being approved by FDA to the Sep. 30th, 2021. The ADR signals were detected by frequency method and sorted according to the occurrence frequency and signal strength respectively. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 2 319 and 3 178 ADR reports related to ado-trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin were collected, 215 and 329 ADR signals were detected respectively. According to the occurrence frequency, the most frequent ADRs of the two drugs were thrombocytopenia (109 cases) and febrile neutropenia (198 cases), separately, which were consistent with the drug instructions. According to the signal strength, the spider nevus of ado-trastuzumab emtansine (report odds ratio of 451.46) and the noninfectious endocarditis of brentuximab vedotin (report odds ratio of 304.35) ranked first, both of which were not reported in the drug instructions. It is suggested that attention should be paid not only to the most common ADRs of blood and lymphatic system caused by both drugs, but also to the ADRs not reported in the drug instructions such as spider nevus of ado-trastuzumab emtansine and noninfective endocarditis of brentuximab vedotin.

KEYWORDS ado-trastuzumab emtansine; brentuximab vedotin; adverse drug reaction; FDA adverse drug event reporting system; data mining

抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADC)是一类通过连接子将细胞毒性药物偶联到单克隆抗体的靶向生物制剂,即以单克隆抗体作为载体将小分子细胞

毒性药物以靶向方式高效地运输至目标肿瘤细胞中^[1]。ADC类药物于2020年首度在我国获批上市,分别是恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗,用于人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌患者和CD30阳性淋巴瘤成人患者的临床治疗。2021年,我国首个自主研发的ADC类药物维迪西妥单抗获批上市,为HER2过表达胃癌患者的后线治疗提供了更多选择。随着ADC类药物在临床的广泛应

^Δ 基金项目:国家重大科技专项课题(No.2017ZX09304012007);国家自然科学基金资助项目(No.71904002)

* 助理研究员,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:wuziyang16@163.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:010-82265740。E-mail:andthen0023@163.com

用,深入了解其全新的结构特点和作用机制将有助于临床有效管理其可能出现的不良反应(adverse drug reaction, ADR),以促进临床安全用药。

从药物结构分析,ADC类药物同时具有单克隆抗体类药物和细胞毒性药物的特性,其细胞毒性药物的含量虽然较低,但仍有可能在应用中出现一定的毒性^[1]。如目前上市的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗中所含的细胞毒性药物均为微管抑制剂,在临床注册研究中观察到了相关的血液毒性和神经毒性等ADR^[2-3]。以恩美曲妥珠单抗为例,其血小板减少症发生率为28.5%,严重血小板减少症的发生率为5.7%,可能增加患者出血的风险^[2]。此外,ADC类药物的ADR还取决于非肿瘤组织靶标的生理功能和阳性率、连接子的性质、细胞毒性药物的数量和类型以及旁观者效应等多种因素^[1]。因此,针对ADC类药物的上市后评价,还需要密切注意其可能引发的其他ADR,并加以监测和管理。本文通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)收集到的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗数据进行挖掘和筛选,分析ADC类药物上市后的ADR信号,以期为该类药物的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自FAERS数据库。FAERS数据库是公开发布的数据库,收集了由不同地区医疗保健专家、制药厂商、患者等自发上报的ADR报告,其数据每季度更新1次^[4]。

1.2 数据提取和筛选

OpenVigil 2.1(<http://openvigil.sourceforge.net/>)是经过德国基尔大学Böhm等学者验证的药物警戒工具^[5]。本研究通过OpenVigil 2.1数据平台来查询FAERS数据库,分别以恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗的药品通用名为检索词进行检索,具体检索词为“ado-trastuzumab emtansine”“trastuzumab emtansine”“brentuximab vedotin”。收集两种药物从在美国上市(恩美曲妥珠单抗上市时间为2013年2月,维布妥昔单抗上市时间为2011年8月)至2021年9月30日的ADR报告。根据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 23.1版中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)对ADR进行分类、描述^[6]。为减少“适应证偏倚”(即将处方药物的适应证报告为ADR)的影响,本研究将与恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗适应证相关的PT从分析中删除。

1.3 数据挖掘

采用频率法检测恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗的ADR信号,统计指标为比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)和报告比值比(reporting odds ratio, ROR)。当目标ADR出现频率高于整个数据库背景频率的阈值时,则代表出现了1个ADR信号,且ROR和PRR越大,ADR信号越强,说明目标药物与目标ADR之间统计学关系越强^[7]。ROR与PRR的计算是基于比例失衡测量法四格表(表1), $ROR=(a/c)/(b/d)$,ROR的95%置信区间(confidence interval, CI) = $e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$,当 $a \geq 3$ 、ROR的95%CI下限 >1 时,提示生成1个ADR信号; $PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$, $\chi^2=(ad-bc)^2(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$,当 $a \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时,提示生成1个ADR信号^[5]。本研究纳入同时满足上述ROR和PRR信号要求的ADR,并分别按照ADR发生频次和信号强度(ROR值)进行排序,仅展示排名前10位的ADR。

表1 比例失衡测量法四格表

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

2 结果

2.1 ADR报告情况及人口学特征

分别检索到恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗相关的ADR报告2 319、3 178份。ADR报告人口学特征如表2所示。其中由于恩美曲妥珠单抗主要用于HER2阳性乳腺癌的治疗,因此其ADR报告以女性患者为主(81.24%),患者的中位年龄为57岁。维布妥昔单抗主要用于治疗CD30阳性淋巴瘤成人患者,其ADR报告的男性比例为39.77%,中位年龄为50岁。

表2 ADR报告情况及人口学特征

参数	恩美曲妥珠单抗(n=2 319)	维布妥昔单抗(n=3 178)
性别构成/例(%)		
男性	51(2.20)	1 264(39.77)
女性	1 884(81.24)	897(28.23)
未报告	384(16.56)	1 017(32.00)
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/岁	57(48, 66)	50(32, 68)
年龄构成/例(%)		
≤18岁	0(0)	96(3.02)
19~59岁	497(21.43)	806(25.36)
≥60岁	381(16.43)	598(18.82)
未报告	1 441(62.14)	1 678(52.80)

2.2 ADR发生频次

按照发生频次降序排列,恩美曲妥珠单抗发生频次前10位的ADR依次为血小板计数降低、血小板减少症、周围神经病、发热、鼻衄、贫血、发热性中性粒细胞减少

症、间质性肺病、胸腔积液和射血分数降低,其中有2个ADR未在药品说明书中出现,详见表3。

表3 恩美曲妥珠单抗发生频次排名前10位的ADR

PT	SOC	发生频次	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
血小板计数降低	各类检查	109	11.40(1 024.33)	11.91(9.83,14.44)
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	103	11.18(944.59)	11.65(9.56,14.20)
周围神经病	各类神经系统疾病	94	10.78(824.50)	11.19(9.10,13.76)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	64	2.31(46.72)	2.35(1.83,3.01)
鼻衄	呼吸系统、胸及纵隔疾病	59	7.58(331.00)	7.76(5.99,10.05)
贫血	血液及淋巴系统疾病	46	2.78(51.05)	2.82(2.10,3.77)
发热性中性粒细胞减少症 ^a	血液及淋巴系统疾病	40	8.68(263.78)	8.81(6.44,12.05)
间质性肺疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	36	8.64(235.15)	8.75(6.30,12.17)
胸腔积液 ^a	呼吸系统、胸及纵隔疾病	34	6.62(156.59)	6.70(4.78,9.41)
射血分数降低	各类检查	30	22.70(596.83)	22.98(16.01,32.99)

a:药品说明书中未提及的ADR

维布妥昔单抗发生频次前10位的ADR依次为发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症、周围神经病、发热、感染性肺炎、脓毒症、血小板减少症、全血细胞减少症、白细胞计数降低和全身状况恶化,其中有4个ADR未在药品说明书中出现,详见表4。

表4 维布妥昔单抗发生频次排名前10位的ADR

PT	SOC	发生频次	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	198	28.02(5 100.57)	29.81(25.81,34.45)
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	183	11.74(1 789.74)	12.40(10.67,14.40)
周围神经病	各类神经系统疾病	179	15.39(2 392.19)	16.25(13.97,18.90)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	167	3.65(322.97)	3.80(3.25,4.44)
感染性肺炎	感染及侵袭类疾病	95	2.32(70.77)	2.36(1.92,2.89)
脓毒症 ^a	感染及侵袭类疾病	85	5.70(325.76)	5.83(4.70,7.23)
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	74	5.02(234.97)	5.12(4.06,6.44)
全血细胞减少症 ^a	血液及淋巴系统疾病	66	9.21(474.37)	9.38(7.35,11.97)
白细胞计数降低 ^a	各类检查	61	4.17(144.25)	4.23(3.28,5.45)
全身状况恶化 ^a	全身性疾病及给药部位各种反应	59	4.36(149.78)	4.42(3.42,5.72)

a:药品说明书中未提及的ADR

2.3 ADR信号强度

共检测到215个恩美曲妥珠单抗ADR信号,ROR信号强度排名前10位的ADR依次为蜘蛛痣、放射性坏死、结节再生性过度增生、臂神经丛病变、免疫球蛋白G4相关性疾病、中枢神经系统坏死、脑膜刺激征、假肝硬变、毛细血管扩张症和门静脉高压症,其中有8个新的可疑高风险信号,详见表5。

共检测到329个维布妥昔单抗ADR信号,ROR信号强度排名前10位的ADR依次为非感染性心内膜炎、末梢神经局部麻痹、巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎、传染性软疣、外周运动神经元病、皮肤黏膜溃疡、念珠菌性肺炎、周围感觉运动性神经病、骨髓再生障碍伴发热和细胞因子风暴,其中有7个新的可疑高风险信号,详见表6。

表5 恩美曲妥珠单抗信号强度排名前10位的ADR

PT	SOC	例数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
蜘蛛痣 ^a	皮肤及皮下组织类疾病	7	450.10(2 365.62)	451.46(204.28,997.74)
放射性坏死 ^a	各类损伤、中毒及操作并发症	16	409.85(5 418.29)	412.69(244.74,695.88)
结节再生性过度增生	肝胆系统疾病	14	203.27(2 460.49)	204.50(118.93,351.63)
臂神经丛病变 ^a	各类神经系统疾病	3	157.53(307.79)	157.74(49.44,503.31)
免疫球蛋白G4相关性疾病 ^a	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	154.45(587.69)	154.78(63.01,380.19)
中枢神经系统坏死 ^a	各类神经系统疾病	4	138.49(399.56)	138.73(50.93,377.91)
脑膜刺激征 ^a	各类神经系统疾病	4	115.62(334.81)	115.82(42.67,314.41)
假肝硬变 ^a	肝胆系统疾病	6	111.20(530.93)	111.49(49.34,251.91)
毛细血管扩张症 ^a	皮肤及皮下组织类疾病	7	98.46(563.71)	98.75(46.49,209.77)
门静脉高压症	肝胆系统疾病	23	93.02(1 945.54)	93.95(61.93,142.51)

a:药品说明书中未提及的ADR

表6 维布妥昔单抗信号强度排名前10位的ADR

PT	SOC	例数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
非感染性心内膜炎 ^a	心脏器官疾病	6	303.780(1 360.43)	304.35(130.52,709.69)
末梢神经局部麻痹 ^a	各类神经系统疾病	3	258.21(484.43)	258.46(78.84,847.31)
巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎 ^a	感染及侵袭类疾病	53	251.57(11 826.51)	255.82(192.53,339.91)
传染性软疣 ^a	感染及侵袭类疾病	16	251.91(3 418.22)	253.18(151.35,423.54)
外周运动神经元病	各类神经系统疾病	26	173.03(4 008.10)	174.45(117.10,259.88)
皮肤黏膜溃疡 ^a	皮肤及皮下组织类疾病	5	155.55(585.68)	155.79(63.14,384.43)
念珠菌性肺炎	感染及侵袭类疾病	3	124.94(243.50)	125.06(39.24,398.60)
周围感觉运动性神经病	各类神经系统疾病	12	111.46(1 155.59)	111.88(62.71,199.60)
骨髓再生障碍伴发热 ^a	血液及淋巴系统疾病	28	106.17(2 701.82)	107.10(73.28,156.54)
细胞因子风暴 ^a	免疫系统疾病	5	84.94(324.37)	85.07(34.88,207.47)

a:药品说明书中未提及的ADR

3 讨论

3.1 OpenVigil 2.1 数据平台

FAERS数据库为自发呈报数据库,其数据本身存在一定的局限性,例如上报信息不完整、报告不规范、上报重复等。本研究采用了公开的OpenVigil 2.1数据平台,该平台基于外部药物数据库Drugbank(<https://www.drugbank.ca/>)和drugs@FDA(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>)对FAERS数据库的信息进行映射,同时只加载具有完整病例信息的报告,故约仅有67.5%的病例报告被纳入并进行后续清洗^[3]。因此,本研究与既往已发表的文献[8]相比,ADR频次的总数略少,且信号强度筛选结果也略有不同。由于剔除了信息不完整的报告,因此数据的质量可能更加可靠,分析更加完整。

3.2 药品说明书已知ADR

本研究对两种药物报告频次排名前10位的ADR进行分析发现,恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗的ADR大多被药品说明书收录,说明这两种药物在上市后应用过程中的常见ADR发生情况与药品说明书较为一致。而信号强度方面,两种药物一共只有5种ADR在药品说明书中被提及,提示新的可疑高风险信号较多,临床应予以关注。

在恩美曲妥珠单抗的ADR报告中,发生频次较多的是血小板计数降低和血小板减少症。此外,周围神经病、发热、鼻衄、贫血等也均是药品说明书列出的“最常见”ADR。其中,发热并未在其他FAERS研究中被提及^[9],但本研究却显示发热在FAERS数据库中的出现频次较高,且与恩美曲妥珠单抗药品说明书中“非常常见”的ADR一致。而在信号强度方面,结节再生性过度增生和门静脉高压症的风险信号进入前10位,根据恩美曲妥珠单抗药品说明书,肝毒性是其黑框警告的ADR,且结节再生性过度增生一旦出现须永久停药。现有病例报道显示,结节再生性过度增生的发生时间多在用药1年以后(15~17个月),且门静脉高压可继发于结节再生性过度增生^[9]。因此,临床应注意,即使患者的耐受性良好,也需要在用药各个阶段进行定期监测,以尽早识别这一迟发的ADR。

在维布妥昔单抗的ADR报告中,发生频次较多的是中性粒细胞减少症,也是药品说明书列出的“最常见”ADR。此外,周围神经病、发热、感染性肺炎、血小板减少症也均是药品说明书列出的“常见”ADR。而在信号强度方面,外周运动神经元病、周围感觉运动性神经病和念珠菌性肺炎为维布妥昔单抗的已知ADR,其中前两种均为神经系统疾病,根据药品说明书报道,周围运动神经病变是维布妥昔单抗“最常见”的ADR(28%),且主要以2级为主^[1]。周围运动神经病变会影响患者的生活质量,也是进行维布妥昔单抗剂量调整和停药的主要原因^[10]。因此,在临床用药中,医护人员应注意对周围运动神经病变进行监测和及时干预,并对患者进行用药教育。

3.3 新的ADR风险信号

本研究对恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗信号强度排名前10位的ADR报告进行分析,分别发现了8个和7个新的可疑高风险信号。

恩美曲妥珠单抗的蜘蛛痣、放射性坏死、臂神经丛病变、免疫球蛋白G4相关性疾病和中枢神经系统坏死的ROR值较高,提示与用药之间的关系较密切。蜘蛛痣是信号强度最高的ADR,ROR为451.46。根据文献报道,推测该ADR与内皮细胞HER2的低表达和恩美曲妥珠单抗对内皮微管蛋白的破坏作用有关^[11],因此其发生概率非常低,在临床注册研究中未有报道。根据病例报道,蜘蛛痣的发生时间在用药后12个月,多出现在患者的面部、前胸和上肢,但不伴有肝酶升高^[11]。蜘蛛痣虽不属于非常严重的ADR,但对于患者形象的影响,可能会增加其心理负担。患者可能需要接受皮肤科治疗以去除面部病变,因此肿瘤科和皮肤科医师均应对此ADR有所了解,在临床实践中注意鉴别。

维布妥昔单抗新的ADR信号中,非感染性心内膜炎的信号强度最高,ROR为304.35;其次是末梢神经局部麻痹、巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎、传染性软疣和皮肤黏膜溃疡等,ROR分别为258.46、255.82、253.18、155.79。目前,已有巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎的相关病例报道^[12],尚无维布妥昔单抗致非感染性心内膜炎的病例报道和相关研究,但FAERS数据库可见到6份ADR报告。虽有微管抑制剂致心脏毒性的报道,但主要集中在心律失常、心肌梗死和心力衰竭方面^[13],加之信号挖掘结果只能提示ADR风险增加的潜在可能,其因果关系还需进一步验证。但新的风险信号的发现,为临床实践提供了更多信息,也提示医师需予以高度关注,例如定期监测患者心功能并进行超声心动图检查等评估^[14]。

综上所述,本研究基于FAERS数据库,对2个ADC类药物的ADR信号进行挖掘,使用OpenVigil 2.1数据平台,剔除了上报不完整的信息,使数据分析更加完整、可靠。恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗的ADR发生频次与药品说明书的报道较为一致。根据ADR信号强度显示,恩美曲妥珠单抗的蜘蛛痣和维布妥昔单抗的非感染性心内膜炎排在首位,且均为药品说明书未提及的ADR。建议临床在使用相关药物时,应关注患者蜘蛛痣、非感染性心内膜炎等ADR的症状、体征和相关检查指标,如发生相关ADR,应及时采取干预措施,以保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 1-15 [2022-01-14]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2021&filename=YXQY2021-01001&uniplatform=NZKPT&v=DZVAFFybA9cMsnNGi-N3MuUten08WnxLROHFcb6-VFMF5E2AptEZmDmlUCOlqeK5f>. DOI: 10.12037/YXQY.2021.01-01.
- [2] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628.
- [3] YOUNES A, GOPAL A K, SMITH S E, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18): 2183-2189.
- [4] ZHAI Y, YE X, HU F, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 286.

- [5] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11):4421-4431.
- [6] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for baricitinib[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(11):1505-1511.
- [7] 宋敏, 张子雨, 张宏伟, 等. 基于FAERS数据库的伊布替尼不良事件信号挖掘研究[J]. *肿瘤药理学*, 2021, 11(4):406-412.
- [8] 黄佳, 钟薇, 王浩, 等. 基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1):49-53.
- [9] FORCE J, SAXENA R, SCHNEIDER B P, et al. Nodular regenerative hyperplasia after treatment with trastuzumab emtansine[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3):e9-e12.
- [10] VELASCO R, DOMINGO-DOMENECH E, SUREDA A. Brentuximab-induced peripheral neurotoxicity: a multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in Hodgkin lymphoma therapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(23):6125.
- [11] LEE K A, SHEPHERD S, BATTISTI N, et al. Ado-trastuzumab emtansine-associated spider naevi in metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *J Case Rep*, 2019, 8(4):229-296.
- [12] TUDESQ J J, VINCENT L, LEBRUN J, et al. Cytomegalovirus infection with retinitis after brentuximab vedotin treatment for CD30⁺ lymphoma[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(2):ofx091.
- [13] JOSHI A M, PROUSI G S, BIANCO C, et al. Microtubule inhibitors and cardiotoxicity[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3):30.
- [14] CURIGLIANO G, LENIHAN D, FRADLEY M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2):171-190.
- (收稿日期:2022-01-14 修回日期:2022-02-22)
(编辑:邹丽娟)

(上接第739页)

- [18] 胡永狮, 陈红, 管云枫, 等. 神香苏合丸对狗冠状动脉两步结扎法急性心肌梗塞的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2000, 17(2):99-101.
- [19] 朱晓宇, 刘洪翠, 俞航萍, 等. 神香苏合丸防治心血管疾病的实验研究[J]. *浙江理工大学学报(自然科学版)*, 2016, 35(4):630-635.
- [20] 钱承嗣, 蒋峻. 注射用丹参多酚酸联合曲美他嗪治疗老年冠心病心绞痛患者疗效及对炎性因子、血管内皮损伤和血脂的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21):4614-4617.
- [21] SAITO A, AMIYA E, SOMA K, et al. Fractional exhaled nitric oxide in adult congenital heart disease[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 100/101:45-49.
- [22] STARK R J, KOCH S R, CHOI H, et al. Endothelial nitric oxide synthase modulates Toll-like receptor 4-mediated IL-6 production and permeability via nitric oxide-independent signaling[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2):945-956.
- [23] CHAIKI JURAJAI T, TANG W H W. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(1):9-19.
- [24] LIU Z, ZHANG M M, HUO Q, et al. Changes in ET-1, plasma neuropeptide Y, and CGRP in child patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension before and after operation[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2021, 60(1):56-63.
- [25] 薛增明, 李雅超, 杨彦立, 等. 麝香保心丸联合尼可地尔对心绞痛后冠脉微循环障碍患者的疗效及一氧化氮、血管紧张素 II、内皮素-1、C-反应蛋白的变化研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(6):112-114.
- [26] HAN W X, WEI Z J, DANG R L, et al. Angiotensin- II and angiotensin- (1-7) imbalance affects comorbidity of depression and coronary heart disease[J]. *Peptides*, 2020, 131:170353.
- [27] ANGKANANARD T, ANOTHASINTAWEE T, MCEVOY M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2703518.
- [28] SHIVA G, GOTTO A M, MASSIMILIANO R, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12):9237-9246.
- [29] WU F Q, HE M A, WEN Q, et al. Associations between variants in IL-33/ST2 signaling pathway genes and coronary heart disease risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12):23227-23239.
- (收稿日期:2021-10-22 修回日期:2021-12-16)
(编辑:舒安琴)