

蛋白酶体抑制剂致血栓性微血管病的文献分析[△]

牟致平^{1*},林志健²,李振全¹,荣晨¹,房秀梅¹,刘颖¹,朴晶竹¹,薛春苗^{1#}(1.北京中医药大学东直门医院药
学部,北京 101121; 2.北京中医药大学中药学院,北京 102488)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0371-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.025



摘要 目的:探讨蛋白酶体抑制剂(PI)相关血栓性微血管病(TMA)的发生规律和临床特点,为临床安全用药提供参考。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science 等数据库中收录的PI相关TMA的案例报道,检索时间为建库至2023年4月30日。对患者基本信息、用药情况、TMA的临床表现、实验室检查、治疗及预后进行汇总分析。结果:纳入文献37篇,涉及患者92例,其中男性46例(占50.00%),女性29例(占31.52%),性别不详17例(占18.48%);平均年龄为(61±13)岁。TMA的中位发病时间为64 d,临床表现以发热、乏力、恶心/呕吐、少尿/无尿为主。因1例患者出现2次TMA,则合计93例次TMA,患者血小板计数明显降低,中位值为 $19.5 \times 10^9/L$,其中 $0 \sim 50 \times 10^9/L$ 的患者最多(52例次,占55.91%);64例次患者(占68.82%)的血清肌酐水平升高,其中 $>177 \sim 445 \mu\text{mol/L}$ 的患者最多(32例次,占34.41%)。停药和支持治疗后(共93例次),76例次患者(占81.72%)痊愈/好转,6例次(占6.45%)有后遗症,5例次(占5.38%)死亡。PI相关TMA中,主要涉及的药物为卡非佐米(67例次,占72.04%)。结论:应重视PI所致TMA,应用PI时应考虑患者性别、药物种类等因素;根据临床表现及实验室检查结果,尽早识别不良反应,保障患者用药安全。

关键词 蛋白酶体抑制剂;血栓性微血管病;卡非佐米;硼替佐米;伊沙佐米;文献分析

Literature Review on Thrombotic Microangiopathy Induced by Proteasome Inhibitors[△]

MU Zhiping¹, LIN Zhijian², LI Zhenquan¹, RONG Chen¹, FANG Xiumei¹, LIU Ying¹, PIAO Jingzhu¹, XUE Chunmiao¹(1. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101121, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the occurrence regularity and clinical characteristics of proteasome inhibitor (PI) related thrombotic microangiopathy (TMA), so as to provide reference for safe drug use in clinic. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed and Web of Science were retrieved to collect case report of PI related TMA up to Apr. 30th, 2023. General information, medication information, clinical manifestations of TMA, laboratory examination, treatment and prognosis were analyzed. **RESULTS:** A total of 92 patients in 37 studies were collected, including 46 males (50.00%), 29 females (31.52%) and 17 unknown gender (18.48%). The mean age was (61±13) years old. The median time of onset of TMA was 64 d. Main clinical manifestations were fever, fatigue, nausea/vomiting, oliguria/anuria. Due to one patient experiencing TMA twice, a total of 93 cases of TMA occurred, and patients had significantly lower platelet counts, with a median value of $19.5 \times 10^9/L$, with the greatest number of patients having 0 to $50 \times 10^9/L$ (52 cases, 55.91%). Serum creatinine was elevated in 64 cases (68.82%), with the largest number (32 cases, 34.41%) in the range of >177 to $445 \mu\text{mol/L}$. After discontinuation and supportive treatment (93 cases), 76 cases (81.72%) were recovered/improved, 6 cases (6.45%) had sequelae and 5 cases (5.38%) died. The most commonly used drug was carfilzomib (67 cases, 72.04%) in PI related TMA. **CONCLUSIONS:** Attention should be paid to PI related TMA, and factors such as gender and drug categories should be considered. According to clinical manifestations and laboratory examination, adverse drug reactions should be identified as early as possible to ensure the medication safety of patients.

KEYWORDS Proteasome inhibitor; Thrombotic microangiopathy; Bortezomib; Carfilzomib; Ixazomib; Literature analysis

[△] 基金项目:中国毒理学会临床毒理专项课题(No. CST2020CT101)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:mzplcys@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:xuechunmiao9501@163.com

蛋白酶体是泛素-蛋白酶体降解系统的重要一环,是细胞生长、存活和发生功能的关键。蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor,PI)可使 26 S 蛋白酶体的 20 S 催化核心失活,阻断细胞中蛋白酶体复合物的蛋白质降解,从而抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡^[1]。PI 可用于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)和套细胞淋巴瘤等疾病的治疗,且随着循证证据的积累,PI 已成为 MM 治疗的基石^[2]。目前,我国已上市的 PI 包含硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米 3 种药物。血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)是一组以溶血性贫血、血小板减少和微血管血栓形成为特征,导致器官缺血、损害并能危及生命的临床综合征^[3]。TMA 有多种发病原因,药物诱导是其中之一^[4]。目前,国外陆续报道了多例 PI 导致 TMA 的案例,且报道中有死亡案例^[4-6]。2020 年,美国食品药品监督管理局批准在伊沙佐米的药品说明书中增加 TMA 的药品不良反应(ADR),至此 PI 的药品说明书中均增加了该 ADR。PI 相关 TMA 是一种罕见但致命的、近几年才被发现的 ADR,国外案例报道中对该 ADR 的发生、治疗及转归进行了探索,但国内尚无报道,未引起重视,且无系统研究。本研究对已报道的 PI 相关 TMA 案例进行整理和分析,以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“蛋白酶体抑制剂”“血栓性微血管病”“硼替佐米”“卡非佐米”和“伊沙佐米”等为中文检索词;以“Proteasome inhibitors”“Thrombotic microangiopathy”“Bortezomib”“Carfilzomib”和“Ixazomib”等为英文检索词,检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed 及 Web of Science 等数据库,检索时间为数据库建立至 2023 年 4 月 30 日。纳入标准:国内外公开发表的案例报道;患者基本信息、用药信息、ADR 等信息记录完整;TMA 的发生与 PI 相关,符合我国《药品不良反应报告和监测管理办法》^[7]中 ADR 的判断标准。排除标准:非病例报告类文献和重复文献;病例描述不清楚的文献。

1.2 方法

阅读纳入的文献,提取患者的基本信息、用药情况、ADR 发生时间、临床表现、处理及转归等有效信息,使用 Microsoft Excel 2019 及 SPSS 25.0 软件对相关数据进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者基本信息

共纳入 37 篇英文文献,合计 92 例患者。其中,男性患者 46 例(占 50.00%),女性患者 29 例(占 31.52%),性别不详 17 例(占 18.48%);患者年龄范围为 2~85 岁,平均年龄为(61±13)岁,其中 60~74 岁患者最多(45 例,占 48.91%)。患者使用 PI 治疗的相关疾病:MM 89 例;华氏巨球蛋白血症 1 例;套细胞淋巴瘤 1 例;急性髓性白血病 1 例。患者其他疾病史:高血压病史 22 例;肾功能不全 13 例(3 例为肾病史,10 例患者基线血清肌酐水平高);其他疾病史的病例数<5 例。

2.2 药物应用情况

因 1 例患者出现 2 次 TMA,则合计 93 例次 TMA。PI 中,卡非佐米使用最多,为 67 例次(占 72.04%);TMA 发生的中位时间为用药后 64 d,33 例次发生于用药后 21 d 内,48 例次发生于用药 21 d 以后,见表 1。硼替佐米与伊沙佐米剂量报道不详的病例数较多,不便统计。卡非佐米剂量报道 46 例次,有 20、27、36、56 和 70 mg/m² 共 5 个剂量;卡非佐米发生 TMA 的中位剂量为 56 mg/m²。

表 1 药物应用情况

项目	例次数	占总例次数的比例/%
药品		
硼替佐米	21	22.58
卡非佐米	67	72.04
伊沙佐米	5	5.38
ADR 发生时间*/d		
0~21	33	35.48
>21~365	37	39.78
>365	11	11.83
>1 个周期 [#]	10	10.75
不详	2	2.15

注:“*”表示从第 1 次使用 PI 开始计算;“#”表示案例中只报道了周期,无法计算详细天数。

2.3 临床表现及实验室检查结果

TMA 的临床表现主要为全身系统的发热、疲劳/乏力,消化系统的恶心/呕吐、腹泻,肾脏系统的少尿/无尿,以及部分患者的高血压/低血压和头痛等,见表 2。发生 TMA 患者的实验室检查结果显示,血红蛋白的中位值为 87.8 g/dL,>60~90 g/dL 最多(37 例次,占 39.78%);血小板计数的中位值为 19.5×10⁹/L,0~50×10⁹/L 最多(52 例次,占 55.91%);乳酸脱氢酶的中位值为 1 323 U/L,>300~1 200 U/L 最多(28 例次,占 30.11%);血清肌酐的中位值为 250.16 μmol/L,>177~445 μmol/L 最多(32 例次,占 34.41%),见表 3。

表 2 TMA 的主要临床表现

损害类别	例次数	临床表现
全身性及用药部位反应	37	发热(18)、疲劳(6)、乏力(4)、外周水肿(4)、虚弱(2)、多汗(2)、体重增加(1)
消化系统损害	31	恶心/呕吐(15)、腹泻(12)、腹痛(1)、胃肠道出血(1)、黑便(1)、便秘(1)
心血管系统损害	21	高血压(11)、低血压(6)、心动过速(4)
泌尿系统损害	17	少尿/无尿(12)、深色尿(5)
呼吸系统损害	17	咳嗽(6)、呼吸困难(4)、呼吸短促(3)、上呼吸道症状(2)、胸痛(1)、鼻衄(1)
神经系统损害	13	头痛(5)、嗜睡(2)、定向障碍(2)、意识不清(1)、言语不清(1)
皮肤及其附件损害	4	瘀点(2)、皮疹(1)、肢端溃疡严重(1)
精神疾病障碍	3	精神异常(2)、躁动(1)
肌肉、骨骼和结缔组织损害	3	肌痛(3)
合计	146	

注:因 1 例患者可能会出现多种临床表现,故总例次数>93。

2.4 处理及转归

发生 TMA(93 例次)后,停用 PI 为首要措施,其他使用较多的措施包括血浆置换(PE,50 例次)、血液透析(HD,38 例次)、依库珠单抗治疗(E,18 例次)等,TMA 的治疗方案为以上几种措施的单用或者组合;给予处理措施后,痊愈/好转的患

表3 实验室检查情况

项目	例次数	占总例次数的比例/%
血红蛋白/(g/dL)		
30~60	4	4.30
>60~90	37	39.78
>90 至<正常值	21	22.58
正常值	9	9.68
不详	22	23.66
血小板计数/($\times 10^9/L$)		
0~50	52	55.91
>50~100	8	8.60
>100~150	4	4.30
>150	6	6.45
不详	23	24.73
乳酸脱氢酶/(U/L)		
100~300	8	8.60
>300~1 200	28	30.11
>1 200~2 400	23	24.73
>2 400	20	21.51
不详	14	15.05
血清肌酐/($\mu\text{mol/L}$)		
0~133	10	10.75
>133~177	8	8.60
>177~445	32	34.41
>445~707	15	16.13
>707	9	9.68
不详	19	20.43

者为76例次(占81.72%),6例次患者(占6.45%)有后遗症,5例次患者(占5.38%)死亡,提示PI相关TMA危害严重,见表4。

表4 TMA的处理措施及转归情况(例次)

处理措施*	痊愈	好转	后遗症	死亡	不详	合计
NO	9	4	—	2	3	18
PE	8	3	1	1	1	14
HD	6	2	3	—	1	12
输入血液制品	3	1	—	—	—	4
糖皮质激素(GC)	1	—	—	—	1	2
E	1	—	—	—	—	1
PE+HD	8	4	—	—	—	12
PE+GC	3	1	—	1	—	5
PE+输入血液制品	2	3	—	—	—	5
E+HD	2	—	2	—	—	4
PE+E	2	—	—	—	—	2
PE+利妥昔单抗(RTX)	1	—	—	—	—	1
PE+HD+E	4	—	—	—	—	4
PE+E+GC	2	—	—	—	—	2
E+HD+输入血液制品	—	1	—	1	—	2
PE+HD+输入血液制品	—	1	—	—	—	1
PE+HD+RTX	—	1	—	—	—	1
PE+E+GC+HD	2	—	—	—	—	2
PE+E+GC+输入血液制品	1	—	—	—	—	1
合计	55	21	6	5	6	93

注:“*”表示除停用PI外的其他措施;NO. 病例中除停药外,未报道其他措施;输入血液制品包括全血、血小板或红细胞;“—”表示此处例次数为0。

3 讨论

3.1 PI致TMA的影响因素及特点

研究结果显示,PI相关TMA的患者中,男性患者所占比例高于女性,平均年龄为61岁,与Terao等^[8]及Camilleri等^[9]的研究结果相似,即男性老年患者发生TMA的概率更高,医药人员应给予更多的监护。患者疾病史中,高血压及肾功能不全较多,尽管该ADR的机制不明确,但是相关文献报道高血压及肾功能不全的患者更易发生TMA,这2种疾病史可能是TMA发生的危险因素^[9-10]。

67例次患者使用卡非佐米后发生TMA,报道案例数远超硼替佐米、伊沙佐米,提示卡非佐米发生TMA的概率更大^[4]。卡非佐米更易发生TMA的原因为卡非佐米与泛素-蛋白酶体途径为不可逆性抑制,而硼替佐米、伊沙佐米为可逆性抑制^[11]。卡非佐米致TMA的案例报道较多,研究相对较多,部分学者认为高剂量药物更易触发TMA^[8]。本研究统计后的卡非佐米剂量中位数也较高,提示高剂量卡非佐米与TMA有更多相关性,与上述观点一致。

3.2 TMA的表现、诊断及发生机制

TMA主要表现为发热、疲劳/乏力、恶心/呕吐、少尿/无尿等,临床表现特异性差,不能单纯依据此进行疾病诊断。TMA诊断的“金标准”为肾活检,然而,由于血小板减少导致出血风险增加,肾活检通常不可行^[4,12]。实验室检查是TMA诊断的辅助检查。TMA患者普遍存在溶血性贫血(血红蛋白水平降低、外周血涂片上的裂细胞、乳酸脱氢酶水平升高)、血小板减少症等情况^[4]。肾损伤表现为少尿/无尿和血清肌酐水平升高,损伤程度从肌酐轻度升高至需要肾脏支持的急性肾衰竭。从本研究统计中可见,64例次患者出现不同程度的肾损伤(13例次患者有肾功能不全病史),给予处理措施后,仍有6例次患者留有后遗症;共6例次患者有后遗症,说明该ADR中肾脏是常受累且恢复缓慢/不完全的器官。本研究中,血小板计数为 $0\sim 50\times 10^9/L$ 的患者最多,血小板计数降低比较显著。PI致TMA的血小板减少通常很严重,血小板计数通常最低降至基线的60%^[13]。PI治疗中也会发生一般的血液学毒性,即血小板计数降低,但降幅相对较小,且可以恢复。血小板计数降低的程度可以帮助区别上述2种不良反应。综上,当患者出现贫血、血小板减少、微血管病性溶血、肾脏急性损伤、有时间关联性的PI治疗时,应考虑药物性TMA的可能性^[12]。

PI导致TMA的机制尚不明确,存在以下3种假说。(1)PI可以阻止核因子 κB 的自由释放和激活,使血管内皮生长因子(VEGF)转录受阻,VEGF通路被抑制,血管内皮受损^[12,14-15]。(2)与补体替代通路过度激活相关。PI能降低补体因子H的表达,减少替代补体通路抑制,从而导致补体过度激活,增加细胞毒性作用,导致不良反应发生^[12,16-17]。(3)PI会增强如白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 等促炎因子的水平,促进炎症环境的发展,创造一个微血管环境,允许形成药物依赖性抗体,药物依赖性抗体与血小板结合,造成血小板减

少及细胞的破坏作用^[15]。但是,在已报道的案例中没有检测到药物依赖性抗体^[14]。因此,第3种假说支持较少,当前以前2种假说为主。

3.3 PI致TMA的治疗措施和转归

药物相关血栓性微血管病(drug-induced thrombotic microangiopathy, DITMA)中广泛使用的处理措施为停药及支持治疗^[18]。停药后,大多数患者痊愈或好转,说明该ADR具有一定的自限性。但本研究中,只采取停药措施的患者中有2例死亡,提示了支持治疗的必要性。TMA痊愈后,由于PI在MM治疗的基石地位,10例患者再次使用PI;其中7例患者由卡非佐米换为硼替佐米,未复发TMA;1例患者再次使用卡非佐米,未复发TMA;2例患者再次使用硼替佐米,1例复发,1例未复发。

PI致TMA的支持治疗尚无明确方案。发生TMA时,确定TMA类型至关重要,因为诊断对治疗有影响。然而,临床实践中并不能立即确定TMA类型,通常会经验性使用PE^[19-20]。本研究中,使用最多的处理措施也为PE。PE干预TMA中血栓性血小板减少性紫癜时,发病率和死亡率有显著改善。但PE在DITMA中的作用尚不明确,特别是大多数该类患者金属蛋白酶ADAMTS13水平正常^[21]。如果实验室检查回报ADAMTS13水平正常,或者患者在多次PE后没有表现出改善,则应暂停PE^[3,22-23]。对于PE治疗后,溶血改善不佳,肾功能继续恶化的患者,推荐使用依库珠单抗治疗^[24-25]。依库珠单抗通过抑制补体蛋白C5裂解为C5a/c5b,来阻止末端补体系统的激活,是TMA中非典型溶血尿毒综合征的推荐用药^[10]。发生DITMA时,补体途径的测试结果并不显著,存在部分患者血清补体C3/C4水平正常的情况。Terao等^[8]和Freyer等^[26]发现补体因子H相关蛋白3基因缺失的患者在使用PI时更易发生TMA,但样本量较小,只能作为一种危险因素指标,有预测性的生物标志物仍待研究。其他治疗方案如HD、输入血液制品等,可以依据患者的疾病状态进行选择。即使给予各种治疗后,仍有一定数量的患者死亡或留有后遗症,说明了PI致TMA危害的严重性。

综上所述,TMA是PI相关的罕见且严重的ADR,如未能及时诊断并给予适当处理,将造成严重后果。本研究发现,老年男性、有高血压和肾脏病史、药物的高剂量、遗传的易感性可能会增加该ADR的发生风险。当患者有以上危险因素时,医药人员应给予更多关注和用药监护。一旦诊断为PI相关TMA后,应立即停药并给予相应的支持治疗。本研究的不足之处是PI相关TMA的评估和治疗方面的数据有限,期待大规模、多数据的研究,以挖掘并明确该ADR的风险信号,以便建立更具体的指导原则。患者出现TMA时,应将PI诱导的TMA纳入鉴别诊断,尽早识别和管理,为患者安全用药提供更多保障。

参考文献

[1] WANG X Y, MEUL T, MEINERS S. Exploring the proteasome

system: a novel concept of proteasome inhibition and regulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211: 107526.

[2] 徐燕, 邱录贵. 蛋白酶体抑制剂在多发性骨髓瘤治疗中的应用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(20): 1027-1032.

[3] MONTEITH B E, VENNER C P, REECE D E, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy with concurrent proteasome inhibitor use in the treatment of multiple myeloma: a case series and review of the literature [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(11): e791-e800.

[4] MOSCVIN M, LIACOS C I, CHEN T Z, et al. Mutations in the alternative complement pathway in multiple myeloma patients with carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 31.

[5] NGUYEN M N, NAYERNAME A, JONES S C, et al. Proteasome inhibitor-associated thrombotic microangiopathy: a review of cases reported to the FDA adverse event reporting system and published in the literature [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(9): E218-E222.

[6] MIZUNO S, KITAYAMA C, SANADA S, et al. Bortezomib-induced glomerular microangiopathy complicated with monoclonal immunoglobulin deposition disease [J]. *CEN Case Rep*, 2021, 10(4): 537-542.

[7] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号) [EB/OL]. (2011-05-04) [2021-11-01]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9>.

[8] TERAO T, TSUSHIMA T, MIURA D, et al. Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy is underestimated in clinical practice: a report of five patients and literature review [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(5): 1102-1110.

[9] CAMILLERI M, CUADRADO M, PHILLIPS E, et al. Thrombotic microangiopathy in untreated myeloma patients receiving carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone on the CARDAMON study [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4): 750-760.

[10] DARWIN A, MALPICA L, DHANOA J, et al. Carfilzomib-induced atypical haemolytic uraemic syndrome: a diagnostic challenge and therapeutic success [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(2): e239091.

[11] YUI J C, VAN KEER J, WEISS B M, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(9): E348-E352.

[12] EIGBIRE-MOLEN O, HERMELIN D, BLACKALL D. Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy: focus on pathogenesis [J]. *J Med Cases*, 2022, 13(6): 274-280.

[13] ATALLAH-YUNES S A, SOE M H. Drug-induced thrombotic microangiopathy due to cumulative toxicity of ixazomib [J]. *Case Rep Hematol*, 2018, 2018: 7063145.

[14] STERNER R C, ROSE W N. Unique presentation of bortezomib-associated thrombotic microangiopathy responsive to therapeutic plasma exchange and eculizumab therapy [J]. *Hematol Rep*, 2022, 14(2): 119-125.

- [15] YUI J C, DISPENZIERI A, LEUNG N. Ixazomib-induced thrombotic microangiopathy[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(4): E53-E55.
- [16] PORTUGUESE A J, LIPE B. Carfilzomib-induced aHUS responds to early eculizumab and may be associated with heterozygous CFHR3-CFHR1 deletion[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(23): 3443-3446.
- [17] BHUTANI D, ASSAL A, MAPARA M Y, et al. Case report: carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy with complement activation treated successfully with eculizumab[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(4): e155-e157.
- [18] HIGUERO SAAVEDRA V, GONZÁLEZ-CALLE V, SOBEJANO E, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy during maintenance treatment in a patient with multiple myeloma [J]. *HemaSphere*, 2019, 3(3): e192.
- [19] SULLIVAN M R, DANILOV A V, LANSIGAN F, et al. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange[J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(5): 308-310.
- [20] JEYARAMAN P, BORAH P, SINGH A, et al. Thrombotic microangiopathy after carfilzomib in a very young myeloma patient [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 81: 102400.
- [21] RASSNER M, BAUR R, WÄSCH R, et al. Two cases of carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab in multiple myeloma[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 32.
- [22] QAQISH I, SCHLAM I M, CHAKKERA H A, et al. Carfilzomib: a cause of drug associated thrombotic microangiopathy[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54(3): 401-404.
- [23] MYALL N J, WANG S X, HALL E T, et al. Simultaneous cases of carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy in 2 patients with multiple myeloma[J]. *Fed Pract*, 2022, 39(Suppl 3): S56-S62.
- [24] BLASCO M, MARTÍNEZ-ROCA A, RODRÍGUEZ-LOBATO L G, et al. Complement as the enabler of carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(1): 181-187.
- [25] SCHEGGI V, MERILLI I, CESARONI E, et al. Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy. A case report [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(3): 754-758.
- [26] FREYER C W, BANGE E M, SKULI S, et al. Carfilzomib-induced atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with heterozygous CFHR3/CFHR1 deletion treated with eculizumab[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(11): e845-e849.

(收稿日期:2023-07-24 修回日期:2023-08-08)

(上接第 370 页)

参考文献

- [1] 靳梦亚,李志远,曹俊岭,等. 2016—2019年北京中医药大学东方医院中药注射剂致药品不良反应报告分析与探究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(8): 1009-1012.
- [2] 高旭,关胜江,马娟娟,等. 多举措干预中药注射剂不合理配伍的效果探讨[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(9): 1120-1123.
- [3] 徐晓涵,颜博闻,蔡峥,等. 4M1E精细化管理法在优化我院门诊药房工作中的应用及效果评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(4): 490-495.
- [4] 黄绮婷,刘嘉雯,李莉,等. 精细化管理模式在住院药房管理中应用对降低处方差错率及提高药物管理水平的影响[J]. *北方药学*, 2022, 19(8): 101-103.
- [5] 王毅,袁春华. 精细化管理在门诊药房拆零药品管理中的应用价值[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(13): 2097-2099.
- [6] 吕凤英,吴细凤,王素卿,等. 探讨精细化管理在外科病房药品管理中的应用效果[J]. *北方药学*, 2023, 20(4): 120-122.
- [7] 郑解元,杨嘉永,朱王晓嘉,等. 同品类集采药品使用监测和精细化管理[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(11): 1160-1163.
- [8] 马红燕,周晓,虞琳,等. 医嘱前置审核系统精细化管理效果评价[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(6): 806-810.
- [9] 马娟娟,高旭,石婧,等. 从辅助用药管理角度分析我院中药注射剂的应用合理性[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 750-753.
- [10] 曹剑鹰,雷有峰. 新干预措施实施前后静脉药物配置中心不合理医嘱调查与分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(4): 503-505, 508.
- [11] 孙丽丽. 中药注射剂在临床配伍中不合理应用情况及改进策略分析[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(12): 155-157.
- [12] 王秋婷,苗秋丽,张杰,等. 不同溶媒对中药注射剂稳定性和安全性的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(1): 233-237.
- [13] 崔宏玉,梁爱华. 从中药注射剂质量标准分析其不良反应成因[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(5): 934-940.
- [14] 黄莺,童彤,李培芳,等. 某院常用中药注射剂与不同溶媒调配后的稳定性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(8): 892-896.
- [15] 白万军,孙晓利,宋浩静,等. 复方苦参注射液在两种输液中的稳定性考察[J]. *中国药师*, 2017, 20(4): 740-742, 773.
- [16] 程杰,赵倩,唐贺,等. 某院中药注射剂溶剂选择的应用分析[J]. *中国药业*, 2015, 24(22): 154-155, 156.
- [17] 钱萍. 中药注射剂溶媒选择统计分析[J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(9): 1316-1318.
- [18] 丁蕊,贾佳佳,袁冬冬. 2020年郑州市第七人民医院大株红景天注射液的使用合理性分析[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12): 2671-2675.
- [19] 蒋俊杰,王法财,袁宏中,等. 2014—2017年六安市人民医院中药注射剂致不良反应分析[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(9): 2451-2454.
- [20] 马阳妹,王新香. 2016-2018抚顺市中医医院心病科中药注射剂的使用合理性分析[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1): 160-165.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2023-11-22)