吡非尼酮治疗帕博丽珠单抗导致的免疫检查点抑制剂相关肺炎 1 例

林 静[1,2]，施发花[3]，王晓斐[1]*

（1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科，上海交通大学医学院呼吸病研究所，上海市呼吸传染应急防控与诊治重点实验室，上海 200025；2. 贵州省第二人民医院呼吸与危重症医学科，贵州贵阳 550002；3. 青海红十字医院呼吸与危重医学科，青海西宁 810015）

摘要：68 岁男性患者确诊Ⅲb 期肺鳞癌，在接受 2 次帕博利珠单抗免疫治疗后肿瘤体积明显缩小，但同时出现免疫检查点抑制剂相关肺炎（checkpoint inhibitor pneumonitis，CIP）。早期给予大剂量激素治疗后，患者胸部 CT 影像学及临床症状部分缓解，后给予吡非尼酮口服（一日 3 次，初始每次 200 mg，后逐渐加量至每次 300 mg）抗纤维化治疗后患者胸部 CT 影像学和临床症状明显好转。本例患者使用吡非尼酮治疗 CIP 取得明显疗效。免疫检查点抑制剂疗效与免疫相关不良事件之间关系复杂，CIP 更易发生在长期暴露于吸烟环境或患有肺部基础疾病者。吡非尼酮的广谱抗纤维化作用在非特发性肺间质纤维化型肺纤维化治疗中也取得明显效果，未来临床应用前景广阔。

关键词：免疫相关不良反应；免疫检查点抑制剂相关肺炎；吡非尼酮

中图分类号：R979.1 ＋ 9；R734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）02-0176-05

DOI：10.13683/j.wph.2024.02.011

A case report on the use of pirfenidone in the treatment of immune checkpoint inhibitorassociated pneumonia caused by pabrizumab

LIN Jing[1,2], SHI Fahua[3], WANG Xiaofei[1]*

（*1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Emergency revention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases, Shanghai 200025, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550002, Guizhou Province, China; 3. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810015, Qinghai Province, China*）

Key words: immune-related adverse events; checkpoint inhibitor pneumonitis; pirfenidone

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）是针对机体免疫检查点的单克隆抗体，可以阻断 T 细胞负性共刺激信号通路，恢复机体的抗肿瘤免疫应答，促进 T 细胞对肿瘤细胞的清除，常见的 ICIs 有程序性死亡受体（programmed death，PD）-1 抑制剂纳武利尤单抗、帕博利珠单抗，程序性死亡配体（programmed death-ligand，PD-L）1 抑制剂阿替利珠单抗、度伐利尤单抗，以及细胞毒 T 细胞抗原（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen，CTLA）-4 抑制剂伊匹木单抗和替西木单抗。ICIs 相关肺炎（checkpoint inhibitor pneumonitis，CIP）是一种由 ICIs 引起的临床、影像及病理表现各异的肺损伤。本文介绍 1 例Ⅲb 期肺鳞癌患者在接受 ICIs 帕博利珠单抗治疗后出现 CIP，达 4 级免疫相关不良事件（immune-related adverse event，irAE），在急性期给予大剂量激素治疗后，又给予吡非尼酮抗纤维化

收稿日期：2023-04-06

作者简介：林静，主治医师，研究方向：肺部感染性疾病和肿瘤疾病的诊治。

通信作者：王晓斐，副主任医师，研究方向：肺部恶性肿瘤的综合诊治。

基金项目：国家自然科学基金（81702250）；吴阶平医学基金会临床科研专项资金基金（320.6750.19088-97）

治疗取得明显疗效，现报告如下。

1 病例资料

患者，男，68 岁，2022 年 9 月初因咳血伴气促、胸闷，外院查胸部 CT 提示左肺上叶占位（图 1）。于 2022 年 9 月 15 日于上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重医学科住院，气管镜示左肺上叶支气管管口新生物，活检病理显示非小细胞癌，符合鳞状细胞癌。免疫组化结果显示，肿瘤细胞细胞角蛋白 5/6、P63、P40、表皮生长因子受体及 Ki67（约 50%）阳性；PD-L1（22C3）肿瘤细胞阳性比例分数（tumor proportion score，TPS）＝ 60%。完善全身评估检查后，诊断：左肺鳞癌，cT4N3M0 Ⅲ B 期，PD-L1 TPS ＝ 60%，功能状态评分 1 分。鉴于患者 PD-L1 TPS ＝ 60%，与患者家属沟通常规诊疗方案后，家属考虑联合化疗不良反应大，患者年龄大可能无法耐受，要求免疫单药治疗。经排除免疫治疗禁忌证后，于 2022 年 10 月 9 日及 2022 年 11 月 1 日分别予帕博利珠单抗 200 mg 静脉滴注。末次治疗结束出院后患者出现高热，伴咳嗽、咳痰、呼吸困难，急诊予左氧氟沙星 0.5 g、头孢曲松 2 g 抗感染治疗，无改善。

2 诊疗经过

患者因Ⅰ型呼吸衰竭于 2022 年 11 月 15 日再次入院治疗。住院后查血常规基本正常（白细胞计数

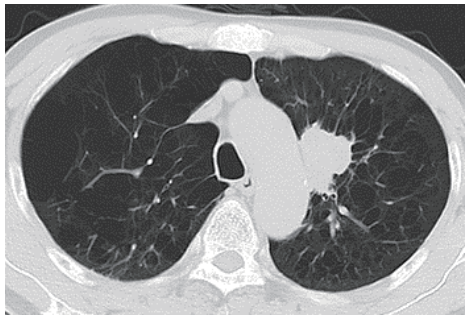


图 1 患者 2022 年 9 月 12 日 CT
Figure 1 The CT of patient at September 12th 2022

5.82×10^9/L、中性粒细胞百分比 85.7%），C 反应蛋白 101 mg/L；内毒素试验、真菌试验、半乳甘露聚糖试验及结核感染 T 细胞斑点试验均阴性，抗核抗体谱、自身免疫性肌炎抗体等相关检查均阴性。胸部 CT（2022 年 11 月 11 日）提示左肺肿块明显缩小（图 2A），两肺散在斑片渗出影，两肺下叶肺纤维化表现，左肺为著（图 2B）。考虑为 CIP，立即予以甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注（一日 2 次，每次 60 mg）抗炎治疗联合左氧氟沙星、头孢曲松抗感染，并辅以经鼻高流量吸氧纠正低氧。入院 1 周后，患者痰培养提示鲍曼不动杆菌感染，根据药敏结果，停用头孢曲松，更换为头孢他啶。患者体温正常后，氧合改善不明显，激素使用 1 周后，复查胸部 CT，左下肺纤维化无吸收（图 3），遂加用吡非尼酮胶囊（一

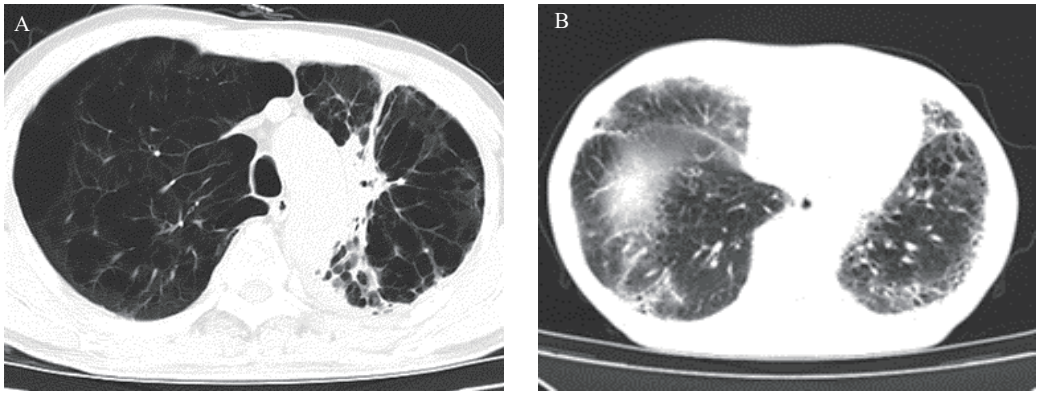


图 2 患者 2022 年 11 月 11 日 CT
Figure 2 The CT of patient at November 11th 2022

日 3 次，初始每次 200 mg，后逐渐加量至 300 mg）口服抗纤维化治疗。患者于 2022 年 12 月 6 日停用高流量吸氧，改鼻导管低流量（3 L/min）吸氧。12 月 9 日复查胸部 CT 示肺间质纤维化明显改善（图 4）。患者于 2022 年 12 月 11 日出院。

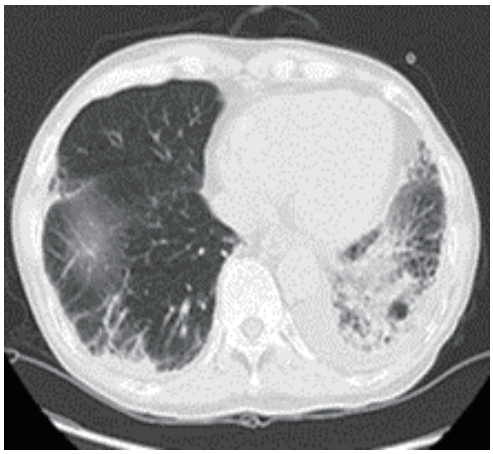


图 3 患者激素使用 1 周后 CT
Figure 3 The CT of patient After using hormones for 1 week

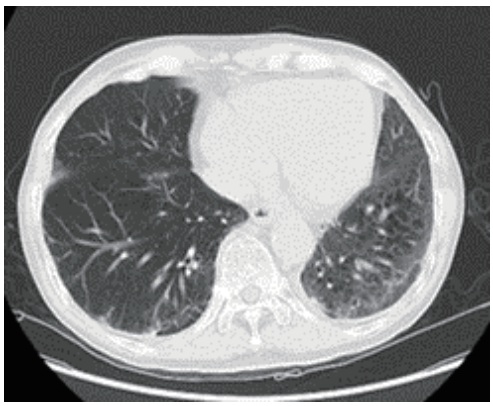


图 4 患者 2022 年 12 月 9 日 CT
Figure 4 The CT of patient at December 9th 2022

3 讨论

近年来，ICIs 在肿瘤治疗方面取得明显效果，已被广泛用于恶性黑色素瘤、肺癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌、淋巴瘤及尿路上皮癌等多种肿瘤的治疗。以 PD-1/PD-L1 为靶点的 ICIs 是肺癌免疫治疗的代表，并取得较好疗效，被批准用于肺癌的标准治疗[1]。PD-1/PD-L1 抑制剂能明显改善非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者的症状，其总生存期、无进展生存期及客观缓解率明显优于化疗和靶向治疗。多项临床研究（NCT01642004、CheckMate017、CheckMate078 及 NCT01673867）表明，PD-1/PD-L1 抑制剂在客观反映的抑癌能力上有显著优势，其能明显延长患者无进展生存期[2—5]。随着 ICIs 在临床被广泛应用，其导致的 irAE 也逐渐受到关注。不同 ICIs 导致 irAE 的机制、特征不尽相同，甚至同一类别 ICIs 导致的 irAE 特征也会有所不同。研究显示，在 NSCLC 患者中，PD-1 抑制剂所致 CIP 发病率及严重程度均高于接受 PD-L1 抑制剂治疗者，而 CTLA-4 抑制剂相关的肺炎发生率较低[6]。

目前已知 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应中免疫性皮疹较常见，免疫性肺炎则极少见。本例患者在使用帕博利珠单抗治疗 2 个疗程后，肺部肿瘤明显缩小，但同时出现 CIP，达 4 级 irAE。虽有研究显示 ICIs 的疗效与 irAEs 的类型、数量、分级及发生时间可能相关，但大部分研究为回顾性，样本量小，证据等级不高[7]。

目前已有一些研究对 CIP 的危险因素进行报道，并指出患有慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及肺纤维化等肺基础疾病的患者，以及长期暴露于吸烟环境者，对外源性刺激和损伤的耐受性降低，更易出现药物相关的肺部毒性反应，发生 CIP[8—9]。本例患者在接受免疫治疗前，其胸部 CT 显示已有慢性支气管炎、肺气肿及肺间质纤维化等慢性肺部病变，在接受帕博利珠单抗治疗后出现 CIP，证实有基础肺疾病者使用 ICIs 更易发生 CIP。

ICIs 是一把双刃剑，在抗肿瘤的同时不能忽视 irAE，早期识别、恰当处理 irAE 对最大限度提高 ICIs 的治疗效益至关重要。本例患者使用 PD-1 抑制剂治疗后出现 CIP，早期给予大剂量激素治疗后，患者临床症状及胸部 CT 影像学部分缓解，给予吡非尼酮抗纤维化治疗后取得明显疗效。吡非尼酮作为一种小分子吡啶酮类化合物，多项临床研究

显示，其能明显延缓特发性肺间质纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）患者肺功能下降，减慢疾病发展并降低死亡率[10—11]。

在肺纤维化发生过程中，肌成纤维细胞作为关键效应细胞，受到转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β、血小板衍生生长因子（platelet derivedgrowth factor，PDGF）等细胞因子刺激后能够大量增殖、迁移，并分泌细胞外基质，进而引起肺部结构紊乱[12]。吡非尼酮抗纤维化的确切机制目前尚未完全明确。研究显示，其主要作用机制为抑制 TGF-β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 及 PDGF，进而抑制成纤维细胞增殖和胶原沉积，发挥抗纤维化、抗炎及抗氧化作用[13]。甘文华等[12]通过细胞试验发现，吡非尼酮可抑制 TGF-β_1 诱导的成纤维细胞增殖和迁移、成纤维细胞活化标志物信使 RNA（messenger RNA，mRNA）和蛋白的表达、Smad3 的磷酸化以及 TGF-β_1/Smad3 信号通路的活化，进而发挥抗肺纤维化作用。罗丽珊等[14]通过动物试验探讨吡非尼酮改善肺纤维化的作用机制，结果发现，吡非尼酮可抑制热休克转录因子 -1 由细胞浆向细胞核内转移，从而抑制细胞中热休克蛋白 90 及 α- 平滑肌肌动蛋白的表达，改善肺纤维化。

临床研究已证实吡非尼酮可抑制 TNF-α 的合成，减少肺部炎性浸润，发挥抗炎作用。Grattendick 等[15]通过体外试验发现，吡非尼酮可显著降低 TNF-α 水平。吕紫薇等[16]以博来霉素诱导肺纤维化小鼠模型，并在肺纤维化的不同时期给予吡非尼酮处理，结果发现，吡非尼酮可显著降低模型小鼠白介素（interleukin，IL）-1β、IL-4、丙二醛及髓过氧化物酶水平，增强超氧化物歧化酶活性。此外，吡非尼酮可通过抑制 PDGF 合成，减少新生血管形成，发挥抗纤维化作用。Yu 等[17]向大鼠气管里注射博来霉素诱导建立 IPF 模型，给予吡非尼酮（一日 100 mg/kg）持续治疗 45 d 后，大鼠肺组织中 PDGF 表达明显下降。Gurujeyalakshmi 等[18]通过动物试验发现，吡非尼酮可有效降低肺纤维化模型仓鼠上升的 PDGF-A、PDGF-B 蛋白及 mRNA 表达水平。

吡非尼酮除对肺具有抗纤维化作用外，对其他器官亦有相同作用。邹臻寰等[19]探讨吡非尼酮对高糖诱导大鼠腹膜纤维化的作用机制，证实吡非尼酮可通过作用于 TGF-β_1/TGF-β 活化激酶（TGF-β activation kinase，TAK）1/P38 信号通路，抑制 TGF-β_1 表达，并部分抑制 TAK1、P38 磷酸化，从而发挥抗纤维化作用。Ueshima 等[20]通过动物模型证实，吡非尼酮可通过抑制 TGF-β_1 分泌，减少成纤维细胞及胶原生成，从而减轻创伤导致的输尿管狭窄。

吡非尼酮作为一种新型抗纤维化药物，已被广泛应用于 IPF 的临床治疗，随着对其作用机制的不断深入研究，其临床应用范围也逐渐扩大。魏桂莲等[21]观察吡非尼酮联合常规治疗慢性阻塞性肺疾病继发肺纤维化的临床效果，结果显示，吡非尼酮对肺功能、血气指标、纤维化因子及炎症因子水平具有改善作用，能提升整体疗效。周萌等[22]研究发现，吡非尼酮能有效改善结缔组织病继发间质性肺病患者呼吸道症状及肺功能。此外，目前有多家研究机构正在研究将吡非尼酮用于治疗新型冠状病毒肺炎引起的肺纤维化可能性[23]。

目前已有研究报道吡非尼酮可有效治疗 CIP，但相关临床病例报道较少。于海明等[24]报道首例吡非尼酮治疗 PD-1 所致 CIP 的安全性和有效性，指出吡非尼酮能持续改善患者影像学和临床症状，且耐受性良好。陈华林等[25]报道 1 例信迪利单抗所致 CIP 患者在接受吡非尼酮抗纤维化治疗后肺纤维化得到明显改善，提示吡非尼酮在 CIP 治疗中或能发挥重要作用。本例患者在使用帕博利珠单抗免疫治疗后出现 CIP，初期给予大剂量激素治疗后胸部影像学及临床症状部分缓解，于 2022 年 11 月 29 日开始给予吡非尼酮抗肺纤维化治疗，2022 年 12 月 9 日复查胸部 CT 提示肺间质纤维化明显改善，且患者临床症状明显好转，于 2022 年 12 月 11 日出院，说明吡非尼酮早期治疗 CIP 的效果显著，且安全性佳。吡非尼酮最常见不良反应为胃肠道及皮肤反应，包括光过

敏及皮疹，其中恶心及皮疹发生率均为30%[11]，多为1～2级不良反应，耐受性较好，很少因严重不良反应导致停药。一项Ⅲ期临床研究显示，吡非尼酮具有较好的耐受性[10]。杨阳等[26]对美国食品药品监督管理局公共数据项目进行分析，发现除皮肤相关不良事件，吡非尼酮多数常见不良反应发生率及严重不良反应事件发生率均低于尼达尼布，其安全性相对更高。

ICIs在肺癌的治疗中具有较好疗效，但irAE也伴随发生，其疗效与irAE之间相关性复杂，还需更多临床研究明确，为早期识别并恰当处理irAE提供理论支持，同时最大程度提高ICIs疗效。长期暴露于吸烟环境或患有肺部基础疾病者更易发生CIP。吡非尼酮作为新型抗纤维化药物已被广泛用于IPF的治疗，并取得显著效果，其广谱的抗炎、抗氧化及抗纤维化作用在非IPF型肺纤维化治疗中也取得明显效果，且安全性、耐受性好。吡非尼酮不仅可用于肺纤维化的治疗，也可用于其他器官纤维化的治疗，未来其可能具有更广泛的临床应用范围。

参考文献：

[1] Jain P, Jain C, Vamsidhar V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer[J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, doi: 10.1177/1753465817750075.

[2] Liu Q, Luo X, Peng L, *et al*. Nivolumab versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer in China: a cost-effectiveness analysis[J]. Clin Drug Investig, 2020, 40(2): 129-137.

[3] Reck M, Taylor F, Penrod JR, *et al*. Impact of nivolumab versus docetaxel on health-related quality of life andsymptoms in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: results from the CheckMate017 study[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(2): 194-204.

[4] Wu YL, Lu S, Cheng Y, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate078 randomized phase Ⅲ clinical trial[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): 867-875.

[5] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2020-2031.

[6] Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, *et al*. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials[J]. Chest, 2017, 152(2): 271-281.

[7] 刘倩倩, 尚利华. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗相关不良反应与疗效的相关性研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(5): 463-467.

[8] Oxnard GR, Yang JC, Yu H, *et al*. TATTON: a multiarm, phase Ⅰb trial of simertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in *EGFR*-mutant ung cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 507-516.

[9] Toh CK, Wong EH, Lim WT, *et al*. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a etrospective analysis[J]. Chest, 2004, 126(6): 1750-1756.

[10] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, *et al*. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(CAPACITY): two randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9779): 1760-1769.

[11] Jr King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, *et al*. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2083-2092.

[12] 甘文华, 黄凯, 吕紫薇, 等. 吡非尼酮和尼达尼布体外抗肺纤维化作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1370-1375.

[13] 刘丽云, 赵娜, 王琳琳, 等. 吡非尼酮和尼达尼布药物的研究进展[J]. 山西化工, 2022, 42(2): 49-51.

[14] 罗丽珊, 杨敬源, 林俊鸿. 吡非尼酮通过抑制热休克蛋白90的表达改善肺纤维化[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 4(15): 1401.

[15] Grattendick KJ, Nakashima JM, Feng L, *et al*. Effects of three anti-TNF-α drugs: etanercept,infliximab and pirfenidone on release of TNF-α in medium and TNF-α associated with the cell *in vitro*[J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(5): 679-687.

[16] 吕紫薇, 黄凯, 甘文华, 等. 吡非尼酮和尼达尼布抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化药效比较[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 112-118.

[17] Yu W, Guo F, Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone,prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 450-455.

（下转第212页）

[13] Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences[J]. Endocr Pract, 2014, 20(1): 75-83.
[14] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, *et al*. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing[J]. Br Med J Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002301.
[15] Moyers JS, Hansen RJ, Day JW, *et al*. Preclinical characterization of LY3209590, a novel weekly basal insulin Fc-fusion protein[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2022, 382(3): 346-355.
[16] Heise T, Korsatko S, Nosek L, *et al*. Steady state is reached within 2—3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action[J]. J Diabetes, 2016, 8(1): 132-138.
[17] Becker RH, Nowotny I, Teichert L, *et al*. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(3): 261-267.
[18] Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, *et al*. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment[J]. N Engl J Med, 2020, 383(22): 2107-2116.
[19] Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, *et al*. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial[J]. Diabetes Care, 2021, 44(7): 1586-1594.
[20] Lingvay I, Buse JB, Franek E, *et al*. A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100[J]. Diabetes Care, 2021, 44(7): 1595-1603.
[21] Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, *et al*. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1—6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(2): 331-341.
[22] Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future![J]. Metabolism, 2022, 126: 154924.

（编辑：虞 瑛）

（上接第180页）

[18] Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level[J]. Am J Physiol, 1999, 276(2): L311-L318.
[19] 邹臻寰, 张小红, 李镇洲, 等. 吡非尼酮抑制转化生长因子β_1/转化生长因子活化激酶1通路改善大鼠腹膜纤维化[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(5): 460-469.
[20] Ueshima E,m Fujimori M, Kodama H, *et al*. Macrophage-secreted TGF-β_1 contributest of ibrobla stactivation andureter alastric-ture after ablation injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(7): F52-F64.
[21] 魏桂莲, 崔彩云, 张泽丽, 等. 吡非尼酮联合常规内科治疗在慢性阻塞性肺疾病继发肺间质纤维化病变的临床效果分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(32): 1-6.
[22] 周萌, 魏华. 吡非尼酮治疗结缔组织病继发间质性肺病临床疗效研究[J]. 扬州职业大学学报, 2020, 24(4): 49-52.
[23] 杨磊, 刘佳琦, 边原, 等. 吡非尼酮治疗新型冠状病毒导致肺纤维化的可能性[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(1): 8-12.
[24] 于海明, 李进英, 于兰, 等. PD-1单抗导致免疫检查点抑制剂相关肺炎1例——吡非尼酮治疗的安全性和有效性[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(7): 519-525.
[25] 陈华林, 刘美莲, 罗怡平, 等. 吡非尼酮治疗PD-1抑制剂信迪利单抗相关免疫性肺炎1例[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(7): 601-604.
[26] 杨阳, 周秋云, 宋映容, 等. 基于openFDA对吡非尼酮和尼达尼布药品不良反应的比较分析[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(3): 263-266.

（编辑：王 佳）