·药物安全与合理应用·

维莫非尼致皮肤系统不良反应的文献计量学研究分析

尹　月[1],邱新野[2],张艳华[1]

(1 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142; 2 首都医科大学附属北京佑安医院药学中心,北京 100069)

[摘要] **目的**:分析维莫非尼所致皮肤系统不良反应发生情况及临床特点,为临床安全用药提供参考。**方法**:检索 Web of Science、PubMed、中国知网数据库、维普数据库、万方数据关于维莫非尼皮肤系统不良反应(ADRs)的文献并进行分析总结。**结果**:维莫非尼致皮肤系统毒性的 ADRs 的个案报道共 41 例次;其年龄分布以 41~70 岁年龄段较多(25 例,61.0%);多发生在用药后 15 d 内(22 例,53.7%);维莫非尼致皮肤系统 ADRs 主要临床表现为脂膜炎(12 例,29.3%)、白细胞破碎性血管炎(6 例,14.6%)、肉芽肿性皮炎(5 例,12.2%)、光敏性皮炎(4 例,9.8%)、放射性皮炎(3 例,7.3%)及皮肤角化过度(3 例,7.3%);34 例在出现 ADRs 后痊愈或好转,其中 27 例(65.9%)重新恢复维莫非尼治疗,7 例停药,出现的 ADRs 分别为肉芽肿性皮炎(2 例)、中毒性表皮坏死松解(1 例)、皮肤血管炎(2 例)及光敏性皮炎(2 例)。重启治疗的患者中,21 例维持原剂量,5 例减至 3/4 原剂量,1 例剂量减半,9 例患者未再次发生 ADRs。**结论**:临床使用维莫非尼时应加强用药监测,尤其警惕用药后 15 d 内 ADRs 的发生,及时发现潜在 ADRs 并采取适当防治措施,同时应慎重评估重启给药后的治疗风险。

[关键词] 维莫非尼;不良反应;回顾性分析;用药安全

[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)22-2116-05

Bibliometric analysis of adverse drug reactions of vemurafenib

YIN Yue[1], QIU Xin-ye[2], ZHANG Yan-hua[1]

(1 *Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing* 100142, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the occurrence and clinical characteristics of skin adverse reactions caused by vemurafenib, and provide reference for clinical safe drug use. **Methods**: The literatures about skin adverse reactions of vemurafenib were retrieved from Web of Science, PubMed, CNKI, VIP database and Wanfang data, and then analyzed and summarized. **Results**: A total of 41 cases of ADRs induced by vemurafenib were reported. Most of them aged from 41 to 70 years old (n = 25, 61.0%). Most of them occurred within 15 d after medication (n = 22, 53.7%). The main clinical manifestations of skin system ADRs induced by vemurafenib were lipiditis (12 cases, 29.3%), leukocytoclastic vasculitis (n = 6, 14.6%), granulomatous dermatitis (n = 5, 12.2%), photosensitive dermatitis (n = 4, 9.8%), radioactive dermatitis (n = 3, 7.3%), and hyperkeratosis (n = 3, 7.3%). Thirty-four cases were cured or improved after ADRs, of whom 27 cases (65.9%) resumed vemurafenib treatment, and 7 cases discontinued, including granulomatous dermatitis (2 cases), toxic epidermal necrolysis (1 case), cutaneous vasculitis (2 cases), and photosensitive dermatitis (2 cases). Among the 27 patients who restarted vemurafenib treatment, 21 cases maintained the original dose, 5 cases reduced the original dose to 3/4, 1 case reduced the original dose by half, and ADRs occurred again in 9 patients. **Conclusion**: Drug

[作者简介] 尹月,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤临床药学。联系电话:(010)88196338,E-mail:yinyue_1108@sina.com。

[通讯作者] 张艳华,女,硕士生导师,研究方向:医院药学。联系电话:(010)88196960,E-mail:zyh8812@163.com。

monitoring should be strengthened during the clinical use of vemurafenib, especially for the occurrence of ADR within 15 d after drug administration, potential ADRs should be detected in time, appropriate prevention and treatment measures should be taken, and the treatment risk after resumption of treatment should be carefully evaluated.

[**Key words**] vemurafenib; adverse reactions; retrospective analysis; safety of drug use

维莫非尼(商品名:佐博伏)是针对丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(*BRAF*)突变的抑制剂,用于治疗 *BRAF V600E* 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤。2011 年 8 月获美国 FDA 批准在美国上市,2017 年 3 月在我国上市。维莫非尼说明书中记载其最常见的不良反应(serious adverse reactions, ADRs)为皮肤及皮下组织类疾病,包括皮疹、光敏反应、皮肤角化症、斑丘疹、脂膜炎、红斑等,该 ADRs 严重限制了维莫非尼的临床使用。目前,国内有关维莫非尼致皮肤毒性 ADRs 的报道仍是空白,但国外已陆续报道关于其导致皮肤毒性 ADRs 的个案。本文对维莫非尼致皮肤系统 ADRs 个案报道进行回顾性分析,以期为临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

检索 Web of Science、PubMeb、中国知网数据库和万方数据库,以“维莫非尼”、“威罗非尼”、“佐博伏”、“不良反应”或“病例”、“ vemurafenib”、“Zelboraf”、“adverse”、“induced”或“related”、“case report”或“followed”等为检索词,检索时间为建库至 2020 年 7 月,收集国内外公开发表的有关维莫非尼皮肤系统 ADRs 的个案报道。通过逐篇查阅原文,剔除描述不详细和重复文献,并按照《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断药品 ADRs 相关性的文献,得到符合条件的文献报道 18 篇,共计 41 例次个案报道。

2 方法

采用回顾性研究方法,详细阅读 18 篇个案报道,记录患者性别、年龄、用药诊断、给药剂量、ADRs 发生时间、临床表现、处置措施、转归及再次用药后 ADRs 发生情况等信息进行统计分析。

结　果

1 患者性别与年龄分布

41 例 ADRs 报道中,男性 16 例(39.0%),女性 25 例(61.0%);年龄最小 3 岁,最大 78 岁,平均(47 ± 19)岁,详见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄/岁	ADRs 例数/例			构成比/%
	男	女	合计	
<10	2	0	2	4.88
11 ~ 20	1	3	4	9.76
21 ~ 30	1	2	3	7.32
31 ~ 40	3	1	4	9.76
41 ~ 50	0	11	11	26.83
51 ~ 60	2	3	5	12.20
61 ~ 70	4	5	9	21.95
71 ~ 80	3	0	4	9.76
合计	16	25	41	100.00

2 用药原因及剂量

维莫非尼说明书适应证为治疗经国家药品监督管理局批准的检测方法确定的 *BRAF V600* 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤。其推荐剂量为 960 mg *bid*,直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。本研究中的 41 例个案病例中有 37 例为晚期恶性黑色素瘤患者、2 例胶质瘤、1 例甲状腺癌及 1 例非朗格汉斯细胞组织细胞增生症。其中有 36 例符合说明书推荐剂量(960 mg *bid*),此外,1 例给药剂量为 960 mg·d^{-1},1 例 480 mg·d^{-1},1 例 3 岁患儿 240 mg *bid*;2 例未提及给药剂量。

3 皮肤系统 ADRs 发生时间分布

41 例 ADRs 报道中,发生时间最短为用药后 3 d,最长为用药后 912 d,其中在用药后 1 ~ 15 d(53.7%)ADRs 发生率最高,详见表 2。

表 2 皮肤系统 ADRs 发生时间分布

发生时间/d	例数	构成比/%
1 ~ 15	22	53.7
16 ~ 30	6	14.6
31 ~ 90	6	14.6
91 ~ 180	2	4.9
181 ~ 365	1	2.4
>365	4	9.8

4 维莫非尼致皮肤系统 ADRs 临床表现分布

本研究中维莫非尼所致皮肤系统 ADRs 发生率

排名前 6 位的有脂膜炎(12 例,29.3%)、白细胞破碎性血管炎(6 例,14.6%)、肉芽肿性皮炎(5 例,12.2%)、光敏性皮炎(4 例,9.8%)、放射性皮炎(3 例,7.3%)及皮肤角化过度(3 例,7.3%),详见表 3。

表 3 皮肤系统 ADRs 临床表现分布

序号	皮肤及皮下组织类疾病	例数	临床表现	构成比/%
1	放射性皮炎	3	放射区域出现瘙痒性红斑、湿疹	7.3
2	光敏性皮炎	4	皮肤出现水泡性晒伤、红肿、灼烧感、疼痛、瘙痒	9.8
3	皮肤过度角化	3	皮肤角质增生、皮肤干燥,脱屑	7.3
4	毛发角化症	1	毛发角化	2.4
5	光化角化症	1	皮肤表面出现鳞屑或硬皮凹凸	2.4
6	棘皮瘤[9]	1	乳头状瘤样棘皮病,角化不良	2.4
7	鳞状细胞癌[12]	2	皮肤乳头瘤样或疣状病变	4.9
8	肉芽肿性皮	5	瘙痒、疼痛、皮肤发红、红斑、皮肤脓肿	12.2
9	脂膜炎(11 小叶,1 间隔)	12	手臂、腿及臀部红色或棕褐色皮下结节或斑块	29.3
10	皮肤白细胞破碎性血管炎	6	紫癜性瘀斑,偶伴有发热、肌痛和关节痛	14.6
11	痤疮样皮疹	2	呈痤疮样、多发且集簇成片	4.9
12	中毒性表皮坏死松解	1	黏膜糜烂(眼部、口腔和生殖器等)、尼氏征(Nikolsky)、皮肤表面剥离	2.4
13	中性粒细胞性汗腺炎	2	鼻子、躯干、四肢和左手拇指出现了多处红斑,偶伴有发热及多关节痛等	4.9
14	急性发疹性脓疱病(AGEP)	1	弥漫性皮肤潮红伴有凸出皮面的密集小脓疱、常伴有灼热感、疼痛及痉痒等	2.4
15	嗜酸性粒细胞增多症和全身症状(DRESS)综合征	1	皮疹、发热、淋巴结肿大、内脏受损及血嗜酸性粒细胞增多等	2.4
16	皮肤水肿(双侧眼睑轻度水肿)	1	双侧眼睑轻度肿胀	2.4
17	皮肤色素沉着(紫色色素沉着)	1	皮肤呈紫色	2.4

5 ADRs 好转(痊愈)后维莫非尼使用情况

41 例使用维莫非尼致皮肤毒性的病例中,34 例在出现 ADRs 且暂停用药后痊愈或好转,其中 27 例(65.9%)重新恢复了维莫非尼治疗,有 7 例出现 ADRs 后停药[3,6,13-14],分别为肉芽肿性皮炎(2 例)[3]、中毒性表皮坏死松解(1 例)[6]、皮肤血管炎(2 例)[13]及光敏性皮炎(2 例)[14]。重启维莫非尼治疗的患者中,21 例出现 ADRs 后维持原剂量,5 例减至 3/4 原剂量,1 例剂量减半。9 例患者未再次发生 ADRs。

表 4 ADRs 好转(痊愈)后维莫非尼使用情况

序号	皮肤及皮下组织类疾病	例数	ADRs 前剂量	是否予以处理(是/否)/例	ADRs 后剂量	ADRs 再次出现(是/否/未知)/例
1	放射性皮炎[1,7]	3	960 mg *bid*	3/0	960 mg *bid*	2/1/0
2	光敏性反应[2,14]	2	960 mg *bid*	2/0	960 mg *bid*	0/2/0
3	毛发角化症[2]	1	960 mg *bid*	1/0	960 mg *bid*	0/1/0
4	肉芽肿性皮炎[4,8]	2	960 mg *bid*	1/1	720 mg *bid*	1/1/0
5	丘疹样皮疹[5]	1	960 mg *bid*	1/0	960 mg *bid*	0/1/0
6	皮肤过度角化[10]	1	960 mg *bid*	1/0	960 mg *bid*	1/0/0
7	小叶脂膜炎[11,15]	9	960 mg *bid*	4/5	960 mg *bid*	0/2/7
8	小叶脂膜炎[15]	2	960 mg *bid*	2/0	720 mg *bid*	0/0/2
9	皮肤血管炎[13]	1	960 mg *bid*	1/0	720 mg *bid*	0/0/1
10	皮肤血管炎[13]	2	960 mg *bid*	0/2	960 mg *bid*	0/0/2
11	双侧眼睑轻度水肿、紫色素沉着[16]	1	240 mg *bid*	1/0	240 mg *bid*	0/1/0
12	DRESS 综合征、AGEP[17]	1	960 mg *bid*	1/0	480 mg *bid*	1/0/0
13	中性粒细胞性汗腺炎[18]	2	960 mg *bid*	2/0	960 mg *bid*	0/2/0

讨　论

目前,维莫非尼在国内上市时间较短,本研究检索国外该药引起皮肤毒性的 ADRs 公开发表的个案报道有 18 篇,共计 41 例次,国内尚未见相关报道。其中 ADRs 报道均为药品说明书载明的 ADRs,未见新的药品 ADRs,其中严重 ADRs 有 6 例,包括肉芽肿性皮炎、中毒性表皮坏死松解(toxic epidermal necrolysis, TEN)、AGEP 及 DRESS 综合征,均为维莫非尼严重的皮肤不良事件,药品说明书中对于出现上述 ADRs 后剂量调整原则为永久停用。本研究中 1 例出现 AGEP 及 DRESS 综合征后通过降低给药剂量后,出现 ADRs 再复发的情况。ADRs 患者中,男性 16 例(39%),女性 25 例(61%),其年龄分布以 41 ~ 50 岁(11 例,26.8%)及 61 ~ 70 岁(9 例,22.0%)较多,其原因考虑与本研究纳入的个案报道中,以皮肤类型的恶性黑色素瘤比例居多,这一类型黑色素瘤女性稍多于男性,并较多见于中年和老年。

本研究收集的 41 例病例中,有 1 例出现了 TEN。从分子角度讲,维莫非尼和达拉非尼均含有磺酰胺基团,过敏患者对磺胺化合物有交叉反应。体外分析结果显示淋巴细胞对维莫非尼的反应性呈阳性,也证实了为维莫非尼所致 TEN。体外实验发现,2 例对磺胺甲噁唑有皮肤过敏反应患者的淋巴细胞,对维莫非尼和达拉非尼亦出现了过敏反应。上述数据强烈证明,在部分患者中,BRAF 抑制剂和磺胺类药物之间可能存在交叉过敏反应。因此,对于维莫非尼出现严重超敏反应的患者应采取预防措施,尽量避免使用磺胺类药物,反之亦然。该患者的体外淋巴细胞转化实验(lymphocyte transformation test,LTT)呈阳性,因此不推荐患者继续选用维莫非尼、达拉非尼这类含有磺胺结构的药物。此案例提示,LTT 阳性有助于识别某些药物组中的交叉反应,但由于其敏感性有限,不能用于排除反应性或交叉反应性。但鉴于对磺胺甲噁唑与维莫非尼或达拉非尼之间的结构相似性研究还尚缺乏,因此在使用维莫非尼后表现出严重过敏反应的患者中,应尽量避免使用磺胺类化合物。虽然尚未出现达拉非尼引起的 DRESS 综合征的 SJS/TEN 或药物反应(如皮疹)的病例,因达拉非尼在其化学结构中共用一个磺酰胺基团,部分患者与其他磺胺类药物依然可能发生交叉反应。此外,即使尚未发现与维莫非尼、达拉非尼或曲美替尼的分子同源性,仍不建议继续使用上述抗黑色素瘤靶向药。

由表 3 可知,发生光敏性皮炎的患者共有 4 例(9.8%),光过敏主要是由紫外线 A 段(ultraviolet A,UVA)辐射所致,在治疗早期出现,中位出现时间是 1.7 周,阳光暴晒 24 h 内出现,即使在光照强度很低的情况下。一篇纳入 8 项随机试验(4 095 例患者)的 Meta 分析发现,接受维莫非尼治疗的患者中,所有级别光毒性反应的总患病率为 30%(95% CI 0.23 ~ 0.38),3 级光过敏发生率在 1% ~ 4%[19]。基础研究表明,铁螯合酶(FECH)活性的遗传缺失可导致人的光敏感,某些激酶抑制剂能够与 FECH 结合,从而降低血红素水平,引发光敏感。维莫非尼与 FECH 的原卟啉结合位点结合,这也是导致其较其他 BRAF 抑制剂如达拉非尼等药物光过敏不良事件发生率更高的主要原因[20]。因此,在用药期间应避免阳光直晒,可穿保护衣和使用防紫外线(UVA 或 UVB)的防晒霜和唇膏(SPF≥30)等[21]。

由表 4 可以看出,41 例患者中有 29 例重新接受了维莫非尼的治疗,有 9 例重启治疗后未观察到 ADRs 的再次发生。22 例出现 ADRs 后维持原剂量,5 例减至 3/4 原剂量;1 例减至半量。其中出现辐射性皮炎、DRESS 综合征、AGEP 的患者,在继续用药后仍再次出现 ADRs。维莫非尼说明书明确提示,在接受维莫非尼治疗后出现 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死溶解和 DRESS 综合征等重度皮肤反应的患者,建议永久性停止维莫非尼治疗。

本研究中维莫非尼致鳞状细胞癌 2 例(4.9%),通常发生于治疗早期。与皮肤鳞状细胞癌相关的潜在风险因素包括年龄(≥65 岁)、既往皮肤癌和长期日光暴露。通常采用简单切除加以处理,且患者能够继续治疗,不需要调整剂量。建议所有患者在开始治疗前接受 1 次皮肤评估,并且在治疗过程中接受常规皮肤监测。对于任何可疑皮肤病变,均应切除,根据病理结果进行相应治疗。维莫非尼致放射性皮炎 3 例(7.3%),在同时予以放疗的情况下,维莫非尼可引起辐射增强[22]。建议在一般皮肤护理措施的基础上加用外用糖皮质激素进行预防。每次放疗后,为照射野涂敷低-中效外用糖皮质激素,*qd*。治疗上主要取决于皮肤损伤程度。1 级放射性皮炎患者常规皮肤护理即可。若患者存在湿性脱皮的 2 级 ~ 3 级放射性皮炎时,可使用柔软的吸收性硅橡胶泡沫绷带处理。一旦出现继发细菌感染需采取外

用和/或全身性抗生素治疗。如出现全层皮肤坏死的4级放射性皮炎患者可能需要手术清创,甚至需要全厚皮片移植或肌皮瓣、带蒂皮瓣移植。

综上所述,针对 *BRAF V600E* 基因突变的 BRAF 强效抑制剂维莫非尼所引起的皮肤毒性,常表现为非特异性皮疹(斑丘疹)、光毒性反应和鳞状细胞增生性病变等,且严重皮肤毒性并不少见,严重影响患者生存质量及给药。因此,一旦出现皮肤 ADRs,临床应谨慎评估重启治疗后的用药风险,同时加强维莫非尼致皮肤系统 ADRs 的认识,加强用药监护,尤其用药后的 15 d 内,警惕严重 ADRs 的发生。

[参 考 文 献]

[1] BOUSSEMART L, BOIVIN C, CLAVEAU J, *et al*. Vemurafenib and radiosensitization[J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(7): 855-857.

[2] JEW OS, PROVINI LE, TREAT JR. Severe vemurafenib-induced photosensitivity in a 6-year-old boy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(1): e62-e63.

[3] HUI ONG EL, SINHA R, JMOR S, *et al*. BRAF inhibitor-associated granulomatous dermatitis: a report of 3 cases[J]. *Am J Dermatopathol*, 2019, 41(3): 214-217.

[4] THIEM A, MERGLER R, KNEITZ H, *et al*. Acne inversa-like skin lesions as a potential adverse event during vemurafenib therapy[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, 14(4): 427-428.

[5] ELOSUA-GONZALEZ M, LOPEZ-ESTEBARANZ JL, GARCIA-ZAMORA E, *et al*. Reaccion acneiforme noduloquistica secundaria a vemurafenib con Buena respuesta a isotretinoina oralSevere acneiform eruption associated with vemurafenib with response to isotretinoin[J]. *Dermatol Online J*, 2018, 24(8): 24(8):13030.

[6] BELLÓN T, LERMA V, GONZÁLEZ-VALLE O, *et al*. Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: possible cross-reactivity with other sulfonamide compounds[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(3): 621-624.

[7] CONEN K, MOSNA-FIRLEJCZYK K, ROCHLITZ C, *et al*. Vemurafenib-induced radiation recall dermatitis: case report and review of the literature[J]. *Dermatology*, 2015, 230(1): 1-4.

[8] SAMMUT SJ, TOMSON N, CORRIE P. Pyogenic granuloma as a cutaneous adverse effect of vemurafenib[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1265-1267.

[9] KOMORI T, OTSUKA A, KAKU Y, *et al*. Acantholytic dyskeratotic acanthoma: a possible skin adverse event of vemurafenib treatment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(10): e474-e475.

[10] YU JD, RAVIKUMAR S, PLAZA JA, *et al*. Targeting the adnexal epithelium: an unusual case of syringometaplasia in a patient on vemurafenib[J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(5): e57-e60.

[11] WEST ES, WILLIAMS VL, MORELLI JG. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis in a child with a brainstem glioma[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(1): 153-154.

[12] YIN VT, WIRASZKA TA, TETZLAFF M, *et al*. Cutaneous eyelid neoplasms as a toxicity of vemurafenib therapy[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(4): e112-e115.

[13] MIROUSE A, SAVEY L, DOMONT F, *et al*. Systemic vasculitis associated with vemurafenib treatment: Case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(46): e4988.

[14] BOUDEWIJNS S, GERRITSEN WR, KOORNSTRA RH. Case series: indoor-photosensitivity caused by fluorescent lamps in patients treated with vemurafenib for metastatic melanoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 967.

[15] VÁZQUEZ-OSORIO I, SÁNCHEZ-AGUILAR MD, GARCÍA-RODIÑO S, *et al*. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis: a new case and review of the literature[J]. *Am J Dermatopathol*, 2016, 38(7): e93-e96.

[16] BÜYÜKKAPU BAY S, KEBUDI R, ZÜLFIKAR B. Cutaneous adverse event associated with vemurafenib in a 3-year-old pediatric patient with BRAF mutation-positive metastatic melanoma and factor X deficiency[J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(1): 99-101.

[17] GEY A, MILPIED B, DUTRIAUX C, *et al*. Severe cutaneous adverse reaction associated with vemurafenib: DRESS, AGEP or overlap reaction? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(1): 178-179.

[18] HERMS F, FRANCK N, KRAMKIMEL N, *et al*. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two patients treated with BRAF inhibitors: a new cutaneous adverse event[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(6): 1645-1648.

[19] MCARTHUR GA, CHAPMAN PB, ROBERT C, *et al*. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3): 323-332.

[20] KLAEGER S, GOHLKE B, PERRIN J, *et al*. Chemical proteomics reveals ferrochelatase as a common off-target of kinase inhibitors[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(5): 1245-1254.

[21] DUMMER R, RINDERKNECHT J, GOLDINGER SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(5): 480-481.

[22] BOUSSEMART L, BOIVIN C, CLAVEAU J, *et al*. Vemurafenib and radiosensitization[J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(7): 855-857.

编辑:刘卓越/接受日期:2021-06-06