

苯达莫司汀致不良反应文献回顾性分析

杜红丽, 王慧, 胡云英, 吴相雷, 鲍蕾蕾*

中国人民解放军海军军医大学第三附属医院 药材科, 上海 200438

摘要: 目的 通过对苯达莫司汀发表的有关药品不良反应(ADR)的病例报道进行分析, 以期临床安全合理应用提供参考依据。方法 通过检索 Web of Science、PubMed、Wiley Online Library、中国知网、万方和维普数据库中有关苯达莫司汀上市后 ADR 的病例报道, 采用回顾性分析方法, 对患者的基本情况、ADR 发生时间、临床表现、累及器官/系统、处理及转归等信息进行整理分析。结果 共收集 27 例病例, 其中男性 16 例, 女性 11 例; 年龄 28~75 岁, 平均年龄(62.11±9.47)岁。ADR 多发生在用药 3 个周期内, 累及 7 个系统/器官, 其中以皮肤及皮下组织与血液系统最为常见(37.04%、33.33%)。结论 苯达莫司汀皮肤及血液系统 ADR 发生率较高, 用药过程应密切监测。此外要特别关注苯达莫司汀长期给药及罕见 ADR 的监护。

关键词: 苯达莫司汀; 药物不良反应; 回顾性分析; 皮肤及皮下组织; 血液系统

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1384-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.039

Literature review on adverse reactions caused by bendamustine

DU Hong-li, WANG Hui, HU Yun-ying, WU Xiang-lei, BAO Lei-lei

Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200438, China

Abstract: Objective To analyze the adverse drug reactions (ADR) case reports published by bendamustine in order to provide a reference for safety and reasonable use of bendamustine in clinical practice. **Methods** The cases reports of bendamustine were searched in Web of Science, Pubmed, Wiley Online Library, CNKI, Wanfang, and VIP. The basic patient information, adverse reaction time, clinical characters, involved systems organs, treatment and outcomes were collected and analyzed. **Results** A total of 27 cases were collected, including 16 males and 11 females. The age ranged from 28 to 75 years, and the overall mean age was (62.11 ± 9.47) years. ADR mostly occurred within 3 cycles of medication and involved 7 systems/organs, among which skin, subcutaneous tissue and blood system were the most common (37.04%, 33.33%). **Conclusion** Bendamustine has a high incidence of ADR in skin and blood system, and the course of medication should be closely monitored. In addition, special attention should be paid to long-term administration of bendamustine and monitoring of rare ADR.

Key words: bendamustine; adverse drug reactions; retrospective analysis; skin and subcutaneous tissue; blood system

苯达莫司汀是一种氮芥类抗肿瘤药物, 具有烷基化和抗代谢活性双重作用, 其作用机制是通过烷基化, 使脱氧核糖核酸(DNA)的单链与双链交联, 干扰 DNA 的功能与合成, 从而发挥抗肿瘤作用^[1]。临床研究表明, 苯达莫司汀单药或与其他药物联合使用对惰性非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤等显示出良好的疗效^[2-3]。目前, 苯达莫司汀在国外已经得到广泛的应用, 然而在我

国苯达莫司汀在 2018 年才获得批准上市, 临床用药经验较少。本研究就发表的有关苯达莫司汀不良反应(ADR)的病例报道进行分析, 以期临床了解其 ADR 提供更多的真实数据, 为安全、合理应用苯达莫司汀提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“苯达莫司汀”“致”“不良反应”为关键词

收稿日期: 2022-03-31

作者简介: 杜红丽, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: Hongly_dsmmu@163.com

*通信作者: 鲍蕾蕾, 女, 副主任药师, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: annabao212@126.com

在中国知网、维普中文期刊服务平台、万方医学网进行检索；以“bendamustine”“treanda”“induced”“adverse reaction”“related”为关键词在 Web of Science、Pubmed、Wiley Online Library 数据库进行检索。检索时段为 2008 年 3 月—2022 年 4 月，收集公开发表的与苯达莫司汀上市后相关 ADR 的病例报道。纳入标准的文献其研究对象均明确诊断为 ADR，并详细记录包括性别、年龄、所患疾病、ADR 发生时间、ADR 临床表现与累及器官/系统、干预措施、ADR 转归等相关信息，对于一般资料记录缺乏 ≥ 3 项的病例不予纳入。除此之外重复文献、病例报道主要以观察个案疗效为主的文献、临床试验研究、综述等类型的文献也不予纳入。共筛选出该药 ADR 文献 19 篇，其中中文文献 1 篇，英文文献 18 篇，共计不良反应病例患者 27 例。

1.2 方法

采用回顾性分析研究方法，详细阅读纳入研究的文献，提取患者的性别、年龄、用药原因、用药剂量、出现 ADR 的时间、ADR 累及损害器官/系统及临床表现、针对 ADR 的处理方法及转归等信息。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

27 例不良反应的案例报道中，年龄分布范围为 28~75 岁，总体平均年龄 (62.11 ± 9.47) 岁。其中男性 16 例 (50.26%)，平均年龄 (59.88 ± 11.30) 岁；女性 11 例 (40.74%)，平均年龄 (65.36 ± 4.70) 岁。20~40 岁 1 例 (3.70%，男性)，40~60 岁 8 例 (29.63%，其中 6 例男性，2 例女性)，>60 岁 18 例 (66.67%，其中 9 例男性，9 例女性)。

2.2 用药原因及分布情况

在报道的 27 例 ADR 患者中，原患疾病以慢性淋巴细胞性白血病居多 (14 例，51.85%)，其次为滤泡性淋巴瘤 (5 例)、边缘区淋巴瘤 (3 例)、非霍奇金淋巴瘤 (2 例，其中 1 例为弥漫大 B 细胞淋巴瘤)、B 幼淋巴细胞白血病 (1 例)、淋巴浆细胞性淋巴瘤 (1 例)，另有 1 例患淀粉样变性伴有肾、胃、自主神经和周围神经系统受累参加苯达莫司汀/地塞米松的临床试验的患者。

2.3 给药途径及剂量

在使用苯达莫司汀治疗的 27 例患者中，14 例记录了给药途径及给药剂量，其中剂量为每周期 90 mg/m^2 的 8 例，每个周期 70 mg/m^2 的 3 例，每个周期为 120 mg/m^2 的 2 例 (其中 1 例患者由于发生严

重的贫血 ADR，将剂量调整为 90 mg/m^2)，每个周期为 100 mg/m^2 的 1 例，连续给药 2 d，记录的给药途径均为静脉给药。

2.4 ADR 发生时间

27 例 ADR 病例中，ADR 发生在 1~3 个周期的有 22 例，占比 81.48%，其中发生在 1 个周期内的为 12 例，发生在第 2 个周期的为 7 例，第 3 个周期的为 3 例。发生时间 $< 30 \text{ d}$ 的有 25 例，占总例数的 92.59%。其中用药后 ADR 发生时间 $< 1 \text{ d}$ 的 6 例，2~14 d 的 11 例，15~30 d 的 8 例，见表 1。发生 ADR 时间最短的为在第 1 个用药周期，苯达莫司汀输注 3 h 后患者出现发热，体温达 39°C 并伴有全身震颤，给予乙酰氨基酚对症处理后患者症状消失。发生 ADR 最长时间为在第 6 个用药周期后 3 个月，患者出现持续发热和体质严重下降，确诊为巨细胞病毒 (CMV) 感染，开始使用更昔洛韦治疗，给药第 12 天患者出现严重的中性粒细胞减少症，停用更昔洛韦以膦甲酸进行取代治疗。治疗 2 周后由于患者肾功能恶化和电解质失衡暂停治疗。以缙更昔洛韦维持治疗，在第 15 天时再次由于中性粒细胞减少而停止治疗。3 个月后，患者出现视力减弱和视幻觉，眼底检查显示双侧视网膜炎再激活，血浆 CMV-DNA 结果阳性。以缙更昔洛韦诱导治疗，2 周后血浆 CMV-DNA 检测阴性，缙更昔洛韦减量，患者幻觉消失、视力部分恢复。

表 1 用药后出现 ADR 的周期及时间分布情况

Table 1 Frequency and time distribution of ADR after medication

| 周期 | 发生时间分布/例 | | | | |
|----|----------|--------|---------|---------|-------|
| | <1 d | 2~14 d | 15~30 d | 31~60 d | >61 d |
| 1 | 1 | 7 | 4 | | |
| 2 | 3 | 2 | 2 | | |
| 3 | 1 | 1 | 1 | | |
| 4 | 1 | | 1 | | |
| 6 | | 1 | | | 1 |
| 7 | | | | 1 | |

2.5 ADR 累及损害器官/系统及临床表现

苯达莫司汀引起的 ADR 以皮肤及皮下组织和血液系统损害为主。其中皮肤及皮下组织损害 10 例，占比 37.04%，血液系统损害 9 例，占比 33.33%，其次为过敏反应为 4 例，占比 14.81%，见表 2。

2.6 ADR 干预和转归情况

27 例病例报道中，25 例患者出现 ADR 后停用苯达莫司汀，临床给予对症及支持治疗后好转。1 例

表 2 ADR 临床表现、累及器官/系统及 ADR 处置与转归情况

Table 2 ADR clinical manifestations, involved organs/systems, ADR treatment and outcomes

| 序号 | ADR 临床表现 | 累及器官/系统 | ADR 处置 | 转归 |
|----|--|--------------|--|----------------|
| 1 | 双上眼睑水肿, 红色丘疹 ^[4] | 皮肤及皮下组织 | 停药, 10%葡萄糖酸钙注射液、复方甘草酸苷注射液、依匹斯汀胶囊, 外用卤米松及多磺酸粘多糖乳膏 | 好转 |
| 2 | 喉咙不适、瘙痒、荨麻疹、红斑和面部肿胀 ^[5] | 过敏反应 | 对症处理 | 好转 |
| 3 | 斑丘疹、手臂和腿水肿, 伴有手足脱皮 ^[5] | 过敏反应 | 对症处理 | 好转 |
| 4 | 全身震颤, 发热 39 °C ^[5] | 过敏反应 | 乙酰氨基酚, 补液 | 好转 |
| 5 | 低烧、瘙痒和斑丘疹, 面部水肿及轻度呼吸困难 ^[6] | 过敏反应 | 急诊治疗后转至过敏门诊 | 好转 |
| 6 | 严重紫癜性皮疹 ^[7] | 皮肤及皮下组织 | 停药, 口服地塞米松 | 好转 |
| 7 | 发烧、恶心、呕吐、脱水和严重的上腹痛 (CMV 相关胃炎) ^[8] | 胃肠系统 | 静脉注射更昔洛韦, 后口服缬更昔洛韦 | 好转 |
| 8 | 溶血性贫血, 血红蛋白 (Hb) 5.7 g·dL ⁻¹ ^[9] | 血液系统 | 多次输血、泼尼松和利妥昔单抗 | 好转 |
| 9 | 溶血性贫血, Hb 6.2 g·dL ⁻¹ ^[9] | 血液系统 | 多种治疗, 输血、泼尼松和利妥昔单抗, 加用环孢菌素 A | 好转 |
| 10 | 严重溶血性贫血, Hb 3 g·dL ⁻¹ ^[9] | 血液系统 | 输血、泼尼松 | 好转 |
| 11 | 严重溶血, 贫血 Hb 6 g·dL ⁻¹ ^[9] | 血液系统 | 输血、甲泼尼龙、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗联合环孢菌素 A 和地塞米松 | 好转 |
| 12 | 急性溶血, 溶血性贫血 Hb 6.6 g·dL ⁻¹ ^[9] | 血液系统 | 用泼尼松和利妥昔单抗再次治疗 | 好转 |
| 13 | 全身瘙痒性脱屑性红斑皮疹 ^[10] | 皮肤及皮下组织 | 泼尼松 | 好转 |
| 14 | 大疱性皮疹 ^[11] | 皮肤及皮下组织 | 高剂量的类固醇 | 死亡 |
| 15 | 发热和肺炎 ^[11] | 呼吸系统感染 | 头孢吡肟、氟康唑、阿奇霉素和左氧氟沙星的抗生素治疗 | 好转 |
| 16 | 瘙痒性皮疹 ^[11] | 皮肤及皮下组织 | 抗生素和皮质类固醇治疗进展为大疱性皮疹, 泼尼松和霉酚酸酯 1 个月 | 好转 |
| 17 | 发热性中性粒细胞减少症, 瘙痒, 斑丘疹、红斑 ^[12] | 皮肤及皮下组织、血液系统 | 高剂量皮质类固醇、抗组胺药治疗、粒细胞集落刺激因子和抗生素治疗 | 好转 |
| 18 | 弥漫性皮肤病变, 红斑、紫罗兰色硬结节和丘疹 ^[13] | 皮肤及皮下组织 | 停药, 更改化疗方案 | 好转 |
| 19 | 发热和体质量严重下降, 后出现视力下降和幻视 ^[14] | 血流感染 | 更昔洛韦, 后以膦甲酸进行取代治疗, 以缬更昔洛韦维持治疗 | 好转 |
| 20 | 全身性红斑、唇部肿胀和大疱性病损 ^[15] | 皮肤及皮下组织 | 皮质类固醇治疗和静脉注射羟考酮 2 周后康复, 泼尼松治疗 4 个月 | 好转 |
| 21 | 虚弱, 下肢神经病变伴有肠和膀胱失禁, 精神状态改变 ^[16] | 神经系统 | 静脉注射类固醇 | 虚弱好转, 其他症状持续存在 |
| 22 | 斑丘疹 ^[17] | 皮肤及皮下组织 | 口服甲基强的松龙和苯海拉明 | 好转 |
| 23 | 自身免疫性溶血性贫血, 并出现疲劳和发冷, 黄疸 ^[18] | 血液系统 | 停药, 服用泼尼松 | 好转 |
| 24 | 自身免疫病溶血性贫血及急性肾损伤 ^[19] | 血液系统、泌尿系统 | 甲基强的松龙, 静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、间歇性血液透析 | 好转 |
| 25 | 类似于“鞭毛状皮炎” ^[20] | 皮肤及皮下组织 | 停药, 曲安奈德软膏 | 好转 |
| 26 | 肾源性尿崩症 ^[21] | 泌尿系统 | 氢氯噻嗪和低钠饮食, 去氨加压素 | 好转 |
| 27 | 全血细胞减少, 溶血性贫血 ^[22] | 血液系统 | 输血、非格司亭, 泼尼松用于溶血性贫血 | 好转 |

患者用药后全身 60%~70% 的皮肤和黏膜出现大疱性皮疹, 尽管使用了高剂量的类固醇, 皮疹还是扩散。最终患者因患上中性粒细胞减少症和革兰阴性菌导致的败血症而死亡。1 例患者用药 7 个周期后出现虚弱、下肢神经病变并伴有肠和膀胱失禁及精神状态严重改变, 给予静脉注射类固醇, 患者虚弱状态好转, 但其他症状持续存在直至 2 年后患者下肢神经病变减轻并恢复了对肠道和膀胱的控制。

3 讨论

3.1 苯达莫司汀 ADR 发生与患者的关系

27 例 ADR 个案报道中, 平均年龄为 (62.11 ± 9.47) 岁, 以中老年特别是老年患者居多, 这可能由于中老年患者淋巴瘤发病率高, 用药机会多, 特别是老年患者生理特点等导致。其中男性数多于女性, 结合淋巴瘤的发病特点男性多于女性, 提示其可能与肿瘤发病情况有关。

3.2 苯达莫司汀 ADR 发生与时间的关系

苯达莫司汀所致 ADR 多发生在用药后 1~3 周内 (22 例, 占比 81.48%), 发生时间 < 30 d。其中常见 ADR 如皮肤及皮下组织系统损害、血液系统不良反应、过敏反应多发生在用药 3 个周期内。因此, 应加强前 3 个周期使用苯达莫司汀的药学监护, 尤其需要关注是否出现血液系统、皮肤系统损害及过敏反应。

3.3 苯达莫司汀与皮肤及其皮下组织 ADR 的关系

FDA 批准的药品说明书指出苯达莫司汀有皮肤反应的报道, 且有致死和严重皮肤反应事件发生, 包括毒性皮肤反应 (如 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死溶解、伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应等)、大疱型疹和皮疹, 单药使用及联合其他药物 (如利妥昔单抗或别嘌醇) 给药时均有可能发生。大多数苯达莫司汀皮肤反应报告描述的皮疹在首次给药后出现, 皮疹的程度通常会在接下来的几天内恶化。1 名 B 幼淋巴细胞白血病患者在使用苯达莫司汀治疗后, 患者最初表现为严重的全身性斑丘疹, 几天后患者皮疹加重并出现紫癜和出血斑块, 同时患者出现严重的血小板减少症, 活检显示弥漫性嗜酸性粒细胞浸润^[7]。在 16 例慢性淋巴细胞白血病或滤泡性淋巴瘤患者的病例中, 超过一半 (9/16) 患者出现红斑或斑丘疹^[23]。另 1 个病例报告描述了严重的瘙痒性脱屑性皮疹累及 > 75% 的皮肤以及口腔黏膜, 皮疹出现在苯达莫司汀第 1 个周期给药后第 5 天。活检显示界面性皮炎伴淋巴组织细胞增生渗透^[10]。本研究中苯达莫司汀引起的皮肤及皮下组织损害 10 例, 占比 37.04%。超过一半的患者 (6/10) 皮疹出现在苯达莫司汀给药的第 1 个周期, 其导致皮肤及皮下组织 ADR 问题不容忽视, 甚至可能危及患者的生命, 要及早停用或更换可替换药物并给予对症治疗。对于严重患者则需早期、足量的予以糖皮质激素类药物。

3.4 苯达莫司汀与血液系统 ADR 的关系

血液系统 ADR 是苯达莫司汀常见的 ADR, 包括中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少及贫血等。多项临床研究 (包括苯达莫司汀单药及与其他药物联用) 表明, 苯达莫司汀具有血液学 ADR, 且发生率较高。在 1 项苯达莫司汀治疗利妥昔单抗耐药的 B 细胞惰性淋巴瘤多中心 III 期临床研究中, 纳入 100 例患者, 在治疗期间, 97 例患者出现了不同程度的 ADR, 其中 3/4 级 ADR 发生率为 48%,

以血液系统多见, 主要为白细胞减少 (26%)、中性粒细胞减少 (24%)、血小板减少 (11%)^[24]。在另 1 项苯达莫司汀 III 期临床研究中, 纳入 319 例慢性淋巴细胞白血病患者, 在苯达莫司汀治疗组的 ORR 可以达到 68%, 但其发生 3~4 级血液学 ADR 的发生率高达 40%^[25]。在本研究中, 血液系统损害 9 例, 占比 33.33%, 其中 7 例严重溶血性贫血, 是治疗血液肿瘤过程中一种罕见但具有潜在破坏性的并发症。尽管其发生率低, 但具有高死亡率。超过 130 种药物与药物性免疫溶血性贫血的报告有关, 包括氟达拉滨。苯达莫司汀引起溶血性贫血的机制尚不清楚, 但可能与其烷基化作用和药物的嘌呤类似物特性有关, 使其引起与氟达拉滨相似的溶血性贫血^[9, 19]。

3.5 苯达莫司汀与其他 ADR 的关系

在临床试验中, 发生输注反应较常见。症状包括发热、寒战、瘙痒和皮疹。罕见的情况下, 可发生重度过敏反应以及类过敏反应, 尤其在第 2 个治疗周期及随后治疗中更易出现。在本研究中还有 4 例过敏反应症状包括发热、寒战、瘙痒、皮疹、水肿等。1 例过敏反应发生在苯达莫司汀第 1 个周期用药后, 其余 3 例出现在苯达莫司汀第 2 个周期用药后, 发生时间均在给药后 3~10 h。

在临床试验和上市后经验中都有发生感染的报告, 使用苯达莫司汀治疗的患者有感染复发的风险。在本研究中 2 例患者为 CMV, 1 例为 CMV 相关胃炎, 1 例为 CMV 血流感染。2 例患者经更昔洛韦或缙更昔洛韦治疗都好转。另有 1 例患者为细菌导致的肺部感染。

此外, 本研究纳入 1 例苯达莫司汀用药后引起严重神经系统 ADR 的患者, 迄今为止, 很少有已知的使用苯达莫司汀引起神经系统副作用的文献报告。然而, 已知嘌呤类似物会导致神经毒性而且这种可能会出现延迟发作。苯达莫司汀可能与延迟性神经毒性有关, 临床表现类似于嘌呤类似物^[16]。

苯达莫司汀越来越多地用于治疗多种淋巴系统恶性肿瘤。虽然其通常耐受性良好, 但仍可能发生严重 ADR, 应引起临床重视。根据苯达莫司汀所致不良反应的发生规律及特点, 应加强前 3 个周期使用苯达莫司汀的药学监护, 尤其需要关注是否出现血液系统、皮肤系统损害及过敏反应, 监测白细胞、血小板、血红蛋白以及中性粒细胞计数等, 告知患者发生轻度皮疹或瘙痒及时报告, 必要时建议

患者进行详细的皮肤检查。此外，要特别关注苯达莫司汀长期给药及罕见 ADR 的监护。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杜超, 卓秋琪, 罗舟, 等. 苯达莫司汀的药理机制及药动学研究进展 [J]. 河北医药, 2021, 43(12): 1883-1888.
- [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 苯达莫司汀治疗淋巴瘤中国专家共识(2020 年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2020(1): 1-5.
- [3] 刘飞飞, 刘阳, 王彦, 等. 苯达莫司汀联合利妥昔单抗与利妥昔单抗联合化疗治疗惰性非霍奇金淋巴瘤或套细胞淋巴瘤疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 76-80.
- [4] 董志姗, 桑洁玉, 郑瑞. 盐酸苯达莫司汀致药疹 1 例 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2015, 29(9): 981-982.
- [5] Sanchez-Gonzalez M J, Barbarroja-Escudero J, Antolin-Amerigo D, et al. Immunological reactions induced by bendamustine [J]. *Clin Transl Allergy*, 2014, 4(Suppl 3): 56.
- [6] Garcia C M, Pacho M S, Rodilla E M, et al. Successful bendamustine desensitization for a delayed-type hypersensitivity reaction [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2019, 29(1): 68-69.
- [7] Gavini A, Telang G H, Olszewski A J. Generalized purpuric drug exanthem with hemorrhagic plaques following bendamustine chemotherapy in a patient with B-prolymphocytic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(3): 311-314.
- [8] Lim S H, Pathapati S, Langevin J, et al. Severe CMV reactivation and gastritis during treatment of follicular lymphoma with bendamustine [J]. *Anna Hematol*, 2012, 91(4): 643-644.
- [9] Goldschmidt N, Gural A, Ben-Yehuda D, et al. Short communication: Bendamustine-related hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(3): 709-713.
- [10] Alamdari H S, Pinter-Brown L, Cassarino D S, et al. Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine [J]. *Dermatol Online J*, 2010, 16(7): 1.
- [11] Carilli A, Favis G, Sundharkrishnan L, et al. Severe dermatologic reactions with bendamustine: A case series [J]. *Case Rep Oncol*, 2014, 7(2): 465-470.
- [12] Lambertini M, Mastro L D, Gardin G, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with bendamustine [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7): e153-e154.
- [13] Mawri S, Nabi S, Jallad B, et al. Leukaemia cutis after starting bendamustine: Cause or coincidence? [J]. *BMJ Case Rep*, 2015: bcr2014209025.
- [14] Cona A, Tesoro D, Chiamenti M, et al. Disseminated cytomegalovirus disease after bendamustine: A case report and analysis of circulating B- and T-cell subsets [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 881.
- [15] Kusano Y, Terui Y, Yokoyama M, et al. Lichenoid drug eruption associated with bendamustine [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(6): e438.
- [16] Cheson B D, Kroll M L. Bendamustine induced neurotoxicity [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2009, 7(11): 743-746.
- [17] Shikdar S, Totton D, Turco T, et al. Presentation and management of the delayed type of hypersensitivity reaction with bendamustine [J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(8): 814-816.
- [18] Haddad H, Mohammad F, Dai Q. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: A case report and review of the literature [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2014, 7(4): 162-164.
- [19] Chan M, Silverstein W K, Nikonova A, et al. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia: A case report and systematic review of the literature [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8): 1756-1759.
- [20] Mahmoud B H, Eide M J. Bendamustine-induced "flagellate dermatitis" [J]. *Dermatol Online J*, 2012, 18(11): 12.
- [21] Uwumugambi N A, Sanchorawala V, Shelton A C, et al. Bendamustine-induced nephrogenic diabetes insipidus in a patient with AL amyloidosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(2): 317-319.
- [22] Glance L E, Cumpston A, Kanate A, et al. Bendamustine-associated hemolytic anemia [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(11): 1903-1906.
- [23] Malipatil B, Ganesan P, Sundersingh S, et al. Preliminary experience with the use of bendamustine: A peculiar skin rash as the commonest side effect [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Therapy*, 2011, 4(4): 157-160.
- [24] 宋腾, 张会来, 王华庆, 等. 盐酸苯达莫司汀治疗利妥昔单抗耐药的 B 细胞惰性淋巴瘤多中心 III 期临床研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 1025-1030.
- [25] Knauf W U, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4378-4384.

[责任编辑 高源]