

基于FAERS数据库的吗替麦考酚酯安全信号挖掘与分析

谢孟桥¹, 周渊澄², 黄惠英¹, 胡佳¹, 张珊¹

1. 乐山市人民医院 神经内科, 四川 乐山 614000

2. 乐山职业技术学院 药学系, 四川 乐山 614000

摘要: 目的 通过对吗替麦考酚酯不良事件(ADE)的信号挖掘分析, 为临床安全用药提供参考。方法 利用OpenVigil工具对美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中2004—2021年的吗替麦考酚酯ADE数据进行分析。结果 在数据库中以吗替麦考酚酯作为首要怀疑药物的ADE报告共52 327例。采用比例失衡法提取到阳性信号2 225个, 累及24个系统和器官, ADE例次排序前50位中挖掘到9项说明书中未记录的信号, 其中血栓性微血管病(TMA)和可逆性后部脑病综合征(RPLS)尤其值得关注。与硫唑嘌呤相比, 吗替麦考酚酯引起的总体骨髓抑制和肝功能异常均较轻, 但更容易出现单纯红细胞再生障碍性贫血和胆纤维化。结论 吗替麦考酚酯在临床应用中应定期监测相应指标, 及时采取干预措施, 确保安全合理用药。

关键词: 吗替麦考酚酯; 药品不良事件; FDA不良事件报告系统; 数据挖掘; 骨髓抑制; 肝功能异常

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0153-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.021

Data mining and analysis of adverse drug event signals of mycophenolate mofetil based on FAERS database

XIE Mengqiao¹, ZHOU Yuancheng², HUANG Huiying¹, HU Jia¹, ZHANG Shan¹

1. The Department of Neurology, People's Hospital of Leshan, Leshan, 614000, China

2. Department of Pharmacy, Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, China

Abstract: Objective To provide reference for clinical safe drug use through the signal mining analysis of adverse drug event (ADE) of mycophenolate mofetil. **Methods** OpenVigil was used to analyze ADE data of mycophenolate mofetil from 2004 to 2021 in the US FDA adverse event reporting system (FAERS). **Results** There were 52 327 ADE with mycophenolate mofetil as the primary suspected drug in the database. 2 225 positive signals were extracted by using the disproportionality measurement, involving 24 systems organ classes. Among the top 50 signals of ADE, nine unrecorded signals were excavated, including thrombotic microangiopathy (TMA) and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), which should be particularly concerned. Compared with azathioprine, mycophenolate mofetil caused less overall myelosuppression and severe liver function abnormalities, but was more prone to pure red cell aplasia and biliary fibrosis. **Conclusion** In clinical application of mycophenolate mofetil, corresponding indicators should be monitored regularly, and intervention measures should be taken in time to ensure safe and rational drug use.

Key words: mycophenolate mofetil; adverse drug events; FDA adverse event reporting system; data mining; myelosuppression; severe liver function abnormalities

吗替麦考酚酯是一类麦考酚酸类药物,通过抑制肌苷一磷酸脱氢酶(IMP)来抑制淋巴细胞内嘌呤核苷酸的从头合成,从而显著抑制B/T淋巴细胞的增殖以及抗体的产生,进而发挥免疫抑制作用。与经典药物硫唑嘌呤相比,吗替麦考酚酯被认为不良

反应相对较轻微,主要引起胃肠道反应,常常作为不能耐受硫唑嘌呤的替代药物^[1-3],但也有部分研究表明吗替麦考酚酯引起的骨髓抑制和肝功能受损不可忽略,且是导致停药的主要原因之一^[4]。考虑到临床试验开展条件差异较大,目前仍缺乏大数据

收稿日期: 2022-08-12

第一作者: 谢孟桥, 硕士, 主治医师, 主要从事神经内科药理学研究。E-mail: 563507454@qq.com

的不良反应信号的系统性研究。为保证临床用药安全,规避患者不良反应,本研究基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良反应事件报告系统(FAERS),对吗替麦考酚酯的不良事件(ADE)进行系统性研究,并比较吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤在血液系统和严重肝功能损伤方面的ADE信号差异。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于openFDA平台的不良事件数据库,采用openVigil FDA分析工具(<http://h2876314.stratoserver.net:8080/OV2/search/>)直接提取ADE报告信息。提取的时间范围2004—2021年。

1.2 研究方法

以“mycophenolate mofetil”和“mycophenolic acid”为检索词,得到吗替麦考酚酯的ADE报告。以“azathioprine”为检索词,得到硫唑嘌呤的不良反应报告。在MedDRA中以其结果中以“haematopoietic cytopenias”(造血细胞减少症)为关键词筛选2种药物与骨髓抑制相关的ADE,以“drug related hepatic disorder-severe events only”(各种与药物相关的肝病-仅严重事件)筛选严重的肝脏损伤的不良反应,排除恶性、良性与性质不明的肝部肿瘤结果后得到吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤在骨髓抑制和严重肝脏损伤方面的ADE报告。

比例失衡分析法(DPA)是通过四格表比较和分析目标药物与目标ADE的相关程度^[5](表1)。当目标药物发生ADE的频率 $[a/(a+b)]$ 高于整个数据库中的背景频率 $[c/(c+d)]$ 时,称为失衡。本研究同时计算报告比值比(ROR)和比例报告比值比(PRR)评价吗替麦考酚酯的ADE。以ADE事件数 $a \geq 3$,ROR法的95%置信区间(95%CI)下限 >1 , $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 作为阳性信号^[5]。具体的计算方法如下。

$$ROR = a/c / (b/d)$$

$$95\%CI = e^{[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]}$$

$$PRR = a/(a+b) / [c/(c+d)]$$

$$\chi^2 = (ad-bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$$

在筛选ADE报告时,排除无法判断的ADE(如超说明书用药等),统计所有ADE例数,采用首选语(PT)对数据进行编码和汉化,使用MedDRA工具,对系统器官分类(SOC)进行归类。

表1 比例失衡测量法四格表

Table 1 Four fold table of measures of disproportionality

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

2 结果

2.1 吗替麦考酚酯ADE报告的基本特征

截止到2021年12月17日,共选取吗替麦考酚酯为首要怀疑药物的ADE共52 327例,ADE例次为169 686次。吗替麦考酚酯ADE报告相关患者的性别、年龄、报告国家等基本信息见表2。

表2 吗替麦考酚酯ADE报告患者的基本信息

Table 2 Basic information of patients related to mycophenolate mofetil ADE reports

基本信息	分类	ADE例数	构成比/%
性别	男	18 166	34.72
	女	16 628	31.78
	未知	17 533	33.51
年龄段	<18岁	2 555	4.89
	18~40岁	5 757	11.01
	41~64岁	13 228	25.27
	≥65岁	4 611	8.80
	未知	26 176	50.02
报告国家	美国	16 188	30.94
	英国	3 101	5.93
	日本	2 501	4.78
	法国	2 328	4.45
	加拿大	1 627	3.11
	中国	1 180	2.26
	其他国家	25 402	48.54

2.2 吗替麦考酚酯ADE信号的SOC分类

吗替麦考酚酯共涉及到7 231个ADE信号,使用MedDRA SOC分类,去除掉各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题和社会环境与药品无关的信号,剩余6 716个信号可以归类到24个SOC,其中阳性信号共2 225个,共88 109例次。结果显示,“感染及侵袭类疾病”累积报告例次最多,为26 068例,占比29.62%,排在其后的依次为“肾脏及泌尿系统”(8 045例,占比9.14%)、“血液及淋巴系统疾病”(7 144例,占比8.12%)、“全身性疾病及给药部位各种反应”(6 646例,占比7.55%)和“免疫系统疾病”(6 638,占比7.54%)。具体信息见图1。

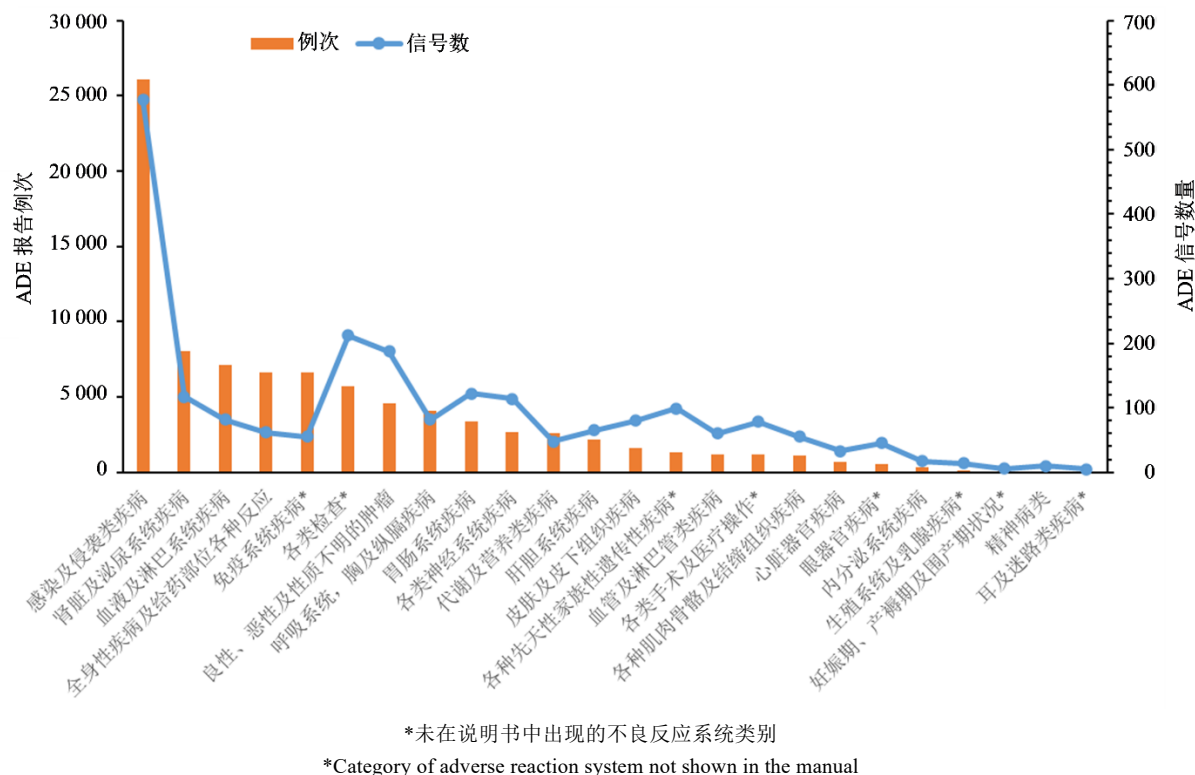


图1 吗替麦考酚酯ADE信号的SOC分类

Fig. 1 SOC classification of ADE signals of mycophenolate mofetil

2.3 吗替麦考酚酯ADE信号前50位分析

将ADE阳性信号按发生例次排序,排除非特异性ADE,如标签外使用或产品用于未经批准的适应证等,其次再排除与适应证相似的报告,如移植排斥、移植物抗宿主病等,例次排在前5位的信号分别为发热(1 637例)、巨细胞病毒感染(1 623例)、感染性肺炎(1 343例)、血肌酐升高(1 070例)、脓毒症(1 029例)。前50位的ADE信号见表3。对比吗替麦考酚酯的说明书中记载的不良反应,及上市后经验确定的不良反应,其中有9项未记录。

根据MedDRA中“造血细胞减少症”和“各种与药物相关的肝病-仅严重事件”对吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤的不良反应阳性信号进行筛选,其中吗替麦考酚酯有27个骨髓抑制相关阳性信号,41个严重肝功能损伤阳性信号;硫唑嘌呤20个骨髓抑制相关阳性信号,41个严重肝功能损伤相关阳性信号。具体见表4和5。

3 讨论

3.1 吗替麦考酚酯ADE累及系统器官及特点

吗替麦考酚酯说明书中提及的不良反应累及器官包括感染及侵袭类疾病等共计15大类均在本研究中出现,除此以外本研究中还出现了说明书中未提及的免疫系统疾病(6 638例),各种先天性及家

族遗传病(1 300例),眼器官疾病(509例),生殖系统及乳腺疾病(150例),妊娠期、产褥期及围产期状况(139例),耳及迷路类疾病(49例)等。

感染和侵袭类疾病是信号最强的系统,所有接受免疫抑制剂治疗的患者都面临着各种细菌、真菌和病毒的感染风险的增加。从报告数来看,巨细胞病毒感染、感染性肺炎和脓毒症是最多的,前3位分别是多瘤细胞相关性肾病、BK病毒感染和巨细胞病毒病毒血症。提示在临床用药中应关注患者与病毒复制相关的体征如发热、关节痛等,尤其是组织侵袭型的巨细胞病毒感染常表现为胃肠道疾病如肠炎、胰腺炎,可能与胃肠道不良反应混淆。当怀疑是巨细胞病毒感染时,应尽早通过核酸PCR检测,评估感染水平,在确诊后根据病人情况,减少或停用吗替麦考酚酯的量,并引入抗病毒治疗,如更昔洛韦等,直到患者体内巨细胞病毒被完全清除后,再尝试开始免疫抑制治疗^[6-7]。

3.2 吗替麦考酚酯ADE信号分析

吗替麦考酚酯前50位的阳性信号中主要包括各类感染、血液系统疾病和肾脏疾病,基本与说明书中的一致,在临床使用中应当注意监测。未记录的阳性信号中有蛋白尿、急性肾衰竭、肾脏疾病,肾可能与器官移植治疗过程有关。呼吸衰竭和急性

表3 吗替麦考酚酯ADE信号例次排序前50位信息

Table 3 Top 50 information of ADE signal sequence of mycophenolate mofetil

序号	ADE信号	例数	ROR	PRR	PRR χ^2	序号	ADE信号	例数	ROR	PRR	PRR χ^2
1	发热	1 637	2.563	2.510	1 486	26	新型冠状病毒肺炎	394	4.244	4.218	945
2	巨细胞病毒感染	1 623	79.193	76.603	85 920	27	带状疱疹	379	3.621	3.601	697
3	感染性肺炎	1 343	2.350	2.313	999	28	中毒性肾病	371	19.239	19.101	5 760
4	血肌酐升高	1 070	8.302	8.142	6 435	29	卡波西肉瘤	363	68.142	67.645	17 459
5	脓毒症	1 029	4.964	4.881	3 104	30	蛋白尿*	362	10.706	10.634	2 983
6	贫血	1 012	2.861	2.823	1 180	31	急性肾衰竭*	359	3.073	3.058	488
7	急性肾功能损伤	994	3.364	3.316	1 587	32	可逆性后部脑病综合征*	355	20.260	20.121	5 809
8	肾功能损害	976	5.960	5.861	3 824	33	胃肠疾病	353	2.194	2.186	224
9	肾衰	834	2.436	2.412	684	34	胸腔积液	331	2.745	2.733	358
10	感染	831	3.222	3.184	1 229	35	耶氏肺孢子虫肺炎	329	24.991	24.830	6 624
11	尿路感染	795	2.753	2.724	859	36	巨细胞病毒病毒血症	324	104.126	103.445	21 103
12	呼吸衰竭*	760	5.005	4.943	2 332	37	结肠炎	309	5.165	5.138	1 000
13	中性粒细胞减少	741	3.281	3.247	1 136	38	支气管肺曲霉病	298	26.834	26.677	6 425
14	白细胞减少症	731	8.045	7.940	4 255	39	葡萄球菌感染	298	4.410	4.390	760
15	感染性休克	595	8.455	8.365	3 692	40	曲霉菌感染	295	38.288	38.064	8 818
16	血小板减少症	592	2.840	2.818	685	41	肾脏疾病*	286	2.620	2.610	279
17	全血细胞减少症	571	5.642	5.588	2 089	42	粒细胞缺乏症	282	9.971	9.919	2 141
18	糖尿病	563	2.867	2.846	665	43	发热性中性粒细胞减少症	274	2.676	2.667	280
19	EB病毒感染	477	50.706	50.222	18 107	44	急性呼吸窘迫综合征*	273	7.688	7.651	1 511
20	血栓性微血管病*	463	30.881	30.599	11 372	45	腹水*	273	4.814	4.793	796
21	多瘤病毒相关性肾病	452	341.406	338.266	54012	46	高钾血症	264	3.827	3.812	535
22	BK病毒感染	423	166.6	165.221	36582	47	肾小管坏死*	263	14.833	14.759	3 115
23	多器官功能不全综合征	411	10.772	10.69	3409	48	腺病毒感染	259	84.423	83.982	14 601
24	药物不耐受	406	2.145	2.135	242	49	多器官衰竭	258	4.789	4.769	747
25	血红蛋白降低	398	2.065	2.056	213	50	间质性肺炎	254	2.933	2.923	315

*说明书中未记录的不良反应

*Adverse reactions not recorded in the instructions

表4 吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤的骨髓抑制相关ADE

Table 4 Bone marrow suppression related ADE of mycophenolate mofetil and azathioprine

骨髓抑制相关不良反应	吗替麦考酚酯		硫唑嘌呤	
	ROR	95%CI	ROR	95%CI
白细胞减少症	8.045	7.467~8.667	8.248	7.470~9.106
血小板减少症	2.840	2.617~3.082	2.495	2.217~2.808
淋巴细胞减少症	7.858	6.797~9.085	11.887	10.124~13.957
单纯红细胞再生障碍性贫血	27.644	23.665~32.293	11.712	8.728~15.715
网织红细胞计数减少	23.092	14.336~37.194	NA	NA
全血细胞减少症	5.564	5.189~6.135	9.923	9.096~10.825
骨髓毒性	6.354	4.154~9.720	19.945	14.252~27.91
骨髓抑制	2.637	1.850~3.760	7.396	5.522~9.907

呼吸窘迫综合征可能源于吗替麦考酚酯引起的感染性肺炎。血栓性微血管病(TMA)和可逆性后部脑部综合征(RPLS)尤其值得关注。

TMA是由血小板引起的小动脉或毛细血管血栓,同时也是系统性红斑狼疮和器官移植后的常见表现之一,严重时可能危及生命。其他的一些免疫

表5 吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤严重肝功能损伤相关不良反应

Table 5 Adverse reactions related to severe liver function injury of mycophenolate mofetil and azathioprine

严重肝功能损伤相关不良反应	吗替麦考酚酯		硫唑嘌呤	
	ROR	95%CI	ROR	95%CI
肝炎	2.402	2.024~2.851	6.043	5.206~7.015
慢性肝炎	11.108	7.074~17.441	14.325	8.393~24.448
急性肝炎	2.202	1.536~3.156	3.157	2.094~4.761
肝脏毒性	2.677	2.253~3.182	6.211	5.312~7.262
非酒精性脂肪肝	24.408	12.185~48.891	108.495	62.971~186.930
脂肪性肝炎	10.943	5.783~20.707	NA	NA
肝衰竭	2.277	1.950~2.659	2.73	2.250~3.313
肝硬化	2.997	2.484~3.616	3.83	3.054~4.804
胆纤维化	49.896	16.559~150.344	NA	NA
胆汁性胆管炎	6.289	2.322~17.034	NA	NA
非硬化性门脉高血压	19.620	11.079~34.743	60.009	37.341~96.438
门静脉高压	6.080	4.419~8.364	13.843	10.340~18.532
结节再生性过度增生	16.410	11.072~24.321	91.231	69.988~118.923

调节剂如环孢素A和他克莫司被证实能通过影响抑制前列环素引起内皮功能障碍和血小板聚集增加,从而导致肾脏出现血栓^[8],从数据挖掘的结果看,吗替麦考酚酯引起TMA的比例可能被低估了,徐小松等^[9]报道了1例肾移植后使用他克莫司(1.5 mg,每12小时1次)、吗替麦考酚酯(0.75 g,每12小时1次)、泼尼松(80 mg·d⁻¹),术后50 d考虑出现了移植肾TMA,而Jarmoliński等^[10]报道了1例接受同种异体造血干细胞移植的女性,在仅使用类固醇和吗替麦考酚酯药物的情况下,发生TMA并伴有急性肾损伤。所以建议,无论是否使用吗替麦考酚酯,如果术后3周以上移植器官功能未恢复,需要评估是否发生TMA并采取相应措施。

RPLS是一种临床影像学综合征,主要包括头痛、意识模糊或意识水平下降,视觉变化和癫痫发作,引起RPLS最常见的原因包括高血压、免疫抑制治疗和肾脏疾病,尤其是狼疮性肾炎和肾小球肾炎^[11]。患有RPLS的病人常常有自身免疫性疾病,但目前仍不清楚是疾病的存在引起了RPLS还是因为免疫抑制剂的使用引起的,环孢素和他克莫司均有报道引起RPLS的案例^[12]。在临床中如果观察到相关症状,可通过脑磁共振成像(MRI)确定和评估,依据病人个体情况采取降压、抗癫痫等治疗手段,减少吗替麦考酚酯的用药剂量或停药,或者更换其他药物继续免疫抑制治疗。

3.3 吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤骨髓抑制和严重肝功能损伤相关不良反应的差异分析

在骨髓抑制相关信号的对比中发现,在骨髓毒

性和骨髓抑制2个ADE信号中,吗替麦考酚酯ROR值(6.354、2.637)都明显小于硫唑嘌呤(19.945、7.396),相对应的全血细胞减少,吗替麦考酚酯ROR值(5.564)依然优于硫唑嘌呤(9.923),这表明吗替麦考酚酯发生骨髓抑制的几率小于硫唑嘌呤。但具体到特定的血细胞,例如单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)和网织红细胞计数减少2个ADE信号,吗替麦考酚酯的ROR值(27.644、23.092)明显高于硫唑嘌呤(11.712、NA)。在吗替麦考酚酯说明书中提及偶见PRCA,建议在临床实际应用中应特别注意与贫血相关的指征。

在严重肝功能损伤相关信号的对比中,较为普遍的信号如肝炎、慢性肝炎、急性肝炎、肝脏毒性,吗替麦考酚酯均略优于硫唑嘌呤,其中与门静脉有关的3个ADE信号如非硬化性门脉高血压、门静脉高压、结节再生性过度增生,硫唑嘌呤的信号明显高于吗替麦考酚酯。但在2个与胆相关ADE信号即胆纤维化和胆汁性胆管炎中,吗替麦考酚酯的ROR值明显高于硫唑嘌呤,说明书中虽未指出该风险,但有报道称巨细胞病毒感染可能导致胆管丢失^[13],这可能是吗替麦考酚酯更容易导致胆管炎症的原因。在临床实践中应密切关注相应症状,每1~3个月对患者进行1次肝功能检查,并采用保胆药物如熊去氧胆酸等方式,缓解症状并预防其他并发症。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一定的局限,首先本研究主要基于FAERS数据库,该数据库的来源主要是欧美人群,

其研究结果可能与我国人群有所差异。其次数据库中有大量数据是消费者自行上报,存在数据缺失,逻辑混乱,质量不高的情况,故可能导致研究结果与实际情况存在偏倚。最后,本研究采用ROR值计算ADE信号的关联,ROR值高仅表明该药物与ADE存在统计学上的关联,并不能证明目标药物与ADE之间存在确凿的因果关系,还需要具体的临床数据加以分辨研究。

本研究基于FAERS数据库,采用比例失衡法挖掘了吗替麦考酚酯上市后的ADE信号。在ADE例次前50位中,挖掘到9项说明书中未记录的新的ADE,其中TMA和RPLS值得临床重视。在与硫唑嘌呤的ADE对比中,吗替麦考酚酯引起骨髓抑制的几率较硫唑嘌呤低,但引起PRCA几率较高,吗替麦考酚酯对肝功能造成损伤的几率也低于硫唑嘌呤,但与胆管炎症有更强的关联。该结果表明在自身免疫性疾病的治疗中,吗替麦考酚酯在使用过程中发生骨髓抑制和严重肝功能损伤的几率小于硫唑嘌呤。该研究为临床用药提供了一定的参考,提醒临床工作人员关注吗替麦考酚酯潜在的不良反应,尽早进行干预,促进药物的临床安全应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(3): 172-185.
- [2] 李明月, 王建平, 周晨光, 等. 硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯治疗晚发型视神经脊髓炎谱系疾病对比研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(21): 1869-1879.
Li M Y, Wang J P, Zhou C G, et al. Comparative study of azathioprine and mycophenolate mofetil in the treatment of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2021, 24(21): 1869-1879.
- [3] Dooley M A, Jayne D, Ginzler E M, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(20): 1886-1895.
- [4] Ruggenti P, Cravedi P, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplant recipients on steroid-free, low-dose cyclosporine immunosuppression (ATHENA): A pragmatic randomized trial [J]. PLoS Med, 2021, 18(6): e1003668.
- [5] Evans S J W, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.
- [6] Razonable R R, Åsberg A, Rollag H, et al. Virologic suppression measured by a Cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(11): 1546-1553.
- [7] Gardiner B J, Chow J K, Price L L, et al. Role of secondary prophylaxis with valganciclovir in the prevention of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(12): 2000-2007.
- [8] Remuzzi G. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine [J]. Am J Kidney Dis, 1989, 13(4): 261-272.
- [9] 徐小松, 唐茂芝, 李羿, 等. 肾移植后出血并血栓微血管病一例[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(4): 245-247.
Xu X S, Tang M Z, Li Y, et al. A case of post-transplantation hemorrhage complicated with thrombotic microangiopathy [J]. Chin J Organ Transplant, 2021, 42(4): 245-247.
- [10] Jarmoliński T, Rosa M, Puziewicz-Zmonarska A, et al. Short course of eculizumab may be effective in dialysis-dependent transplantation-associated thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation: A case report [J]. Transplant Proc, 2020, 52(8): 2544-2547.
- [11] Fugate J E, Rabinstein A A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(9): 914-925.
- [12] Saeed B, Abou-Zor N, Amer Z, Kanani I, et al. Cyclosporin-A induced posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008, 19(3): 439-442.
- [13] Hindupur S, Yeung M, Shroff P, et al. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS [J]. HIV Med, 2007, 8(1): 70-72.

[责任编辑 刘东博]