FOLFOX方案和FOLFIRI方案致肝毒性的安全信号挖掘Δ

周阳云*，郭　澄，韩永龙#（上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科，上海　200233）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）06-0710-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.13

摘　要　目的　挖掘FOLFOX方案和FOLFIRI方案致肝毒性的安全信号，为临床合理治疗方案的选择、药品不良反应（ADR）的防治提供参考。**方法**　利用报告比值比法和比例报告比值法对美国FDA药品不良事件报告系统中2004年1月1日至2022年6月30日FOLFOX方案和FOLFIRI方案相关药品不良事件（ADE）报告进行分析，挖掘其致肝毒性的潜在安全信号。**结果**　分别检索到FOLFOX方案和FOLFIRI方案相关ADE报告3 454、1 359份，涉及男、女性患者比例分别为1.50∶1、1.67∶1；上报数排名前5位的国家均为美国、日本、法国、意大利、英国，其报告总和分别占各自报告总数的58.48%和53.79%。有超过90%的患者合并用药不超过5种，FOLFOX方案和FOLFIRI方案联合抗血管生成药物或表皮生长因子受体抑制剂的患者比例分别为45.45%和86.82%。FOLFOX方案致肝毒性相关ADE报告有443份，ADR信号共22个，包括肝窦阻塞综合征、结节状再生增生、药物诱导的肝损伤、血胆红素升高等；FOLFIRI方案肝毒性相关ADE报告有128份，ADR信号共9个，包括血胆红素升高、肝毒性、脂肪性肝炎、肝脂肪变性等。**结论**　FOLFOX方案和FOLFIRI方案所致肝毒性类型不同，临床应加强用药监护，保障患者用药安全。

关键词　FOLFOX方案；FOLFIRI方案；FAERS数据库；肝毒性；安全信号；比例失衡法

Safety signal mining of FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme-induced hepatotoxicity

ZHOU Yangyun, GUO Cheng, HAN Yonglong (Dept. of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the safety signals of FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme-induced hepatotoxicity, and to provide reference for the selection of clinical rational treatment plan and the prevention and treatment of drug adverse reaction (ADR). **METHODS** Reporting odds ratio method and proportion report ratio method were used to analyze adverse drug event (ADE) reports of FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme in FDA adverse event reporting system during January 1, 2004-June 30, 2022. The potential safety signals of FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme-induced hepatotoxicity were mined. **RESULTS** The amounts of ADE reports related to FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme were respectively 3 454 and 1 359; the proportions of male and female patients involved were 1.50∶1 and 1.67∶1 in these two schemes, respectively. The top five countries with the largest number of reports were the United States, Japan, France, Italy and the United Kingdom, respectively accounting for 58.48% and 53.79% of the total reported cases. More than 90% of patients took no more than 5 drugs in combination, the proportion of patients receiving FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme combined with anti-angiogenic drugs or epidermal growth factor receptor inhibitors was 45.45% and 86.82%, respectively. Totally 443 ADE reports of FOLFOX scheme-induced hepatotoxicity were collected, and 22 ADR signals were generated, including hepatic sinusoidal obstruction syndrome, nodular regenerative hyperplasia, drug-induced liver injury, blood bilirubin increased, etc. Totally 128 ADE reports of FOLFIRI scheme-induced hepatotoxicity were reported, and 9 ADR signals were generated, including blood bilirubin increased, hepatotoxicity, steatohepatitis, hepatic steatosis, etc. **CONCLUSIONS** FOLFOX scheme and FOLFIRI scheme can cause different types of hepatotoxicity. Clinical drug monitoring should be strengthened to guarantee drug safety.

KEYWORDS　FOLFOX scheme; FOLFIRI scheme; FAERS database; hepatotoxicity; safety signal; proportional imbalance method

以奥沙利铂为基础的FOLFOX方案和以伊立替康为基础的FOLFIRI方案是多种胃肠道癌症（如结直肠癌、食管癌、胃癌和胰腺癌）系统治疗的主要方法。奥沙利铂可剂量依赖性地引发肝窦阻塞综合征（hepatic sinusoidal obstruction syndrome，HSOS，又称肝小静脉闭塞病），相关临床特征包括肝窦扩张、脾肿大、血小板减少、肝功能异常和门静脉高压等[1]；伊立替康诱导的脂肪性肝炎则可逐步增加肝纤维化、肝硬化和肝衰竭的风险[2]。FOLFOX方案和FOLFIRI方案所导致的肝损伤类型是不同的[3]，临床需要加强用药监护。目前，已有关于FOLFOX方案和FOLFIRI方案肝毒性的文献报道[4]，然而现有研究存在样本量较小、观察时间较短、肝毒性发生率被低估等情况，故尚不明确上述方案在真实世界中的肝毒性差异，使得临床治疗方案的决策依据稍显不足。

Δ **基金项目**　上海市科技计划项目（No.20ZR1442400）；上海市浦东新区卫生健康委员会卫生科技项目（No.PW2021E-03）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：021-38297199。E-mail：zhouyangyun945@163.com

通信作者　主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：临床药学。电话：021-38297199。E-mail：yonglongh@126.com

美国FDA药品不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）是自发呈报药品不良事件（adverse drug event，ADE）的信息数据库，数据量大且免费向公众开放，可用于挖掘药品安全信号。本研究拟通过对FAERS系统中的相关数据进行筛选和挖掘，对FOLFOX方案和FOLFIRI方案的ADE数据进行分析，旨在发现真实世界中两种方案的可疑肝毒性安全信号，为临床治疗方案的选择、药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据均来源于开放工具OpenVigil 2.1（http://openvigil.sourceforge.net/）。OpenVigil 2.1工具是美国FDA于2014年开发的OpenFDA接口前端，可用于挖掘和分析FAERS的ADE数据。

1.2 数据筛选

1.2.1 数据检索方法 以“oxaliplatin”“irinotecan”“leucovorin”“leucovorin calcium”“calcium folinate”“levoleucovorin”“levoleucovorin calcium”“5-fluorouracil”为关键词，使用OpenVigil 2.1工具进行在线检索，检索时间为2004年1月1日（FAERS数据库开放时间）至2022年6月30日。将所得检索结果进行去重和合并。

1.2.2 数据纳入标准 （1）FOLFOX方案相关ADE报告的纳入标准如下：奥沙利铂为首要怀疑药物，怀疑药物包含氟尿嘧啶且同时包含亚叶酸/亚叶酸钙/左亚叶酸/左亚叶酸钙中的1个，怀疑药物和合并用药均不包含伊立替康；（2）FOLFIRI方案相关ADE报告的纳入标准如下：伊立替康为首要怀疑药物，怀疑药物包含氟尿嘧啶且包含亚叶酸/亚叶酸钙/左亚叶酸/左亚叶酸钙中的1个，怀疑药物和合并用药均不包含奥沙利铂。

1.2.3 数据筛选方法 筛选获得FOLFOX方案和FOLFIRI方案的ADE报告：ADE检索词均采用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）25.0版本的首选术语（preferred term，PT）进行标准化处理和统计分析，主要检索词包括“hepatotoxicity”“hepatic failure”“steatohepatitis”“hepatic steatosis”“blood bilirubin increased”“aspartate aminotransferase increased”“alanine aminotransferase increased”等。数据筛选、录入和统计采用Excel 2019软件。

1.3 数据挖掘方法和信号判定标准

同时采用比例失衡法（其四格表见表1）中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportion report ratio，PRR）法进行检测，以减少假阳性信号的产生[5-7]。按下式分别计算ROR值及PRR值：$ROR=\frac{ad}{bc}$，$SE(\ln ROR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$，ROR的95%CI=$e^{\ln ROR\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$；$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$，$SE(\ln PRR)=\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}$，PRR的95%CI=$e^{\ln PRR\pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$。以ROR和PRR的95%CI下限＞1且$a\geq 3$代表生成1个ADR信号[5]。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
FOLFOX方案/FOLFIRI方案	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

2 结果

2.1 ADE报告的人口学特征

共检索到以奥沙利铂为首要怀疑药物的FOLFOX方案的ADE报告3 454份，涉及ADE 11 857例次；以伊立替康为首要怀疑药物的FOLIRI方案的ADE报告1 359份，涉及ADE 4 099例次。各年度ADE报告的分布情况见图1。

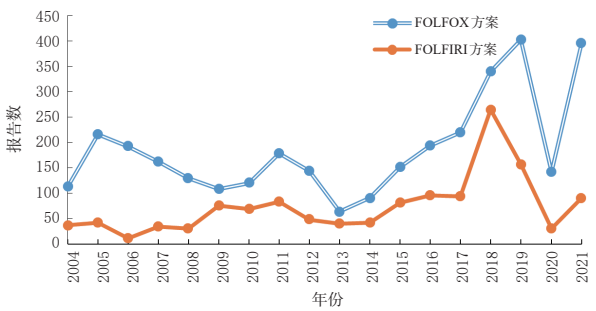

图1 FOLFOX方案和FOLIRI方案各年度ADE分布图

FOLFOX方案和FOLIRI方案ADE上报数排名前5位的国家均为美国、日本、法国、意大利、英国，其报告总和分别占各自报告总数的58.48%和53.79%（表2）；上述方案的中国ADE报告数分别为106、34份。FOLFOX方案和FOLIRI方案ADE报告中，患者的年龄分别为（60.64±12.74）岁和（62.41±11.33）岁；FOLFOX方案和FOLIRI方案的男、女性患者比例均相差大，男女比例分别为1.50∶1、1.67∶1；严重ADE（包括住院、致残、危及生命和死亡）的报告总和分别占各自报告总数的57.53%、59.60%。

2.2 合并用药情况分析

在使用FOLFOX方案和FOLFIRI方案的患者中，超过90%的患者合并用药不超过5种，其中使用FOLFOX方案合并用药品种数为0的患者比例（45.11%）高于使用FOLFIRI方案的患者（22.96%），详见表3。在合并用药类别方面，占比较高的药品类别包括抗血管生成药（贝伐珠单抗、阿柏西普）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）抑制剂（西妥昔单抗、帕尼单抗）、激素类药物（地塞米松）、止吐药物（昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼、甲氧氯普胺、丙氯拉嗪）、抑酸药物（泮托拉唑、奥美拉唑）。FOLFOX方案和FOLFIRI方案联合抗血管生成药或EGFR抑制剂的患者比例分别为45.45%和86.82%。结果见表4。

表2　ADE报告的人口学特征

信息	分类	FOLFOX方案		FOLFIRI方案	
		报告数	占比/%	报告数	占比/%
性别	男	1 751	50.69	695	51.14
	女	1 165	33.73	415	30.54
	未知	538	15.58	249	18.32
年龄	<18岁	6	0.17	1	0.07
	18～64岁	1 340	38.80	551	40.54
	≥65岁	1 014	29.36	471	34.66
	未知	1 094	31.67	336	24.72
报告国家(前5位)	美国	912	26.40	183	13.47
	日本	584	16.91	172	12.66
	法国	225	6.51	172	12.66
	意大利	151	4.37	104	7.65
	英国	148	4.28	100	7.36
临床结局	住院	1 076	31.15	484	35.61
	致残	36	1.04	1	0.07
	危及生命	322	9.32	66	4.86
	死亡	553	16.01	259	19.06
	其他	1 388	40.19	519	38.19
	未知	79	2.29	30	2.21

表3　FOLFOX方案和FOLFIRI方案的合并用药特征

合并用药品种数	FOLFOX方案		FOLFIRI方案	
	例数	占比/%	例数	占比/%
0	1 558	45.11	312	22.96
1～5	1 724	49.91	956	70.35
6～10	147	4.26	74	5.45
11～15	19	0.55	12	0.88
15～20	4	0.12	5	0.37
21～25	2	0.06	0	0

表4　FOLFOX方案和FOLFIRI方案合并用药频次排名前15位的药品

序号	FOLFOX方案			FOLFIRI方案		
	药品	报告数	占比/%	药品	报告数	占比/%
1	贝伐珠单抗	1 169	33.84	贝伐珠单抗	468	34.44
2	地塞米松	239	6.92	阿柏西普	450	33.11
3	帕尼单抗	218	6.31	西妥昔单抗	216	15.89
4	西妥昔单抗	183	5.30	地塞米松	109	8.02
5	卡培他滨	128	3.71	昂丹司琼	95	6.99
6	昂丹司琼	110	3.18	阿托品	65	4.78
7	多西他赛	78	2.26	卡培他滨	59	4.34
8	格拉司琼	76	2.20	奥美拉唑	52	3.83
9	帕洛诺司琼	61	1.77	甲氧氯普胺	51	3.75
10	泮托拉唑	55	1.59	帕尼单抗	46	3.38
11	氨氯地平	48	1.39	洛哌丁胺	38	2.80
12	左甲状腺素	46	1.33	泮托拉唑	37	2.72
13	劳拉西泮	43	1.24	顺铂	34	1.60
14	甲氧氯普胺	39	1.13	帕洛诺司琼	34	1.60
15	丙氯拉嗪	37	1.07	左甲状腺素	32	1.50

2.3　肝毒性ADR信号挖掘结果

共检索到FOLFOX方案肝毒性相关ADE报告443份，以ROR法和PRR法筛选得到ADR信号22个；共检索到FOLFIRI方案肝毒性相关ADE报告128份，得到ADR信号9个，详见表5。将FOLFOX方案产生的ADR信号与单药药品说明书进行比较，其中单药药品说明书已收录的ADR信号有9个（HSOS、血胆红素升高、谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、药物诱导的肝损伤、血碱性磷酸酶升高、肝毒性、结节状再生增生、肝纤维化）；未在药品说明书中出现的可疑ADR信号有13个，分别为高血氨症、肝性脑病、肝衰竭、肝炎、肝硬化、急性肝衰竭、肝细胞损伤、脂肪性肝炎、肝萎缩、间接胆红素升高、非酒精性脂肪肝、缺血性肝炎和肝坏死。同理，对于FOLFIRI方案，单药药品说明书已收录的ADR信号有4个（血胆红素升高、肝毒性、谷草转氨酶升高、血碱性磷酸酶升高）；未在药品说明书中出现的可疑ADR信号有5个，分别为肝衰竭、高血氨症、脂肪性肝炎、肝脂肪变性和急性肝衰竭。

表5　FOLFOX方案和FOLFIRI方案的肝毒性ADR信号

方案	PT	例数	占比/%	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
FOLFOX方案	HSOS	67	15.12	104.01(81.33,133.02)	102.01(79.99,130.10)
	高血氨症[a]	57	12.87	77.54(59.48,101.09)	76.28(58.66,99.18)
	肝性脑病[a]	45	10.16	26.51(19.73,35.62)	26.17(19.52,35.09)
	血胆红素升高	32	7.22	5.89(4.15,8.34)	5.84(4.13,8.26)
	谷丙转氨酶升高	25	5.64	2.78(4.12,1.87)	2.77(4.09,1.87)
	肝衰竭[a]	24	5.42	11.13(7.45,16.65)	11.06(7.41,16.51)
	谷草转氨酶升高	19	4.29	2.47(1.57,3.88)	2.46(1.57,3.86)
	肝炎[a]	17	3.84	4.46(2.77,7.18)	4.44(2.76,7.14)
	药物诱导的肝损伤	16	3.61	4.23(2.59,6.92)	4.22(2.58,6.88)
	血碱性磷酸酶升高	12	2.71	3.18(1.81,5.61)	3.18(1.80,5.59)
	肝硬化[a]	10	2.26	3.85(2.07,7.16)	3.84(2.07,7.14)
	急性肝衰竭[a]	8	1.81	3.68(1.84,7.38)	3.68(1.84,7.36)
	肝毒性	8	1.81	2.31(1.15,4.62)	2.31(1.15,4.61)
	肝细胞损伤[a]	7	1.58	2.71(1.29,5.68)	2.70(1.29,5.67)
	脂肪性肝炎[a]	4	0.90	62.40(23.16,168.15)	62.33(23.15,167.84)
	肝萎缩[a]	4	0.90	49.87(18.55,134.09)	49.81(18.54,133.84)
	结节状再生增生	4	0.90	33.10(12.35,88.75)	33.06(12.34,88.59)
	间接胆红素升高[a]	3	0.68	26.10(8.37,81.40)	26.08(8.37,81.28)
	非酒精性脂肪肝[a]	3	0.68	18.90(6.07,58.85)	18.89(6.07,58.77)
	缺血性肝炎[a]	3	0.68	16.92(5.44,52.67)	16.91(5.44,52.59)
	肝纤维化	3	0.68	5.88(1.89,18.25)	5.87(1.89,18.23)
	肝坏死[a]	3	0.68	4.55(1.47,14.14)	4.55(1.47,14.12)
FOLFIRI方案	肝衰竭[a]	19	14.84	9.91(6.30,15.59)	9.79(6.24,15.34)
	高血氨症[a]	13	10.16	43.73(25.28,75.63)	43.32(25.13,74.69)
	脂肪性肝炎[a]	9	7.03	368.90(188.44,722.20)	366.47(187.67,715.60)
	肝脂肪变性[a]	9	7.03	9.29(4.82,17.89)	9.23(4.8,17.74)
	血胆红素升高	9	7.03	4.19(2.18,8.07)	4.17(2.17,8.01)
	肝毒性	8	6.25	5.89(2.94,11.80)	5.86(2.93,11.72)
	急性肝衰竭[a]	7	5.47	8.21(3.91,17.27)	8.18(3.9,17.15)
	谷草转氨酶升高	7	5.47	2.31(1.10,4.86)	2.30(1.10,4.83)
	血碱性磷酸酶升高	4	3.13	2.69(1.01,7.19)	2.69(1.01,7.16)

a：单药药品说明书未收录

3　讨论

FOLFOX方案和FOLFIRI方案所致肝毒性类型有明显差异：研究显示，与未接受化疗相比，奥沙利铂与患者的窦性扩张相关，伊立替康则与患者的脂肪性肝炎相关[2]。在2017年的一项回顾性研究中，所有患者均在接受以奥沙利铂或伊立替康为基础的化疗方案后进行了结直肠癌肝转移切除术，临床观察显示，其HSOS和结节再生性增生在停药9个月后消失，而肝脂肪变性和脂肪性肝炎持续存在[8]。近期研究表明，肝脂肪变性可能不会影响结直肠癌肝转移患者的生存[9－10]，但脂肪性肝

炎是否会增加结直肠癌肝转移患者的死亡率尚存有争议[2,11]。此外，肝脂肪变性和脂肪性肝炎的可逆性程度还需要进一步研究。

在本研究中，FOLFOX方案的肝毒性安全信号主要与HSOS、结节状再生增生、药物诱导的肝损伤、血胆红素升高等相关，FOLFIRI方案则主要与脂肪性肝炎、肝脂肪变性、血胆红素升高、肝毒性等相关，与以往文献报道基本相符[12-13]。FOLFIRI方案可见胆红素升高的安全信号，符合伊立替康药品说明书“胆红素超过正常值上限1.5倍的患者禁用”这一禁忌。奥沙利铂药品说明书指出，“对肝功能异常者不需要进行特别的剂量调整”，显示出该药较好的肝脏安全性。本研究中，FOLFOX方案的肝毒性ADE报告数（443份）明显多于FOLFIRI方案（128份），一方面考虑与奥沙利铂药品说明书提示的“联合化疗方案可致患者肝毒性增加”有关，另一方面可能是由于伊立替康有胆红素相关的使用禁忌，使得医师优先选择FOLFOX方案进行治疗。肝活检是诊断脂肪性肝炎的“金标准”[14]，但手术操作复杂、具有侵入性，存在患者拒绝检查的情况，导致脂肪性肝炎的发生率可能被低估。FOLFOX方案联合贝伐珠单抗不仅可以增强单药疗效，还可降低肝窦损伤和血小板减少的发生率[15-17]。虽然，西妥昔单抗和帕尼单抗在临床上已应用多年，但目前尚无其致肝损伤的相关数据，故无法排除药物联用可能产生的影响。

本研究通过FAERS数据库获得了真实世界FOLFOX方案和FOLFIRI方案的ADE数据。与临床试验相比，本研究具有样本量大、观察时间长的优势。然而，本研究仍存在一定的局限性：（1）ADE数据主要来源于北美洲、欧洲国家，亚洲国家上报数据占比低，不能准确反映亚洲人群的安全信息；（2）FAERS数据库是自发呈报系统，上报的ADE信息存在一定的主观性，且存在因果关系不确定、信息不完整或缺失等不足，可能会造成研究结果偏倚；（3）比例失衡法存在局限性，尚不能避免假阳性信号的产生。

综上所述，本研究分别挖掘出FOLFOX方案和FOLFIRI方案单药药品说明书未提及的安全信号13、5个。FOLFOX方案和FOLFIRI方案所致肝毒性类型不同，临床应在使用前做好用药评估，使用中加强肝功能监测，切实保障患者的用药安全。

参考文献

[1] ZHU C, REN X H, LIU D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Toxicology, 2021, 460: 152882.

[2] HAN J, ZHANG J, ZHANG C L. Irinotecan-induced steatohepatitis: current insights[J]. Front Oncol, 2021, 11: 754891.

[3] LU Q Y, ZHAO A L, DENG W, et al. Hepatic histopathology and postoperative outcome after preoperative chemotherapy for Chinese patients with colorectal liver metastases[J]. World J Gastrointest Surg, 2013, 5(3): 30-36.

[4] OVERMAN M J, MARU D M, CHARNSANGAVEJ C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15): 2549-2555.

[5] 张婧媛，白羽霞，韩晟，等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志，2016，18（6）：412-416.

[6] 李苑雅，张艳，沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药，2015，19（7）：1233-1236.

[7] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.

[8] VIGANO L, DE ROSA G, TOSO C, et al. Reversibility of chemotherapy-related liver injury[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 84-91.

[9] YANG S J, PENG R Z, ZHOU L M. The impact of hepatic steatosis on outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 938718.

[10] PATHAK S, TANG J M, TERLIZZO M, et al. Hepatic steatosis, body mass index and long term outcome in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(1): 52-57.

[11] REISSFELDER C, BRAND K, SOBIEGALLA J, et al. Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases[J]. Surgery, 2014, 155(2): 245-254.

[12] GANGI A, LU S C. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820924194.

[13] ROBINSON S M, WILSON C H, BURT A D, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(13): 4287-4299.

[14] DUELL P B, WELTY F K, MILLER M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(6): e168-e185.

[15] OVERMAN M J, FERRAROTTO R, RAGHAV K, et al. The addition of bevacizumab to oxaliplatin-based chemotherapy: impact upon hepatic sinusoidal injury and thrombocytopenia[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 888-894.

[16] IMAI K, EMI Y, IYAMA K I, et al. Splenic volume may be a useful indicator of the protective effect of bevacizumab against oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(5): 559-566.

[17] VOLK A M, FRITZMANN J, REISSFELDER C, et al. Impact of bevacizumab on parenchymal damage and functional recovery of the liver in patients with colorectal liver metastases[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 84.

（收稿日期：2022-09-13　修回日期：2023-02-04）
（编辑：曾海蓉）