

## 丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂致视网膜静脉阻塞文献分析

田欣,刘鑫,张波\*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科 疑难重症及罕见病国家重点实验室,北京 100730

**【摘要】目的** 回顾分析丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂相关不良反应——视网膜静脉阻塞(RVO)的报道,提高医务工作者对相关药物不良反应的认知和防范。**方法** 检索PubMed、Embase等数据库(截至2022年4月8日),收集报道MEK抑制剂相关RVO的病例报告和临床研究等文献,提取患者相关信息进行描述性统计分析,并对临床试验数据进行总结。**结果** 纳入文献共13篇,病例报告及临床试验中累计报道MEK抑制剂相关RVO患者30例。纳入病例分析的4例患者RVO均由荧光素血管造影明确诊断,且经光学相干断层扫描观察到囊样黄斑水肿;4例患者平均年龄为49.8岁,男女各2例,发生RVO的中位时间为服药后6.7个月。临床试验共报道26例MEK抑制剂相关的RVO患者,其中20例明确了RVO不良反应分级(11例为1~2级,9例为3级及以上RVO)。30例MEK抑制剂相关RVO患者中有17例被报道停用了MEK抑制剂,大多数患者在停用MEK抑制剂后RVO症状得以缓解;另外报道了7例患者(其中已知5例患者停用MEK抑制剂)使用抗血管内皮生长因子药物进行干预治疗,其中6例视力恢复至基线水平。**结论** MEK抑制剂临床应用可能会引起RVO,且该不良反应发生时间跨度较大,定期的眼科检查有助于早期识别,停用MEK抑制剂并采取适当的干预手段可能是缓解RVO症状的关键。

**【关键词】** 丝裂原活化细胞外信号调节激酶;MEK抑制剂;视网膜静脉阻塞

**【中图分类号】** R987

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)07-0056-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.010

## Literature analysis of retinal vein occlusion induced by mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitors

TIAN Xin, LIU Xin, ZHANG Bo\*

Department of Pharmacy, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To review and analyze the reports of mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors related retinal vein occlusion (RVO), thus to enhance the awareness of such adverse effect related to MEK inhibitors. **Methods** Reports of RVO related to MEK inhibitors were collected by searching PubMed, Embase, and other databases up to April 8th, 2022. The relevant information and medication status of patients were extracted and analyzed descriptively. **Results** A total 13 reports were included and 30 cases of MEK inhibitors-related RVO were reported, including 4 case reports and 26 cases from clinical trials. The 4 patients in the case reports were all diagnosed with RVO by fluorescein angiography, and cystoid macular edema was observed by optical coherence tomography; the average age of the 4 patients was 49.8 years old, with 2 males and 2 females, and the median time to RVO onset was 6.7 months after MEK inhibitors were administered. A total of 26 patients with RVO related to MEK inhibitors were reported in clinical trials, for 20 of whom the grade of RVO was defined (11 cases of grade 1-2, and 9 cases of grade 3 or above). Among the 30 patients 17 discontinued MEK inhibitors.

**基金项目:**中国医学科学院医学与健康科技创新工程2021年“揭榜挂帅”项目,中国罕见病的精准诊疗研究(项目编号:2021-I2M-1-003);中央高校基本科研业务费(3332021003, 2021-RW310-001);北京协和医院青年科研基金(pumch201911755)

\*通信作者:张波,博士,主任药师,研究方向:临床药学、药事管理。E-mail:zhangbopumch@163.com

Most of RVO symptoms relieved after discontinuation of MEK inhibitors. Seven patients (5 of whom were known to have discontinued MEK inhibitors) were treated with anti-vascular endothelial growth factor drugs and the visual acuity of 6 patients returned to baseline level. **Conclusion** The clinical application of MEK inhibitors may cause RVO, and RVO occurs in a large time span. Regular eye examinations can help identify RVO in time. Discontinuation of MEK inhibitors and appropriate drug intervention might be the key to relieving RVO symptoms.

**【Key words】** Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MEK inhibitor; Retinal vein occlusion

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调节多种细胞功能<sup>[1]</sup>,鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)或神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS)的突变,可以过度激活MAPK,从而诱导细胞分裂,促进肿瘤生长<sup>[2]</sup>。丝裂原活化细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)位于MAPK靶点的上游,抑制MEK能抑制BRAF和NRAS突变的黑色素瘤细胞系的生长并诱导细胞死亡。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的MEK抑制剂有曲美替尼(Trametinib)、考比替尼(Cobimetinib)、比美替尼(Binimetinib)和司美替尼(Selumetinib),此外,Mirdametinib、Pimasertib、Refametinib和RO-4987655等处于临床研发阶段。其中曲美替尼于2019年在我国批准上市,比美替尼、司美替尼和Refametinib正在我国开展临床试验。

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是以视网膜静脉扩张,伴有视网膜出血、水肿和棉絮斑为特征的病变<sup>[3]</sup>,出现RVO的患者有新发视觉障碍或视觉障碍加重等风险,严重影响患者的生活质量,需要临床识别与关注。随着MEK抑制剂新品种的不断获批,加强该类药物上市后监管是非常有必要的。目前未检索到国内MEK抑制剂相关RVO的报道,本文通过收集国外文献,对病例报道和临床研究中的相关数据进行汇总,以期临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集已上市及在研的MEK抑制剂相关RVO的文献。文献纳入标准:①公开发表的病例报告和临床研

究类文献;②RVO诊断明确且与MEK抑制剂相关;文献排除标准:①含重复病例或重复发表的文献;②综述、摘要及信件类文献。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 以 mitogen-activated extracellular signal regulated kinase、retinal vein occlusion 等为主题词,采用医学主题词和自由词结合的方式,检索PubMed、Embase、ScienceDirect、Wiley Online Library、Web of Science数据库自建库截至2022年4月8日。

**1.2.2 文献筛选、资料提取与质量评价** 2名研究者分别进行文献筛选及数据提取,若遇分歧由第3名研究者协商解决。采用预先设计的Excel数据提取表采集如下信息:性别、年龄、原发疾病、MEK抑制剂使用情况、合并用药情况、RVO发生时间、临床表现、治疗及转归等。对上述资料相对完整的病例进行描述性统计分析,对其余资料进行回顾性总结。并采用诺氏评分量表<sup>[4]</sup>对药物不良事件的因果关系进行定量评估。总分值 $\geq 9$ 分为肯定相关,5~8分为很可能有关,1~4分为可能有关, $\leq 0$ 分为可疑。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

通过系统检索,最终纳入文献13篇<sup>[5-17]</sup>。共报道30例RVO患者,对其中4例进行描述性统计分析,余26例进行临床试验相关RVO资料总结。所有30例患者的药物与不良事件均呈现相关性,诺氏评分为很可能的22例(73.33%),可能的8例(26.67%)。

### 2.2 4例丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂相关视网膜静脉阻塞病例分析

**2.2.1 患者一般情况** 资料相对完整的4例患者,3例来自美国<sup>[5]</sup>,1例来自荷兰<sup>[6]</sup>;男性2例,女性2例;年龄31~61岁,平均49.8岁;2例患者有合并症描

述,患者1合并高血压、心房颤动、高脂血症,患者2合并高血压;患者1~3未报道MEK抑制剂品种,患者4使用60 mg Pimasertib,每日2次给药;患者3联合使用甲磺酸伊马替尼片,其余3例均无联合用药报道。患者的主要临床资料见表1。

**2.2.2 视网膜静脉阻塞发生时间及临床表现** 4例患者发生RVO的时间为服药后2.8~8.3个月,中位时间为6.7个月。其中使用Pimasertib的患者服药后84 d即出现了RVO。4例患者均有视力下降的临床表现,其中患者4右眼视野下部出现暗斑,随后由于半侧RVO出现中心视力丧失。

**2.2.3 辅助检查** 患者1~3均由荧光素血管造影(fluorescein angiography, FA)诊断为视网膜中央静脉阻塞,且在光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)中观察到囊样黄斑水肿,其中患者1的FA检查中观察到视网膜出血和静脉曲张。患者4经过Pimasertib治疗41 d后眼底出现多灶性透明至淡黄色的病变;OCT显示双眼均有浆液性神经视网膜脱离,右眼出现囊样黄斑水肿;通过FA诊断为右眼半侧视网膜颞上分支静脉阻塞,左眼轻度无症状半侧视网膜颞下分支静脉阻塞。

**2.2.4 治疗与转归** 诊断RVO后,4例患者均停用MEK抑制剂,并进行药物治疗干预。患者1~3给予阿柏西普,患者4给予贝伐珠单抗治疗。患者1经历4次玻璃体内注射阿柏西普治疗后,随访期间视力从仅可识别手指数量恢复至基线水平,且OCT显示黄斑水肿有所改善。患者4给予右眼单次玻璃体内注射贝伐珠单抗,8 d后最佳矫正视力恢复至89个字母,右眼的黄斑囊样水肿和视网膜下积液均已消退。

所有患者在经历停药和玻璃体内注射治疗药物后视力恢复至基线水平。

患者2经过治疗后恢复使用90 mg/d的MEK抑制剂,但由于其他不良反应随后降低至30 mg/d,在随访期视力保持稳定,没有RVO复发;其他3例患者永久停止了MEK抑制剂的治疗。

## 2.3 丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂相关视网膜静脉阻塞临床试验资料总结

**2.3.1 曲美替尼** 曲美替尼于2013年5月29日获得美国FDA批准,用于黑色素瘤患者的治疗。一项I期剂量递增试验<sup>[7]</sup>报告了1例晚期实体瘤患者使用2 mg/d曲美替尼治疗7个周期(一个周期为28 d)后出现了RVO,在玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物后,该患者的视力得以提高。

**2.3.2 比美替尼** 比美替尼于2018年06月27日获得美国FDA批准,用于治疗黑色素瘤。一项随机、开放标签的III期临床研究<sup>[8]</sup>报道了6例经过45 mg每日2次比美替尼治疗后出现RVO的晚期NRAS突变型黑色素瘤患者,RVO分级为2、3、4级的患者各有2例,其中中位发病时间为3.1个月,所有患者都永久停止了比美替尼的治疗。一项单中心、单臂Ib期临床试验<sup>[9]</sup>报道了1例使用45 mg每日2次比美替尼联合400 mg/d伊马替尼治疗晚期胃肠道间质瘤的患者出现了3级RVO,停药并给予贝伐珠单抗治疗后视力完全恢复。

**2.3.3 司美替尼** 司美替尼于2020年4月10日获美国FDA批准,用于治疗I型神经纤维瘤病。一项随机双盲对照试验<sup>[10]</sup>报道了1例出现RVO并停止药物治疗的患者,该患者治疗方案为75 mg每日2次司美

表1 丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂相关视网膜静脉阻塞患者的临床资料

序号	性别	年龄(岁)	原发病	潜伏期(月) <sup>a</sup>	患眼	临床症状	基线视力 <sup>b</sup>	RVO视力 <sup>b</sup>	是否停药	治疗药物(次数)	最终视力 <sup>b</sup>	诺氏评分
1	女	61	卵巢癌	7.1	左眼	视力下降	20/25	CF	是	阿柏西普(4)	20/25	4
2	男	47	Erdheim-Chester病	8.3	右眼	视力下降	20/40	20/150	是	阿柏西普(1)	20/40	4
3	男	31	胃肠道间质瘤	6.2	右眼	视力下降	20/20	20/40	是	阿柏西普(2)	20/20	7
4	女	60	转移性皮肤黑色素瘤	2.8	双眼	右眼视野下暗斑、中心视力丧失	右眼 95	右眼 67	是	贝伐珠单抗(1)	右眼 89	7

注:RVO表示视网膜静脉阻塞;<sup>a</sup>服药至发生视网膜静脉阻塞的时间;<sup>b</sup>患者1~3采用斯内伦记数法测量视力,患者4采用最佳矫正视力;CF表示辨别手指数目



替尼联合 1000 mg/m<sup>2</sup> 的达卡巴嗪。Greystoke 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例使用 75 mg 每日 2 次司美替尼联合 500 mg/m<sup>2</sup> 培美曲塞和 75 mg/m<sup>2</sup> 顺铂的非小细胞肺癌患者出现了 RVO。

**2.3.4 Mirdametininib** Mirdametininib (PD-0325901) 用于治疗神经母细胞瘤, I 型神经纤维瘤病等疾病, 目前最高研发阶段为 II 期临床。一项针对晚期癌症患者的 I 期药物代谢动力学/药效学研究<sup>[12]</sup>中有 3 例患者出现了 RVO, 服用 Mirdametininib 的剂量分别为 20 mg/d 连续给药、30 mg/d 连续给药和 20 mg/d 服药 5 d, 停药 2 d, RVO 的发生时间分别为 13、14 和 36 周。其中间断给药的第 3 例患者在第 2 个治疗周期 (28 d 为 1 个周期) 将药物减量至 10 mg/d, 在治疗 9 个周期出现 RVO 后停止药物治疗。该研究报道的所有 RVO 患者均存在视网膜病变的易感因素, 包括高血压、糖尿病、高脂血症和青光眼等。

**2.3.5 Pimasertib** Pimasertib 用于治疗非小细胞肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤等疾病, 其目前最高研发阶段为 II 期临床。在两项 I 期研究<sup>[13-14]</sup>中报道了 10 例出现 RVO 的患者。von Richter 等<sup>[13]</sup>报道了 1 例男性患者在连续服用 120 mg/d 的 Pimasertib 单药后出现了 RVO, 在减量或停药的处置下所有不良反应得已解决。Delord 等<sup>[14]</sup>的剂量探索研究中报道的 180 例患者中有 9 例出现了 RVO, 其中 3 例在方案 1 (1~120 mg/d, 服药 5 d, 停药 2 d) 的剂量下出现了 1~2 级的 RVO; 4 例在方案 2 (1~255 mg/d, 服药 15 d, 停药 6 d) 的剂量下出现了 RVO, 其中 150 和 195 mg/d 剂量组的 2 例患者出现了 3 级 RVO; 1 例患者在 60~90 mg/d 连续给药方案中出现了轻度 RVO; 另 1 例使用 75 mg 每日 2 次的患者出现了 3 级 RVO。另一项对比 Pimasertib 联合吉西他滨和吉西他滨单药治疗转移性胰腺癌的 II 期临床试验<sup>[15]</sup>报道了联合使用 Pimasertib 组出现了 1 例 2 级 RVO 的患者。

**2.3.6 Refametinib** Refametinib 是一种用于治疗肝细胞癌的 MEK1/2 抑制剂, 目前最高研发阶段为 II 期临床。一项多中心、开放标签的 I 期临床试验<sup>[16]</sup>报道了 1 例服用 100 mg/d 的 Refametinib 后出现 2 级 RVO 的患者, 该患者玻璃体内注射贝伐珠单抗治疗后, 视力恢复至基线水平。

**2.3.7 RO-4987655** RO-4987655 (CH-4987655)

是由中外制药株式会社和罗氏共同研发的 MEK1 抑制剂, 目前该药物研发阶段为一期临床。一项 RO-4987655 治疗晚期实体瘤患者的 I 期剂量递增试验<sup>[17]</sup>报道了 1 例出现 3 级 RVO 的患者, 该患者在出现不良反应后停药, 研究结束时 RVO 症状改善至 1 级。

### 3 讨论

#### 3.1 引起视网膜静脉阻塞的药物品种

本研究纳入的 30 例患者中, 报道出现 RVO 患者数量较多的药物有 Pimasertib 和比美替尼, 其中有 12 例患者使用 Pimasertib, 7 例患者使用比美替尼。目前已上市的 4 种 MEK 抑制剂中, 仅考比替尼未检索到导致 RVO 的相关报道, 但其药品说明书中明确指出应当注意包括 RVO 在内的眼部不良反应的发生, 因此在临床工作中需要注意所有 MEK 抑制剂相关 RVO 的发生。

#### 3.2 危险因素

上述资料中报道了 5 例患者存在视网膜病变的危险因素。RVO 被报道与许多风险因素有关, 目前较明确的有年龄、吸烟、糖尿病、肥胖、高血压、心血管疾病、高凝状态、高脂血症、高眼压和视网膜微动脉异常等<sup>[18-19]</sup>。近年来也有许多学者研究血栓形成因素与 RVO 之间的关联, 主要研究的危险因素包括高同型半胱氨酸血症、亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因突变、V 因子 Leiden 突变、蛋白 C 和 S 缺乏、抗凝血酶缺乏、凝血酶原基因突变、抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物等。其中高同型半胱氨酸水平可能诱导血小板聚集和血脂积累, 通常被认为是全身血管疾病和静脉血栓形成的危险因素<sup>[20]</sup>。Janssen 的一项 Meta 分析<sup>[21]</sup>指出只有高同型半胱氨酸血症和抗心磷脂抗体被证明与血栓形成和 RVO 相关。本文报道的前 3 例患者在 MTHFR 基因变异的情况下均表现出高同型半胱氨酸血症, 被认为与 MEK 抑制剂导致的 RVO 相关, 与上述研究的结果一致。因此在 MEK 抑制剂治疗开始之前筛查高同型半胱氨酸血症等危险因素具有潜在作用, 但尚不清楚纠正高同型半胱氨酸血症是否有助于预防 RVO 的发生。

#### 3.3 发生时间

在纳入病例分析的 4 例患者中有 1 例患者在服药

后3个月内出现了RVO,其余3例发生在服药6个月。从Mirdametinib的临床试验数据中发现,连续间歇长期给药的患者在治疗9个周期后被诊断了RVO,虽然间歇给药使该患者经历了发病时间的延长,但依然出现了RVO,提示在长期用药中应当注意迟发的不良反应,在使用MEK抑制剂期间进行规律的眼科检查随访(如FA、OCT)可以帮助早期发现和诊断眼部相关病变并及时干预。

### 3.4 处置及转归

RVO发生后,30例患者中明确报道了17例停止使用MEK抑制剂,其中有12例患者仅停药未予其他干预。研究报道的大多数RVO患者(包括各级不良反应严重程度)均在停药后症状得以缓解。这提示停药是解决MEK抑制剂相关RVO的有效措施。有7例患者在经历RVO后接受了玻璃体内注射抗VEGF的药物治疗,包括贝伐珠单抗和阿柏西普等,其中6例在治疗后视力恢复至基线水平,另1例报道视力改善。美国眼科学会报告<sup>[22]</sup>指出有I级证据表明玻璃体内注射抗VEGF是治疗RVO相关黄斑水肿安全有效的方法,早期使用可改善视力结局。虽然目前仅雷珠单抗和阿柏西普被美国FDA批准用于治疗RVO,但已有研究表明贝伐珠单抗似乎与阿柏西普和雷珠单抗同样有效且价格较低<sup>[23-24]</sup>,本文数据也证实了该类药物的有效性。此外,本文仅有1例患者被报道在停用MEK抑制剂后再次恢复低剂量治疗,在随访期视力保持稳定,没有RVO复发。尽管已上市的MEK抑制剂药品说明书中指出若出现RVO应当永久停用此类药物。但从上述数据中可以看出,MEK抑制剂相关RVO的患者在视觉康复方面可能比原发性RVO患者表现更好,但由于患者数量少,尚不清楚停用MEK抑制剂带来的获益是否大于风险,或停用后再次启用低剂量药物治疗是否会导致RVO的复发,需要更大的队列研究来验证。

### 3.5 发生机制

MEK抑制剂相关RVO的具体机制目前尚不清楚,可能是由于筛板水平的静脉血栓形成,并导致整个视网膜的血管病变<sup>[5]</sup>。用PD0325901(1种选择性MEK抑制剂)建立动物眼毒性模型的研究<sup>[25]</sup>明确了氧化应激、炎症反应、血视网膜屏障破坏和凝血级联激活的变化都可能导致RVO的发病。此外,在与另外

两种MEK抑制剂的对比试验中发现,药物的效力与眼部毒性的发生有关,生物利用度和给药时间也可能是诱导RVO的关键因素。除了MEK抑制剂以外,作为MEK上游信号通路的激酶抑制剂索拉非尼<sup>[26]</sup>、维莫非尼<sup>[27]</sup>等也被报道了相关RVO的发生,其中索拉非尼被报道可能是通过对VEGF的抑制危及了血管完整性、促进促凝因子和炎症细胞因子的释放、增加血液黏度等多个方面增加血栓形成的风险<sup>[26]</sup>,从而导致RVO的发生。提示可以从MAPK信号通路的角度进一步研究药物相关RVO的机制。

综上所述,MEK抑制剂相关RVO具有视力下降、发病时间跨度大、停药或干预治疗后预后较好的临床特征。对于服用MEK抑制剂的患者,应当注意筛查相关危险因素并进行规律的眼科随访,有助于早期发现眼部病变并及时干预。对于出现RVO的患者,停药、治疗症状好转后若仍需MEK抑制剂治疗原发病,则需要密切观察。

### 【参考文献】

- [1] Dhillon AS, Hagan S, Rath O, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3279-3290.
- [2] Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, et al. MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma and solid tumors [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(6): 745-754.
- [3] Robinson MK, Halpern JL. Retinal vein occlusion [J]. *Am Fam Physician*, 1992, 45(6): 2661-2666.
- [4] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] Francis JH, Diamond EL, Chi P, et al. MEK inhibitor-associated central retinal vein occlusion associated with hyperhomocysteinemia and MTHFR variants [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2020, 6(3): 159-163.
- [6] van Dijk EHC, Kruit WHJ, Jager MJ, et al. Pimasetib-associated ophthalmological adverse events [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(7): 712-718.
- [7] Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase I dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 773-781.
- [8] Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 435-445.
- [9] Chi P, Qin LX, Camacho N, et al. Phase Ib trial of the combination of imatinib and binimetinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1507-1517.
- [10] Robert C, Dummer R, Gutzmer R, et al. Selumetinib plus da-

- carbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 733-740.
- [11] Greystoke A, Steele N, Arkenau HT, et al. SELECT-3: a phase I study of selumetinib in combination with platinum-doublet chemotherapy for advanced NSCLC in the first-line setting [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(7): 938-946.
- [12] LoRusso PM, Krishnamurthi SS, Rinehart JJ, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral MAPK/ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1924-1937.
- [13] von Richter O, Massimini G, Scheible H, et al. Pimasertib, a selective oral MEK1/2 inhibitor: absolute bioavailability, mass balance, elimination route, and metabolite profile in cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(6): 1498-1508.
- [14] Delord JP, Italiano A, Awada A, et al. Selective Oral MEK1/2 inhibitor pimasertib: a phase I trial in patients with advanced solid tumors [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(1): 37-46.
- [15] Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, et al. Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(8): 2053-2064.
- [16] Weekes CD, Von Hoff DD, Adjei AA, et al. Multicenter phase I trial of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor BAY 86-9766 in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1232-1243.
- [17] Leijen S, Middleton MR, Tresca P, et al. Phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the MEK inhibitor RO4987655 (CH4987655) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17): 4794-4805.
- [18] Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(1): 61-77.
- [19] Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, et al. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(10): 1939-1948.
- [20] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202.
- [21] Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(6): 1021-1026.
- [22] Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a report by the American academy of ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(9): 1412-1423.
- [23] Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(20): 2072-2087.
- [24] Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(1): 77-88.
- [25] Huang W, Yang AH, Matsumoto D, et al. PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(6): 519-530.
- [26] Li ZY, Fan XX, Wang YJ, et al. Metastatic renal cell carcinoma: the first report of unilateral fundus hemorrhage induced by sorafenib [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35181-35187.
- [27] Choe CH, McArthur GA, Caro I, et al. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(4): 831-837.

收稿日期: 2022-03-23

本文编辑: 郭美晨