

BCR-ABL1 TKIs 用于儿童血液肿瘤患者的特异性风险与长期毒性分析^Δ

温璐平*, 夏凡, 廖紫琼, 周本杰, 陈卉[#](中山大学附属第七医院药学部, 广东深圳 518107)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1050-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.14



摘要 **目的** 分析4种BCR-ABL1酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼)用于儿童血液肿瘤患者的特异性风险及长期毒性。**方法** 收集美国FDA不良事件报告系统(FAERS)2012年1月—2024年12月上报的以伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼为首要怀疑药物的药物不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法和比例报告比值比法进行数据挖掘;利用《国际医学用语词典》(26.0版)中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)进行分类统计。同时,将ADE报告按年龄分为成人组(≥18岁)和儿童组(<18岁),比较两组的ADE差异。**结果** 共纳入1 512份儿童ADE报告,其中伊马替尼993份、达沙替尼391份、尼洛替尼112份、博舒替尼16份。在已报告的ADE中,年龄以12~<18岁为主;报告主要来源于美国、法国和日本;主要适应证为慢性髓性白血病和急性淋巴细胞白血病。共挖掘出5 256个儿童ADE信号,其中阳性信号235个,累及1 103个PT,涉及27个SOC。阳性信号数排名前5位的PT为恶心、发热性中性粒细胞减少症、腹痛、中性粒细胞减少症和贫血;排名前2位的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病。与成人组比较,儿童组的感染及侵袭性疾病、血液及淋巴系统疾病比例相对更高。儿童的长期毒性信号主要表现为生长迟缓、内分泌系统异常及骨代谢异常;特异性信号包括伊马替尼相关的感染性休克,达沙替尼相关的乳糜胸,尼洛替尼相关的心电图QT间期延长。**结论** 儿童使用BCR-ABL1酪氨酸激酶抑制剂时应重点监测其感染风险、血液学指标,同时长期随访身高、内分泌与骨代谢指标,对药物特异性信号进行针对性筛查与管理,以确保其长期用药的安全性。**关键词** 儿童;BCR-ABL1酪氨酸激酶抑制剂;伊马替尼;达沙替尼;尼洛替尼;博舒替尼;药物不良事件

Analysis of specific risks and long-term toxicities of BCR-ABL1 TKIs in pediatric patients with hematological malignancies

WEN Luping, XIA Fan, LIAO Ziqiong, ZHOU Benjie, CHEN Hui (Dept. of Pharmacy, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Shenzhen 518107, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the specific risks and long-term toxicities of four BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (imatinib, dasatinib, nilotinib, and bosutinib) in pediatric patients with hematological malignancies. **METHODS** Adverse drug event (ADE) reports submitted to the the United States FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 2012 to December 2024, with imatinib, dasatinib, nilotinib, and bosutinib as the primary suspect drugs, were collected. Data mining was performed using the reporting odds ratio method and proportional reporting ratio method. ADE terms were classified and summarized by system organ class (SOC) and preferred term (PT) according to the *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA, version 26.0). Meanwhile, the ADE reports were divided by age into the adult group (≥18 years) and the pediatric group (<18 years) to compare the differences in ADE between the two groups. **RESULTS** A total of 1 512 pediatric ADE reports were included: 993 for imatinib, 391 for dasatinib, 112 for nilotinib, and 16 for bosutinib. Among the reported ADEs, the patients were mainly aged 12-<18 years; the reports mainly originated from the United States, France, and Japan; and the primary indications were chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. A total of 5 256 ADE signals were mined, among which 235 were positive signals, involving 1 103 PT across 27 SOC. The top five PT ranked by the number of positive signals were nausea, febrile neutropenia, abdominal pain, neutropenia, and anemia. The top two SOC were general disorders and administration site conditions, and gastrointestinal disorders. Compared with the adult group, the pediatric group had relatively higher proportions of events related to infections and infestations as well as blood and lymphatic system disorders. Pediatric long-term toxicity signals primarily included growth retardation, accompanied by signals related to endocrine system abnormalities and bone metabolism abnormalities. Specific signals included imatinib-associated septic shock, dasatinib-associated chylothorax, and nilotinib-associated electrocardiographic QT interval prolongation. **CONCLUSIONS** When pediatric patients use BCR-ABL1 TKIs, priority monitoring of infection risk and hematologic parameters is required, along with long-term follow-up of height, endocrine, and bone metabolism

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82304584)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: wenluping@sysush.com

[#] 通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药理。E-mail: chenhuil@sysush.com

parameters. Targeted screening and management of drug-specific signals should be performed to ensure the long-term safety of pediatric medication.

KEYWORDS pediatric; *BCR-ABL1* tyrosine kinase inhibitors; imatinib; dasatinib; nilotinib; bosutinib; adverse drug event

慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph+ALL)均是以费城染色体阳性为特征的血液恶性肿瘤,费城染色体携带的*BCR-ABL1*融合基因,可导致白血病细胞的持续激活^[1]。儿童CML较为罕见,在15岁以下儿童白血病中约占2%~3%,在15~19岁青少年中约占9%;Ph+ALL约占儿科急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的3%~4%^[2]。与成人相比,儿科患者在疾病生物学特征、宿主发育状态及长期治疗暴露方面具有独特性,这些因素不仅影响疾病表现和治疗策略,还可能增加长期毒性负担^[3]。

*BCR-ABL1*酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)自上市以来,极大地改善了CML和Ph+ALL患者的预后,把CML转化为可控制的慢性疾病,使其年死亡率低于1%~2%^[4]。目前,美国FDA已经批准6种*BCR-ABL1* TKIs上市,用于治疗CML和/或Ph+ALL等相关疾病,包括:第一代的伊马替尼(2001年),第二代的达沙替尼(2006年)、尼洛替尼(2007年)和博舒替尼(2012年),第三代的ponatinib(2012年)和asciminib(2021年)^[1]。其中,伊马替尼和达沙替尼被批准用于治疗儿童CML和Ph+ALL;尼洛替尼和博舒替尼被批准用于儿童CML。

然而,*BCR-ABL1* TKIs不仅能靶向*BCR-ABL1*的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点,还可以抑制其他酪氨酸激酶,导致各种脱靶不良事件的发生^[5]。在成人患者中,除了常见的血液学毒性外,伊马替尼还可能引起皮疹(9%~50%)、水肿(20%~40%)和肌痛(9%~32%)等;达沙替尼可能引起胸腔积液(10%~28%);尼洛替尼可能导致QTc间期延长(4%)和高血糖(50%)等^[1,5-6]。相比之下,儿童CML和Ph+ALL患者使用*BCR-ABL1* TKIs的安全性数据较为有限。现有证据提示,儿童患者的*BCR-ABL1* TKIs不良反应谱并不完全等同于成人患者,除血液学毒性和常见非血液学毒性外,还应特别关注生长迟缓、骨代谢异常、青春期发育延迟及内分泌功能紊乱等长期不良影响^[4,7]。鉴于儿童CML和Ph+ALL患者需要长期甚至终身使用*BCR-ABL1* TKIs治疗,因此探讨这类药物对儿童生长和器官发育的长期毒性影响就显得尤为重要。

美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)是一个面向全球的药物不良事件(adverse drug event, ADE)自发上报系统,旨在支持药物上市后的安全性监测,已被广泛用于药物警戒领域的信号挖掘研究^[8]。本研究基于FAERS数据库对4种

BCR-ABL1 TKIs(伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼)用于儿童血液肿瘤患者的特异性风险信号进行挖掘,并与成人进行比较;分析其对儿童生长、内分泌和骨代谢等长期毒性的影响,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与分组

本研究通过药物商品名和通用名确定目标药物,以“gleevec”“imatinib”“sprycel”“dasatinib”“tasigna”“nilotinib”“bosulif”“bosutinib”为检索词,检索FAERS数据库,收集2012年1月至2024年12月以伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼为首要怀疑(primary suspect, PS)药物的ADE报告。为保证数据分析质量,按照美国FDA官方推荐的方法去除重复报告,即针对具有相同Case ID的报告,仅保留FDA_DT最近的记录;若Case ID与FDA_DT一致,则保留每份报告的唯一标识符(Primary ID)较大的记录,以确保病例的唯一性。

本研究将“儿童患者”定义为ADE报告中年龄<18岁的患者(不限制药物类别);“成人患者”定义为年龄≥18岁的患者。去除没有年龄信息的条目后,将报告分为成人组和儿童组。

1.2 数据处理

根据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA*)(26.0版)中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)对ADE报告进行分类统计。

1.3 信号挖掘

本研究基于比例失衡四格表(表1),采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法进行挖掘(表2),同时计算ROR值、PRR值、95%置信区间(confidence interval, CI)。当同时满足以下2个条件时,表示生成1个阳性信号——(1)ROR法:ADE报告数≥3且ROR值95%CI下限>1;(2)PRR法:ADE报告数≥3,PRR≥2且 $\chi^2 \geq 4$ 。ROR和PRR值越大,提示药物与目标ADE之间的关联性越强,信号强度越大^[8]。

表1 比例失衡四格表

药物	目标ADE报告数	其他ADE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	a+b+c+d

1.4 数据分析

采用Excel 2021和R软件4.3.0对数据进行描述性分析,数据以例数或百分比表示。

表2 比例失衡法的计算公式

方法	公式
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)}$; $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$; $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$; $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}\right)}$; $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}}$
χ^2	$\chi^2 = \sum \frac{\left[a - \frac{(a+b)(a+c)}{(a+b+c+d)} - 0.5 \right]^2}{\frac{(a+b)(a+c)}{(a+b+c+d)}}$

2 结果

2.1 儿童ADE报告的基本信息

共检索到1 512份儿童ADE报告,其中伊马替尼993份、达沙替尼391份、尼洛替尼112份、博舒替尼16份。在已报告的ADE中,年龄以12~<18岁为主,以男性居多;报告数排名前3位的国家主要为美国、法国和日本;适应证主要为CML和ALL。结果见表3。

表3 儿童ADE报告的基本信息[例(%)]

项目	伊马替尼(n=993)	达沙替尼(n=391)	尼洛替尼(n=112)	博舒替尼(n=16)
年龄/岁				
0~3	101(10.2)	28(7.2)	20(17.9)	4(25.0)
4~11	396(39.9)	172(44.0)	26(23.2)	2(12.5)
12~<18	496(49.9)	191(48.8)	66(59.0)	10(62.5)
性别				
男性	577(58.1)	218(55.8)	61(54.5)	8(50.0)
女性	378(38.1)	166(42.5)	43(38.4)	7(43.8)
缺失	38(3.8)	7(1.8)	8(7.1)	1(6.3)
报告数排名前3位的国家				
	美国(21.0)	美国(69.1)	日本(14.3)	美国(68.8)
	法国(9.9)	法国(6.1)	美国(11.6)	日本(31.3)
	日本(5.8)	日本(6.1)	法国(5.4)	未报告
报告数排名前3位的适应证				
	CML(33.9)	CML(28.4)	CML(64.3)	CML(25.0)
	ALL(24.5)	ALL(25.3)	ALL(8.0)	ALL(6.3)
	Ph+ALL(3.8)	胶质瘤(3.3)	胶质瘤(3.6)	未报告
结局				
死亡	268(27.0)	34(8.7)	30(26.8)	1(6.3)
危及生命	50(5.0)	22(5.6)	2(1.8)	0(0)
住院治疗	180(18.1)	107(27.4)	17(15.2)	1(6.3)
残疾	4(0.4)	4(1.0)	2(1.8)	0(0)
先天异常	0(0)	0(0)	4(3.6)	0(0)
其他严重事件	369(37.2)	86(22.0)	37(33.0)	3(18.8)
未知	118(11.9)	136(34.8)	20(17.9)	11(68.8)

2.2 ADE信号累及的SOC

本研究共挖掘出儿童ADE信号共5 256个,其中阳性信号235个,共累及27个SOC。成人组与儿童组的SOC均以全身性疾病及给药部位各种反应和胃肠系统疾病为主。与成人组比较,儿童组的SOC中,感染及侵袭类疾病,血液及淋巴系统疾病,各类损伤、中毒和操作并发症,代谢及营养类疾病,肾脏及泌尿系统疾病等所占比例相对较高。与儿童组比较,成人组的SOC报告中,呼吸系统、胸及纵隔疾病,各类神经系统疾病,皮肤及皮下组织类疾病,心脏器官疾病等所占比例相对较高。结果见图1。

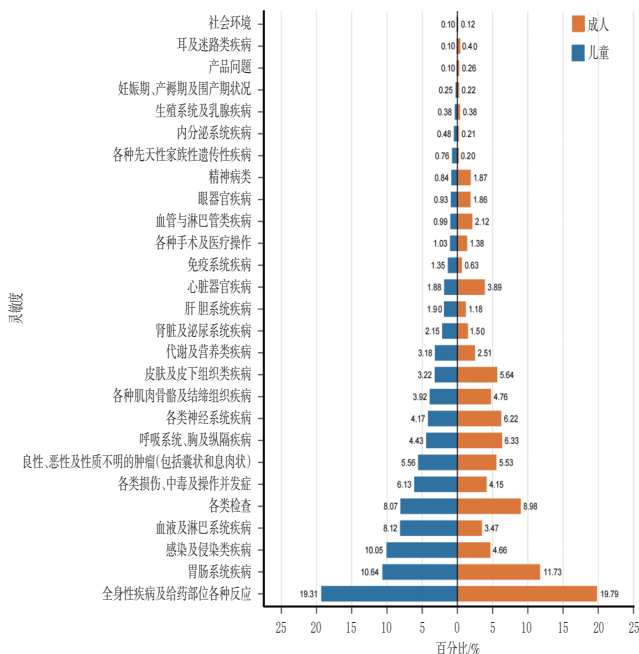


图1 儿童组和成人组的SOC分布情况

2.3 ADE信号累及的PT

儿童的ADE信号共累及1 103个PT,累计ADE报告1 512例次。阳性信号中,报告频次排名前5位的PT为恶心、发热性中性粒细胞减少症、腹痛、中性粒细胞减少症和贫血。生长迟缓在伊马替尼[ROR=14.73, 95%CI(10.34, 20.99)]、达沙替尼[ROR=18.74, 95%CI(10.02, 35.07)]和尼洛替尼[ROR=14.59, 95%CI(4.68, 45.55)]中的ROR值较高。血液学不良事件(如中性粒细胞减少症、血小板减少症等)在伊马替尼和达沙替尼中尤为突出。胃肠道反应(如恶心和腹泻)在伊马替尼、达沙替尼和博舒替尼中较为常见。胸腔积液是伊马替尼和达沙替尼共同的强信号。伊马替尼的特异性信号包括感染性休克、脓毒症和肌痛等;达沙替尼的特异性信号包括皮疹、肾病综合征、骨痛和乳糜胸等;尼洛替尼的特异性信号包括心电图QT间期延长、肝功能异常和高胆红素血症等;博舒替尼的ADE报告数量较少,其以胃肠道反应为主。结果见图2。

儿童组和成人组均表现出显著的血细胞减少相关事件、胃肠道反应和体液滞留相关信号。儿童患者的常见信号包括生长迟缓、严重感染(如感染性休克和脓毒症)以及肝脏毒性。成人患者的常见信号包括皮疹、心脏和血管事件(如心绞痛、脾肿大和心电图QT间期延长)以及外周水肿、体液滞留(尤其是伊马替尼和达沙替尼)。结果见图3。

2.4 儿童组中重点关注的ADE信号

为了进一步探究儿童使用BCR-ABL1 TKIs的相关慢性毒性,本研究对与生长迟缓、内分泌系统异常和骨代谢异常相关的PT进行分析(图4)。结果显示,有58例ADE报告涉及生长受损相关的PT,主要为生长迟缓、发

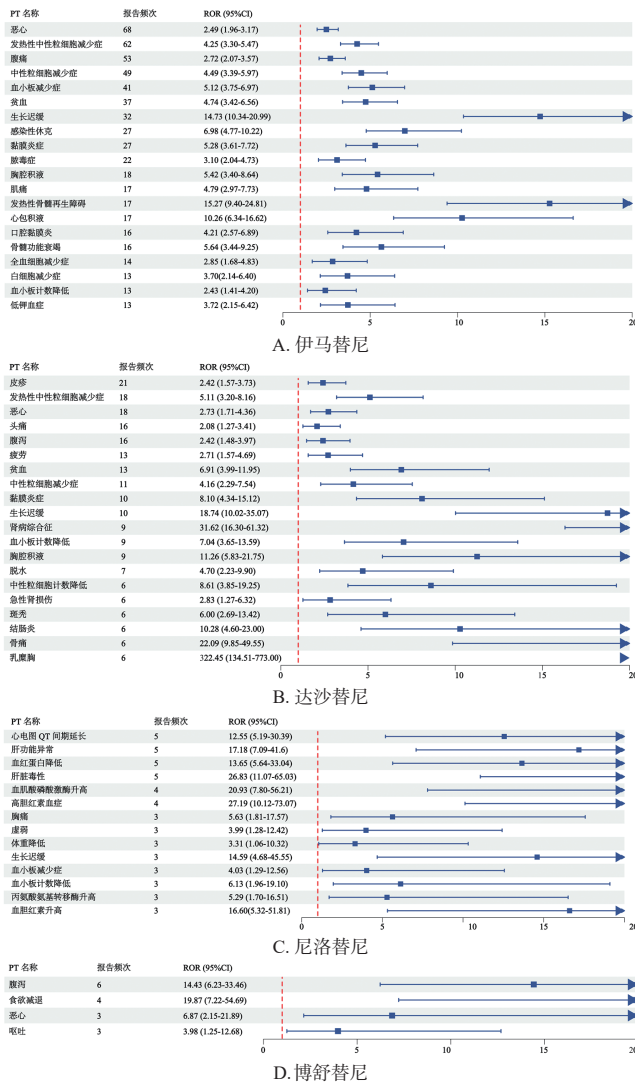


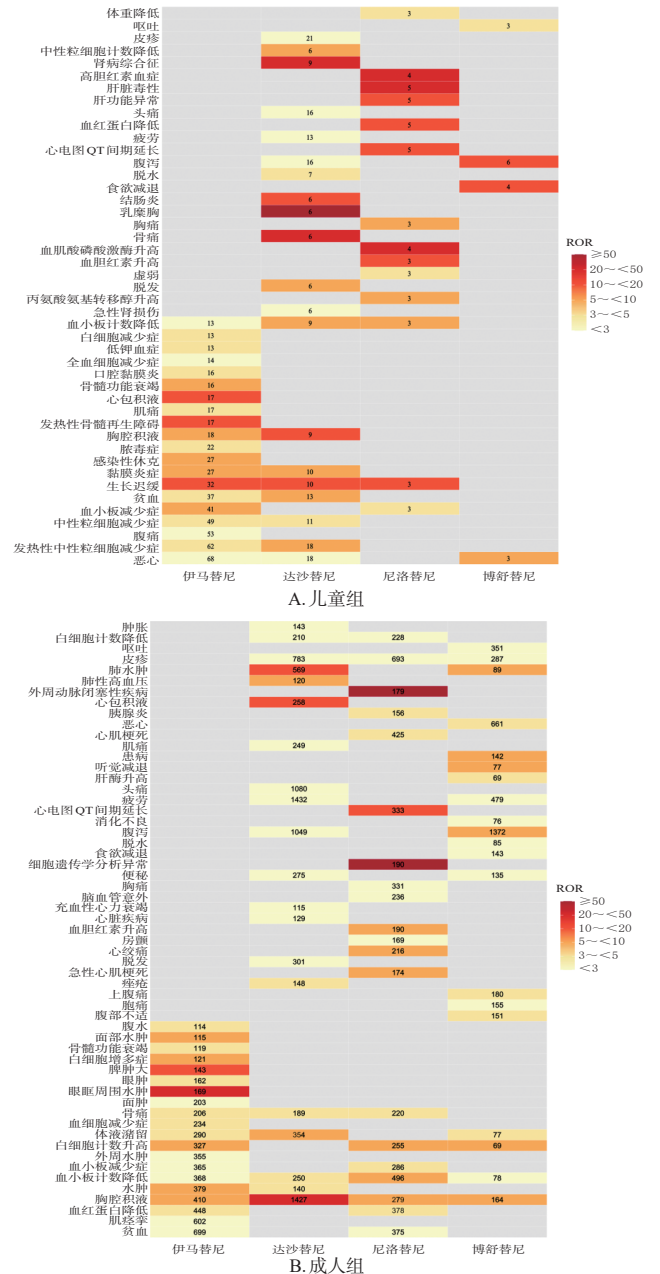
图2 儿童组ADE报告频次排名靠前的PT

育停滞、生长迟滞和生长障碍；骨代谢异常方面主要为低磷血症、骨代谢失调、骨骼发育异常、低钙血症等；内分泌系统异常主要为青春期滞后和青春期失败等。

由于生长迟缓在伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼中均呈现较强信号，而且也是儿童长期用药安全性最受关注的不良事件之一，因此，本研究对生长迟缓ADE报告的年龄分布、性别特征、药物分布及报告国家进行分析。结果显示，年龄以4~11岁为主(图5A)，以伊马替尼的报告数最多(图5B)，上报国家主要为意大利、加拿大和美国(图5C)，女性报告数略多于男性(图5D)。

3 讨论

BCR-ABL1 TKIs是治疗儿童CML和Ph+ALL的关键药物，但其不良反应的真实世界数据有限。本研究结果显示，4种*BCR-ABL1* TKIs类药物中，伊马替尼的ADE报告最多(993/1 512, 65.7%)，其原因可能为该药作为首个获批用于儿童CML的药物，具有较高的市场占有率，这也反映了其作为一线治疗药物的稳固地位。其次为达沙替尼(391/1 512, 25.9%)和尼洛替尼(112/1 512, 7.4%)，这与二者作为二线治疗方案或特定情况下



注：热图中数字表示报告频次；颜色越深表示ROR值越大。

图3 ADE报告频次排名靠前的PT热图

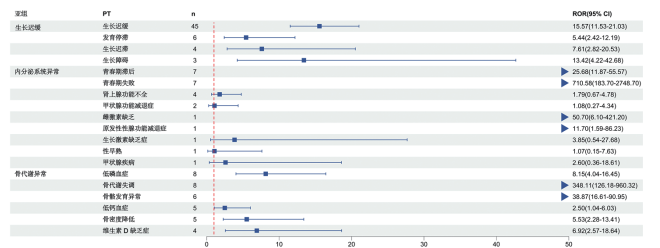


图4 生长迟缓、内分泌系统异常及骨代谢异常相关PT的森林图

一线替代方案的临床定位相符^[9]。博舒替尼的报告数极少(16/1 512, 1.1%)，虽然样本量不足限制了对该药的推断，但这也客观反映了其较晚获批用于儿童CML的时间线，以及目前尚处于起步阶段的临床应用现状^[10]。从

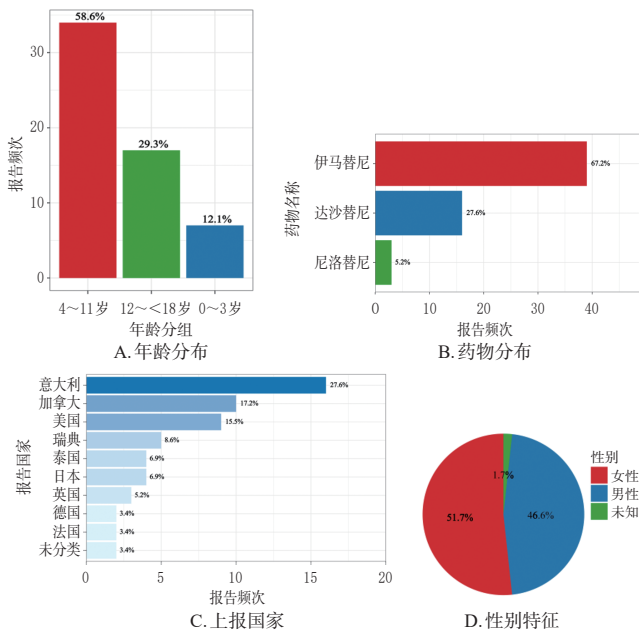


图5 生长迟缓ADE报告中的年龄、药物、国家和性别分布

上报国家分布看,报告主要来源于美国、法国和日本。这提示发达国家的药物可及性高,且医务人员对儿童肿瘤药物副作用关注度高。

本研究发现,在SOC层面,全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道疾病在儿童组与成人组中均占有较高比例,这一发现与既往临床试验及系统综述结果相似^[1,11],也印证了BCR-ABL1 TKIs的全身性副作用和对消化系统的影响。本研究中,儿童感染及侵袭类疾病报告率(10.05%)高于成人(4.66%),这提示儿童患者在使用BCR-ABL1 TKIs时可能面临更高的感染风险。其原因可能与多种因素有关:儿童免疫系统尚未完全成熟;这类药物可能通过脱靶作用影响免疫细胞功能^[12]。此外,本研究发现,儿童组血液及淋巴系统疾病报告率(8.12%)也高于成人组(3.47%)。这提示骨髓抑制相关事件在儿童中可能更为突出,从而进一步增加感染发生的风险。相比之下,成人ADE多集中于呼吸系统、胸及纵隔疾病,皮肤及皮下组织类疾病,心脏器官疾病等方面。这反映了BCR-ABL1 TKIs的毒性具有年龄依赖性演变:随着年龄增长和共患病(如心血管疾病)的增加,特定器官的耐受性下降,从而频繁出现不良反应,例如达沙替尼相关的胸腔积液、尼洛替尼相关的心血管风险等^[13]。这种差异提示在儿科慢病管理中应采取不同于成人的监测策略。

本研究结果显示,儿童患者的常见PT主要为各类血细胞减少症(如中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血)、胃肠道反应(如恶心、腹泻)和体液潴留(如胸腔积液、心包积液),这些发现与既往临床试验及药理学特征高度吻合^[1]。然而,PT分析发现,生长受损是最重要的ADE,这也是儿科肿瘤学中特有的关注点。生长迟缓是

伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼强烈且一致的信号。年龄分布结果显示,生长迟缓的ADE报告在4~11岁达到峰值,提示BCR-ABL1 TKIs可能对快速生长期儿童的骨骼发育具有高度敏感性。伊马替尼的生长迟缓报告频次最高(67.2%),高于达沙替尼(27.6%)和尼洛替尼(5.2%)。这种差异的原因可能与伊马替尼的应用最为广泛有关,也可能反映了不同代次BCR-ABL1 TKIs对儿童骨骼生长影响的差异。Katsarou等^[14]的系统性综述指出,伊马替尼导致生长迟缓的证据最为充分,生长迟缓发生率高达25%~100%。与伊马替尼相比,第二代BCR-ABL1 TKIs对儿童生长发育影响的证据相对缺乏,部分研究显示,达沙替尼和尼洛替尼对线性生长的抑制程度可能低于伊马替尼。例如,Gore等^[15]研究结果显示,在113例应用达沙替尼的儿科患者中,仅5例(4%)患儿出现生长受损;Hijiya等^[16]的一项尼洛替尼长期安全性研究结果显示,仅5.2%使用尼洛替尼的患儿出现生长迟缓。以上提示,在需长期治疗且发育受到严重影响的患儿中,第二代BCR-ABL1 TKIs或许是值得考虑的替代方案,但仍需更多长期随访数据验证。ADE上报国家分布结果显示,生长迟缓的报告主要来源于意大利、加拿大和美国。这提示这些国家对儿童肿瘤生存者生存质量的关注度较高,临床医生更倾向于监测并上报生长发育指标。除生长迟缓外,本研究还识别出青春期滞后、青春期失败等内分泌系统异常信号,以及低磷血症、骨骼发育异常等骨代谢异常信号。这提示BCR-ABL1 TKIs对儿童生长板、骨重塑及内分泌调节可能存在持续影响。其潜在机制可能与BCR-ABL1 TKIs的脱靶效应有关,即除抑制BCR-ABL1以外,还可能影响血小板衍生生长因子 α 和血小板衍生生长因子 β 、干细胞因子受体,以及集落刺激因子1受体等信号通路,从而干扰骨形成、软骨细胞分化及生长板纵向生长^[17]。基于此,建议对所有服用BCR-ABL1 TKIs的患儿建立生长档案,每3~6个月评估生长曲线,定期监测Tanner分期、骨密度、骨龄X线和性激素等,必要时联合内分泌科进行多学科会诊。

根据儿童ADE相关文献报告,伊马替尼常与轻度胃肠道功能紊乱相关,肝脏毒性和肌肉骨骼疼痛较少发生;达沙替尼常导致头痛、胃肠道不适、皮疹、关节痛/疼痛和疲劳;尼洛替尼常引起头痛、恶心、呕吐、皮疹和肝脏毒性;博舒替尼主要引起腹泻、腹痛、呕吐和恶心^[18]。然而,本研究结果显示,伊马替尼与严重感染(脓毒症、感染性休克)和肌痛密切相关;达沙替尼表现出胃肠道炎症(结肠炎)、肾毒性(肾病综合征、急性肾损伤)和严重胸膜并发症(乳糜胸)等临床试验中较少报道的信号。这种差异可能源于FAERS数据库覆盖了更广泛、更复杂的患者群体,能够捕捉到临床试验中因样本量不足或随访时间限制而未能充分暴露的罕见及严重的ADE。本研究进一步比较儿童和成人患者在PT层面的差异后发

现,血液学和胃肠道 ADE 在两者中较为常见,但儿童患者以生长迟缓、严重感染和肝脏毒性更为显著;成人患者以皮疹、心脏和血管事件(心绞痛)、外周水肿、体液滞留等更为显著,这与典型的成人 ADE 特征一致^[19]。

本研究存在一定的局限性:(1)FAERS 数据库存在潜在的报告不足、报告偏倚、临床细节缺失、无法计算 ADE 真实发生率等局限性,可能导致某些 ADE 信号被高估或低估;(2)本研究受到 FAERS 数据库中病例分布不均衡的影响,各药物的样本量差异较大,儿童与成人患者数量不平衡,可能影响统计效能和结果的稳健性。

综上所述,BCR-ABL1 TKIs 具有各类血细胞减少症、感染、胃肠道副作用等相关毒性,以及儿童患者特有的生长迟缓、内分泌系统异常及骨代谢异常等高风险信号。与成人相比,儿童患者使用该类药物时更易报告感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病,而成人患者则更常见呼吸系统、皮肤及皮下组织以及心脏器官疾病等相关 ADE。因此,儿童患者应用 BCR-ABL1 TKIs 时,应重点监测感染风险、血液学指标,同时长期随访身高、内分泌与骨代谢指标,对药物特异性信号进行针对性筛查与管理,以确保其长期用药的安全性。

参考文献

[1] JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: a review[J]. JAMA, 2025, 333(18):1618-1629.

[2] FOÀ R, CHIARETTI S. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(25):2399-2411.

[3] ATHALE U, HIJIYA N, PATTERSON B C, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(9):e27827.

[4] KACZMARSKA A, ŚLIWA P, LEJMAN M, et al. The use of inhibitors of tyrosine kinase in paediatric haematology: when and why? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):12089.

[5] BAUER S, COMER H, RAMSEY B, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitor use in adult patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an advanced practice perspective[J]. J Adv Pract Oncol, 2021, 12(5):521-533.

[6] ZHAO D H, LONG X Q, WANG J S. Pharmacovigilance study of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: a safety analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2024, 25(1):20.

[7] HIJIYA N, SCHULTZ K R, METZLER M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach[J]. Blood, 2016, 127(4):392-399.

[8] 丁雁鸣,柳丽丽,刘艳萍,等.基于 FAERS 数据库的丙戊酸不良事件信号挖掘[J].中国药房,2023,34(23):2906-

2909.

[9] MENDER J M, SATHIANATHEN R S, SAKAMOTO K M, et al. BCR/ABL-positive chronic myeloid leukemia in children: current treatment approach[J]. Curr Oncol Rep, 2024, 26(3):250-257.

[10] CORTES J E, GAMBACORTI-PASSERINI C, DEININGER M W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3):231-237.

[11] O'BRIEN S G, GUILHOT F, LARSON R A, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2003, 348(11):994-1004.

[12] KYRIAKIDIS I, MANTADAKIS E, STIAKAKI E, et al. Infectious complications of targeted therapies in children with leukemias and lymphomas[J]. Cancers, 2022, 14(20):5022.

[13] HOCHHAUS A, SAGLIO G, HUGHES T P, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial[J]. Leukemia, 2016, 30(5):1044-1054.

[14] KATSAROU D, KOTANIDOU E P, TSINOPOULOU V R, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on growth in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: a systematic review[J]. Curr Pharm Des, 2024, 30(33):2631-2642.

[15] GORE L, KEARNS P R, DE MARTINO M L, et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(13):1330-1338.

[16] HIJIYA N, MASCHAN A, RIZZARI C, et al. The long-term efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with CML: a 5-year update of the DIALOG study[J]. Blood Adv, 2023, 7(23):7279-7289.

[17] SAMIS J, LEE P, ZIMMERMAN D, et al. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(8):1332-1338.

[18] MILLOT F, AMPATZIDOU M, MOULIK N R, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase: international pediatric chronic myeloid leukemia expert panel recommendations [J]. Leukemia, 2025, 39(4):779-791.

[19] BRAZZELLI V, GRASSO V, BORRONI G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(12):1471-1480.

(收稿日期:2025-12-23 修回日期:2026-03-24)

(编辑:陈宏)