

• 医院药学 •

达沙替尼的数据挖掘和安全性分析：基于 FAERS 的回顾性药物警戒研究

廖文志, 柳鹏程*

中国药科大学 国际医药商学院, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 挖掘美国不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中与达沙替尼相关的重要医疗事件, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 2006 年第 3 季度—2024 年第 3 季度与达沙替尼相关的报告, 采用报告比值比法 (ROR)、综合标准法 (MHRA) 和贝叶斯置信传播神经网络法 (BCPNN) 进行比例失衡分析, 以挖掘与达沙替尼相关的重要医疗事件信号。**结果** 从 FAERS 数据库中提取到以达沙替尼为首要怀疑药物的不良事件报告共 28 740 份。在排除达沙替尼药物的可能适应证后, 共得到 60 个不良事件信号, 将以上的信号与美国食品药品监督管理局 (FDA) 官网最新的达沙替尼说明书进行对比, 发现肝静脉闭塞、主动脉发育不良、胃窦血管扩张、视神经乳头水肿等不良事件均未在说明书提及, 值得进一步关注。**结论** 达沙替尼可能导致新的重要医疗事件。临床医生应了解并监测这些新的重要医疗事件。

关键词: FAERS 数据库; 达沙替尼; 肝静脉闭塞; 主动脉发育不良; 胃窦血管扩张; 视神经乳头水肿

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0733-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.032

Data mining and safety analysis of dasatinib: A retrospective pharmacovigilance study based on FAERS

LIAO Wenzhi, LIU Pengcheng

School of International Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To mine the FAERS database for important medical events related to dasatinib for safe clinical use. **Methods** Reports related to dasatinib from the third quarter of 2006 to the third quarter of 2024 were extracted, and proportional imbalance analyses were performed using ROR, MHRA, and BCPNN method, in order to mine the signals of important medical events related to dasatinib. **Results** A total of 28 740 adverse event reports with dasatinib as the first suspected drug were extracted from the FAERS database. After excluding possible indications for dasatinib drug, a total of 60 adverse event signals were obtained. Comparing the above signals with the latest dasatinib specification in the FDA official website, it was found that the adverse events of hepatic vein occlusion, aorta hypoplasia, gastric antral vascular ectasia, and papilloedema were not mentioned in the specification, which warranted further attention. **Conclusion** Dasatinib was found to potentially cause new important medical events. Clinicians should be aware of and monitor these new important medical events.

Key words: FAERS database; dasatinib; hepatic vein occlusion; aorta hypoplasia; gastric antral vascular ectasia; papilloedema

慢性髓系白血病是一种由费城染色体引起的骨髓造血干细胞恶性增生性肿瘤^[1-2]。费城染色体包含 1 个 *BCR/ABL1* 融合基因, 该基因编码一种组成型活性细胞质酪氨酸激酶。这种激酶可激活各种信号, 促进髓系祖细胞的增殖和存活^[3-4]。因此,

BCR/ABL1 激酶是治疗慢性髓系白血病的关键靶点。目前已有多种 *BCR/ABL1* 酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs), 这些 TKIs 通过以活性或非活性形式与 *BCR/ABL* 酪氨酸激酶结合来抑制其活性, 从而导致肿瘤细胞死亡, 被批准用于治疗慢性髓系白血病^[5]。

收稿日期: 2024-12-14

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (7247041356)

作者简介: 廖文志, 男, 硕士, 主要从事药物警戒研究。E-mail: lwz9182022@163.com

*通信作者: 柳鹏程, 男, 副教授, 博士生导师, 研究方向为真实世界研究、监管科学、医疗保险等。E-mail: liupcm@163.com

达沙替尼是一种有效的 TKI 抑制剂,经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗费城染色体阳性 (Ph^+) 慢性粒细胞白血病和 Ph^+ 急性淋巴细胞白血病^[6]。目前,《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南 (2020 年版)》^[7]已推荐达沙替尼作为慢性粒细胞白血病的一线治疗方案。同时我国的《超药品说明书用药目录 (儿科 2023 年版)》^[8]推荐达沙替尼用于 1 岁及以上儿童前期治疗无效或治疗无法耐受的 Ph^+ 慢性粒细胞白血病,慢性期、新诊断的 Ph^+ 慢性粒细胞白血病,慢性期以及联合化疗治疗新诊断的 Ph^+ 急性淋巴细胞白血病。

目前,达沙替尼的安全性数据主要来自小样本量的临床试验,缺乏基于真实世界大数据的安全性评价。因此,本研究旨在通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 达沙替尼的不良事件报告进行信号挖掘,以评估达沙替尼的安全性。

1 方法

1.1 数据来源

本研究提取了 FAERS 数据库自 2006 年第 3 季度 (即达沙替尼被 FDA 批准上市的时间,2006 年 6 月 28 日)—2024 年第 3 季度共 73 个季度的全部数据,导入到 SAS 9.4 软件中进行数据清理与分析。

1.2 数据处理

考虑到 FAERS 中存在重复记录或已被撤回/删除的报告,因此根据 FDA 所推荐的去重方法对不良事件报告进行了重复数据删除处理。同时本研究仅对达沙替尼的单药治疗安全性进行研究,因此提取报告的“role_cod”限定为首要怀疑药物 (PS)。由于 FAERS 没有标准化药物名称,因此使用通用名“dasatinib”和商品名“Sprycel”来识别目标药物的报告。按国际人用药品注册技术协调会发布的《国际医学用语词典》(MedDRA)[®]27.1 版中的“首选术语 (PT)”对药品不良事件报告的名称进行编码,依据 MedDRA 中的系统器官分类 (SOC) 对 PT 进行分类整理与统计。本研究利用重大医疗事件 (IME) 清单筛选出值得关注的达沙替尼不良事件,重点关注其信号检测结果。IME 清单由欧洲药品管理局 (EMA) 制定,旨在帮助在常规药物警戒活动中确定值得关注的疑似不良事件报告。

1.3 信号检测方法

本研究联用报告比值比法 (ROR)、综合标准法 (MHRA)、贝叶斯置信区间传播神经网络法 (BCPNN) 3 种信号挖掘方法对达沙替尼的 IME 信

号进行挖掘,以降低单一算法导致的结果偏倚^[9-11]。当 3 种方法检测均阳性时,则产生 1 个阳性信号。比值失衡测量法四格表、比值失衡法的计算公式与信号生成标准见表 1、2^[12]。本研究采用 SAS 9.4 软件对以上数据进行统计分析 & 信号检测分析。

表 1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Contingency table for measure of disproportionality

药品	目标事件	其他事件	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 分类统计结果

经过数据清洗,本研究从 FAERS 数据库中提取到以达沙替尼为首要怀疑药物的药品不良事件报告共 28 740 份。

在报告时间方面,见图 1、表 3。2019 年上报最多 (2 839 份)。在性别方面,女性报告数 (137 60 份, 47.88%) 略多于男性报告数 (12 811 份, 44.58%); 在年龄方面,除未知外,45~64 岁的患者最多 (7 497 份, 26.09%), 其次为 ≥65 岁的老年患者 (6 726 份, 23.40%), 患者的中位年龄为 60 岁; 在报告者方面,以消费者为主 (12 400 份, 43.15%); 在转归方面,共涉及转归结局 34 272 例次,除未知外,以其他严重的重要医疗事件 (11 285 例, 32.93%)、导致住院或住院时间延长 (6 308 例, 18.41%) 为主,此外有 2 669 份 (7.79%) 的报告患者由于不良事件导致死亡。在发病时间方面,患者的中位发病时间为 81 d。

2.2 药品不良事件信号 SOC 分类结果

根据上述药品不良事件信号评判标准,共挖掘出以达沙替尼为首要怀疑药物的药品不良事件信号共 234 个,涉及到 23 个 SOC。

报告例次最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应 (4 165 例次, 16.03%), 其次为呼吸系统、胸及纵隔疾病 (4 089 例次, 15.74%), 胃肠道系统疾病 (3 933 例次, 15.14%)。所包含信号数排名靠前的 SOC 分别为各类神经系统疾病 (30 个, 12.82%), 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (21 个, 8.97%), 胃肠道系统疾病 (19 个, 8.12%), 心脏器官疾病 (18 个, 7.69%), 见表 4。

表 2 比值失衡法的计算公式与信号生成标准

Table 2 Measure of disproportionality and signal generation criteria

方法	公式	信号生成标准
ROR	$ROR = ad/bc$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3$, $ROR 95\%CI > 1$
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc - N/2)^2 \times N}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \frac{1}{(\log 2)^2} \left\{ \left[\frac{N-a+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} \right] + \left[\frac{N-a-b+a-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} \right] + \left[\frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+b+\beta_j)(1+N+\beta)} \right] \right\}$ $SD = 2\sqrt{V(IC)}$ $IC - 2SD = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, $IC - 2SD > 0$

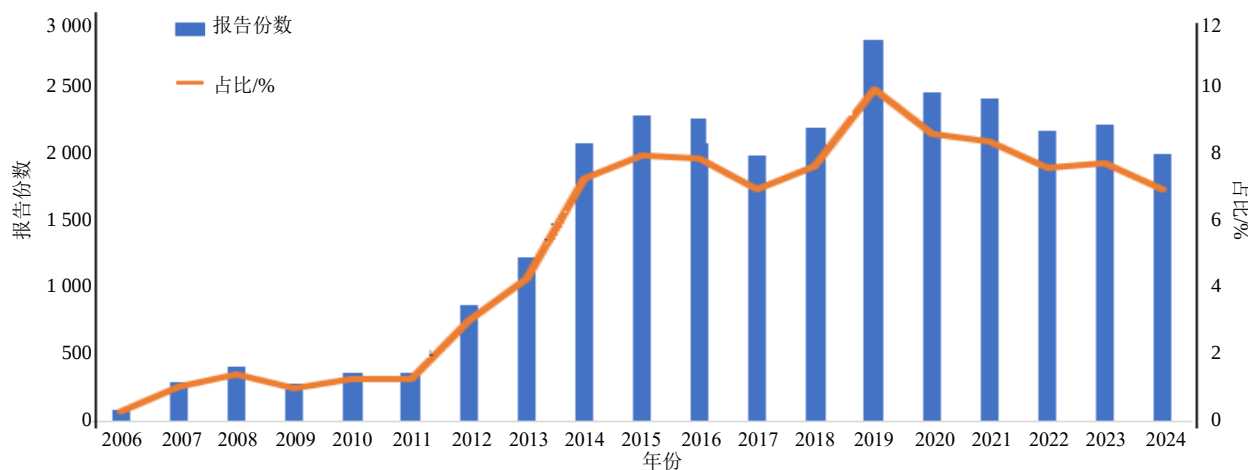


图 2 达沙替尼不良事件报告逐年报告数量

Fig. 2 Annual report count of dasatinib adverse event reports

2.3 药品不良事件风险信号

以达沙替尼为首要怀疑药物的药品不良事件信号中,满足 3 种算法信号生成标准的 PT 共 234 个,总发生例次为 64 967 次,其中 80 个信号属于 IME 清单。

在排除达沙替尼药物的可能适应证后,共得到 60 个 IME 清单不良事件信号,将不良事件信号按

照信号强度 (ROR 值) 进行排序,见表 5。从表 5 中可见信号强度排名前 5 位的 PT 是乳糜胸、严重侵袭性链球菌感染、出血性小肠结肠炎、肺水肿、肝静脉闭塞;报告例次排名前 5 位的是肺水肿、心包积液、肝脏毒性、血小板减少症、肺性高血压等。

将 60 个 IME 清单不良事件与 FDA 官网的 FDA Label 中最新的达沙替尼说明书(修订日期:2024 年

表 3 达沙替尼相关的不良事件报告的基本情况
Table 3 Basic information on adverse event reports related to dasatinib

基本信息	分类	报告数（占比/%）
性别	女	13 760（47.88）
	男	12 811（44.58）
	未知	2 169（7.55）
年龄/岁	0~17	438（1.52）
	18~44	3 470（12.07）
	45~64	7 497（26.09）
	≥65	6 726（23.40）
	未知	10 609（36.91）
	中位数（IQR）	60.00（47.00，70.00）
报告者	消费者	12 400（43.15）
	律师	7（0.02）
	未知	946（3.29）
	其他健康专业人员	3 566（12.41）
	药师	7 684（26.74）
	医师	4 137（14.39）
转归结局	危及生命	606（1.77）
	导致住院或住院时间延长	6 308（18.41）
	残疾	176（0.51）
	死亡	2 669（7.79）
	先天性畸形	14（0.04）
	需要采取干预措施以防止永久损伤	40（0.12）
	其他严重的重要医疗事件	1 1285（32.93）
	未知	13 174（38.44）
发病时间/d	0~30	1 762（6.13）
	31~60	504（1.75）
	61~90	342（1.19）
	91~120	233（0.81）
	121~150	165（0.57）
	151~180	157（0.55）
	181~360	584（2.03）
	>360	1 296（4.51）
	未知	23 697（82.45）
	中位数（IQR）	81.00（13.00，371.00）

表 4 达沙替尼不良事件信号的 SOC 分类结果			
Table 4 SOC classification of adverse event signals related to dasatinib			
SOC 分类	PT 种类（例数）	报告例次（占比/%）	信号数（占比/%）
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳（2 115）、不良事件（1 388）、药物不耐受（245）、水肿（205）、耐药（88）、全身性水肿（51）、药物耐受性降低（15）、增生（14）、渗出（12）、局部水肿（10）、未达到缓解（8）、多浆膜炎（7）、治疗反应丧失（7）	4 165（16.03）	13（5.56）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸腔积液（2 439）、肺水肿（847）、肺性高血压（209）、乳糜胸（110）、肺部疾病（105）、肺动脉高压（104）、胸膜炎（70）、呼吸道充血（43）、肺浸润（33）、肺不张（25）、肺毒性（24）、胸腔积血（21）、肺出血（18）、急性肺水肿（13）、胸水（8）、胸膜纤维化（6）、恶性胸腔积液（6）、肺泡蛋白沉积症（4）、胸膜病变（4）	4 089（15.74）	17（7.26）

12 月)进行对比,并查阅相关不良反应的基础知识,以确定信号在说明书中提及与否^[6]。其中说明书中已明确提及或相关的不良事件 56 个,未记载的新信号 4 个,分别为肝静脉闭塞、主动脉发育不良、胃窦血管扩张、视神经乳头水肿。

3 讨论

本研究利用 ROR、MHRA 和 BCPNN 3 种方法挖掘 FAERS 数据库,共发现 234 个与达沙替尼临床使用相关的不良事件信号。在剔除涉及药物适应症不良事件信号后,共得到 60 个 IME 清单不良事件信号。与 FDA 官网的 FDA Label 中最新的达沙替尼说明书进行对比发现,未在说明书中记载的新的不良事件 4 个,这些不良事件分别为肝静脉闭塞、主动脉发育不良、胃窦血管扩张、视神经乳头水肿。

3.1 肝静脉闭塞

肝静脉闭塞的病因多种,国外报道的常与造血干细胞移植前大剂量化疗药物预处理相关,是同种异体造血干细胞移植的一种严重的多器官并发症;国内报道以服用含吡咯生物碱。但值得注意的是,达沙替尼主要通过肝药酶细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)氧化代谢进行消除,达沙替尼经过肝脏氧化代谢后形成苯醌亚胺的结构,共价结合并消耗细胞内谷胱甘肽(GSH),甚至连达沙替尼本身都能与 GSH 结合,这些研究均表明达沙替尼可能是通过氧化应激对肝脏产生毒性作用^[13-15]。同时,以往研究通过化学结构式模拟分析发现达沙替尼存在迈克尔反应受体结构,与对乙酰氨基酚、双氯芬酸那、曲格列酮等可诱发肝脏毒性的药物一样均可以在肝药酶的作用下形成苯醌亚胺的结构,而苯醌亚胺能够共价结合并消耗细胞内 GSH,形成细胞内氧化应激状态,使得肝脏细胞内活性氧簇(ROS)的

表 4 (续)

SOC 分类	PT 种类 (例数)	报告例次 (占比/%)	信号数 (占比/%)
胃肠系统疾病	恶心 (1 713)、腹泻 (1 686)、胃肠疾病 (263)、结肠炎 (116)、出血性小肠结肠炎 (42)、小肠结肠炎 (20)、胃酸过多 (14)、肠出血 (13)、胃肠道毒性 (12)、大肠溃疡 (10)、硬便 (9)、牙龈疾病 (9)、腹内积液 (8)、胃窦血管扩张 (6)、脆性齿 (5)、口腔粘膜白斑 (4)、悬雍垂炎 (3)	3 933 (15.14)	19 (8.12)
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 (1 266)、脱发 (450)、痤疮 (189)、皮肤病变 (153)、光敏性反应 (37)、皮肤毒性 (23)、痤疮样皮炎 (18)、指甲变色 (14)、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病 (10)、酒渣鼻 (10)、皮肤色素脱失 (9)、皮肤色素减退 (8)、嗜中性皮肤病 (6)	2 193 (8.44)	5 (2.14)
各类神经系统疾病	头痛 (1 673)、脑雾 (20)、脑积水 (17)、脱髓鞘性多发神经病 (8)、中枢神经系统出血 (5)	1 723 (6.63)	30 (12.82)
各种手术及医疗操作	住院治疗 (1 105)、治疗终止 (145)、治疗中断 (121)、骨髓移植 (63)、输血 (60)、治疗改变 (59)、干细胞移植 (30)、人工流产 (19)、移植 (17)、血小板输注 (11)、胃造瘘术 (9)、胃肠管置入 (8)、红细胞输注 (7)、癌症手术 (5)、同种异体骨髓移植治疗 (4)、心包引流术 (4)、胸腔引流 (4)、息肉切除术 (4)	1 675 (6.45)	10 (4.27)
各类检查	血小板计数降低 (375)、白细胞计数降低 (308)、全血细胞计数减少 (144)、白细胞计数升高 (123)、红细胞计数下降 (106)、费城染色体阳性 (89)、全血细胞计数异常 (75)、实验室检查异常 (64)、胸膜腔穿刺 (60)、血小板计数升高 (40)、血铁降低 (36)、细胞遗传学分析异常 (34)、血液检查异常 (30)、急诊检查 (28)、脂肪酶升高 (19)、白细胞计数异常 (18)、淋巴细胞计数升高 (10)、聚合酶链反应阳性 (9)、右室收缩压升高 (8)、自然杀伤细胞计数升高 (7)、基因突变鉴定试验阳性 (7)、射血分数异常 (5)、原始血细胞计数增加 (5)、全血细胞计数增多 (5)、红细胞计数异常 (5)、白细胞计数 (4)、腰椎穿刺 (4)、血压测量 (4)、骨活检 (3)、染色体分析异常 (3)	1 628 (6.27)	13 (5.56)
血液及淋巴系统疾病	贫血 (440)、血小板减少症 (275)、全血细胞减少症 (150)、淋巴结病 (81)、血细胞减少症 (67)、骨髓疾病 (56)、脾肿大 (50)、血液疾病 (36)、淋巴组织增生症 (29)、血毒性 (24)、淋巴细胞增多症 (23)、白细胞疾病 (15)、血小板疾病 (12)、血小板增多症 (12)、淋巴结炎 (7)、红细胞异常 (7)、脾病 (6)、白细胞过多 (4)、血小板功能障碍 (4)、髓细胞增多症 (3)、骨髓坏死 (3)	1 304 (5.02)	14 (5.98)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤进展 (611)、白血病 (96)、慢性髓系白血病 (76)、急性淋巴细胞性白血病复发 (50)、大颗粒淋巴细胞增多症 (35)、慢性髓系白血病复发 (25)、急性淋巴细胞性白血病 (23)、髓性白血病原始细胞危象 (23)、母细胞危象 (22)、白血病复发 (21)、慢性髓系白血病转化 (15)、母细胞增生 (14)、复发癌 (10)、淋巴细胞性白血病 (8)、原发性渗出性淋巴瘤 (7)、微小残留病变 (4)、中枢神经系统白血病 (3)	1 043 (4.01)	3 (1.28)
各类损伤、中毒及操作并发症	医嘱处方致用药剂量不足 (490)、故意导致的产品使用问题 (299)、经由体液暴露 (64)、硬膜下血肿 (38)、产品给予对象为年龄不适宜的患者 (31)、晒伤 (22)、说明书注明的药物间相互作用类用药错误 (22)、节肢动物蛰伤 (7)、胎儿经父亲的暴露 (6)、眼前房积血 (4)	983 (3.78)	10 (4.27)

表 4 (续)

SOC 分类	PT 种类 (例数)	报告例次 (占比/%)	信号数 (占比/%)
心脏器官疾病	心包积液 (368)、心脏疾病 (210)、充血性心力衰竭 (208)、心包填塞 (23)、右心室衰竭 (17)、心脏扑动 (14)、应激性心肌病 (13)、心包疾病 (5)、右心室功能障碍 (5)、缩窄性心包炎 (3)	866 (3.33)	18 (7.69)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛 (416)、骨痛 (308)、生长迟缓 (11)	735 (2.83)	21 (8.97)
代谢及营养类疾病	体液潴留 (559)、肿瘤溶解综合征 (25)、铁缺乏症 (11)、乳糖不耐受 (10)、高尿酸血症 (9)	614 (2.36)	17 (7.26)
肝胆系统疾病	肝脏毒性 (299)、肝静脉闭塞 (3)	302 (1.16)	5 (2.14)
眼器官疾病	眼肿 (102)、眼眶周围水肿 (42)、眶周肿 (21)、视网膜出血 (16)、视神经乳头水肿 (10)	191 (0.74)	6 (2.56)
感染及侵染类疾病	巨细胞病毒感染 (37)、巨细胞病毒性结肠炎 (25)、艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎 (24)、真菌性肺炎 (16)、巨细胞病毒性小肠结肠炎 (12)、感染性胸腔积液 (11)、巨细胞病毒感染再激活 (11)、巨细胞病毒性肺炎 (7)、全身真菌病 (6)、结核性胸膜炎 (5)、血液感染 (5)、链球菌菌血症 (4)、严重侵袭性链球菌感染 (3)、脾脓肿 (3)	169 (0.65)	5 (2.14)
血管与淋巴管类疾病	内出血 (32)、外周动脉闭塞性疾病 (22)、雷诺现象 (14)、间歇性跛行 (9)、外周动脉狭窄 (5)、微血管病 (5)	87 (0.33)	3 (1.28)
各种先天性家族性遗传性疾病	基因突变 (24)、获得性基因突变 (17)、细胞遗传异常 (9)、主动脉发育不良 (4)、二叶主动脉瓣 (4)、8 三体综合征 (3)	61 (0.23)	2 (0.85)
免疫系统疾病	移植物抗宿主病 (41)、皮肤移植物抗宿主病 (9)、胃肠道内移植物抗宿主病 (8)	58 (0.22)	3 (1.28)
妊娠期、产褥期及围产期状况	正常新生儿 (26)、活产 (17)、避孕药具使用下怀孕 (6)、胎儿水肿 (4)、双胞胎妊娠 (4)	57 (0.22)	7 (2.99)
肾脏及泌尿系统疾病	肾病综合征 (39)、出血性膀胱炎 (10)、肾炎综合征 (3)	52 (0.2)	2 (0.85)
生殖系统及乳腺疾病	乳头疼痛 (12)、阴囊肿胀 (9)、阴囊水肿 (4)、过早绝经 (4)、睾丸水肿 (3)、睾丸囊肿 (3)、阴囊病变 (3)	38 (0.15)	5 (2.14)
耳及迷路类疾病	耳部疾病 (13)、听觉障碍 (5)	18 (0.07)	6 (2.56)

表 5 达沙替尼相关的不良事件信号挖掘

Table 5 Adverse event signal mining related to dasatinib

PT	信号数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC-2SD
乳糜胸	110	192.74 (156.51, 237.36)	192.42 (16 897.44)	5.72
严重侵袭性链球菌感染	3	75.28 (23.05, 245.83)	75.27 (201.01)	0.42
出血性小肠结肠炎	42	28.14 (20.69, 38.29)	28.13 (1 061.60)	3.63
肺水肿	847	18.69 (17.45, 20.01)	18.46 (13 680.21)	4.05
肝静脉闭塞*	3	18.53 (5.90, 58.21)	18.53 (48.63)	0.31
多浆膜炎	7	17.96 (8.49, 37.98)	17.96 (109.63)	1.48
巨细胞病毒性小肠结肠炎	12	16.33 (9.22, 28.93)	16.33 (169.26)	2.08
心包积液	368	16.03 (14.46, 17.78)	15.95 (5 057.12)	3.76
主动脉发育不良*	4	14.21 (5.29, 38.20)	14.21 (48.27)	0.65
肝脏毒性	299	13.52 (12.05, 15.16)	13.46 (3 392.83)	3.50
骨髓坏死	3	12.68 (4.05, 39.66)	12.68 (31.77)	0.23
胃窦血管扩张*	6	11.84 (5.29, 26.51)	11.84 (58.66)	1.11
巨细胞病毒性结肠炎	25	11.59 (7.81, 17.20)	11.58 (238.30)	2.46
结核性胸膜炎	5	9.96 (4.12, 24.07)	9.96 (39.82)	0.80
中枢神经系统出血	5	9.58 (3.97, 23.14)	9.58 (37.98)	0.79

表 5 (续)

PT	信号数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC-2SD
肺性高血压	209	9.49 (8.28, 10.88)	9.46 (1 563.98)	2.97
肾炎综合征	3	9.16 (2.93, 28.58)	9.16 (21.56)	0.13
胸水	8	8.82 (4.4, 17.71)	8.82 (54.89)	1.26
口腔粘膜白斑	4	8.01 (2.99, 21.45)	8.01 (24.29)	0.43
缩窄性心包炎	3	7.87 (2.52, 24.54)	7.87 (17.82)	0.08
外周动脉狭窄	5	7.72 (3.2, 18.63)	7.72 (28.97)	0.67
脱髓鞘性多发神经病	8	7.50 (3.74, 15.04)	7.50 (44.61)	1.15
眼前房积血	4	7.17 (2.68, 19.19)	7.17 (21.05)	0.38
感染性胸腔积液	11	6.78 (3.74, 12.27)	6.78 (53.73)	1.35
胸腔积血	21	6.54 (4.26, 10.05)	6.54 (97.77)	1.76
肺动脉高压	104	6.29 (5.19, 7.63)	6.28 (458.39)	2.29
胎儿水肿	4	6.21 (2.32, 16.62)	6.21 (17.36)	0.30
血细胞减少症	67	5.93 (4.66, 7.54)	5.92 (272.00)	2.11
肾病综合征	39	5.68 (4.14, 7.78)	5.68 (149.19)	1.88
移植物抗宿主病	41	5.67 (4.17, 7.71)	5.66 (156.38)	1.90
全身真菌病	6	5.32 (2.39, 11.88)	5.32 (20.93)	0.62
心包填塞	23	4.64 (3.08, 7.00)	4.64 (65.35)	1.41
急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病	10	4.30 (2.31, 8.00)	4.30 (25.18)	0.85
皮肤移植物抗宿主病	9	3.88 (2.02, 7.47)	3.88 (19.14)	0.67
链球菌菌血症	4	3.88 (1.45, 10.36)	3.88 (8.51)	0.00
巨细胞病毒性肺炎	7	3.65 (1.73, 7.66)	3.64 (13.37)	0.43
小肠结肠炎	20	3.63 (2.34, 5.63)	3.63 (37.95)	1.05
大肠溃疡	10	3.62 (1.95, 6.74)	3.62 (18.88)	0.67
生长迟缓	11	3.59 (1.98, 6.49)	3.59 (20.45)	0.72
肺毒性	24	3.54 (2.37, 5.29)	3.54 (43.59)	1.10
避孕药具使用下怀孕	6	3.53 (1.59, 7.88)	3.53 (10.86)	0.28
真菌性肺炎	16	3.45 (2.11, 5.63)	3.45 (27.68)	0.89
胃肠道内移植物抗宿主病	8	3.35 (1.67, 6.71)	3.35 (13.13)	0.44
恶性胸腔积液	6	3.35 (1.50, 7.46)	3.35 (9.83)	0.23
巨细胞病毒感染再激活	11	3.14 (1.74, 5.67)	3.14 (15.95)	0.57
结肠炎	116	3.02 (2.52, 3.63)	3.02 (156.25)	1.30
肿瘤溶解综合征	25	2.84 (1.92, 4.21)	2.84 (29.72)	0.84
全血细胞减少症	150	2.65 (2.25, 3.11)	2.64 (152.63)	1.15
内出血	32	2.51 (1.77, 3.55)	2.50 (28.84)	0.75
血小板减少症	275	2.42 (2.15, 2.72)	2.41 (226.61)	1.08
出血性膀胱炎	10	2.41 (1.29, 4.48)	2.41 (8.19)	0.22
充血性心力衰竭	208	2.34 (2.04, 2.68)	2.33 (157.90)	1.01
急性肺水肿	13	2.28 (1.32, 3.93)	2.28 (9.30)	0.29
视网膜出血	16	2.23 (1.37, 3.64)	2.23 (10.83)	0.35
视神经乳头水肿*	10	2.19 (1.18, 4.08)	2.19 (6.47)	0.11
右心室衰竭	17	2.18 (1.35, 3.50)	2.18 (10.77)	0.35
肠出血	13	2.17 (1.26, 3.73)	2.17 (8.13)	0.22
肺出血	18	2.15 (1.36, 3.42)	2.15 (11.11)	0.36
心脏扑动	14	2.08 (1.23, 3.51)	2.08 (7.80)	0.21
艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎	24	2.07 (1.39, 3.09)	2.07 (13.28)	0.41

*为说明书未记载的不良事件。
* are adverse events not documented in the specification.

含量迅速升高, 发生一系列的级联反应, 导致肝窦内皮细胞损伤和脱落, 导致肝静脉闭塞^[15-17]。

在临床使用中发现患者出现肝静脉闭塞时, 应立即停药并对症支持治疗, 包括保肝、补充白蛋白、利尿、改善微循环等; 大量腹水或胸腔积液经药物治疗无效时应及时引流或吸氧, 当液体潴留和严重肾功能下降时需进行血液透析或血液滤过。

3.2 主动脉发育不良

达沙替尼、伊马替尼等 TKI 都具有广泛的脱靶毒性, 主要体现为心血管毒性^[18]。但从已知的药理机制来看, 达沙替尼通过抑制多种酪氨酸激酶 (如 BCR-ABL、c-KIT、PDGFR 等) 发挥作用^[13, 19-20], 这些受体的抑制可能会对血管内皮细胞、平滑肌细胞以及其他血管生成相关细胞产生一定的影响。理论上, 这种作用可能干扰血管的正常发育和功能, 特别是在胚胎发育或血管重建过程中。因此, 达沙替尼导致主动脉发育不良的原因可能与其对血管生成、血管内皮细胞、平滑肌细胞及相关信号通路的抑制作用有关。

3.3 胃窦血管扩张

Ohta 等^[21]在 1 名 46 岁接受达沙替尼治疗的 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病男性患者中发现, 在开始达沙替尼治疗后的第 9 天, 他出现黑便和长期贫血, 需要在接下来的 2 周内输注 12 个单位的红细胞。第 23 天的上消化道内窥镜检查显示胃窦散在的黏膜糜烂处渗出, 呈“西瓜状”, 达沙替尼停药后, 症状很快改善, 第 42 天随访的上消化道内窥镜检查显示胃窦血管扩张症的症状完全消退, 因此怀疑是达沙替尼导致的胃窦血管扩张症。

达沙替尼与胃窦血管扩张症发生有关的发病机制仍有待阐明。潜在病理特征为固有层内纤维肌增生和毛细纤维蛋白血栓形成。一种假设的理论与机械应力有关, 其中胃窦运动增加会刺激纤维肌增生、血管生成和随后的血管扩张^[22]。众所周知, 达沙替尼会增加胃肠道蠕动, 导致恶心、呕吐和腹泻等常见不良反应, 而动力增加也可能有助于达沙替尼诱导胃窦血管扩张症的发生。

对于接受达沙替尼治疗且出现严重贫血或上消化道出血的患者, 应考虑胃窦血管扩张症。建议服用达沙替尼的患者出现不明原因的贫血或明显的胃肠道失血, 应进行内窥镜检查以排除胃窦血管扩张症。如果发现, 应停用达沙替尼, 并优先选用氩离子束凝固术进行治疗, 对于难治性胃窦血管扩

张症患者可选择外科手术或药物治疗。

3.4 视神经乳头水肿

Monge 等^[23]报告了 1 例达沙替尼治疗慢性粒细胞白血病病例中继发于达沙替尼的视神经病变, 在排除了各种诊断方案并进行了广泛的补充测试后, 疑似诊断与达沙替尼继发的视神经病变相符。患者在停止该药物并接受口服皮质类固醇治疗后部分改善。但在该患者中重新引入尼洛替尼导致症状轻度和短暂复发, 这种继发效应也可能发生在同一家族的 TKI 上。研究表明, 达沙替尼可以穿透血脑屏障, 与其他 TKI 相比, 在治疗中枢神经系统白血病方面具有广阔的治疗潜力^[24-25]。达沙替尼治疗常伴随骨髓抑制, 导致血小板减少症^[26-28]。血小板减少会降低血液的凝固能力, 增加出血风险, 包括中枢神经系统出血, 颅内出血等, 从而导致颅内压升高, 进一步引发视神经乳头水肿。

临床使用中, 若发现患者出现视神经乳头水肿是由特发性颅内高血压所致, 可使用乙酰唑胺进行治疗。托吡酯可用作辅助治疗, 因为它具有一些类似于乙酰唑胺的碳酸酐酶抑制剂特性, 并且已被证明可以促进体重减轻和改善头痛。如果患者表现为严重疾病, 定义为存在明显的视野缺损或中心视力下降, 应考虑手术干预。

4 结论

本研究使用 FAERS 数据库挖掘达沙替尼不良事件, 包括肝静脉闭塞、主动脉发育不良、胃窦血管扩张、视神经乳头水肿等。鉴于达沙替尼的广泛使用, 临床医生应了解并监测这些新的不良事件, 并开展进一步的流行病学研究来定量评估这些安全信号的程度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 罗兴献, 黄琳, 赵海艳, 等. 达沙替尼药动学及治疗药物监测研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(15): 1737-1743.
- [2] Osman A E, Deininger M W. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions [J]. *Blood Rev*, 2021, 49: 100825.
- [3] Roskoski Jr R. Targeting bcr-abl in the treatment of philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106156.
- [4] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018,

- 29(suppl_4): iv261.
- [5] Pushpam D, Bakhshi S. Pharmacology of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia; a clinician's perspective [J]. *Daru*, 2020, 28(1): 371-385.
- [6] FDA. Label [EB/OL]. [2024-12-31]. <https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/search>.
- [7] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5): 353-364.
- [8] 《超药品说明书用药目录 (儿科 2023 年版)》. 广东省药学会网站 [EB/OL] [2025-01-01]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download/196.html>.
- [9] 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.
- [10] Evans S J, 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.
- [11] van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.
- [12] Norén G N, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery [J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 57-69.
- [13] Kamath A V, Wang J, Lee F Y, et al. Preclinical pharmacokinetics and *in vitro* metabolism of dasatinib (bms-354825): A potent oral multi-targeted kinase inhibitor against SRC and BCR-ABL [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(3): 365-376.
- [14] Duckett D R, Cameron M D. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(10): 1175-1193.
- [15] Li X H, He Y J, Ruiz C H, et al. Characterization of dasatinib and its structural analogs as CYP3A4 mechanism-based inactivators and the proposed bioactivation pathways [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(6): 1242-1250.
- [16] Han D, Hanawa N, Saberi B, et al. Mechanisms of liver injury .III. role of glutathione redox status in liver injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(1): G1-G7.
- [17] Cadenas E, Davies K J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(3-4): 222-230.
- [18] Caocci G, Deidda M, Noto A, et al. Metabolomic analysis of patients with chronic myeloid leukemia and cardiovascular adverse events after treatment with tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1180.
- [19] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 212: 29-68.
- [20] Hořínková J, Šíma M, Slanař O. Pharmacokinetics of dasatinib [J]. *Prague Med Rep*, 2019, 120(2-3): 52-63.
- [21] Ohta S, Najima Y, Imamura J. Dasatinib-induced gastric antral vascular ectasia in a patient with acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 612.
- [22] Quintero E, Pique J M, Bombi J A, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. a distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I [J]. *Gastroenterology*, 1987, 93(5): 1054-1061.
- [23] Monge K S, Gálvez-Ruiz A, Álvarez-Carrón A, et al. Optic neuropathy secondary to dasatinib in the treatment of a chronic myeloid leukemia case [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2015, 29(3): 2278231.
- [24] Abdelhalim A, Barcos M, Block A W, et al. Remission of philadelphia chromosome-positive central nervous system leukemia after dasatinib therapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(5): 1053-1056.
- [25] Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1005-1012.
- [26] Fauziya, Gupta A, Nadaf A, et al. Dasatinib: A potential tyrosine kinase inhibitor to fight against multiple cancer malignancies [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(6): 173.
- [27] Jabbour E, Kantarjian H M, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-Year follow-up from a randomized phase 3 trial (dasision) [J]. *Blood*, 2014, 123(4): 494-500.
- [28] Kantarjian H, Shah N P, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2260-2270.