·医院药学·

基于 FAERS 数据库的米哚妥林、吉瑞替尼与奎扎替尼不良事件信号挖掘与分析

李金翎，戚翔宇，边艳新*，崔英杰*
山东第一医科大学附属省立医院 药学部，山东 济南 250012

摘 要：目的 挖掘并比较第 1 代 FMS 样酪氨酸激酶 3（FLT3）抑制剂米哚妥林与第 2 代 FLT3 抑制剂吉瑞替尼、奎扎替尼的上市后不良事件信号。**方法** 基于美国食品药品管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库，通过 OpenVigil 2.1 平台检索 2017 年第 1 季度—2025 年第 3 季度以米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼为首要怀疑药物的不良事件报告；并从 FDA 不良事件监测系统（AEMS）下载 2025 年第 4 季度—2026 年第 2 季度的原始数据作为增量扩展分析。采用《监管活动医学词典》（MedDRA）28.1 版对不良事件术语进行标准化处理，利用比例报告比法（PRR）与报告比值比法（ROR）联合进行信号检测，经混杂因素排除后确认阳性信号，对 3 种 FLT3 抑制剂不良事件信号的分布特点及强度差异进行比较分析，并通过增量数据验证主要结论的稳健性。**结果** 主分析共纳入有效 ADE 报告 6 022 份，其中米哚妥林 2 005 份、吉瑞替尼 3 625 份、奎扎替尼 392 份。经 ROR-PRR 联合检测与混杂因素排除后，最终确认米哚妥林阳性不良事件信号 107 个、吉瑞替尼 141 个、奎扎替尼 16 个。增量分析另行纳入不良事件报告 665 份（米哚妥林 53 份、吉瑞替尼 396 份、奎扎替尼 216 份），检出阳性信号 11、51、25 个，关键信号（吉瑞替尼分化综合征、肝功能异常；奎扎替尼 QT 间期延长；米哚妥林发热性中性粒细胞减少）在增量窗口内均稳健检出且强度排序未变，主要结论稳健。3 种 FLT3 抑制剂检出的不良事件信号均以血液系统及感染类事件为主，但不同药物的不良事件信号谱存在差异：米哚妥林因多靶点抑制 KIT/PDGFR 激酶使其胃肠道反应类信号更为突出，吉瑞替尼因 FLT3/AXL 双重抑制作用观察到较突出的肝胆系统毒性及分化综合征信号，奎扎替尼对心肌 Ikr 电流的作用使其 QT 间期延长信号的强度相对更高。**结论** 第 1 代 FLT3 抑制剂米哚妥林与第 2 代 FLT3 抑制剂吉瑞替尼和奎扎替尼的安全性特征既存在共性也有差异，为 FLT3 抑制剂上市后安全性监测提供信号层面的参考。

关键词：FLT3 抑制剂；急性髓系白血病；米哚妥林；吉瑞替尼；奎扎替尼
中图分类号：R973 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2026)010 - 2938 - 11
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.030

Data mining and analysis of adverse event signals for midostaurin, gilteritinib, and quizartinib based on the FAERS database

LI Jinling, QI Xiangyu, BIAN Yanxin, CUI Yingjie
Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250012, China

Abstract: Objective To identify and compare the post-marketing adverse event signals of the first FLT3 inhibitor midostaurin with the second-generation FLT3 inhibitors gilteritinib, and quizartinib. **Methods** Based on the FAERS, through the OpenVigil 2.1 platform, adverse event reports for midostaurin, gilteritinib, and quizartinib which were the primary suspected drugs, were retrieved from the first quarter of 2017 to the third quarter of 2025. The original data from the fourth quarter of 2025 to the second quarter of 2026 were downloaded from the FDA adverse event monitoring system (AEMS) as an incremental extension analysis. The adverse event terms were standardized using the MedDRA 28.1 version. The PRR and ROR methods were combined for signal detection. Positive signals were confirmed after excluding confounding factors. The distribution characteristics and intensity differences of the

收稿日期：2026-07-10
基金项目：国家自然科学基金青年项目（82304279）
作者简介：李金翎，女，硕士，研究方向为临床药学。E-mail: L13675427831@163.com
***通信作者：**边艳新，女，主管护士，研究方向为临床药理。E-mail: 15168859206@163.com
崔英杰，男，副主任药师，研究方向为临床药学、药事管理。E-mail: yingjiecui@sina.cn

adverse event signals of the three FLT3 inhibitors were compared and analyzed. The robustness of the main conclusions was verified through incremental data. **Results** The main analysis included 6 022 valid adverse drug event reports, among which 2 005 were for midostaurin, 3 625 for gilteritinib, and 392 for quizartinib. After combined ROR-PRR detection and exclusion of confounding factors, it was finally confirmed that there were 107 positive adverse event signals for midostaurin, 141 for gilteritinib, and 16 for quizartinib. The incremental analysis additionally included 665 adverse event reports (53 for midostaurin, 396 for gilteritinib, and 216 for quizartinib), and detected 11, 51, and 25 positive signals respectively. The key signals (differentiation syndrome of gilteritinib, abnormal liver function; QT interval prolongation of quizartinib; fever-induced neutropenia of midostaurin) were all robustly detected within the incremental window and the strength ranking remained unchanged. The adverse event signals detected by the three FLT3 inhibitors were mainly related to the blood system and infections, but the spectra of adverse event signals for different drugs were different: midostaurin, due to its multi-target inhibition of KIT/PDGFR kinases, made the gastrointestinal reaction signals more prominent; gilteritinib, due to its dual inhibition of FLT3/AXL, observed more prominent hepatobiliary system toxicity and differentiation syndrome signals; quizartinib, due to its effect on the Ikr current of the myocardium, made the QT interval prolongation signal relatively stronger. **Conclusions** Safety profiles of the first-generation FLT3 inhibitor midostaurin, and the second-generation agents gilteritinib and quizartinib share commonalities as well as differences. The findings of this study may serve as a signal-level reference for post-marketing safety surveillance of FLT3 inhibitors.

Key words: FLT3 inhibitors; acute myeloid leukemia; midostaurin; gilteritinib; quizartinib

急性髓系白血病是一类起源于髓系造血干/祖细胞的高度异质性恶性克隆性疾病，具有进展迅速、复发率高及总体预后较差等特点[1]。随着肿瘤分子生物学研究的快速发展，急性髓系白血病发生发展的关键分子机制逐渐被揭示，包括基因突变、受体异常激活及信号通路失调等病理特征。其中 FMS 样酪氨酸激酶 3（FLT3）因在急性髓系白血病中的核心调控作用成为研究热点[2]。FLT3 是一种跨膜受体酪氨酸激酶，通过激活下游磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B1（Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）、RAS/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和 Janus 激酶（JAK）/信号转导和转录激活蛋白（STAT）等信号通路，驱动白血病细胞异常增殖并抑制凋亡，进而促进急性髓系白血病恶性进展[3-5]。临床研究显示，约 30%的急性髓系白血病患者存在 FLT3 激活突变，其中 20%为 FLT3 内部串联重复（FLT3-ITD）突变型，此类患者常伴随高白血病负荷与不良预后[6-8]。

FLT3 抑制剂的出现显著推动了急性髓系白血病治疗模式由传统化疗向精准靶向治疗转变。目前临床常用的 FLT3 抑制剂主要包括第 1 代多靶点抑制剂米哚妥林以及第 2 代高选择性抑制剂吉瑞替尼和奎扎替尼[9]。两代 FLT3 抑制剂在靶点选择性、激酶抑制活性及耐药突变覆盖范围等方面存在明显差异，其上市后不良事件信号谱也可能存在差异。尽管随机对照临床试验已对 FLT3 抑制剂的疗效与常见不良事件进行了初步评估，但由于受样本量、随访时间及纳入人群限制等因素限制，部分罕见、延迟性以及真实世界环境下发生的药品不良事件仍难以被充分识别。随着 FLT3 抑制剂临床应用范围不断扩大，其上市后安全性问题逐渐受到关注。

因此，本研究基于 FAERS 数据库，采用比例报告比法（PRR）和报告比值比法（ROR）联合比例失衡分析方法，对米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼相关不良事件信号进行挖掘与比较分析，旨在系统描述 3 种 FLT3 抑制剂上市后不良事件信号的分布特征与差异，为后续临床研究和上市后安全性评价提供信号线索与参考。

1　资料与方法

1.1　数据来源

本研究通过 OpenVigil 2.1 平台对 FAERS 数据库进行标准化检索，该工具在提取数据时已内置基于 FAERS 数据库唯一病例标识符（CASEID）的自动去重算法，确保纳入分析的每个案例报告的独立性[10]。研究对象为第 1 代 FLT3 抑制剂米哚妥林及第 2 代 FLT3 抑制剂吉瑞替尼和奎扎替尼，具体检索词：米哚妥林为“midostaurin”和“rydapt”，吉瑞替尼为“gilteritinib”和“xospata”，奎扎替尼为“quizartinib”和“vanflyta”。本研究数据提取时间为 2017 年第 1 季度—2025 年第 3 季度。检索内容包括药物不良事件名称、报告年度、患者性别、年龄、报告国家、用药剂量及结局等信息。

1.2　数据处理

采用《监管活动医学词典》（MedDRA）28.1 版对不良事件术语进行标准化映射，并以首选术语（PT）作为基本分析单位，同时依据系统器官分类

（SOC）进行归类[11]。纳入标准：FAERS 数据库中以米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼为首要怀疑药物（PS）的不良事件报告。排除标准：（1）产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作、各种先天性、家族性、遗传性疾病等与药物本身无关的信号[12]；（2）适应证、疾病进展及肿瘤治疗、移植相关背景混杂的 PT。此外，对血细胞减少、感染等双因性事件予以保留。

1.3 不良事件信号挖掘方法

本研究采用 PRR 与 ROR 联合检测，两种方法均基于四格表模型进行计算，四格表要素定义及计算公式见表 1。当目标不良事件同时满足以下条件时判定为阳性信号：（1）报告例数≥3；（2）ROR 值的 95%置信区间（CI）下限＞1；（3）PRR 值≥2；（4）χ^2≥4。PRR 值与 ROR 值的大小与不良事件信号强度呈正相关，数值越大，提示目标药物与该不良事件的统计学关联程度越强[13]。基于上述方法，分别得到 3 种药物的有效阳性不良事件信号列表，并筛选出每种药物发生频次前 15 位及信号强度前 15 位的阳性信号进行重点分析，其排序仅用于信号的检出与呈现，并不直接等同于不良事件的临床重要性。信号与说明书条目完全一致或语义等同时，判为已收录；对感染、血细胞减少等信号，若其概念已被说明书所列举的具体不良事件覆盖，亦判为已收录；死亡等结局指标不纳入收录判定；其余信号判为说明书中未列出。

表 1 比例失衡法计算公式

Table 1 Calculation formula for proportional imbalance method

方法	计算公式
ROR 法	$ROR=\frac{ad}{bc}$
	$95\%\ CI=e^{\ln ROR\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$
PRR 法	$PRR=\frac{a(c+d)}{c(a+b)}$
	$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$

a：目标药物的目标药物不良事件，b：目标药物的其他药物不良事件，c：其他药物的目标药物不良事件，d：其他药物的其他药物不良事件。

a: adverse events of the target drug, b: other adverse events of the target drug, c: adverse events of the other drug regarding the target drug, d: other adverse events of the other drug.

1.4 增量数据扩展分析

本研究所用 OpenVigil 2.1 平台为开源药物警戒数据挖掘工具，其内置数据库更新周期相对滞后，截至本研究数据提取时已更新至 2025 年第 3 季度。为验证主要结论的稳健性并尽可能纳入最新数据，本研究另行从美国食品药品管理局（FDA）不良事件监测系统（FAERS）官方网站下载 2025 年第 4 季度及 2026 年第 1、2 季度的原始 ASCII 数据文件，以上述增量数据为背景数据库进行扩展分析。数据处理与信号检测方法与主分析完全一致。

2 结果

2.1 3 种 FLT3 抑制剂不良事件报告基本特征

经检索与数据清洗后，最终纳入以米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼为 PS 的有效不良事件报告共 6 022 份。人口统计学特征方面，米哚妥林与吉瑞替尼不良事件中男性略多于女性（44.49% *vs* 39.50%，48.33% *vs* 42.37%），奎扎替尼则以女性为主（55.61%）；年龄分布上米多妥林存在较高缺失率，已知年龄中米哚妥林集中于 45～64 岁和≥65 岁，吉瑞替尼以≥65 岁最多（45.99%），奎扎替尼集中于 45～64 岁（19.13%）。报告国家分布显示，米哚妥林主要来自美国（35.36%），吉瑞替尼主要来自日本（57.49%），奎扎替尼主要来自美国（88.27%），见表 2。

2.2 米哚妥林不良事件信号挖掘结果

采用 ROR-PRR 联合检测法筛选出米哚妥林初始不良事件信号 138 个，经排除混杂因素后最终确认阳性信号 107 个。发生 SOC 频次排名前 15 位的不良事件信号主要涉及血液及淋巴系统疾病（6 个）、感染及侵染类疾病（4 个）、胃肠系统疾病（2 个）、全身性疾病及给药部位各种反应（2 个）、各类检查（1 个），其中 2 个不良事件信号在说明书中未列出。发生频次排名前 5 位的不良事件分别为死亡（345 例）、恶心（174 例）、呕吐（109 例）、发热（90 例）、发热性中性粒细胞减少症（58 例），见表 3。

信号强度排名前 15 位的不良事件信号涉及感染及侵染类疾病（6 个）、血液及淋巴系统疾病（4 个）、胃肠系统疾病（2 个）等多个 SOC，其中 12 个不良事件信号在说明书中未列出。信号强度最高的不良事件为骨髓坏死，见表 4。

2.3 吉瑞替尼不良事件信号挖掘结果

采用 ROR-PRR 联合检测法筛选出吉瑞替尼初

表 2　3 种 FLT3 抑制剂不良事件报告年度及人口统计学特征

Table 2　Annual reports of adverse events and demographic characteristics of three FLT3 inhibitors

项目		*n*/例（占比/%）		
		米哚妥林	吉瑞替尼	奎扎替尼
性别	男性	892（44.49）	1 752（48.33）	163（41.58）
	女性	792（39.50）	1 536（42.37）	218（55.61）
	未知	321（16.01）	337（9.30）	11（2.81）
患者年龄/岁	≤17	26（1.30）	93（2.57）	3（0.77）
	18～44	181（9.03）	462（12.74）	42（10.71）
	45～64	424（21.15）	834（23.01）	75（19.13）
	≥65 岁	365（18.20）	1 667（45.99）	49（12.50）
	未知	1 009（50.32）	569（15.70）	223（56.89）
报告年度/年	2017 年	206（10.27）	—	—
	2018 年	357（17.81）	10（0.27）	—
	2019 年	421（21.00）	420（11.50）	—
	2020 年	277（13.82）	532（14.57）	—
	2021 年	314（15.66）	553（15.14）	—
	2022 年	183（9.13）	594（16.27）	—
	2023 年	121（6.03）	637（17.44）	22（5.61）
	2024 年	80（3.99）	508（13.91）	163（41.58）
	2025 年第 1、2、3 季度	46（2.29）	371（10.16）	207（52.81）
报告国家（前 5 位）	第 1 位	美国 709（35.36）	日本 2 084（57.49）	美国 346（88.27）
	第 2 位	法国 78（3.89）	美国 524（14.46）	日本 37（9.44）
	第 3 位	德国 75（3.74）	中国 114（3.14）	英国 4（1.02）
	第 4 位	意大利 73（3.64）	巴西 79（2.18）	西班牙 2（0.51）
	第 5 位	波兰 70（3.49）	西班牙 72（1.99）	奥地利 1（0.26）

—代表未上市。

— represents not listed.

表 3　米哚妥林发生频次排名前 15 位的不良事件

Table 3　Top 15 adverse events by occurrence frequency of midostaurin

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	345	4.93（4.39，5.55）	4.19（874.19）
恶心	胃肠系统疾病	174	3.31（2.83，3.87）	3.09（251.80）
呕吐	胃肠系统疾病	109	3.52（2.90，4.27）	3.37（182.12）
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	90	4.23（3.43，5.23）	4.08（208.13）
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	58	12.65（9.74，16.44）	12.28（589.99）
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	55	7.21（5.51，9.43）	7.03（279.07）
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	54	4.51（3.44，5.92）	4.41（139.72）
血小板计数降低	各类检查	50	6.29（4.75，8.33）	6.15（211.04）
感染性肺炎	感染及侵染类疾病	49	2.15（1.62，2.86）	2.12（28.23）
感染	感染及侵染类疾病	45	4.05（3.01，5.45）	3.98（97.87）
脓毒症	感染及侵染类疾病	43	6.02（4.45，8.15）	5.91（170.80）
感染性休克*	感染及侵染类疾病	38	3.21（2.33，4.43）	12.61（394.21）
贫血	血液及淋巴系统疾病	38	12.85（9.32，17.73）	3.17（54.46）
骨髓功能衰竭*	血液及淋巴系统疾病	34	26.41（18.79，37.10）	25.93（786.92）
血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	33	24.19（17.13，34.16）	23.77（694.56）

*说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

表 4 米哚妥林信号强度排名前 15 位的不良事件

Table 4 Top 15 adverse events with highest signal intensity of midostaurin

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
骨髓坏死*	血液及淋巴系统疾病	3	161.32（51.08，509.52）	161.06（320.52）
中性粒细胞减少性结肠炎*	胃肠系统疾病	18	101.06（63.25，161.49）	100.08（1 636.25）
脾功能亢进*	血液及淋巴系统疾病	3	79.02（25.24，247.35）	78.89（156.97）
左心房扩张*	心脏器官疾病	3	64.00（20.48，200.00）	63.89（126.58）
白细胞过多*	血液及淋巴系统疾病	4	39.58（14.78，105.96）	39.49（113.18）
埃希菌性脓毒症	感染及侵染类疾病	6	36.80（16.46，82.26）	36.68（172.89）
肝脏感染	感染及侵染类疾病	4	35.26（13.17，94.35）	35.18（100.17）
出血性胃炎	胃肠系统疾病	3	33.30（10.69，103.74）	33.25（63.95）
克雷伯菌性肺炎*	感染及侵染类疾病	4	33.00（12.33，88.30）	32.93（93.38）
肝脾肿大*	肝胆系统疾病	4	30.20（11.29，80.79）	30.14（84.94）
耶氏肺孢子虫感染*	感染及侵染类疾病	3	28.63（9.20，89.12）	28.58（54.34）
寡养单胞菌感染*	感染及侵染类疾病	3	27.90（8.96，86.86）	27.86（52.86）
埃希菌菌血症*	感染及侵染类疾病	5	27.87（11.50，67.20）	27.80（103.22）
骨髓功能衰竭*	血液及淋巴系统疾病	34	26.41（18.79，37.10）	25.93（786.92）
肺浸润*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	8	24.27（12.10，48.68）	24.17（154.57）

* 说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

始不良事件信号 189 个，经排除混杂因素后最终确认阳性信号 141 个。发生频次排名前 15 位的不良事件信号主要涉及血液及淋巴系统疾病（6 个）、各类检查（4 个）、感染及侵染类疾病（3 个）、肝胆系统疾病（1 个）等 SOC，其中 4 个不良事件信号在说明书中未列出。发生频次排名前 5 位的不良事件分别为血小板计数降低（251 例）、骨髓抑制（241 例）、感染性肺炎（197 例）、发热（173 例）、发热性中性粒细胞减少症（137 例），见表 5。

信号强度排名前 15 位的不良事件信号涉及各类检查（4 个）、血液及淋巴系统疾病（4 个）、感染及侵染类疾病（3 个）、良性、恶性及性质不明的肿

表 5 吉瑞替尼发生频次排名前 15 位的不良事件

Table 5 Top 15 adverse events by occurrence frequency of gilteritinib

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
血小板计数降低	各类检查	251	24.08（21.13，27.44）	21.85（4 965.21）
骨髓抑制*	血液及淋巴系统疾病	241	43.69（38.24，49.91）	39.73（8 982.98）
感染性肺炎*	感染及侵染类疾病	197	6.43（5.56，7.43）	6.01（827.62）
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	173	5.85（5.01，6.82）	5.52（643.30）
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	137	21.60（18.18，25.66）	20.51（2 515.63）
肝功能异常	肝胆系统疾病	129	33.07（27.68，39.50）	31.48（3 749.46）
血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	127	68.63（57.34-82.16）	65.33（7 845.19）
中性粒细胞计数降低	各类检查	117	26.12（21.68，31.46）	24.99（2 656.61）
感染*	感染及侵染类疾病	117	7.59（6.31，9.14）	7.30（632.11）
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	97	9.04（7.38，11.08）	8.74（658.52）
贫血	血液及淋巴系统疾病	97	5.88（4.80，7.21）	5.70（373.03）
白细胞计数降低	各类检查	92	7.61（6.18，9.37）	7.38（502.05）
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	88	5.21（4.21，6.44）	5.07（284.57）
脓毒症*	感染及侵染类疾病	82	8.17（6.56，10.18）	7.94（491.65）
心电图 QT 间期延长	各类检查	81	18.56（14.87，23.17）	18.01（1 280.43）

* 说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

瘤（包括囊状和息肉状）（2 个）等 SOC，其中 8 个不良事件信号在说明书中未列出。信号强度最高的不良事件为骨髓坏死，见表 6。

2.4　奎扎替尼不良事件信号挖掘结果

采用 ROR-PRR 联合检测法筛选出奎扎替尼初始不良事件信号 30 个，经排除混杂因素后最终确认阳性信号 16 个。发生频次前 15 位与信号强度前 15 位不良事件涉及的 SOC 基本一致，主要包括各类检查、血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病等 SOC，其中各有 3 个不良事件信号在说明书中未列出。发生频次排名前 5 位的不良事件分别为死亡（30 例）、恶心（22 例）、血小板计数降低（21 例）、感染（14 例）、发热（14 例）。信号强度最高的不良事件为全血细胞计数减少，见表 7、8。

表 6　吉瑞替尼信号强度排名前 15 位的不良事件

Table 6　Top 15 adverse events with highest signal intensity of gilteritinib

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
分化综合征	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	57	594.56（448.32，788.50）	581.54（27 977.46）
肿瘤性发热*	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	8	188.04（92.29，383.10）	187.46（1 239.15）
单核细胞增多症*	血液及淋巴系统疾病	5	91.89（37.80，223.41）	91.72（353.57）
血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	127	68.63（57.34，82.16）	65.33（7 845.19）
急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病	皮肤及皮下组织类疾病	13	47.93（27.69，82.95）	47.69（541.45）
骨髓抑制*	血液及淋巴系统疾病	241	43.69（38.24，49.91）	39.73（8 982.98）
血乳酸脱氢酶升高*	各类检查	43	43.02（31.77，58.25）	42.33（1 675.04）
发热性感染*	感染及侵染类疾病	4	38.19（14.25，102.35）	38.13（108.74）
骨髓功能衰竭*	血液及淋巴系统疾病	67	37.12（29.09，47.37）	36.19（2 236.92）
真菌性肺炎*	感染及侵染类疾病	17	34.37（21.29，55.50）	34.15（509.71）
肝功能异常	肝胆系统疾病	129	33.07（27.68，39.50）	31.48（3 749.46）
淀粉酶升高	各类检查	13	32.30（18.68，55.84）	32.14（358.60）
肠球菌菌血症*	感染及侵染类疾病	3	26.22（8.42，81.69）	26.19（49.32）
中性粒细胞计数降低	各类检查	117	26.12（21.68，31.46）	24.99（2 656.61）
血肌酸磷酸激酶升高	各类检查	54	24.27（18.52，31.80）	23.78（1 149.32）

* 说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

表 7　奎扎替尼发生频次排名前 15 位的不良事件

Table 7　Top 15 adverse events with highest occurrence frequency of quizartinib

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	30	2.31（1.58，3.37）	2.18（18.85）
恶心	胃肠系统疾病	22	2.44（1.58，3.77）	2.34（16.03）
血小板计数降低	各类检查	21	16.50（10.59，25.71）	15.44（270.39）
感染	感染及侵染类疾病	14	7.71（4.51，13.18）	7.40（71.67）
发热*	全身性疾病及给药部位各种反应	14	3.93（2.30，6.71）	3.79（26.36）
感染性肺炎	感染及侵染类疾病	14	3.75（2.19，6.41）	3.62（24.34）
心电图 QT 间期延长	各类检查	13	25.49（14.62，44.43）	24.45（269.64）
全血细胞计数减少*	各类检查	9	29.19（15.04，56.68）	28.36（211.04）
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	9	11.70（6.03，22.71）	11.38（75.34）
白细胞计数降低	各类检查	8	5.56（2.75，11.21）	5.44（24.81）
血红蛋白降低	各类检查	6	5.64（2.51，12.65）	5.55（18.10）
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	6	2.97（1.32，6.66）	2.93（5.85）
感染性休克	感染及侵染类疾病	5	10.05（4.15，24.33）	9.91（31.67）
全血细胞减少症*	血液及淋巴系统疾病	4	6.22（2.32，16.68）	6.15（12.51）
红细胞计数下降	各类检查	3	8.83（2.83，27.55）	8.76（13.60）

* 说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

表 8 奎扎替尼信号强度排名前 15 位的不良事件

Table 8 Top 15 adverse events with the highest signal intensity of quizartinib

PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
全血细胞计数减少*	各类检查	9	29.19（15.04，56.68）	28.36（211.04）
心电图 QT 间期延长	各类检查	13	25.49（14.62，44.43）	24.45（269.64）
血小板计数降低	各类检查	21	16.50（10.59，25.71）	15.44（270.39）
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	9	11.70（6.03，22.71）	11.38（75.34）
感染性休克	感染及侵染类疾病	5	10.05（4.15，24.33）	9.91（31.67）
红细胞计数下降	各类检查	3	8.83（2.83，27.55）	8.76（13.60）
感染	感染及侵染类疾病	14	7.71（4.51，13.18）	7.40（71.67）
全血细胞减少症*	血液及淋巴系统疾病	4	6.22（2.32，16.68）	6.15（12.51）
血红蛋白降低	各类检查	6	5.64（2.51，12.65）	5.55（18.10）
白细胞计数降低	各类检查	8	5.56（2.75，11.21）	5.44（24.81）
骨髓抑制	血液及淋巴系统疾病	3	4.19（1.34，13.05）	4.16（4.39）
发热*	全身性疾病及给药部位各种反应	14	3.93（2.30，6.71）	3.79（26.36）
感染性肺炎	感染及侵染类疾病	14	3.75（2.19，6.41）	3.62（24.34）
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	6	2.97（1.32，6.66）	2.93（5.85）
恶心	胃肠系统疾病	22	2.44（1.58，3.77）	2.34（16.03）

* 说明书中未列出的不良事件。

* unreported adverse events not listed in the manual.

2.5 增量数据挖掘结果

增量数据内共纳入以 3 种 FLT3 抑制剂为 PS 的不良事件报告 665 份，其中米哚妥林 53 份、吉瑞替尼 396 份、奎扎替尼 216 份，经 ROR-PRR 联合检测并排除混杂因素后，米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼分别确认阳性信号 11、51、25 个，发生频次排名前 15 位的阳性信号见表 9（米哚妥林共 11 个，全部列出）。3 种药物增量数据信号谱与主分析方向一致。米哚妥林信号谱相对多样，以胸腔积液、疲乏及戒断综合征（各 7 例）居前，涉及全身性疾病、胃肠系统疾病、呼吸系统疾病及心脏器官疾病等多个 SOC；吉瑞替尼发生频次前 15 位信号主要涉及血液及淋巴系统类疾病（6 个）、各类检查（4 个）及感染及侵染类疾病（3 个）等 SOC，以骨髓抑制、

表 9 增量数据 3 种 FLT3 抑制剂发生频次排名前 15 位的阳性不良事件

Table 9 Top 15 positive adverse events occurring with frequency for 3 FLT3 inhibitors in incremental data

药物	PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
米哚妥林	胸腔积液	呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	62.81（28.33，139.24）	54.65（368.63）
	疲乏	全身性疾病及给药部位各种反应	7	3.65（1.65，8.08）	3.30（11.67）
	戒断综合征	精神病类	7	117.88（53.14，261.52）	102.44（700.74）
	发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	6	37.59（16.06，87.98）	33.45（189.22）
	腹泻	胃肠系统疾病	6	3.30（1.41，7.72）	3.04（8.53）
	水肿	代谢及营养类疾病	5	35.47（14.11，89.15）	32.22（151.46）
	心电图 QT 间期延长	各类检查	5	58.17（23.13，146.27）	52.78（253.80）
	发热	全身性疾病及给药部位各种反应	4	4.99（1.80，13.83）	4.69（11.79）
	心肌心包炎	心脏器官疾病	4	714.43（254.14，2 008.41）	660.59（2 556.02）
	腹水	胃肠系统疾病	3	47.29（14.73，151.78）	44.67（127.96）
	盗汗	全身性疾病及给药部位各种反应	3	32.07（9.99，102.89）	30.31（85.07）
吉瑞替尼	骨髓抑制	血液及淋巴系统类疾病	50	24.31（18.06，32.74）	21.37（969.43）
	肺炎	感染及侵染类疾病	37	5.75（4.10，8.07）	5.31（131.34）
	血小板计数降低	各类检查	29	16.34（11.19，23.87）	15.22（385.06）
	发热	全身性疾病及给药部位各种反应	23	3.77（2.47，5.75）	3.61（44.07）

表 9（续）

药物	PT	SOC	频次	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）
吉瑞替尼	发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	22	17.39（11.30，26.76）	16.48（319.12）
	感染	感染及侵染类疾病	21	6.40（4.12，9.94）	6.11（90.40）
	全血细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	20	20.63（13.14，32.40）	19.64（352.35）
	中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	16	6.03（3.65，9.94）	5.82（64.23）
	血细胞减少	血液及淋巴系统类疾病	15	35.42（21.08，59.51）	34.12（477.05）
	心电图 QT 间期延长	各类检查	14	20.55（12.03，35.09）	19.86（249.46）
	分化综合征	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	13	371.22（206.76，666.48）	359.07（4 126.54）
	中性粒细胞计数降低	各类检查	13	13.17（7.57，22.91）	12.77（140.73）
	脓毒症	感染及侵染类疾病	13	6.67（3.84，11.60）	6.49（60.50）
	血小板减少症	血液及淋巴系统类疾病	11	5.16（2.83，9.40）	5.04（35.78）
	白细胞计数降低	各类检查	11	5.90（3.24，10.75）	5.76（43.43）
奎扎替尼	疲乏	全身性疾病及给药部位各种反应	18	2.18（1.34，3.53）	2.08（10.52）
	血小板计数降低	各类检查	13	13.21（7.53，23.15）	12.47（137.52）
	感染	感染及侵染类疾病	12	6.72（3.75，12.03）	6.40（55.08）
	心电图 QT 间期延长	各类检查	10	27.17（14.38，51.33）	25.96（239.23）
	实验室检查异常	各类检查	9	31.66（16.22，61.83）	30.39（254.67）
	发热	全身性疾病及给药部位各种反应	9	2.66（1.36，5.18）	2.59（8.91）
	白细胞计数降低	各类检查	8	7.94（3.92，16.09）	7.68（46.66）
	血红蛋白降低	各类检查	5	5.98（2.46，14.53）	5.87（20.24）
	发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	5	6.98（2.87，16.94）	6.84（24.97）
	视物模糊	眼器官疾病	4	2.74（1.02，7.37）	2.71（4.34）
	定义不明确的疾病	全身性疾病及给药部位各种反应	4	6.70（2.49，18.04）	6.60（19.03）
	中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统类疾病	4	2.70（1.00，7.25）	2.67（4.19）
	全血细胞计数减少	各类检查	4	19.84（7.36，53.44）	19.49（69.97）
	口炎	胃肠系统疾病	3	4.41（1.41，13.77）	4.36（7.78）
	情绪痛苦	精神病类	3	4.54（1.45，14.19）	4.49（8.15）

肺炎、血小板计数降低居前；奎扎替尼以各类检查（6 个）、全身性疾病及给药部位各种反应（3 个）等 SOC 为主，疲乏、血小板计数降低、感染居前。

3　讨论

3.1　3 种 FLT3 抑制剂不良事件报告基本情况分析

3 种 FLT3 抑制剂的不良事件报告数量的差异可能与各药获批时间、适应证人群及临床使用广度有关；米哚妥林报告数 2019 年达峰后下降，或与其上市较早、临床应用模式变化等因素有关；奎扎替尼 2023 年上市后报告数量快速增长，其报告仍处于快速积累阶段，信号稳定性有待更多季度数据积累。人口统计学方面，米哚妥林和吉瑞替尼不良事件中男性略多于女性，奎扎替尼则以女性为主，但 FAERS 数据库属于自发报告系统，不能据此推断奎扎替尼在女性中风险更高；年龄分布上，吉瑞替尼不良事件老龄化明显，≥65 岁占 45.99%，可能与急性髓系白血病老年高发及该药在老年患者中广泛应用有关[14]。

3.2　第 1 代与第 2 代 FLT3 抑制剂的共性风险

3.2.1　血液系统毒性为核心共同风险　3 种 FLT3 抑制剂均存在明显的血液系统不良事件信号，包括中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少及骨髓功能衰竭等。这可能与 FLT3 信号通路在正常造血干/祖细胞增殖分化中的重要生理作用相关。FLT3 抑制剂在靶向抑制白血病细胞增殖的同时，可能影响正常造血功能，或为骨髓抑制类信号富集的机制之一。其中吉瑞替尼血液系统相关不良事件信号较为突出，血小板计数降低、骨髓抑制、血细胞减少症等不良事件的发生频次及信号强度均明显高于米哚妥林和奎扎替尼，该差异可能部分源于其报告基数较大及使用人群特征不同，并不完全代表其血液学毒性强于其他药物。结合说明书对血液学参数的监测要求，临床用药期间仍应规律监测血常规[15]。米哚妥林检出骨髓坏死这一罕见但严重的不良事件信号，报告例数有限而比值异常升高，仅作为需进一步验证的提示性线索，不因信号强度居前

而列为重要安全性风险。奎扎替尼总体报告数量较少，但其血小板计数降低、全血细胞计数减少及发热性中性粒细胞减少症的风险信号较明确[16]。

3.2.2 感染及侵染类疾病为重要继发风险 感染及侵染类疾病是 3 种 FLT3 抑制剂共同检出较为突出的感染类信号，常见不良事件包括感染性肺炎、脓毒症及感染性休克等。急性髓系白血病患者本身存在免疫功能低下、骨髓造血衰竭和中性粒细胞减少等基础风险，而 FLT3 抑制剂相关骨髓抑制可能进一步加重免疫缺陷，增加感染发生率。因此，感染风险管理应贯穿 FLT3 抑制剂治疗全过程。

3.3 第 1 代 FLT3 抑制剂米哚妥林的不良事件特征

米哚妥林检出的不良事件信号谱与第 2 代抑制剂存在差异，报告频次居前的信号以胃肠道反应为主[17]。本研究结果显示，恶心和呕吐分别位列米哚妥林不良事件发生频次的第 2、3 位，同时还检出中性粒细胞减少性结肠炎、出血性胃炎等严重胃肠道不良事件。相比之下，吉瑞替尼的高频不良事件中未见明显胃肠系统疾病，而奎扎替尼仅恶心进入不良事件前 15 位。上述差异可能与米哚妥林多靶点作用相关，同时抑制 KIT、PDGFR 激酶有关[18-20]，影响胃肠道平滑肌功能及黏膜修复能力，从而可能导致较明显的胃肠道不良事件。

3.4 第 2 代 FLT3 抑制剂吉瑞替尼与奎扎替尼的不良事件特征

3.4.1 吉瑞替尼 肝胆系统毒性与分化综合征 吉瑞替尼较突出的信号包括肝胆系统类信号[21-22]及分化综合征（后者为说明书黑框警告不良事件）。本研究中，肝功能异常具有较高发生频次和信号强度，而米哚妥林仅肝脾肿大相关信号，奎扎替尼则未发现肝胆系统不良事件。研究提示其肝损伤可能与吉瑞替尼作为 FLT3/AXL 双重抑制及自噬依赖的肝细胞凋亡有关[22]，本研究检出的肝胆类信号与该已知风险方向一致。因此治疗前及治疗期间应注意进行肝功能的监测。既往研究提示其肝损伤可能与吉瑞替尼作为 FLT3/AXL 双重抑制及自噬依赖的肝细胞凋亡有关[22]，本研究检出的肝胆类信号与该已知风险方向一致。

此外，分化综合征信号强度居前，且系说明书黑框警告的严重不良事件，具有明确临床意义。分化综合征是由于白血病细胞快速分化后大量释放炎症因子所致，临床表现为发热、呼吸困难、低血压、肺浸润、胸膜或心包积液、快速体质量升高或外周水肿、低血压或肾功能不全，严重时可危及生命。因此，在吉瑞替尼治疗初期尤其是前 2 周，应密切观察患者症状。一旦疑似发生分化综合征，应立即给予糖皮质激素治疗，并配合吸氧、利尿等支持治疗，症状严重时需暂停药物[22]。

3.4.2 奎扎替尼 突出的 QT 间期延长风险 奎扎替尼最突出的不良事件为心电图 QT 间期延长[23]。本研究表明，其 QT 间期延长的信号强度高于吉瑞替尼。奎扎替尼通过抑制心肌细胞缓慢延迟整流钾电流，导致更严重且浓度相关的 QT 间期延长[24]；吉瑞替尼则主要通过抑制 hERG 介导的快速延迟整流钾电流产生影响[25]。此外，奎扎替尼的活性代谢物 AC886 虽非 QT 延长主因，但可延长药物暴露与效应持续时间，在长期维持治疗中可能延长药物暴露与效应持续时间。基于上述心脏安全特征，奎扎替尼是唯一因该风险被 FDA 给予黑框警告的第 2 代 FLT3 抑制剂。

3.5 增量数据分析

吉瑞替尼的分化综合征信号仍为其信号强度最高的不良事件，与主分析一致，肝功能异常亦稳健检出，其肝胆系统毒性特征未见改变。奎扎替尼的心电图 QT 间期延长信号与主分析结果高度一致，仍为其最突出的特异性信号。吉瑞替尼 QT 间期延长信号亦稳健检出，两药信号强度排序与主分析一致。米哚妥林的发热性中性粒细胞减少症信号稳健检出；骨髓坏死属罕见事件，增量数据内报告数未达阳性判定标准，其定位仍为有待验证的提示性线索，与主分析结论一致。值得注意的是，米哚妥林在增量数据内新检出心肌心包炎信号，为该窗口内米哚妥林信号强度最高的不良事件，主分析中未进入频次及强度前 15 位，属新出现的提示性信号，其证据强度有待后续季度数据积累验证。综上，将数据窗口扩展至 2026 年第 2 季度后，3 种 FLT3 抑制剂的不良事件信号谱构成、关键信号强度及药物间差异模式与主分析高度一致。

3.6 说明书中未列出的不良事件信号分析

米哚妥林检出的说明书未收录的信号以埃希菌菌血症、克雷伯菌性肺炎、耶氏肺孢子虫感染等感染信号为主，这类感染的病原体多为条件致病菌和机会性病原体。吉瑞替尼亦检出真菌性肺炎、脓毒症的不良事件信号，值得注意的是吉瑞替尼说明书并未将感染列入常见不良事件。但此类信号可视为严重骨髓抑制背景下的继发感染，提示临床对粒

缺伴发热的患者应及早考虑抗感染治疗。此外，米哚妥林检出的骨髓坏死是其中值得关注的信号，该病罕见而严重，可继发于脓毒症、弥散性血管内凝血、肿瘤溶解等危重状态，也不能排除药物直接损伤骨髓微环境的可能。因例数少、缺乏个案信息，本研究仅将其作为有待验证的提示性信号，并提示临床对用药期间出现不明原因骨痛、发热伴血象改变者注意鉴别。左心房扩张因报告例数均较少，本研究仅将其作为供上市后监测与临床研究参考的提示性线索呈现，不据此推断新的因果关系。目前，奎扎替尼的未收录信号未提示新的风险。

3.7　研究的局限性

本研究存在以下局限性：（1）FAERS 数据库为自发呈报系统，存在漏报、重复报告、信息填写不完整及报告偏倚等问题，且不同国家和地区的上报习惯与质量参差不齐，数据完整性与结果稳定性可能受到影响；（2）数据库中报告主要来自欧美人群，中国人群占比低，而药物体内处置存在种族差异，故阳性信号在中国人群中的实际表现可能存在差异；（3）奎扎替尼上市时间较短，报告数量有限，其长期安全性仍需进一步积累真实世界数据验证。

4　结论

本研究基于 FAERS 数据库，采用 PRR 与 ROR 联合的比例失衡分析方法，系统挖掘并比较了第 1 代 FLT3 抑制剂米哚妥林与第 2 代 FLT3 抑制剂吉瑞替尼、奎扎替尼的上市后不良事件信号特征。研究结果表明，3 种 FLT3 抑制剂检出的不良事件信号均以血液系统及感染类事件为主，但不同药物的不良事件信号谱存在差异：米哚妥林因多靶点抑制 KIT/PDGFR 激酶使其胃肠道反应类信号更为突出，吉瑞替尼因 FLT3/AXL 双重抑制作用观察到较突出的肝胆系统毒性及分化综合征信号，奎扎替尼对心肌 Ikr 电流的作用使其 QT 间期延长信号的强度相对更高。此外，应进一步完善国内药品不良事件主动监测与自发呈报体系，积极开展基于中国人群的真实世界药物警戒研究，以持续验证和补充 FLT3 抑制剂的安全性证据，从而更好地保障急性髓系白血病患者的临床用药安全。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 袁伟, 张世忠, 主鸿鹄. FLT3 抑制剂治疗急性髓系白血病患者研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2022, 51(4): 507-514.

[2] Gilliland D G, Griffin J D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1532-1542.

[3] Bar-Natan M, Nelson E A, Xiang M, *et al*. STAT signaling in the pathogenesis and treatment of myeloid malignancies [J]. *JAKSTAT*, 2012, 1(2): 55-64.

[4] Tamborini E, Virdis E, Negri T, *et al*. Analysis of receptor tyrosine kinases (RTKs) and downstream pathways in chordomas [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 776-789.

[5] Kazi J U, Ronnstrand L. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3): 1433-1466.

[6] Acharya B, Saha D, Armstrong D, *et al*. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: Successes, defeats, and emerging paradigms [J]. *RSC Med Chem*, 2022, 13(7): 798-816.

[7] 梁然然, 李振山, 李舒悦, 等. 基于 FAERS 数据库的吉瑞替尼和索拉非尼不良事件信号挖掘及风险评估研究 [J]. 今日药学, 2025, 35(5): 346-352.

[8] 杨生喆, 杨威, 解海谊, 等. 老年急性髓系白血病靶向药物的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(6): 562-568.

[9] Zhao Y Y, Zhang X D, Ding X Y, *et al*. Efficacy and safety of FLT3 inhibitors in monotherapy of hematological and solid malignancies: A systemic analysis of clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1294668.

[10] 谢栋, 王煜, 林浩佳, 等. 乌司奴单抗与乌帕替尼治疗炎症性肠病的药物不良事件分析：基于 FAERS 数据库的药物警戒信号挖掘 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16(6): 1376-1383.

[11] Große-Michaelis I, Proestel S, Rao R M, *et al*. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1-6.

[12] 章婉春, 汪梅姣, 谢志军. 临床应用中环磷酰胺不良事件的分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7): 1063-1067.

[13] 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.

[14] 郑园, 李云, 闫晨, 等. 基于美国 FAERS 数据库的 3 种急性髓系白血病靶向治疗药物不良反应信号挖掘 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3): 437-444.

[15] Short N J, Daver N, Dinardo C D, *et al*. Azacitidine, venetoclax, and gilteritinib in newly diagnosed and relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(13): 1499-1508.

[16] 马蓉艳, 李莉娟, 郭晓嘉, 等. 奎扎替尼治疗急性髓系白血病及其耐药机制研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(5): 359-364.

[17] Jiang T T, Li Y P, Zhang N, *et al*. Unveiling unexpected adverse events: Post-marketing safety surveillance of gilteritinib and midostaurin from the FDA Adverse Event Reporting database [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2025, 16: 20420986241308089.

[18] 陈本川. 治疗急性髓系白血病及系统性肥大细胞增生症新药——米哚妥林(midostaurin) [J]. 医药导报, 2017, 36(11): 1331-1338.

[19] Huizinga J D, Zarate N, Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: Basic and clinical science [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1548-1556.

[20] Iino S, Horiguchi K, Horiguchi S, *et al*. c-Kit-negative fibroblast-like cells express platelet-derived growth factor receptor alpha in the murine gastrointestinal musculature [J]. *Histochem Cell Biol*, 2009, 131(6): 691-702.

[21] 刘洋, 韩敏珍, 夏杰, 等. 吉瑞替尼的不良事件信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1888-1892.

[22] Cao Y S, Chen Z Z, Yin Y M, *et al*. Autophagy-dependent hepatocyte apoptosis mediates gilteritinib-induced hepatotoxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2025, 410: 189-196.

[23] Altman J K, Foran J M, Pratz K W, *et al*. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 213-221.

[24] Vaddady P, Smania G, Nakayama S, *et al*. Concentration-QTcF analysis of quizartinib in patients with newly diagnosed FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukemia [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(11): e70065.

[25] 崔晓林, 付晓菲, 杜艳红, 等. 临床药师参与吉瑞替尼致 QTc 间期延长的病例分析 [J]. 药学实践与服务, 2024, 42(6): 263-266.

[责任编辑 高源]