

基于 AEMS 数据库的博舒替尼相关不良事件信号挖掘与分析



狄潘潘¹, 邢晓勤¹, 梁海¹, 贾淑云¹, 夏茹楠¹, 胡云飞²

1. 安徽医科大学附属亳州医院药学部 (安徽亳州 236800)

2. 亳州学院中药学院 (安徽亳州 236800)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件监测系统 (AEMS) 数据库挖掘博舒替尼药品不良事件 (ADE) 风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 AEMS 数据库中博舒替尼首次上市至 2026 年 3 月 31 日的 ADE 报告数据, 采用首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对 ADE 进行描述、分类和统计。采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比 (PRR) 法、多项伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法及贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法对 ADE 信号进行挖掘分析。**结果** 共检索到博舒替尼 ADE 报告 8 295 份, 其中严重 ADE 报告 4 613 份。患者年龄以 65~85 岁居多 (36.84%), 男女占比基本持平 (44.91% vs. 46.23%), 严重 ADE 结局以住院或延长住院为主 (31.24%), 上报国家以美国为主 (70.40%)。研究共获得 143 个 ADE 风险信号, 涉及 17 个 SOC。报告例次较多的 PT 包括腹泻、恶心、疲劳等, 信号强度较强的 PT 包括体表面积减小、体表面积增加、乳糜胸等。**结论** 临床在使用博舒替尼时, 除药品说明书记载的不良反应外, 还应重点关注体表面积减小/增加、乳糜胸等风险, 以保证患者安全用药。

【关键词】 博舒替尼; 药品不良事件; 信号挖掘; AEMS 数据库

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Mining and analysis of adverse event signals related to bosutinib based on the AEMS database

DI Panpan¹, XING Xiaoqin¹, LIANG Hai¹, JIA Shuyun¹, XIA Runan¹, HU Yunfei²

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, Anhui Province, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Bozhou University, Bozhou 236800, Anhui Province, China

Corresponding author: DI Panpan, Email: 13285687999@sina.cn

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) risk signals of bosutinib based on the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Monitoring System (AEMS) database, to provide references for safe clinical medication. **Methods** ADE reports related to bosutinib recorded in the AEMS database from inception to March 31, 2026 were retrieved. The ADEs were described, classified and statistically analyzed by system organ class (SOC) and preferred term (PT). The reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), were applied to excavate and analyze ADE signals. **Results** A total of 8,295 ADE

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605033

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020066); 国家药监局开放课题 (202501); 亳州市重点研发计划项目 (bzzc2025043); 亳州市卫健委科研项目 (bzwj2024b001)

通信作者: 狄潘潘, 硕士, 副主任药师, Email: 13285687999@sina.cn

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

reports of bosutinib were retrieved, among which 4,613 were serious adverse drug event reports. The majority of patients were aged 65-85 years (36.84%), with nearly equal proportions of males (44.91%) and females (46.23%). The primary outcome of serious ADEs was hospitalization or prolonged hospitalization (31.24%), and 70.40% of reports were submitted from the United States. A total of 143 ADE risk signals covering 17 SOCs were identified. The PTs with the highest report counts included diarrhea, nausea, fatigue, etc. The PTs with the strongest signal strength encompassed decreased body surface area, increased body surface area, chylothorax and so on. **Conclusion** In clinical practice, apart from adverse reactions listed in the drug label, clinicians should pay close attention to risks such as increased/decreased body surface area and chylothorax during bosutinib administration to ensure safe medication for patients.

【Keywords】 Bosutinib; Adverse drug event; Data mining; Adverse Event Monitoring System database

慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病^[1], 自2001年首个BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 伊马替尼获批以来, CML的治疗模式已发生重大转变, 使其逐渐成为一种可控的慢性疾病^[2]。博舒替尼 (bosutinib) 是一种口服BCR-ABL TKI, 于2012年获美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准, 用于治疗对既往治疗耐药或不耐受的费城染色体阳性 (Ph⁺) CML患者, 2023年获批准用于治疗1岁及以上的Ph⁺ CML儿童患者^[3]。研究显示, 博舒替尼与其他BCR-ABL TKI相比具有更好的治疗效果^[4-6]。尽管博舒替尼的临床疗效确切, 但其不良反应不可忽视且具有鲜明的药物特异性^[7]。博舒替尼相关罕见但严重的不良反应在临床试验阶段因样本量及随访时间限制而未能充分暴露, 因此临床用药需予以关注^[8]。

药物警戒作为监测、评估、理解和预防药物不良反应的科学体系, 在上市后药品安全监管中发挥着不可替代的作用。美国FDA不良事件监测系统 (Adverse Event Monitoring System, AEMS) 是美国FDA于2026年3月11日正式推出的统一不良事件监测平台, 整合了此前分散的多个不良事件报告系统 [包括FDA不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)], 为识别药品潜在安全风险、发现说明书未载明的新信号提供了真实世界证据^[9]。然而, 现有研究缺乏真实世界中博舒替尼相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 的信号挖掘。基于此, 本研究利用AEMS数据库上市后监测数据, 采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比

(proportional reporting ratio, PRR) 法、多项伽马泊松分布缩减 (multiitem gamma Poisson shrinker, MGPS) 法及贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法4种方法, 对博舒替尼相关ADE信号进行挖掘分析, 旨在识别博舒替尼特异性ADE信号, 为临床药品安全风险管控及不良反应的精准监测提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所用数据来自AEMS数据库, 检索目标药物为博舒替尼, 检索词包括“bosulif”“bosutinib”“bosutinib monohydrate”, 检索时间为药物上市 (2012年) 至2026年3月31日。

1.2 数据处理

将获得的数据导入R4.2.2统软件进行处理, 并严格按照FDA官方指导文件推荐的去重规则进行数据清理。首先, 按病例标识符 (CASEID)、FDA接收日期 (FDA_DT)、报告唯一链接 (PRIMARYID) 对DEMO表中的上述3个关键字段进行排序, 对于具有相同CASEID的多条报告, 优先保留FDA_DT值最大的记录。若CASEID和FDA_DT均相同, 则保留PRIMARYID值最大的记录。其次, 根据删除报告列表中的CASEID字段, 将相关报告予以剔除, 排除已被FDA撤回或删除的无效报告。最后, 限定ROLE_COD字段为首要怀疑药物 (primary suspect, PS), 仅筛选以博舒替尼为PS的ADE报告纳入分析。

以国际人用药品注册技术协调会开发的《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 28.0版中的首选术语 (preferred

term, PT) 和系统器官分类 (system organ class, SOC) 对博舒替尼相关 ADE 报告进行描述和分类。为减少偏倚, 选择以博舒替尼为 PS 的 ADE 报告, 剔除报告编码重复的 ADE 报告。采用 WPS 软件建立表格统计 ADE 报告基本信息, 包括患者性别、年龄、严重 ADE 结局、ADE 上报国家等。

1.3 信号挖掘

采用 ROR、PRR、MGPS、BCPNN 4 种比例失衡法对博舒替尼相关 ADE 信号进行挖掘^[10-11], 4 种方法筛选后均为阳性的信号确认为博舒替尼相关 ADE 风险信号。4 种方法的计算公式及阳性判定标准见表 1。

表 1 4 种比例失衡法的计算公式及阳性判定标准

方法	计算公式	阳性判定标准
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, ROR 的 95%CI 下限 > 1
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+b)(a+c)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$EBGM_{05} > 2$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)/[(a+b)(a+c)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$IC_{025} > 0$

注: a. 目标药物的目标事件报告数; b. 目标药物的其他事件报告数; c. 其他药物的目标事件报告数; d. 其他药物的其他事件报告数; CI. 置信区间; EBGm. 经验贝叶斯几何均数; EBGm₀₅. EBGm 的 95%CI 下限; IC. 信息成分; IC₀₂₅. IC 的 95%CI 下限。

2 结果

2.1 一般情况

共收集博舒替尼相关 ADE 报告 8 295 份, 其中严重 ADE 报告 4 613 份 (55.61%)。男女占比类似, 分别为 44.91% 和 46.23%; 患者年龄集中于 45~< 65 岁 (24.82%) 和 65~85 岁 (36.84%); 严重 ADE 报告共涉及结局 5 663 例次, 以住院或延长住院为主 (31.24%); ADE 报告上报国家以美国为主 (70.40%)。具体见表 2。

2.2 ADE 报告累及的 SOC 分布

共挖掘到 143 个以博舒替尼为 PS 药物的 ADE 信号, 涉及 17 种 SOC, 其中以各类检查所包含的信号种类最多 (46 个, 32.17%), 其次为胃肠道疾病 (28 个, 19.58%)。143 个 ADE 信号累计报告 6 771 例次, 报告最多的 SOC 为胃肠道疾病 (3 248 例次, 47.97%), 其次为各类检查 (896 例次, 13.23%)。具体见表 3。

2.3 ADE 报告例次及信号强度前 20 信号

博舒替尼相关 ADE 报告例次前 20 位的信号中, 以腹泻 (1 385 例)、恶心 (623 例)、疲劳 (404 例) 等为主, 其中上腹痛、腹部不适、体重

表 2 博舒替尼相关 ADE 报告的基本信息

Table 2. Basic information of bosutinib-related ADE reports

项目	报告数	构成比 (%)
性别		
女性	3 835	46.23
男性	3 725	44.91
未知	735	8.86
年龄 (岁)		
< 18	19	0.23
18~< 45	1 022	12.32
45~< 65	2 059	24.82
65~85	3 056	36.84
> 85	224	2.70
未知	1 915	23.09
严重 ADE 结局 ^a		
死亡	738	13.03
威胁生命	138	2.44
住院或延长住院	1 769	31.24
残疾	57	1.01
其他 ^b	2 961	52.29
报告国家 (前 5 位)		
美国	5840	70.40
日本	407	4.91
法国	245	2.95
加拿大	212	2.56
德国	207	2.50

注: ^a 同一严重 ADE 可能涉及多个严重结局, 该项以例次计; ^b 包括先天性畸形、需要干预以及未报告具体结局类型的严重 ADE 报告。

下降等PT未被药品说明书收录(表4)。

以ROR值大小排序,博舒替尼ADE信号强度排前20的信号中,以体表面积减小(ROR=

194.38)、体表面积增加(ROR=79.08)、乳糜胸(ROR=53.15)等为主,多数PT未被药品说明书收录(表5)。

表3 博舒替尼相关ADE报告的SOC分布

Table 3. SOC distribution of bosutinib-related ADE reports

序号	SOC	报告例次 (%)	信号数 (%)
1	胃肠道疾病	3 248 (47.97)	28 (19.58)
2	各类检查	896 (13.23)	46 (32.17)
3	全身性疾病及给药部位各种反应	571 (8.43)	4 (2.80)
4	皮肤及皮下组织类疾病	417 (6.16)	7 (4.90)
5	代谢及营养类疾病	318 (4.70)	7 (4.90)
6	呼吸系统、胸及纵隔疾病	293 (4.33)	7 (4.90)
7	心脏器官疾病	277 (4.09)	7 (4.90)
8	精神病类	134 (1.98)	7 (4.90)
9	血液及淋巴系统疾病	134 (1.98)	13 (9.09)
10	肾脏及泌尿系统疾病	108 (1.60)	2 (1.40)
11	免疫系统疾病	94 (1.39)	2 (1.40)
12	耳及迷路疾病	88 (1.30)	2 (1.40)
13	肝胆系统疾病	75 (1.11)	4 (2.80)
14	各类肌肉骨骼及结缔组织疾病	52 (0.77)	2 (1.40)
15	感染及侵染类疾病	49 (0.72)	3 (2.10)
16	各类神经系统疾病	12 (0.18)	1 (0.70)
17	生殖系统及乳腺疾病	5 (0.07)	1 (0.70)

表4 博舒替尼相关ADE报告例次前20信号

Table 4. Top 20 signals of bosutinib-related ADE reports

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
腹泻	1 385	12.02 (11.32, 12.78)	9.34 (10 544.79)	9.24 (8.69)	3.22 (3.03)
恶心	623	3.56 (3.28, 3.87)	3.28 (1 019.47)	3.25 (2.99)	1.71 (1.58)
疲劳	404	2.29 (2.07, 2.53)	2.20 (270.32)	2.17 (2.06)	1.13 (1.02)
呕吐	339	3.20 (2.87, 3.57)	3.07 (479.99)	3.01 (2.70)	1.62 (1.45)
皮疹	318	3.01 (2.69, 3.37)	2.90 (400.18)	2.84 (2.54)	1.53 (1.37)
胸腔积液	174	13.43 (11.55, 15.62)	13.05 (1 918.55)	11.19 (9.62)	3.70 (3.18)
上腹痛 ^a	156	3.32 (2.83, 3.89)	3.25 (242.93)	3.11 (2.65)	1.70 (1.45)
腹痛	141	2.77 (2.34, 3.27)	2.73 (153.63)	2.61 (2.21)	1.45 (1.22)
腹部不适 ^a	134	3.30 (2.78, 3.92)	3.25 (207.73)	3.08 (2.60)	1.70 (1.43)
体重下降 ^a	132	2.16 (1.82, 2.57)	2.13 (78.93)	2.05 (2.03)	1.09 (0.92)
食欲减退	118	2.19 (1.83, 2.63)	2.17 (73.88)	2.08 (2.04)	1.12 (0.93)
便秘	107	2.22 (1.83, 2.68)	2.19 (68.79)	2.15 (2.13)	1.13 (0.94)
听力减退 ^a	84	6.09 (4.91, 7.56)	6.01 (346.16)	5.18 (4.17)	2.59 (2.08)
药物不耐受 ^a	82	3.42 (2.75, 4.26)	3.39 (136.03)	3.10 (2.49)	1.76 (1.41)
血小板计数减少	79	3.22 (2.58, 4.02)	3.19 (116.96)	2.92 (2.34)	1.67 (1.34)
脱水 ^a	79	2.85 (2.28, 3.56)	2.82 (91.53)	2.61 (2.09)	1.50 (1.20)
肝酶升高 ^a	78	5.03 (4.02, 6.29)	4.98 (244.05)	4.35 (3.48)	2.31 (1.85)
液体潴留	75	6.62 (5.27, 8.31)	6.54 (346.53)	5.46 (4.35)	2.71 (2.35)
肺水肿 ^a	73	7.24 (5.74, 9.12)	7.16 (380.04)	5.86 (4.65)	2.84 (2.65)
消化不良 ^a	66	2.88 (2.26, 3.67)	2.86 (78.11)	2.60 (2.04)	1.51 (1.04)

注:^a药品说明书未收录的ADE。

表5 博舒替尼相关ADE信号强度前20信号
Table 5. Top 20 bosutinib-related ADE signals ranked by signal strength

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
体表面积减小 ^a	4	194.38 (70.23, 537.99)	194.24 (545.06)	193.73 (172.62)	7.49 (2.71)
体表面积增加 ^a	3	79.08 (25.04, 249.71)	79.04 (154.74)	77.29 (55.41)	6.26 (1.98)
乳糜胸 ^a	9	53.15 (27.45, 102.92)	53.07 (400.61)	52.65 (36.89)	5.70 (2.94)
原始细胞危象 ^a	5	50.18 (20.69, 121.67)	50.13 (190.27)	48.09 (29.06)	5.62 (2.32)
细胞遗传学分析异常 ^a	12	44.25 (24.99, 78.36)	44.16 (455.81)	43.68 (22.64)	5.44 (3.07)
肝功能检测降低 ^a	4	40.63 (15.12, 109.16)	40.60 (115.53)	37.67 (24.62)	5.32 (1.98)
胸水 ^a	6	35.00 (15.63, 78.38)	34.96 (163.13)	34.43 (19.09)	5.11 (2.28)
胸膜心包炎 ^a	3	33.04 (10.57, 103.24)	33.02 (63.03)	32.26 (18.40)	5.03 (1.61)
全血细胞计数增加 ^a	8	25.53 (12.72, 51.26)	25.50 (162.92)	22.07 (16.53)	4.66 (2.32)
平均血小板体积增加 ^a	3	23.52 (7.54, 73.35)	23.51 (43.69)	20.24 (14.40)	4.54 (1.46)
主动脉疾病 ^a	3	18.31 (5.88, 57.02)	18.30 (33.04)	17.22 (12.39)	4.18 (1.34)
脾脏疾病 ^a	6	14.21 (6.37, 31.71)	14.19 (60.63)	12.21 (8.99)	3.82 (1.71)
胸腔积液	174	13.43 (11.55, 15.62)	13.05 (1 918.55)	11.19 (9.62)	3.70 (3.18)
反流性胃炎 ^a	3	11.84 (3.81, 36.81)	11.83 (19.80)	11.65 (9.82)	3.56 (0.38)
平均血红蛋白浓度降低 ^a	4	11.29 (4.23, 30.16)	11.28 (27.78)	10.61 (8.67)	3.49 (0.56)
失语症 ^a	4	10.92 (4.09, 29.16)	10.91 (26.66)	10.07 (7.88)	3.44 (0.56)
听觉障碍 ^a	4	10.62 (3.98, 28.38)	10.62 (25.78)	9.33 (6.59)	3.23 (2.21)
铁缺乏 ^a	9	10.37 (5.38, 19.96)	10.35 (66.71)	9.21 (6.47)	3.37 (1.48)
肿瘤标志物升高 ^a	12	9.87 (5.60, 17.41)	9.85 (86.45)	9.44 (5.50)	3.30 (1.94)
血细胞减少症	30	9.70 (6.77, 13.89)	9.65 (223.26)	9.36 (4.88)	3.27 (2.57)

注：^a药品说明书未收录的ADE。

3 讨论

本研究从AEMS数据库中检索获得8 295份博舒替尼相关ADE报告，男女比例接近，患者年龄集中于18~85岁。本研究中CML患者性别比例与既往研究^[12-13]并不一致，可能与报告偏倚、不同性别对药物耐受性存在差异等因素有关。不同研究差异可能与患者来源、人群遗传背景等因素有关。CML发病年龄呈现出鲜明的地域特征和人口学差异。在西方，CML主要影响老年人群。美国SEER数据库最新分析显示，CML患病率在60~64岁年龄组达到峰值^[14]。一项涵盖1990—2017年全球204个国家和地区的CML数据显示，CML发病率随年龄增长而升高，几乎不在20岁前发病，与本研究中CML患者年龄特征基本一致^[15]。此外，老年人本身肿瘤发病率较高，对药物耐受性也较低，因此报告数相对较高。ADE报告国家以美国为主，可能与AEMS数据库由美国设立以及博舒替尼较早在美国上市有关。

本研究使用4种比例失衡法共挖掘出143个ADE信号，涉及17种SOC，提示博舒替尼相关ADE可能累及全身多个系统，临床在应用博舒替

尼时应全面监测患者ADE的发生情况，并及时实施干预措施。ADE累计报告例次排首位的SOC为胃肠道疾病，其次为各类检查，而信号数排首位的SOC为各类检查，其次为胃肠道疾病。胃肠道毒性是博舒替尼典型不良反应之一。在新诊断慢性期CML患者的Ⅲ期BELA随机对照试验中，博舒替尼组与伊马替尼组的腹泻发生率分别为70%和26%，呕吐发生率分别为33%和16%^[16]。在Ⅳ期BYOND研究中，博舒替尼作为二线及以上治疗药物，所有级别腹泻发生率为87.7%，其中3~4级腹泻占16%。恶心发生率为39.9%，呕吐为32.5%^[17]。虽然腹泻是导致剂量调整的最主要原因，然而绝大多数患者（97%）在重新用药后未再发生导致停药的腹泻事件，提示这些胃肠道不良反应虽然发生率高但大多可控。有研究显示，博舒替尼诱导的胃肠道毒性可能与其对肠道Cajal间质细胞的功能异常有关，这些细胞作为肠道的起搏细胞，其功能紊乱可导致胃肠道运动障碍和分泌异常^[18]。博舒替尼另一常见ADE为实验室检查异常。根据FDA最新核准发布的说明书，博舒替尼可导致多项检查异常，包括血小板计数下降（68%）、中性粒细胞绝对计数下降（42%）、

血红蛋白下降 (89%)、丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高 (68%)、脂肪酶升高 (53%)、碱性磷酸酶升高 (41%)、肌酸激酶升高 (36%) 等^[19]。因此,在博舒替尼治疗期间需要系统性的实验室监测,包括基线检查(肝功能、肾功能、全血细胞计数、电解质),治疗期间前1个月应每周监测血常规,并定期监测肝功能和肾功能^[7]。

本研究挖掘出多个博舒替尼说明书未收录的 ADE,信号较强的 ADE 包括体表面积减小、体表面积增加、乳糜胸等。在新挖掘的 ADE 信号中,体表面积增加/减少的信号强度较为突出,报告例次较少。经查询原始数据,体表面积增加/减少 ADE 报告涉及的患者均为儿童。博舒替尼本身作为治疗药物,其剂量是根据体表面积进行个体化调整的,而非直接引起体表面积变化。然而在儿科患者中,TKI 类药物(包括博舒替尼)确实可能通过影响生长发育间接导致体表面积变化。TKI 引起儿童生长迟缓及体表面积变化涉及多个生物学机制。首先,TKI 类药物通过抑制血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)信号传导,直接影响生长板软骨细胞的募集和活性,导致软骨细胞增殖和糖胺聚糖合成能力下降,从而引起生长板变薄和纵向生长迟缓^[20]。其次,TKI 可通过抑制 c-KIT 和 PDGFR,干扰骨重塑过程,导致骨吸收减少和骨矿化异常。博舒替尼虽然对 c-KIT 的抑制作用相对较弱,但其在处于发育期的儿童患者中影响仍不可忽视^[21]。再次,部分研究提示 TKI 还可能导致获得性生长激素缺乏或胰岛素样生长因子-1 信号通路受损,从而影响患儿身高^[22]。最后,既往研究显示博舒替尼还可导致水肿和体液调节紊乱^[23-24]。因此,临床使用博舒替尼期间,需要重点关注患者(尤其是儿童)体表面积变化并及时调整给药剂量。同时,还需要进一步的临床研究以确定博舒替尼和体表面积增加/减少 ADE 之间的关联性,以完善对博舒替尼的安全性认知。

乳糜胸是本研究挖掘出的另一新 ADE 信号,具有较强的信号强度,提示该 ADE 与博舒替尼具有较强关联性。在 CML 患者中,使用博舒替尼治疗可继发性出现多种肺部并发症,如胸腔积液、胸水^[25]和乳糜胸^[26],但乳糜胸相关报道极少。关于博舒替尼引起乳糜胸的机制,结合目前研究

结果,可能与以下分子靶点及病理生理过程密切相关。博舒替尼等 TKI 类药物可抑制 PDGFR,而 PDGFR 在淋巴管生成和血管平滑肌细胞增殖中发挥关键作用,其抑制可导致淋巴管结构异常和通透性增加,进而引起乳糜液渗漏至胸膜腔^[27]。博舒替尼也是强效的 Src 家族激酶抑制剂。Src 激酶广泛表达于肺组织造血细胞中,通过诱导血管内皮生长因子表达维持毛细血管完整性。Src 抑制可导致血管通透性改变和胸膜上皮细胞功能障碍,最终影响淋巴引流,形成乳糜性积液^[28]。相关研究进一步指出,博舒替尼可通过减少局灶黏附周转和增强连接完整性来预防血管渗漏,但这种对血管内皮屏障功能的调节作用在特定病理状态下可能反而促进淋巴液异常积聚^[29]。胸腔积液分析显示,博舒替尼相关胸膜积液(包括乳糜胸)以淋巴细胞为主的渗出液为特征(淋巴细胞比例通常>70%),提示免疫介导机制可能参与其中^[30]。博舒替尼可抑制 T 细胞功能并调节免疫应答,这种免疫调节作用可能改变胸膜腔内的炎症微环境,促进乳糜液积聚^[31]。此外,由于博舒替尼所致乳糜胸发生率较低,部分使用达沙替尼的患者在出现乳糜胸后可采用博舒替尼作为替代治疗^[32]。

值得注意的是,本研究新发现 ADE 信号报告例数均较少,虽然上述 ADE 信号经 4 种比例失衡法筛选后均为阳性,但仍需警惕小样本导致的抽样变异和假阳性风险。上述 ADE 信号应视为需进一步验证的潜在安全性信号,而非已确立的因果关联。后续需通过大规模队列研究或药物流行病学研究加以验证。

AEMS 与 FAERS 均系美国 FDA 建立的自发呈报系统,其中 FAERS 仅覆盖药物、生物制品等产品的 ADE 报告,数据以季度文件形式发布,研究者需下载后进行复杂的数据库处理。而 AEMS 则整合了 FAERS、疫苗不良事件报告系统、动物药品及食品不良事件报告系统等多个分散数据库,实现了跨产品类别的统一监测,并引入了基于人工智能的编辑工具、增强的分析功能及公共仪表板,支持近实时数据可视化查询,显著提升了数据时效性和可及性。AEMS 的底层数据仓库仍为 FAERS 数据库,核心数据字段和报告内容与 FAERS 数据库保持一致,且已完整迁移历史数据,因此既往基于 FAERS 数据库的研究方法及结

果在 AEMS 平台仍具有可比性。本研究检索时间虽涵盖 FAERS 数据库向 AEMS 数据库的过渡期,但由于数据处理流程与既往研究保持一致,研究结果仍具有可靠性。AEMS 数据库作为自愿呈报系统,存在漏报、低报、重复报告以及上报信息不完整、错误等不规范情况;部分报告缺失关键信息,可能引起结果偏倚且无法计算不良事件的真实发生率;部分 ADE 信号强度较高但例次较低,统计学稳定性相对较差,可能存在假阳性风险。此外,AEMS 数据库中报告主要来源于欧美人群,亚洲人群报告占比较低,存在报告人群偏倚;信号挖掘结果仅表明药物与不良事件在统计学上存在相关性,但不能证明存在必然的生物学因果关系。

综上,本研究采用 4 种比例失衡法对 AEMS 数据库收集的博舒替尼 ADE 报告进行挖掘,新发现了多个博舒替尼相关 ADE 信号,在一定程度上补充了博舒替尼上市后的安全性研究,为临床安全使用博舒替尼提供了参考。

参考文献

- 1 El-Tanani M, Nsairat H, Matalka II, et al. The impact of the BCR-ABL oncogene in the pathology and treatment of chronic myeloid leukemia[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155161. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155161.
- 2 Leyfman Y, Azeez AH, Dohadwala TK, et al. Evolving therapeutic algorithms in chronic myeloid leukemia: integrating efficacy, safety, and survivorship[J]. *Biomedicine*, 2026, 14(2): 408. DOI: 10.3390/biomedicine14020408.
- 3 Hoy SM. Bosutinib: pediatric first approval[J]. *Pediatr Drugs*, 2024, 26(2): 209–214. DOI: 10.1007/s40272-023-00608-4.
- 4 Lee H, Basso IN, Kim DD. Target spectrum of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 632–641. DOI: 10.1007/s12185-021-03126-6.
- 5 Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8): 1298. DOI: 10.3324/haematol.2017.171249.
- 6 Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1825–1833. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- 7 Lipton JH, Brümmendorf TH, Sweet K, et al. Practical considerations in the management of patients treated with bosutinib for chronic myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(9): 3429–3442. DOI: 10.1007/s00277-024-05851-4.
- 8 Garcia-Gutierrez V, Gomez-Casares MT, Xicoy B, et al. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1405467. DOI: 10.3389/fonc.2024.1405467.
- 9 FDA. FDA launches new adverse event look-up tool[EB/OL]. (2026-03-11) [2026-04-14]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-new-adverse-event-look-tool>.
- 10 狄潘潘, 邢晓勤, 梁海, 等. 抗肿瘤单克隆抗体类药物致细胞因子释放综合征的风险分析与研究[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(1): 186–193. [Di PP, Xing XQ, Liang H, et al. Risk analysis and study on cytokine release syndrome induced by anti-tumor monoclonal antibodies[J]. *Drug Evaluation Research*, 2025, 48(1): 186–193.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.018.
- 11 吴丽华, 王慧颖, 陈洋溢, 等. 基于 FAERS 数据库对药物相关锥体外系症状的药物警戒分析[J]. *药学前沿*, 2025, 29(12): 2056–2064. [Wu LH, Wang HY, Chen YY, et al. Pharmacovigilance analysis of drug-related extrapyramidal symptoms based on the FAERS database[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2025, 29(12): 2056–2064.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507063.
- 12 Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia[J]. *Radiat Environ Bioph*, 2014, 53(1): 55–63. DOI: 10.1007/s00411-013-0507-4.
- 13 Shirinova A, Asadov C, Hasanova A, et al. Unique gender-related characteristics and differences of chronic myeloid leukemia patients in azerbaijan: a retrospective cohort study[J]. *Cureus*, 2025, 17(10): e94677. DOI: 10.7759/cureus.94677.
- 14 Obeagu EI, Parry AR. Chronic myeloid and lymphocytic leukemias in the elderly: public health challenges in early detection and long-term care[J]. *Ann Med Surg*, 2026, 88(2): 1604–1612. DOI: 10.1097/MS9.00000000000004671.
- 15 Lin Q, Mao L, Shao L, et al. Global, regional, and national burden of chronic myeloid leukemia, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 580759. DOI: 10.3389/fonc.2020.580759.
- 16 Varallo-Rodriguez C, Freyer CW, Ontiveros EP, et al. Bosutinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *Expert Opin Orphan D*, 2015, 3(5): 599–608. DOI: 10.1517/21678707.2015.1036027.
- 17 Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(8): 2125–2137. DOI: 10.1038/s41375-020-0915-9.
- 18 Ochrem B, Sacha T. Efficacy and safety of bosutinib in the second and third line of treatment in chronic myeloid leukemia[J]. *Acta Haematol Pol*, 2017, 48(4): 274–281. DOI: 10.1016/j.achaem.2017.03.002.
- 19 FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. BOSULIF®[EB/OL]. (2026-03-02) [2026-04-14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/217729s0021bl.pdf.
- 20 Vandyke K, Fitter S, Zannettino AC. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib (SPRYCEL) inhibits chondrocyte activity and proliferation[J]. *Blood Cancer J*, 2011, 1(2): e2. DOI: 10.1038/bcj.2011.1.

- 21 Teissonnière M, Point M, Biver E, et al. Bone effects of anti-cancer treatments in 2024[J]. *Calcif Tissue Int*, 2025, 116(1): 54. DOI: [10.1007/s00223-025-01362-0](https://doi.org/10.1007/s00223-025-01362-0).
- 22 Cai J, Liu H, Chen Y, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors on the growth in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a case-control study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 38:100818. DOI: [10.1016/j.lanwpc.2023.100818](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100818).
- 23 Hulin A, Gelé T, Fenioux C, et al. Pharmacology of tyrosine kinase inhibitors: implications for patients with kidney diseases[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19(7): 927–938. DOI: [10.2215/CJN.0000000000000395](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000395).
- 24 Agostani E, Tassistro E, Antolini L, et al. Inflammatory/immune adverse events in chronic myeloid leukemia patients during treatment with bosutinib[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(3): e70580. DOI: [10.1002/cam4.70580](https://doi.org/10.1002/cam4.70580).
- 25 Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1648–1671. DOI: [10.1038/leu.2016.104](https://doi.org/10.1038/leu.2016.104).
- 26 Farinha I, Gaiao SJ, Cunha A, et al. Chylothorax as an unusual presentation of bosutinib therapy toxicity[J]. *Pulmonology*, 2023, 29(4): 345–346. DOI: [10.1016/j.pulmoe.2022.07.005](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2022.07.005).
- 27 Sasaki H, Kimizuka Y, Ogata H, et al. Successful control of dasatinib-related chylothorax by the Japanese herbal medicine "Goreisan"[J]. *Int Med*, 2019, 58(21): 3139–3141. DOI: [10.2169/internalmedicine.3002-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3002-19).
- 28 Al-Abcha A, Iftikhar MH, Abu RF, et al. Chylothorax: complication attributed to dasatinib use[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(12): e231653. DOI: [10.1136/bcr-2019-231653](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231653).
- 29 Botros L, Pronk MC, Juschten J, et al. Bosutinib prevents vascular leakage by reducing focal adhesion turnover and reinforcing junctional integrity[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(9): jcs240077. DOI: [10.1242/jcs.240077](https://doi.org/10.1242/jcs.240077).
- 30 Moguillansky NI, Fakih HA, Wingard JR. Bosutinib induced pleural effusions: case report and review of tyrosine kinase inhibitors induced pulmonary toxicity[J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 21: 154–157. DOI: [10.1016/j.rmcr.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.05.003).
- 31 Ammendolia I, Mannucci C, Esposito E, et al. Respiratory adverse reactions to tyrosine kinase inhibitors: a disproportionality analysis of spontaneous reports from European countries[J]. *Life*, 2026, 16(1): 113. DOI: [10.3390/life16010113](https://doi.org/10.3390/life16010113).
- 32 Liu Y, Huang Y, Guo J, et al. Clinical characteristics and management of dasatinib-induced chylothorax: retrospective analysis based on case reports[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1665484. DOI: [10.3389/fphar.2025.1665484](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1665484).

收稿日期: 2026 年 05 月 11 日 修回日期: 2026 年 06 月 11 日

本文编辑: 李 阳 洗静怡