

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.010

论著·临床研究

## 达沙替尼治疗对急性髓系白血病儿童身高的影响

郑方圆 陆爱东 张乐萍 左英熹 贾月萍 吴琚

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

**[摘要]** **目的** 探讨达沙替尼治疗对急性髓系白血病(AML)儿童身高的影响。**方法** 回顾性分析86例17岁以下AML儿童的临床资料,按照患儿的治疗方案分为常规化疗组和达沙替尼组:常规化疗组应用常规化疗药物而不使用酪氨酸激酶抑制剂,共57例;达沙替尼组应用常规化疗药物并加用达沙替尼治疗,共29例。对两组患儿在治疗开始时、治疗后的身高标准差积分(HtSDS)以及治疗后1年、治疗后2年HtSDS变化进行比较。**结果** 常规化疗组及达沙替尼组在治疗前HtSDS的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。达沙替尼组在治疗前两年内HtSDS变化与常规化疗组保持一致。随访时达沙替尼组共有4人达到成年终身高,均显著低于遗传靶身高( $P=0.044$ )。常规化疗组中成年终身高与遗传靶身高差异无统计学意义。达沙替尼组中青春期儿童治疗后与治疗前的HtSDS相比较差异有统计学意义( $P=0.032$ )。**结论** 达沙替尼治疗可影响AML儿童的终身高,青春期开始后应用达沙替尼会存在生长障碍,但治疗短期内对身高影响不大。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 47-52]

**[关键词]** 达沙替尼; 急性髓系白血病; 身高; 儿童

### Influence of dasatinib treatment on body height in children with acute myeloid leukemia

ZHENG Fang-Yuan, LU Ai-Dong, ZHANG Le-Ping, ZUO Ying-Xi, JIA Yue-Ping, WU Jun. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn)

**Abstract: Objective** To study the influence of dasatinib treatment on body height in children with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 86 AML children aged <17 years. According to the treatment regimen, these children were divided into a conventional chemotherapy group and a dasatinib chemotherapy group. The 57 children in the conventional chemotherapy group were given conventional chemotherapy drugs without tyrosine kinase inhibitor, and the 29 children in the dasatinib chemotherapy group were given conventional chemotherapy drugs and dasatinib. The two groups were compared in terms of height standard deviation score (HtSDS) at the beginning of treatment and after treatment, as well as the change in HtSDS after 1 and 2 years of treatment. **Results** There was no significant difference in HtSDS between the conventional and dasatinib chemotherapy groups before treatment. Within the first two years of treatment, the dasatinib chemotherapy group had a similar change trend of HtSDS as the conventional chemotherapy group. Four children in the dasatinib chemotherapy group reached the final adult height during follow-up, which was significantly lower than the target height ( $P=0.044$ ). In the conventional chemotherapy group, there was no significant difference between final adult height and target height. In the dasatinib chemotherapy group, the children in adolescence had a significant change in HtSDS after treatment ( $P=0.032$ ). **Conclusions** Dasatinib treatment may affect the final height of children with AML, and the use of dasatinib after the beginning of adolescence may lead to growth disorder, but dasatinib treatment has little effect on body height in the short-term treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 47-52]

**Key words:** Dasatinib; Acute myeloid leukemia; Body height; Child

[收稿日期] 2019-08-05; [接受日期] 2019-11-04

[作者简介] 郑方圆, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 张乐萍, 女, 主任医师。Email: zhangleping@pkuph.edu.cn。

伊马替尼的上市揭开了酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 靶向抗肿瘤的序幕, 并引领了一代又一代靶向药物的发展。目前美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于儿童白血病治疗的 TKI 有伊马替尼和达沙替尼。伊马替尼通过抑制 BCR-ABL、PDGFR、c-kit 基因, 达沙替尼通过抑制 BCR-ABL、SRC family、c-kit、EPHA2 和 PDGFR  $\beta$  等基因, 从而抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡<sup>[1]</sup>。伊马替尼和达沙替尼的广泛使用, 提高临床治疗效果的同时, 也带来很多不良反应<sup>[2-4]</sup>。在儿童患者中, 大家更为关注的是该药对生长发育的影响。目前国外多项研究发现伊马替尼会导致慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML) 儿童生长障碍<sup>[5-9]</sup>, 仅有个案报道发现达沙替尼也会影响 CML 患儿的身高<sup>[10]</sup>; 国内吴雯<sup>[11]</sup>应用伊马替尼治疗的 6 例 CML 患儿中有 2 例出现明显发育延迟。本研究旨在探讨达沙替尼治疗对急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 儿童身高的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集 2012 年 1 月至 2017 年 12 月于北京大学人民医院儿科初诊未治疗的年龄 <17 岁 AML 患儿的身高数据, 包括治疗开始时的身高, 以及转为移植、放疗及失访或随访前的每 3 个月的身高。纳入标准: 初诊未治疗的年龄 <17 岁的 AML, 且至少有 9 个月完整的身高数据。排除标准:

(1) 达沙替尼治疗持续时间 <6 个月; (2) 患儿在确诊时达到或接近成年终身高; (3) 治疗初始时身高达矮小标准 (即患儿身高低于同年龄、同性别正常儿童平均身高 2 SD, 或低于第 3 百分位数)<sup>[12]</sup>。

将所有的 AML 患儿按照治疗方案分成两组。

(1) 常规化疗组: 参考《儿童急性髓细胞白血病诊疗建议》<sup>[13]</sup>所制定的化疗方案, 诱导化疗采用包含阿糖胞苷 (Ara-C)、去甲氧柔红霉素 (Idr) 或柔红霉素 (DNR)、依托泊苷 (VP16) 3 种药物的双诱导方案; 巩固强化治疗采用 Ara-C、Idr 或

DNR、VP16、三尖杉酯碱等药物, 不使用 TKI。

(2) 达沙替尼组: 在常规化疗药物治疗基础上, 于常规化疗开始后 3 个月内口服达沙替尼, 剂量为 60~80 mg/(m<sup>2</sup>·d), 每日 1 次, 化疗后骨髓抑制期间停用 (出现消化道出血症状或血小板计数 <50 × 10<sup>9</sup>/L), 达沙替尼使用总时间 ≥ 180 d。如果停止达沙替尼而转换为其他 TKI 或移植治疗, 则数据收集截至达沙替尼使用结束时。

### 1.2 观察指标

参照《中国 0~18 岁儿童青少年身高标准差数值表》计算身高标准差积分 (height standard deviation score, HtSDS)。HtSDS=(该儿童实际身高-同年龄同性别标准平均身高) ÷ 同年龄同性别身高的标准差。男性患儿遗传靶身高 (cm) = (父亲身高 + 母亲身高 + 13) ÷ 2, 女性患儿遗传靶身高 (cm) = (父亲身高 + 母亲身高 - 13) ÷ 2。达到或接近成年终身高定义: 目前年龄 >15 岁, 生长速度 <1 cm/年<sup>[12]</sup>。按照国际通用的青春期年龄分段, 将女孩 9 岁、男孩 11 岁定义为青春期的开始<sup>[14]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析与处理。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数 (范围) 表示, 两组独立样本均数的比较采用成组 *t* 检验。对于不同时间点之间 HtSDS 变化的分析, 使用配对样本 *t* 检验。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入 86 例 AML 患儿, 其中常规化疗组 57 例, 达沙替尼组 29 例。达沙替尼组达沙替尼治疗中位时间为 12 个月 (范围 6~44 个月), 其中 4 例在随访期达到或接近成年终身高。达沙替尼组的 29 例患儿, 未服用达沙替尼前生长发育基本正常, 随访期间没有身高低于 -2 SD 的儿童, 1 例儿童身高减低大于 1 SD。达沙替尼组与常规化疗组治疗前性别、年龄、治疗初始时 HtSDS 的比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表1 常规化疗组和达沙替尼组的基本特征比较

组别	例数	性别 [n(%)]		年龄段 [n(%)]		初诊年龄 [中位数(范围), 岁]	治疗初始时 HtSDS [中位数(范围)]
		男	女	青春期前	青春期		
常规化疗组	57	30(53)	27(47)	32(56)	25(44)	9.0(1.4~15.7)	0.29(-1.94~2.70)
达沙替尼组	29	20(69)	9(31)	17(59)	12(41)	9.1(2.5~15.1)	0.29(-1.89~2.07)
$\chi^2/Z$ 值		2.107		0.148		0.783	0.873
<i>P</i> 值		0.147		0.826		0.140	0.811

## 2.2 患儿身高情况在治疗后两年内的变化

与治疗开始时比较, 治疗1年后两组患儿的HtSDS均明显降低( $P<0.05$ ); 与治疗1年后比较, 治疗2年后两组HtSDS变化均无统计学意义

(表2)。在治疗后第1年和第2年两组治疗前后HtSDS( $\Delta$ HtSDS)的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表3。

表2 常规化疗组与达沙替尼组在治疗开始、治疗后第1年和第2年的HtSDS的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	第1年				第2年				
		治疗开始 HtSDS	治疗1年 HtSDS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>n</i>	治疗1年 HtSDS	治疗2年 HtSDS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常规化疗组	57	0.31 ± 1.05	0.10 ± 1.04	2.922	0.005	23	0.11 ± 0.92	0.29 ± 0.99	-1.366	0.186
达沙替尼组	29	0.24 ± 1.02	0.11 ± 1.01	3.208	0.003	12	0.14 ± 0.54	-0.03 ± 0.71	0.979	0.349

注: [HtSDS] 身高标准差积分。

表3 在治疗第1年、治疗第2年内两组 $\Delta$ HtSDS的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	第1年		第2年	
	<i>n</i>	$\Delta$ HtSDS1	<i>n</i>	$\Delta$ HtSDS2
常规化疗组	57	-0.21 ± 0.53	23	0.18 ± 0.62
达沙替尼组	29	-0.23 ± 0.39	12	-0.17 ± 0.63
<i>t</i> 值		0.239		1.602
<i>P</i> 值		0.217		0.664

注:  $\Delta$  HtSDS 1 为治疗1年后 HtSDS - 治疗开始 HtSDS;  $\Delta$  HtSDS 2: 治疗2年后 HtSDS - 治疗1年后 HtSDS。[HtSDS] 身高标准差积分。

## 2.3 成年终身高与遗传靶身高的比较

至随访时达沙替尼组共有4人(均为男性)达到成年终身高, 该4人成年终身高均低于遗传靶身高, 差异有统计学意义( $P=0.044$ )。常规化疗组成年终身高与遗传靶身高的比较差异无统计学意义( $P=0.701$ )。见表4。

表4 常规化疗组与达沙替尼组成年终身高与遗传靶身高的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)

组别	<i>n</i>	遗传靶身高	成年终身高	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常规化疗组	7	172.3 ± 5.7	173.0 ± 4.4	0.403	0.701
达沙替尼组	4	175.5 ± 2.6	171.5 ± 2.9	-3.352	0.044

## 2.4 达沙替尼组患儿按年龄、按性别分组 HtSDS 的比较

将达沙替尼组患儿按治疗开始时的年龄分为青春期前组和青春期组, 将两组患儿治疗前后HtSDS进行比较。青春期前组达沙替尼治疗后HtSDS变化差异无统计意义, 而青春期组达沙替尼治疗后HtSDS显著降低( $P<0.05$ ), 见表5。而在青春期前组, 治疗过程中进入青春期并且持续应用达沙替尼药物的共2人。病例1为男性患儿, 治疗初始年龄为10.0岁, 至随访时应用达沙替尼18个月, 11岁时HtSDS vs 随访时HtSDS为-0.17 vs -0.23。病例2为男性患儿, 治疗初始年龄为10.9岁, 至随访时应用达沙替尼31个月, 11岁时HtSDS vs 随访时HtSDS为-0.12 vs -0.26。

将达沙替尼组患儿按性别进行分组, 男孩组和女孩组在达沙替尼治疗后HtSDS变化差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表6。对男孩组与女孩组的 $\Delta$ HtSDS相比较, 结果为-0.09 ± 0.75 vs -0.36 ± 1.12, 差异无统计学意义( $t=0.518$ ,  $P=0.478$ )。

表 5 达沙替尼组按年龄段分组进行 HtSDS 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
青春期前	17	0.38 ± 1.18	0.34 ± 1.24	0.304	0.765
青春期	12	0.05 ± 0.76	-0.29 ± 0.54	2.462	0.032

表 6 达沙替尼组按性别分组进行 HtSDS 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
男孩	20	0.53 ± 0.78	0.33 ± 0.86	1.606	0.125
女孩	9	-0.39 ± 1.25	-0.48 ± 1.24	0.582	0.577

### 3 讨论

家族遗传、恶性肿瘤本身、社会心理精神以及化疗过程中的特殊饮食或药物等因素均可能影响 AML 儿童的身高<sup>[15-16]</sup>。本研究中常规化疗组儿童在高强度的诱导、巩固强化化疗的第 1 年内出现生长障碍,但该生长障碍在第 1 年后未再继续,且成年终身高和遗传靶身高之间没有显著差异。因此,推测在常规化疗结束后可能会出现追赶生长,但具体机制尚不清楚。

临床发现应用伊马替尼治疗的 CML 儿童身高增长速度有所减低,并逐渐偏离原来身高曲线<sup>[5,8]</sup>。目前关于伊马替尼调节生长发育的机制尚不明确。Kebapcilar 等<sup>[17]</sup>和 Gupta 等<sup>[18]</sup>研究发现,CML 儿童应用伊马替尼后出现继发性生长激素缺乏。Rastogi 等<sup>[19]</sup>研究发现,伊马替尼可能通过对生长板的直接作用而引起生长障碍。动物试验发现伊马替尼可抑制 PDGFR 信号通路,通过诱导早期生长板关闭、抑制软骨细胞增殖等引起骨骼生长障碍<sup>[20]</sup>。此外,多项研究发现伊马替尼可引起儿童骨密度降低,从而导致骨骼发育异常,但具体机制不详<sup>[21-23]</sup>。

伊马替尼能够引起儿童生长障碍已经明确,达沙替尼作为第二代 TKI,是否引起生长障碍逐渐成为被关注的问题。目前分子水平研究已显示,酪氨酸激酶 (tyrosinekinases, TK) 在生长激素 (growth hormone, GH) 分泌和作用过程中存在重要作用。在中枢,生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 从下丘脑释放后,与垂体生长激素细胞表面的 GHRH 受体结合,可激活腺苷酸环化酶/cAMP 通路、细胞内钙离子通路、TK 和一氧化氮/cGMP 等通路。在外周靶细

胞内,伴随着 GH 的活化,生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 胞内域的一些酪氨酸磷酸化,激活多个信号通路,其中主要的信号通路效应器是 JAK2,而 JAK2 激活后反过来使得 GHR 中的酪氨酸残基发生磷酸化,这将进一步通过下游信号启动胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 基因在肝脏和其他靶组织的转录。IGF 受体激活的作用是由额外的 TK 激活介导的,然后激活特定的细胞通路,并通过 GHR 对骨骼本身发挥促进生长的作用<sup>[23-24]</sup>。达沙替尼系重要的第二代 TKI,因此,理论上其对于 GH-IGF-1 轴有抑制作用,故推测可引起身高生长障碍。但因达沙替尼在儿童中临床应用较晚,关于达沙替尼对生长发育影响的报道有限。以“达沙替尼”“儿童”“生长”为关键词,在中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据知识服务平台中检索国内文献,未见相关报道。以“dasatinib”“child”“growth”为关键词在生物医学文献数据库 (PubMed) (至 2019 年 4 月) 搜索到英文文献 5 篇,其中 1 篇为个案报道,1 篇为动物实验,3 篇为临床试验。所检索文献中的个案报道为 1 例 CML 女童,该女童系同卵双胞胎之一,诊断时 7 岁,其生长曲线在伊马替尼治疗的 4 年内由 95% 下降到 25%,而她未患病的双胞胎姐妹的身高增长曲线仍保持在 95%,在该患儿因生长障碍由伊马替尼更换为达沙替尼治疗 9 个月后,她的生长仍在持续减慢。后课题组对该儿童进行了精氨酸、可乐定生长激素激发试验,结果发现存在 GH 分泌减少,IGF-1 水平减低。这表明达沙替尼治疗会导致垂体水平 GH 分泌减少<sup>[10]</sup>。所检索到的关于达沙替尼动物实验的文献中,Ulmer 等<sup>[7]</sup>在建立达沙替尼的大鼠模型中进行 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3) 水平的检测,发现达沙替尼会通过中断 GH-IGF-1 轴或通过阻断肝脏中的信号转导进而影响 IGFBP3 的形成。所检索到的关于达沙替尼临床试验的文献,分别为 CA180-018/ITCC-005<sup>[25]</sup>、CA180-226/NCT00777036<sup>[26]</sup>、AALL0622<sup>[27]</sup>。第一个试验为儿童肿瘤组进行的一项应用达沙替尼治疗儿童和青少年复发或难治性白血病的 I 期研究试验<sup>[25]</sup>,第二个临床试验为达沙替尼治疗儿童 CML 的 II 期前瞻性研究<sup>[26]</sup>,第三个临床试验为达沙替尼治疗儿

童、青少年、年轻人的新诊断为 Ph<sup>+</sup> ALL<sup>[27]</sup>, 该三项研究关于达沙替尼治疗白血病引起生长发育的观察均在进行中。

在本研究中, 常规化疗组和达沙替尼组患儿在治疗1年后均出现 HtSDS 的减低, 第2年未出现 HtSDS 的继续减低, 分析所有患儿在第1年均出现 HtSDS 的减低可能与疾病状态、特殊饮食、药物影响等有关。在治疗后第1年、第2年内的两组患儿  $\Delta$  HtSDS 差异均无统计学意义, 在治疗的前两年内, 达沙替尼组与常规化疗组保持高度一致性, 即可推测在短期内达沙替尼治疗未出现额外的影响。将达沙替尼组分为男孩组和女孩组, 结果两组之间  $\Delta$  HtSDS 差异无统计学意义, 提示达沙替尼对身高的影响与性别无关。

在达沙替尼组中, 随访时有4例患儿达到成年终身高, 该4例患儿均未达到遗传靶身高。根据患儿在用药后第1年、第2年内相较于常规治疗组未出现明显差异, 但达到终身高的患儿中出现身高减低, 推测可能达沙替尼治疗影响身高的作用较为延迟。此外, 可能与样本量少, 且患儿应用达沙替尼并非连续性有关。因此, 达沙替尼治疗对终身高的影响还需更大样本的研究。

国外研究显示, 伊马替尼导致的生长障碍主要见于青春期前开始使用伊马替尼的儿童, 而在青春期开始后使用伊马替尼的儿童中生长障碍较轻或不存在<sup>[8,14]</sup>。本研究显示青春期前开始应用达沙替尼治疗的患儿并没有出现身高增长的减速, 而青春期开始后使用达沙替尼的患儿出现 HtSDS 的减低, 与国外文献<sup>[8,14]</sup>报道结果相反。分析原因, 青春期的生长更依赖于性激素和 GH 之间的协同作用<sup>[28]</sup>, 而达沙替尼与伊马替尼相比较, 是否会对性激素影响存在差别, 目前尚需进一步验证。此外, 青春期的开始存在个体异质性, 取决于种族、营养状况、经济环境等各种因素<sup>[29]</sup>, 仅仅依据年龄进行青春期前期与青春期的划分, 不是很严谨。本研究为回顾性研究, 存在对乳腺、睾丸、性激素等发育情况资料的缺失, 可能导致对青春期开始的设定存在误差。此外, 对于青春期前即开始应用达沙替尼的儿童在青春期期间是否出现生长障碍, 有待扩大样本量进一步研究。

综上所述, 达沙替尼治疗可影响 AML 儿童的终身高, 青春期开始后应用达沙替尼会存在生长

障碍, 但治疗短期内对身高的影响不大。本研究病例数较少, 达沙替尼对儿童身高的影响需要积累更多的样本进一步研究, 条件允许下可完善生长激素激发试验以明确是否对生长激素轴有影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 603.
- [2] Carpiuc KT, Rosti G, Castagnetti F, et al. Indirect comparisons of second-generation tyrosine kinase inhibitors in CML: case study using baseline population characteristics[J]. *Oncol Targets Ther*, 2010, 3: 205-210.
- [3] Giona F, Mariani S, Gnessi L, et al. Bone metabolism, growth rate and pubertal development in children with chronic myeloid leukemia treated with imatinib during puberty[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): e25-e27.
- [4] Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents[J]. *Blood*, 2019, 133(22): 2374-2384.
- [5] Millot F, Guilhot J, Baruchel A, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3206-3211.
- [6] Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(7): 1148-1153.
- [7] Ulmer A, Tabea Tauer J, Glauche I, et al. TK inhibitor treatment disrupts growth hormone axis: clinical observations in children with CML and experimental data from a juvenile animal model[J]. *Klin Padiatr*, 2013, 225(3): 120-126.
- [8] Bansal D, Shava U, Varma N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(3): 481-484.
- [9] Suttorp M, Yaniv I, Schultz KR. Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKIs versus BMT?[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl): S115-S122.
- [10] Hobernicht SL, Schweiger B, Zeitler P, et al. Acquired growth hormone deficiency in a girl with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(4): 671-673.
- [11] 吴雯. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓系白血病临床随访研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [12] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. *中华医学信息导报*, 2008, 23(24): 20-21.
- [13] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性髓细胞白血病诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(11): 877-878.
- [14] Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 676-681.
- [15] Krull KR, Li C, Phillips NS, et al. Growth hormone deficiency and neurocognitive function in adult survivors of childhood

- acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2019, 125(10): 1748-1755.
- [16] Isfan F, Kanold J, Merlin E, et al. Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(5): 684-693.
- [17] Kebapcilar L, Bilgir O, Alacacioglu I, et al. Does imatinib mesylate therapy cause growth hormone deficiency?[J]. *Med Princ Pract*, 2009, 18(5): 360-363.
- [18] Gupta P, Rai A, Mukherjee KK, et al. Imatinib inhibits GH secretion from somatotropinomas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 453.
- [19] Rastogi MV, Stork L, Druker B, et al. Imatinib mesylate causes growth deceleration in pediatric patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(5): 840-845.
- [20] Tauer JT, Hofbauer LC, Jung R, et al. Impact of long-term exposure to the tyrosine kinase inhibitor imatinib on the skeleton of growing rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131192.
- [21] van den Heijkant S, Hoorweg-Nijman G, Huisman J, et al. Effects of growth hormone therapy on bone mass, metabolic balance, and well-being in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(6): e231-e238.
- [22] Alemán JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): R247-R259.
- [23] Jaeger BA, Tauer JT, Ulmer A, et al. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(12): CR721-CR728.
- [24] 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.
- [25] Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2306-2314.
- [26] Gore L, Kearns PR, de Martino ML, 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.
- [27] Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the innovative therapies for children with cancer consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2460-2468.
- [28] Nishi Y, Tanaka T. Growth hormone treatment and adverse events[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2017, 14(Suppl 1): 235-239.
- [29] Magid K, Chatterton RT, Ahamed FU, et al. Childhood ecology influences salivary testosterone, pubertal age and stature of Bangladeshi UK migrant men[J]. *Nat Ecol Evol*, 2018, 2(7): 1146-1154.

( 本文编辑: 邓芳明 )