

伊马替尼对慢性髓性白血病慢性期 儿童身高的影响

郑方圆¹ 张葵莉² 张利强³ 刘兵城⁴ 孟力⁵ 金洁⁶ 刘会兰⁷ 孙自敏⁷ 林丽娥⁸
雷平冲⁹ 竺晓凡⁴ 马洪霞¹⁰ 陆泽生¹¹ 江华¹² 赵艳红¹³ 林海¹⁴ 张雄¹⁵
杨贛萍¹⁶ 朱焕玲¹⁷ 陈苏宁¹⁸ 游泳¹⁹ 黎纬明¹⁹ 白庆成²⁰ 赵谢兰²¹
李振宇²² 沈晓梅²³ 张乐萍¹ 江倩¹

¹北京大学人民医院 100044; ²河南省肿瘤医院, 郑州 450008; ³首都医科大学附属北京儿童医院 100045; ⁴中国医学科学院血液病医院, 天津 300020; ⁵华中科技大学附属同济医院, 武汉 430030; ⁶浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003; ⁷安徽医科大学附属医院, 合肥 230036; ⁸海南省人民医院, 海口 570311; ⁹河南省人民医院, 郑州 450003; ¹⁰郑州市第三人民医院 450003; ¹¹广东省人民医院, 广州 510080; ¹²广州市妇女儿童医疗中心 510623; ¹³哈尔滨医科大学附属第一医院 150001; ¹⁴吉林大学第一医院, 长春 130021; ¹⁵广东省茂名市人民医院 525000; ¹⁶南昌大学附属第一医院 330006; ¹⁷四川大学华西医院, 成都 610041; ¹⁸苏州大学附属第一医院 215006; ¹⁹华中科技大学附属协和医院, 武汉 430022; ²⁰空军军医大学西京医院, 西安 710032; ²¹中南大学湘雅医院, 长沙 410008; ²²徐州医科大学附属医院 221002; ²³云南省第一人民医院, 昆明 650034(按病例数排列)

通信作者: 江倩, Email: jiangqian@medmail.com.cn; 张乐萍, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【摘要】 目的 评估伊马替尼对慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)儿童身高的影响。方法 2018年7月至2019年7月,在全国范围内对诊断时年龄<18周岁、接受伊马替尼治疗至少3个月的CML儿童或其家长发放问卷,调查受访者伊马替尼治疗前后身高的变化。主要评价指标为身高标准差积分值(HtSDS)以及标准差积分的差值(Δ HtSDS),并分析其相关影响因素。结果 共有238例受访者符合标准并被纳入研究,男性138例(58.0%),初诊时中位年龄11.0(1.4~17.9)岁,青春期前93例(39.0%),至填写答卷时,中位年龄15.0(2.0~34.0)岁,中位伊马替尼服药时间28(3~213)个月。受访者填写答卷时HtSDS(-0.063 ± 1.361)较治疗前HtSDS(0.391 ± 1.244)显著下降($P<0.001$),71.0%的患儿出现身高增长减慢。青春期前服药者治疗后HtSDS下降显著($P<0.05$),而青春期开始后服药者HtSDS变化不明显($P>0.05$)。多因素分析显示,服药初始年龄较小(偏回归系数为0.122, $B=0.572$, $t=10.733$, $P<0.001$)和服药时间较长(偏回归系数为 -0.006 , $B=-0.211$, $t=-4.062$, $P<0.001$)是伊马替尼抑制身高增长的独立影响因素。结论 伊马替尼引起CML-CP儿童身高增长障碍,服药初始年龄越小、服药时间越长,伊马替尼对身高的影响越明显。

【关键词】 儿童; 伊马替尼; 白血病,髓系,慢性; 慢性期; 身高

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.003

Effect of imatinib on the height of children with chronic myeloid leukemia in the chronic phase

Zheng Fangyuan¹, Zhang Yanli², Zhang Liqiang³, Liu Bingcheng⁴, Meng Li⁵, Jin Jie⁶, Liu Huilan⁷, Sun Zimin⁷, Lin Li⁴, Lei Pingchong⁹, Zhu Xiaofan⁴, Ma Hongxia¹⁰, Lu Zesheng¹¹, Jiang Hua¹², Zhao Yanhong¹³, Lin Hai¹⁴, Zhang Xiong¹⁵, Yang Ganping¹⁶, Zhu Huanling¹⁷, Chen Suning¹⁸, You Yong¹⁹, Li Weiming¹⁹, Bai Qingxian²⁰, Zhao Xielan²¹, Li Zhenyu²², Shen Xiaomei²³, Zhang Leping¹, Jiang Qian¹

¹Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ³Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045,

China; ⁴Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China; ⁵Tongji Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁶The First Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; ⁷Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China; ⁸Hainan General Hospital, Haikou 570311, China; ⁹Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; ¹⁰The Third Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China; ¹¹Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China; ¹²Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China; ¹³The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ¹⁴Jilin University First Hospital, Changchun 130021, China; ¹⁵Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China; ¹⁶The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ¹⁷West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ¹⁸The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; ¹⁹Union Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²⁰Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; ²¹Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; ²²Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ²³The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650034, China
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn; Zhang Leping, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of imatinib on growth impairment in children with chronic myeloid leukemia (CML-CP) in the chronic phase. **Methods** From July 2018 to July 2019, questionnaires were distributed to CML children aged < 18 years at the time of diagnosis who were receiving imatinib for at least 3 months or to their parents in China. The height-for-age standard deviation score (HtSDS) and the difference of standard deviation integral (Δ HtSDS) were used to explore the change in height with imatinib therapy. **Results** The data of 238 respondents were included; 138 (58.0%) respondents were men. The median age at the first diagnosis of CML was 11.0 years (range, 1.4 - 17.9 years), and 93 (39.0%) respondents were at the prepuberty stage. At the time of completing the questionnaires, the median age was 15.0 years (range, 2.0 - 34.0 years). The median duration of imatinib therapy was 28 months (range, 3 - 213 months). Among all the respondents, the mean HtSDS when completing the questionnaires (-0.063 ± 1.361) was significantly lower than that at the time of starting imatinib treatment (0.391 ± 1.244) ($P < 0.001$). Total 71.0% respondents showed growth impairment that was more common in those starting imatinib therapy at prepubertal age than in those starting at pubertal age. Multivariate analysis showed that younger at the start of imatinib therapy ($P < 0.001$) and longer duration of imatinib therapy ($P < 0.001$) were significantly associated with severe growth impairment on imatinib therapy. **Conclusions** Imatinib induced growth impairment in children with CML-CP. Younger the age of initiation and longer the duration of imatinib therapy, more obvious the effect of imatinib on growth impairment.

【Key words】 Children; Imatinib; Leukemia, myeloid, chronic; Chronic-phase; Height

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770161)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.003

慢性髓性白血病(CML)的年发病率在欧美国家为(0.4~1.6)/10万,中位发病年龄为56~65岁。儿童CML发病率低,占该年龄阶段白血病的2%~3%,欧美国家15岁以下CML的年发病率为0.07/10万,青少年CML的年发病率则为0.12/10万^[1-2]。伊马替尼作为第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),自2000年问世以来使得成人CML的治疗发生了革命性的转变,后于2011年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗新诊断的Ph染色体阳性(Ph⁺)CML儿童^[3],其在改善临床结局的同时,不良反应不容忽视,如该药对儿童生长发育的影响等^[4-9]。目前,国外多项研究报道了伊马替尼会导致CML儿童生长障碍,而国内少有报道。本研究旨在探讨伊马

替尼对中国CML慢性期(CP)儿童身高的影响。

对象与方法

一、研究对象

本研究取自一项由北京大学人民医院江倩教授设计的大型横断面研究。在全国范围内,通过网络发放电子问卷等方式向诊断时年龄<18周岁且接受TKI治疗至少3个月的CML儿童或其家长进行调查。问卷内容包括:受访者的社会学特征,疾病特征,TKI治疗前后的身高和体重,服用TKI种类、剂量、时间和治疗反应等。本研究获得北京大学人民医院伦理委员会的批准。本文主要关注伊马替尼治疗前后儿童身高的变化。

在整理所回收的调查问卷时,排除以下受访病例:①所填关键信息不全(如年龄、TKI治疗前身高、随访时身高、TKI使用及治疗反应情况);②进展为加速期、急变期、死亡或进行造血干细胞移植;③应用外国伊马替尼仿制品;④应用第二、三代TKI;⑤初始治疗时已达终身高;⑥合并影响生长发育的慢性疾病或初始治疗时身高达矮小症标准。

二、评估指标及定义

1. 身高的评估:①采用身高标准差积分值(height-for-age standard deviation score, HtSDS)来评估伊马替尼治疗前后身高情况。HtSDS代表该儿童身高发育水平,其具体计算参照《中国0~18岁儿童青少年身高标准差数值表》, $HtSDS = (\text{该儿童实际身高} - \text{同年龄同性别标准平均身高}) \div \text{同年龄同性别身高的标准差}$ 。HtSDS = 0,说明该儿童身高实测值等于参照人群的平均值;HtSDS > 0,说明该儿童身高实测值高于参照人群平均值;HtSDS < 0,说明该儿童实测值低于参照人群平均值。 $\Delta HtSDS = \text{治疗后 HtSDS} - \text{治疗前 HtSDS}$, $\Delta HtSDS = 0$,说明身高不受影响; $\Delta HtSDS > 0$,说明治疗后身高增长加速; $\Delta HtSDS < 0$,说明治疗后身高增长减慢。 $\Delta HtSDS$ 绝对值越大,说明对身高影响越大。②男性遗传靶身高(即父母中位身高)(cm) = (父亲身高 + 母亲身高 + 13) ÷ 2,女性遗传靶身高(即父母中位身高)(cm) = (父亲身高 + 母亲身高 - 13) ÷ 2^[10]。

2. 达到成年终身高的定义:年龄 > 15岁,且生长速度 < 1 cm/年^[10]。

3. 青春期开始的年龄划分:女孩9岁,男孩11岁^[11]。

三、统计学处理

本研究中计量资料通过正态性检验,统计描述以均数±标准差表示,计数资料采用例数和百分率(%)表示,采用中位数确定受访者服药时间连续变量界值。两组独立样本的均数比较采用 t 检验。对于不同时间点之间HtSDS的分析,使用配对样本 t 检验。对于两个组间HtSDS变化($\Delta HtSDS$)的比较,使用独立样本的 t 检验。对于多个亚组间 $\Delta HtSDS$ 的比较,使用方差分析。采用线性回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。所有分析均采用SPSS19.0软件进行。

结 果

1. 受访者特征:在2018年7月至2019年7月,共收集来自全国各地的345份问卷,排除关键信息不全68例(病程中进展为加速期、急变期、死亡或行

造血干细胞移植12例,应用外国伊马替尼仿制品5例,转换为二、三代TKI 11例,初始治疗时已达终身高10例,应用伊马替尼时间不足3个月1例),共有238例(69.0%)作为本研究的研究对象。其中,男性138例(58.0%),诊断至初始伊马替尼治疗时间0.2(0~3.0)个月,服药初始时中位年龄11.0(1.4~17.9)岁,青春期前93例(39.0%),起始剂量261.3(110.3~544.5)mg/m²,中位服药时间28(3~213)个月。至填写答卷时,所有受访者中位年龄15.0(2.0~34.0)岁,服药剂量250.7(52.4~390.4)mg/m²。209例受访者可评估治疗反应,185例(88.5%)获得完全细胞遗传学反应(CCyR),132例(61.3%)获得主要分子学反应(MMR)。27例(11.3%)受访者在治疗中因不良反应短暂停药,停药中位时间为7(2~14)d。治疗中,依据反应情况及不良反应41例剂量有调整(2例减量,39例加量)。截至填写问卷时,按治疗前后体表面积变化计算,190例剂量减少,48例剂量增加。共获得56例受访者的成年终身高相关数据。

2. 伊马替尼治疗前后HtSDS的比较:238例受访者服药初始时HtSDS为0.34(-2.96~3.60),至填写问卷时HtSDS为-0.01(-4.38~3.22)。169例(71.0%)出现身高增长减慢;17例(7.1%)身高 < 同年龄同性别标准平均身高-2倍标准差,即 $\bar{x} - 2SD$,其中4例(1.6%)身高 < $\bar{x} - 3SD$;55例(23.1%)身高减低幅度 > 1SD,其中18例(7.5%)身高减低 > 2SD。比较受访者伊马替尼治疗前后HtSDS的变化,治疗后HtSDS(-0.063 ± 1.361)较治疗前(0.391 ± 1.244)显著下降($t = 7.224, P < 0.001$)。

按性别、伊马替尼种类、初始伊马替尼剂量、治疗过程中剂量变化、服药时间、治疗反应进行分组,治疗后HtSDS较治疗前均显著降低(P 值均 < 0.05)。按服药初始年龄进行分组,青春期前服药者,治疗后HtSDS较治疗前显著下降($t = 9.876, P < 0.05$),而青春期开始后服药者无论男女HtSDS较治疗前差异无统计学意义(男女组 t 值分别为6.182、0.916, $P > 0.05$)(表1)。

3. 伊马替尼抑制身高增长的影响因素:分析性别、服药初始年龄(女孩 < 9岁,男孩 < 11岁为青春期前组;女孩 ≥ 9岁,男孩 ≥ 11岁为青春期组)、伊马替尼种类、初始伊马替尼剂量、治疗过程中剂量变化、服药时间(按中位时间界限分为≤28个月组和 > 28个月组)、治疗反应对 $\Delta HtSDS$ 的影响,单因素分析显示,青春期前服药组和青春期服药组

表 1 238 例慢性髓性白血病慢性期儿童伊马替尼治疗前后身高标准差积分值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
性别					
男	138	0.310±1.236	-0.209±1.279	6.182	<0.001
女	100	0.503±1.254	0.137±1.450	3.862	<0.001
服药初始年龄 ^a					
青春期前	93	0.355±1.246	-0.715±1.207	9.876	<0.001
青春期	145	0.415±1.247	0.353±1.292	1.090	0.278
男	73	0.321±1.216	0.273±1.175	6.182	0.539
女	72	0.509±1.280	0.435±1.405	0.916	0.363
伊马替尼种类 ^b					
原研药	137	0.470±1.253	0.006±1.410	5.418	<0.001
仿制药	87	0.272±1.229	-0.170±1.285	4.820	<0.001
初始伊马替尼剂量 ^c					
低剂量	115	0.667±1.120	0.297±1.247	3.911	<0.001
中剂量	102	0.272±1.246	-0.220±1.282	5.204	<0.001
高剂量	21	-0.501±1.397	-1.232±1.546	4.261	<0.001
剂量变化					
降低	190	0.371±1.204	-0.027±1.360	6.014	<0.001
增加	48	0.473±1.405	-0.194±1.368	3.945	<0.001
服药时间					
≤28 个月	116	0.300±1.290	-0.948±1.306	6.312	<0.001
>28 个月	122	0.477±1.233	-0.202±1.398	6.467	<0.001
分子学反应 ^d					
未获主要分子学反应	77	0.320±1.236	-0.731±1.419	3.687	<0.001
获得主要分子学反应	132	0.481±1.189	0.063±1.293	5.191	<0.001

注：^a青春期前组：女孩<9岁，男孩<11岁；青春组：女孩≥9岁，男孩≥11岁。^b排除6例原研药转换为仿制药、8例仿制药转换为原研药患者，共224例持续服用同一药品。^c低剂量组：<260 mg/m²，中剂量组：260~340 mg/m²，高剂量组：>340 mg/m²。^d209例受访者可评估分子学反应

的 Δ HtSDS 分别为 -1.070 ± 1.045 和 -0.571 ± 0.679 ($t=-9.070, P<0.001$)，服药时间≤28个月组和>28个月组 Δ HtSDS 分别为 -0.395 ± 0.645 和 -0.680 ± 1.127 ($t=2.283, P<0.001$)，即服药初始年龄小和服药时间长对伊马替尼抑制身高增长的影响显著(表2)。

将性别、服药初始年龄(以“岁”作为连续变量)、伊马替尼种类、初始伊马替尼剂量、剂量变化、服药时间(以“月”作为连续变量)、是否获得主要分子学反应纳入线性回归模型进行多因素分析，结果显示服药初始年龄和服药时间为 Δ HtSDS 独立相关因素， Δ HtSDS 与服药初始年龄呈正相关(偏回归系数为 0.122, $P<0.001$)，与服药时间呈负相关(偏回归系数为 $-0.006, P<0.001$)，即年龄越小、服药时间越长，伊马替尼对身高增长的抑制作用越大(表3、图1)。

4. 成年终身高与遗传靶身高的比较：共获得 56 例(男 33 例，女 23 例)CML-CP 儿童成年终身高相关数据，其中仅 1 例服药初始年龄为青春期前，其余 55 例服药初始年龄均已达青春期。该 56 例受访

者成年终身高与其遗传靶身高之间差异无统计学意义[(169.5±8.8)cm 对 (168.1±7.5)cm, $t=-1.809, P=0.078$]。其中 15 例(26.7%)受访者未达到遗传靶身高，该 15 例成年终身高(cm)与遗传靶身高(cm)之间差异有统计学意义[(165.9±5.6)cm 对 (170.3±5.7)cm, $t=6.027, P<0.001$]。与其余 41 例达到遗传靶身高者相比，这 15 例未达到遗传靶身高者服用伊马替尼的时间显著延长[(65.8±38.2)个月对 (43.5±27.2)个月, $t=3.041, P=0.037$]。

讨 论

本研究是中国首个关于服用伊马替尼影响 CML 儿童身高增长的大型调研。众所周知，家族遗传、治疗药物以及特殊饮食等因素均可能影响 CML 儿童的身高。目前尚无 CML 疾病本身影响身高的报道，且本研究中所纳入的受访者均为儿童 CML-CP 患者，自诊断至初始伊马替尼治疗时间短，无影响生长发育的慢性疾病，无既往矮小症的病史，故可排除疾病活动、既往影响生长的因素。本研究显

表2 影响伊马替尼抑制慢性髓性白血病慢性期儿童身高增长的单因素分析结果($\bar{x}\pm s$)

因素	例数	Δ HtSDS	t值	P值
性别			-1.161	0.847
男	138	-0.515±0.991		
女	100	-0.367±0.949		
服药初始年龄 ^a			-9.070	<0.001
青春期前	93	-1.070±1.045		
青春期	145	-0.571±0.679		
伊马替尼种类 ^b			-0.273	0.321
原研药	137	-0.494±1.029		
国产药	87	-0.457±0.930		
初始伊马替尼剂量 ^c				
低剂量	115	-0.370±1.015		
中剂量	102	-0.494±0.954		0.351
高剂量	21	-0.709±0.817		0.357 ^e , 0.144 ^f
剂量变化			1.698	0.084
减少	190	-0.399±0.914		
增加	48	-0.665±1.171		
服药时间			2.283	<0.001
≤28个月	116	-0.395±0.645		
>28个月	122	-0.680±1.127		
分子学反应 ^d			0.192	0.839
未获主要分子学反应	77	-0.393±0.937		
获得主要分子学反应	132	-0.419±0.926		

注: Δ HtSDS: 身高标准差积分的差值。^a青春期前组: 女孩<9岁, 男孩<11岁; 青春期组: 女孩≥9岁, 男孩≥11岁。^b排除6例原研药转换为仿制药、8例仿制药转换为原研药患者, 共224例持续服用同一药品。^c低剂量组: <260 mg/m², 中剂量组: 260~340 mg/m², 高剂量组: >340 mg/m²。^d209例受访者可评估分子学反应。^e与中剂量组比较; ^f与低剂量组比较

表3 伊马替尼抑制慢性髓性白血病慢性期儿童身高增长的多因素分析结果

因素	未标准化系数		标准化系数Beta	t值	P值
	偏回归系数	标准误差			
性别	0.135	0.102	0.068	1.330	0.185
服药初始年龄	0.122	0.011	0.572	10.733	<0.001
伊马替尼种类	-0.058	0.088	-0.034	-0.665	0.507
初始伊马替尼剂量	0.000	0.001	0.007	0.131	0.896
剂量变化	-0.050	0.135	-0.021	-0.373	0.710
服药时间	-0.006	0.001	-0.211	-4.062	<0.001
是否获得主要分子学反应	0.021	0.073	0.015	0.292	0.771

示, 在238例CML-CP受访者中, 伊马替尼中位治疗28(3~213)个月, 71.0%出现身高增长减慢, 受访者治疗后 HtSDS (-0.063 ± 1.361) 较治疗前 (0.391 ± 1.244) 显著下降。伊马替尼对身高增长的抑制作用不受性别、种类、初始剂量、治疗过程中剂量变化和 治疗反应的影响, 与国外报道相似^[11-14]。服药初始年龄越小、服药时间越长, 伊马替尼对身高的影响越明显。

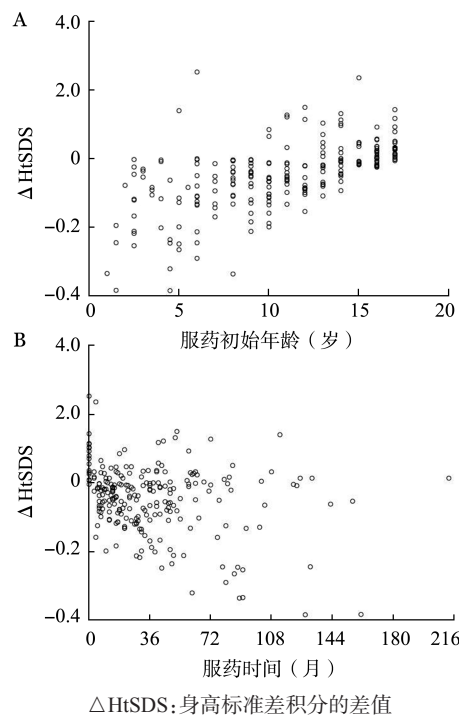


图1 服药初始年龄(以“岁”作为连续变量)(A)和服药时间(以“月”作为连续变量)(B)对伊马替尼抑制慢性髓性白血病慢性期儿童身高的影响

伊马替尼调节骨骼生长的机制目前尚无统一认识。有学者认为伊马替尼通过影响生长激素-胰岛素样生长因子1 (growth hormone- growth hormone-insulin-like growth factor-1, GH-IGF1)轴进而干扰GH释放激素信号级联和GH信号级联^[13,15]。但 Samis 等^[16]和 Vandyke 等^[17]认为伊马替尼靶向作用于PDGFR而导致生长板的过早闭合。动物实验结果也显示长期暴露于伊马替尼可使幼年小鼠的股骨长度缩短以及过早闭合生长板^[18]。此外,伊马替尼可通过抑制PDGFR活性影响骨的重吸收和骨重建,导致钙磷代谢紊乱,降低骨密度,从而推测伊马替尼可通过影响骨和矿物质的代谢抑制骨骼生长^[19]。

伊马替尼是否影响青春期CML儿童的生长目前存在争议。Shima等^[11]、Bansal等^[6]的研究显示伊马替尼导致的生长障碍主要见于在青春期前即服用伊马替尼的儿童。但 Millot 等^[12]认为在青春期开始后才服用伊马替尼的CML儿童也会出现身高增长障碍。本研究结果更支持前者,即在进入青春期前服用伊马替尼可出现生长障碍,在青春期开始后服用伊马替尼的儿童中未出现生长障碍。本研究结果显示,成年终身高与遗传终身高之间的差异无统计学意义,可能是由于已达成成年终身高的受访者中有98.2% (55/56)服药初始年龄已达青春期,该结果证明青春期开始后服用伊马替尼未影响到成年终身高,更进一步证实青春期开始后服用伊马替尼未出现生长障碍。伊马替尼对青春期儿童身高影响有不同的结论,分析原因,青春期身高增长较青春期前更依赖于性激素和GH的协同作用^[20],而伊马替尼是否会对性激素影响存在差别,目前尚未明确。此外,青春期的开始取决于种族、营养状况、经济环境等各种因素,存在个体异质性。虽然是在公认的青春前期和青春期年龄的基础上进行的,但因本研究为横断面研究,存在对乳腺、睾丸、性激素等性发育情况资料的缺失,以至于会对个体青春期的设定存在误差。

Ulmer等^[21]曾对暴露于伊马替尼的幼龄大鼠进行实验,发现不同暴露时间的伊马替尼对骨长度有不同的影响。Ulmer等^[21]和Giona等^[22]在大鼠实验中发现伊马替尼间断给药比连续给药对骨骼生长的抑制更小。本研究结果显示按不同服药时间进行分组的受访者在伊马替尼治疗后HtSDS均有所减低,并且随着服药时间的延长,HtSDS减低越明显。此外,本研究发现服药时间为伊马替尼抑制身

高增长的独立相关因素,即服药时间越长,伊马替尼的抑制作用越明显,此结果与两项动物实验结果相一致。

目前,尚不清楚使用GH替代疗法治疗伊马替尼所致CML儿童生长障碍的安全性。GH有促进细胞分裂的作用,IGF1有抗凋亡的作用,故有报道显示儿童期应用GH替代治疗会增加成人新发肿瘤的风险^[23],但Stochholm等^[24]认为没有证据显示高危因素的患儿应用GH后继发恶性肿瘤的风险增加,对于已经诊断的CML儿童使用GH是否存在继发第二肿瘤的危险,目前尚无相关研究。来自印度的一项研究^[25]对伊马替尼引起生长障碍的4例CML儿童给予GH替代治疗,该儿童生长速度从治疗前的0.21 cm/月提高到治疗后的0.86 cm/月,短期内无明显的不良反应,但长期副作用仍需随访,至于GH的疗效能维持多久,能否使成年终身高完全达到正常标准,也需大样本的研究。现在,虽然二、三代TKI的出现为CML患者的治疗提供了更多的选择,但在对儿童身高影响的问题上,二、三代TKI是否优于伊马替尼,需要更多、更长期的研究去探讨^[26-28]。此外,追求无治疗缓解是目前CML领域的研究热点,在获得持久的深层分子学反应下,CML儿童停药后能否获得身高生长的恢复或追赶性生长,也有待进一步研究^[29-31]。

本研究存在以下缺陷:为横断面调研,问卷的收集方式使得调查覆盖范围受限,偏远地区或无法上网的患者被排除;受访者及其家长对疾病和治疗信息的回忆可能不精确;并非所有受访者规律进行BCR-ABL融合基因监测,以至于治疗反应获得可能欠准确。此外,未进行营养状况、睡眠、体育运动等对身高增长的影响调查。

综上所述,伊马替尼导致CML-CP儿童身高增长障碍,服药初始年龄越小、服药时间越长,伊马替尼对身高的影响越明显。

参考文献

- [1] Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (7):1411-1417. DOI: 10.3109/10428194.2012.745525.
- [2] Ben LR, Ghedira H, Bellaaj H, et al. Chronic myeloid leukemia patients in Tunisia: epidemiology and outcome in the imatinib era (a multicentric experience) [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (4): 597-604. DOI: 10.1007/s00277-017-3224-2.
- [3] Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Goussetis E, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) in children: classical and newer

- therapeutic approaches[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(5): 389-394. DOI: 10.3109/08880018.2012.691946.
- [4] Boddu D, Thankamony P, Guruprasad CS, et al. Effect of imatinib on growth in children with chronic myeloid leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(4):189-197. DOI: 10.1080/08880018.2019.1610119.
- [5] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 603. DOI: 10.3389/fonc.2019.00603.
- [6] 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. DOI: 10.1002/pbc.23389.
- [7] Sugawara W, Endo M, Nakatani Y, et al. Efficacy and pharmacokinetics of imatinib mesylate in a child with chronic myeloid leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2003, 44(9):962-964.
- [8] 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. DOI: 10.1002/pbc.22945.
- [9] Choeyprasert W, Yansomdet T, Natesirinilkul R, et al. Adverse effects of imatinib in children with chronic myelogenous leukemia [J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(3):286-292. DOI: 10.1111/ped.13136.
- [10] 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.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.046.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.007.
- [13] 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. DOI: 10.1002/pbc.24397.
- [14] Hijjiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents [J]. *Blood*, 2019, 133(22):2374-2384. DOI: 10.1182/blood.2018882233.
- [15] Kimoto T, Inoue M, Kawa K. Growth deceleration in a girl treated with imatinib [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(2):251-252. DOI: 10.1007/s12185-008-0251-8.
- [16] 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. DOI: 10.1002/pbc.26028.
- [17] Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, et al. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate [J]. *Blood*, 2010, 115(4):766-774. DOI: 10.1182/blood-2009-08-237404.
- [18] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0131192.
- [19] 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):R247-259. DOI: 10.1530/ERC-12-0400.
- [20] Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20):2827-2832. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7114.
- [21] Ulmer A, Tabea TJ, 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. DOI: 10.1055/s-0033-1343483.
- [22] 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):e25-27. DOI: 10.3324/haematol.2012.067447.
- [23] Nishi Y, Tanaka T. Growth Hormone Treatment and Adverse Events [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2017, 14 Suppl 1 (Suppl 1): 235-239. DOI: 10.17458/per.vol14.2017.nt.growthhormonetreatment.
- [24] Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(4):515-528. DOI: 10.1111/cen.13502.
- [25] Walia R, Aggarwal A, Bhansali A, et al. Acquired neuro-secretory defect in growth hormone secretion due to Imatinib mesylate and the efficacy of growth hormone therapy in children with chronic myeloid leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 37(2):99-108. DOI: 10.1080/08880018.2019.1689320.
- [26] de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(1):33-47. DOI: 10.1111/bjh.12977.
- [27] Ulmer A, Tabea TJ, 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. DOI: 10.1055/s-0033-1343483.
- [28] Jeyaraman P, Naithani R. Discontinuation of Imatinib in a Child With Chronic Myeloid Leukemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(1): e64-e65. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001624.
- [29] de Bruijn CMA, Millot F, Suttorp M, et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission: results of the STOP IMAPED study [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(4):718-724. DOI: 10.1111/bjh.15826.
- [30] Shima H, Kada A, Tanizawa A, et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitor in Children with Chronic Myeloid Leukemia (JPLSG STKI-14 study) [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 25.
- [31] Moser O, Krumbholz M, Thiede C, et al. Sustained complete molecular remission after imatinib discontinuation in children with chronic myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(11):2080-2082. DOI: 10.1002/pbc.25090.

(收稿日期:2020-02-10)

(本文编辑:王叶青)