

# 基于 FAERS 数据库的儿童实体器官移植受者应用他克莫司相关药物不良事件的研究

董博清 王婧雯 毕焕京 陈祖涵 路翠楠 薛武军 李杨 丁小明

**【摘要】** **目的** 探讨他克莫司 (Tac) 在儿童实体器官移植受者中的不良药物事件 (ADE) 特征。**方法** 研究数据来源于美国食品与药品监督管理局不良事件报告系统数据库, 时间覆盖 2004 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度, 提取了以 Tac 为首要怀疑药物的儿童器官移植受者的 ADE 数据, 运用比例失衡法对 Tac 与 ADE 之间的关联进行定量分析。分析 Tac 相关 ADE 的基本特征及信号强度。探究不同年龄儿童及不同移植器官类型的 Tac 相关 ADE。**结果** 共筛选出 1 443 份涉及 Tac 的儿童 ADE 报告, 其中心脏移植 188 例 (13.0%)、肝移植 668 例 (46.3%)、肾移植 531 例 (36.8%)、肺移植 56 例 (3.9%), 儿童的中位年龄为 10 岁, ADE 上报国家的前 3 位分别是美国、法国及英国, 中国上报为 26 例, 占比为 1.8%。感染及侵袭类疾病在 Tac 相关 ADE 报告中占比最高 (20.96%), 包括 EB 病毒及巨细胞病毒感染等。不同年龄段儿童的 Tac 相关 ADE 中感染及侵袭类疾病均占据最大比例, 但病原体种类存在差异。排斥反应、免疫抑制水平不稳定以及肾功能损伤也是各年龄段儿童常见的 Tac 相关 ADE。心脏移植受者中以神经系统疾病的 ADE 为主, 而肝移植和肾移植受者中感染及侵袭类疾病更为常见, 肺移植受者中的 ADE 以排斥反应最为常见。**结论** Tac 相关 ADE 在不同器官移植类型中呈现出不同的分布特点, 需重视在儿童器官移植中进行个性化药物监测和风险评估, 以优化 Tac 治疗并降低 ADE 风险。

**【关键词】** 实体器官移植; 儿童; 他克莫司; 不良药物事件; 感染; 排斥反应; 食物过敏; 神经系统疾病  
**【中图分类号】** R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0010-10

## Study of adverse drug events related to tacrolimus in pediatric solid organ transplant recipients based on FAERS database

Dong Boqing, Wang Jingwen, Bi Huanjing, Chen Zuhuan, Lu Cuinan, Xue Wujun, Li Yang, Ding Xiaoming. Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Institute of Organ Transplantation of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Ding Xiaoming, Email: xmding@xjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the characteristics of adverse drug event (ADE) related to tacrolimus (Tac) in pediatric solid organ transplant recipients. **Methods** The data were retrieved from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2023. The ADE data of pediatric organ transplant recipients with Tac as the primary suspected drug were extracted. The relationship between Tac and ADE was quantitatively analyzed by proportional imbalance method. Basic characteristics and signal strength of ADE related to Tac were analyzed. ADE related to Tac in children of different ages and different types of organ transplantation were analyzed. **Results** A total of 1 443 children's ADE reports involving Tac were screened, including 188 cases (13.0%) of heart transplantation, 668 cases (46.3%) of liver transplantation, 531 cases (36.8%) of kidney transplantation and 56 cases (3.9%) of lung transplantation. The median age of children was 10 years old. The top three countries with ADE reporting were the United States, France and the United Kingdom. China reported 26 cases, accounting for 1.8%. Infection

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024031

基金项目: 国家自然科学基金 (82370802); 创新药物上市后临床研究科研专项 (WKZX2023CX190002); 西安交通大学医学“基础-临床”融合创新项目 (YXJLRH2022049)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院肾移植科 西安交通大学器官移植研究所

作者简介: 董博清 (ORCID 0000-0001-9748-9321), 博士研究生, 住院医师, 研究方向为肾移植, Email: dongbq9707@163.com

通信作者: 丁小明 (ORCID 0000-0002-9082-9191), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植, Email: xmding@xjtu.edu.cn

and infectious diseases accounted for the highest proportion (20.96%) in ADE related to Tac, including EB virus and cytomegalovirus infection, *etc.* Infection and infectious diseases occupied the largest proportion of ADE related to Tac in children of different ages, whereas the pathogen types were different. Rejection, unstable immunosuppression level and renal function damage were also common ADE related to Tac in children of all ages. Nervous system disease was the main ADE in heart transplant recipients, while infection and infectious diseases were more common in liver and kidney transplant recipients. Rejection was the most common ADE in lung transplant recipients. **Conclusions** ADE related to Tac possess different distribution characteristics in different types of organ transplantation. Extensive attention should be paid to individualized drug monitoring and risk assessment in pediatric organ transplant recipients, thereby optimizing Tac treatment and reducing the risk of ADE.

**【 Key words 】** Solid organ transplantation; Children; Tacrolimus; Adverse drug event; Infection; Rejection; Food allergy; Nervous system disease

实体器官移植是儿童终末期疾病的有效治疗方法, 包括心脏、肝脏、肾脏及肺移植等<sup>[1-3]</sup>。器官移植术后, 儿童需要口服免疫抑制药以预防排斥反应的发生。大环内酯类药物他克莫司 (tacrolimus, Tac) 是目前一线免疫抑制用药, 其主要作用机制是抑制 T 细胞的活性<sup>[4]</sup>。多项研究揭示了 Tac 相关药物不良事件 (adverse drug event, ADE), 如肾脏毒性、神经毒性及移植后糖尿病等, 然而这些研究中的数据大多源于成人受者<sup>[5]</sup>。

目前, 儿童实体器官移植受者应用 Tac 相关 ADE 数据相对较少, 缺乏系统分析其中 Tac 相关 ADE 的研究。儿童的生理、代谢特点及对药物反应与成人有差异, 使得儿童在 Tac 的应用中显得较为特殊, 其对于 Tac 的代谢和排泄存在较大的差异<sup>[6-8]</sup>。这些特殊性导致在儿童实体器官移植中使用 Tac 时, 其 ADE 的表现不同于成人受者<sup>[9]</sup>。本研究旨在分析实体器官移植的儿童受者应用 Tac 相关 ADE, 并根据移植器官的类型以及儿童年龄进一步探讨, 为预防儿童受者临床应用 Tac 相关 ADE 提供更多的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究应用的数据源于自美国食品与药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库中 2004 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度的 ADE 报告数据。FAERS 是美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 用于收集所有不良事件信息和用药错误信息的数据库, 旨在进行药品上市后的安全性监测<sup>[10]</sup>。

### 1.2 数据提取

通过数据平台查询 FAERS 数据库, 以 Tac 的药

品名 “Tacrolimus” 和 “FK506” 及商品名 “Prograf” 进行检索, 收集该药物自 2004 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度的 ADE 数据, 纳入年龄 ≤ 18 岁的儿童实体器官移植受者, 包括心脏、肝脏、肾脏及肺移植, 剔除多器官移植受者。提取以 Tac 为首要怀疑药物的 ADE 报告, 根据《国际医学用语词典》中的专业术语对于每例受者的 ADE 报告中的首选术语进行规范化编码及系统器官分类 (System Organ Class, SOC)。

### 1.3 信号检测

为了分析 Tac 和 ADE 之间的统计学关联, 本研究使用比例失衡法中的报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 定量 Tac 和 ADE 之间的关联, ROR 的数值与 ADE 的信号值正相关。ROR 的计算参考文献<sup>[11]</sup>, 将 ROR 法中 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 且总报告 ADE 数 > 3 例的事件定义为有效信号生成标准, 对于符合风险信号检测的 Tac 相关 ADE 进行提取。

### 1.4 研究内容

分析 Tac 相关 ADE 的基本特征。将儿童受者划分为低、中及高年龄段组, 分别为 < 6 岁组、6~14 岁组、> 14 岁组, 探究不同年龄儿童的 Tac 相关 ADE。将移植器官类型分为心脏、肝脏、肾脏及肺移植, 分析不同移植器官类型的 Tac 相关 ADE。

### 1.5 统计学方法

所有统计分析及可视化基于 R 语言 (4.1.2 版本)。数据整理以及信号值计算基于 “data.table” 包 (1.14.10 版本), 图形可视化基于 “ggplot2” 包 (3.4.4 版本)。

## 2 结果

### 2.1 他克莫司相关药物不良事件报告的基本特征

以 Tac 为首要怀疑药物的儿童的 ADE 报告

共计 1 443 份, 其中心脏移植 188 例 (13.0%)、肝移植 668 例 (46.3%)、肾移植 531 例 (36.8%)、肺移植 56 例 (3.9%)。

去除缺失性别的数据后, 男女比约为 1.15:1.00, 中位数年龄为 10 岁。上报 ADE 前 5 位的国家分别是

美国 (29.3%)、法国 (6.3%)、英国 (5.9%)、加拿大 (5.4%) 及土耳其 (5.3%), 中国上报为 26 例, 占比为 1.8%。历年 ADE 上报例数见图 1, 其中 2020 年上报例数最多, 为 155 例, 2006 年上报例数最少, 为 14 例。

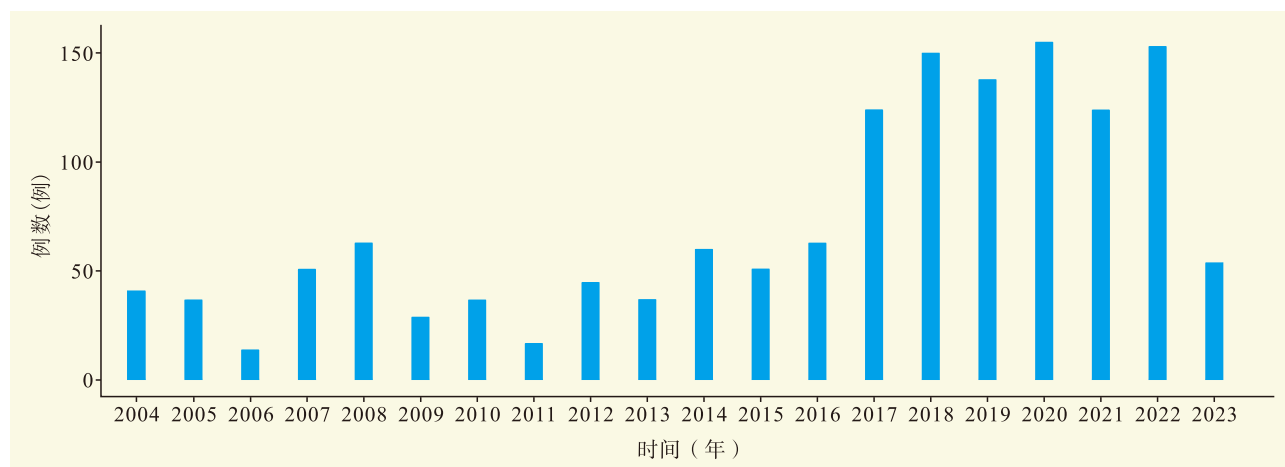


图 1 2004 年至 2023 年他克莫司相关不良药物事件

Figure 1 Adverse drug events related to tacrolimus from 2004 to 2023

## 2.2 他克莫司相关药物不良事件的信号强度及频数

Tac 相关的 ADE 经 ROR 法计算后得到 254 个阳性信号, 进一步筛选排除药物自身问题, 各类损伤、中毒及操作并发症, 各种先天性家族性遗传性疾病及各种手术及医疗操作等与药物使用无关的 21 个信号后, 最终得到 233 个信号, 信号总频数为 2 915, 涉及 18 个 SOC, 其中感染及侵袭类疾病占比最高, 为 20.96% (611/2 915), 包括 EB 病毒感染、巨细胞病毒感染、脓毒症、多瘤病毒相关性肾病和尿路感染等, 其次为免疫系统疾病 (图 2)。

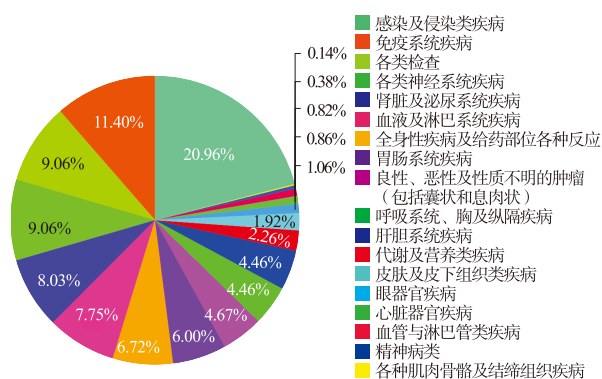


图 2 他克莫司相关药物不良事件的系统器官分类

Figure 2 Systemic organ class of adverse drug events related to tacrolimus

基于信号强度, 前 10 的 ADE 分别为与移植有关的食物过敏、远达性视网膜病变、膈疝、门静脉闭塞、平滑肌细胞肿瘤、肝移植排斥反应、癫痫性脑病、免疫抑制水平降低、嗜酸细胞性结肠炎及 EB 病毒血症 (表 1)。

基于信号频数, 前 10 的 ADE 分别为 EB 病毒感染、发热、排斥反应、免疫抑制水平升高、移植后淋巴组织增生性疾病、可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)、药物相互作用、巨细胞病毒感染、肝移植排斥反应及惊厥发作 (表 2)。

## 2.3 不同儿童年龄亚组的他克莫司相关药物不良事件

低年龄段组提取 ADE 报告 483 份 (33.5%), 共提取到 89 个有效信号, 信号总频数为 839, 涉及 15 个 SOC, 其中感染及侵袭类疾病占比最高, 为 18.1% (152/839) (图 3A); 中年年龄段组提取 ADE 报告 505 份 (35.0%), 共提取到 90 个有效信号, 信号总频数为 742, 涉及 16 个 SOC, 其中感染及侵袭类疾病也占比最高, 为 18.9% (140/742) (图 3B); 高年龄段组提取 ADE 报告 455 份 (31.5%), 共提取到 95 个有效信号, 信号总频数为 732, 涉及 15 个 SOC, 其中感染及侵袭类疾病也占比最高, 为 22.5% (165/732) (图 3C)。低年龄

表 1 信号强度前 10 的他克莫司相关药物不良事件

Table 1 Top 10 adverse drug events related to tacrolimus in terms of signal intensity

ADE	信号强度	SOC	ROR (95%CI)
与移植有关的食物过敏	18	免疫系统疾病	2 166.56 (1 288.90~3 641.86)
远达性视网膜病变	5	眼器官疾病	739.95 (296.31~1 847.83)
膈疝	18	胃肠系统疾病	294.27 (183.78~471.19)
门静脉闭塞	4	肝胆系统疾病	280.89 (103.66~761.08)
平滑肌细胞肿瘤	8	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	277.54 (137.15~561.65)
肝移植排斥反应	47	免疫系统疾病	269.55 (201.38~360.80)
癫痫性脑病	4	各类神经系统疾病	240.18 (88.85~649.24)
免疫抑制水平降低	28	各类检查	236.71 (162.45~344.92)
嗜酸性细胞性结肠炎	7	胃肠系统疾病	220.65 (104.12~467.60)
EB病毒血症	19	感染及侵袭类疾病	215.31 (136.45~339.75)

表 2 信号频数前 10 的他克莫司相关药物不良事件

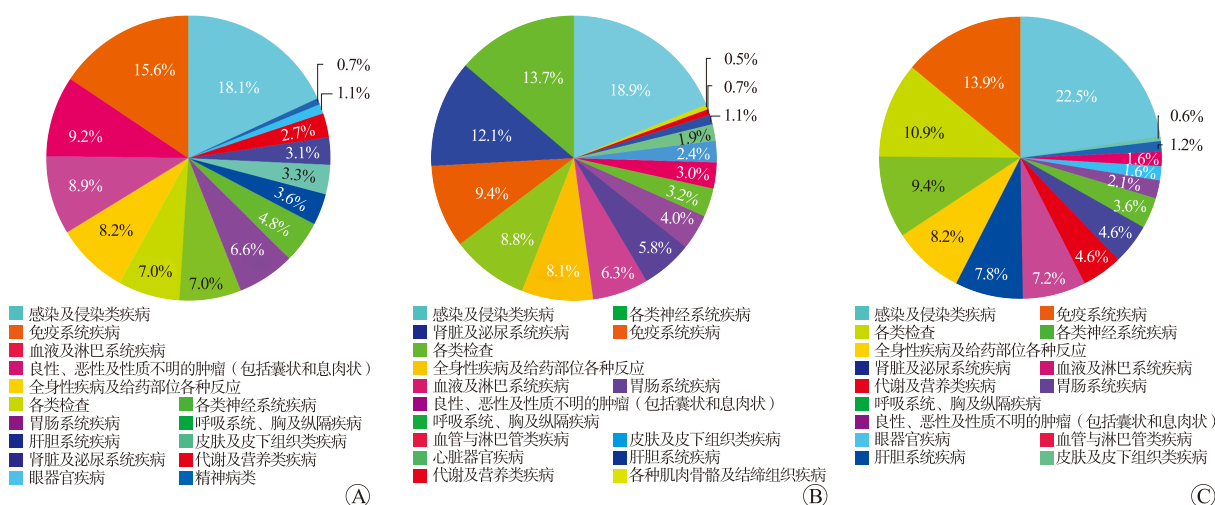
Table 2 Top 10 adverse drug events related to tacrolimus in terms of signal frequency

ADE	信号频数	SOC	ROR (95%CI)
EB病毒感染	79	感染及侵袭类疾病	135.74 (108.53~169.77)
发热	70	全身性疾病及给药部位各种反应	2.02 (1.60~2.56)
排斥反应	63	免疫系统疾病	81.92 (63.83~105.12)
免疫抑制水平升高	62	各类检查	209.21 (162.40~269.51)
移植后淋巴组织增生性疾病	60	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	140.15 (108.45~181.11)
PRES	60	各类神经系统疾病	62.27 (48.24~80.37)
药物相互作用	56	全身性疾病及给药部位各种反应	3.50 (2.69~4.55)
巨细胞病毒感染	48	感染及侵袭类疾病	29.77 (22.40~39.57)
肝移植排斥反应	47	免疫系统疾病	269.55 (201.38~360.80)
惊厥发作	46	各类神经系统疾病	2.65 (1.98~3.55)

段感染及侵袭类疾病的病原体包括 EB 病毒、腺病毒、BK 病毒、巨细胞病毒和假单胞菌等；中年龄段组感染及侵袭类疾病的病原体增加了水痘带状疱疹病毒及曲霉；高年龄段组的病原体种类更加复杂，还包括肠球菌、埃希菌、变形杆菌及组织胞浆菌 (表 3)。

低年龄段组，免疫系统和血液及淋巴系统疾病分别是占比第 2 和第 3 的 SOC，除去感染及侵袭类疾病后，Tac 相关 ADE 频数前 10 分别是移植后淋巴组织增生性疾病、发热、免疫抑制药水平升高、与移植有关的食物过敏、血管性水肿、免疫介导性不良反

应、多器官功能不全综合征、药物相互作用、免疫抑制药水平降低以及排斥反应。中年龄段组，各类神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病分别是占比第 2 和第 3 的 SOC，除去感染及侵袭类疾病后，Tac 相关 ADE 频数前 10 分别是 PRES、发热、惊厥发作、免疫抑制水平升高、排斥反应、腹痛、药物相互作用、局灶性节段性肾小球硬化症、肾功能损伤及多器官功能不全综合征。高年龄段组，免疫系统疾病以及各类检查异常分别是占比第 2 和第 3 的 SOC，除去感染及侵袭类疾病后，Tac 相关 ADE 频数前 10 分别是排斥反应、药物相互作用、免疫抑制水平升高、发热、



注：A 图为低年龄段组；B 图为中年年龄段组；C 图为高年龄段组。

图 3 不同年龄段儿童他克莫司相关不良药物事件的系统器官分类

Figure 3 Systemic organ class of adverse drug events related to tacrolimus in children of different age

PRES、血清肌酐升高、急性肾损伤、肾功能损伤、治疗不依从及呼吸衰竭（表 4）。

### 2.4 不同移植器官类型的药物不良事件

心脏移植中共提取到 36 个有效信号，信号总频数为 237，涉及 13 个 SOC，其中各类神经系统疾病占比最高，为 14.3%（34/237）（图 4A）。各类神经系统疾病包括的 ADE 有 PRES、可逆性脑血管收缩综合征、大脑出血及蛛网膜下腔出血。

肝移植共提取到 127 个有效信号，信号总频数为 1 312，涉及 17 个 SOC，其中感染及侵袭类疾病占比最高，为 19.4%（254/1 312）（图 4B）。感染及侵袭类疾病包括的 ADE 频数前 5 的是 EB 病毒感染、脓毒症、巨细胞病毒感染、感染性休克及 EB 病毒血症；信号强度前 5 的则是感染性动脉瘤、EB 病毒血症、EB 病毒感染、隐孢子虫感染及变形杆菌感染。移植后的食物过敏是儿童 Tac 相关频度最大的 ADE 信号，18 例均在肝移植受者中分布。

肾移植共提取到 89 个有效信号，信号总频数为 889，涉及 14 个 SOC，其中感染及侵袭类疾病占比最高，为 22.7%（202/889）（图 4C）。感染及侵袭类疾病包括的 ADE 频数前 5 的是多瘤病毒相关性肾病、BK 病毒感染、尿路感染、EB 病毒感染及巨细胞病毒感染；信号强度前 5 的则是多瘤病毒相关性肾病、人多瘤病毒感染、多瘤病毒血症、BK 病毒感染及细小病毒 B19 感染。

肺移植共提取到 9 个有效信号，信号总频数为

50，涉及 6 个 SOC，其中免疫系统疾病占比最高，为 34%（17/50）（图 4D）。肺移植的 ADE 包括排斥反应、药物相互作用、感染性肺炎、巨细胞病毒感染、呼吸窘迫、急性肾损伤、药物水平升高及新型冠状病毒感染。

## 3 讨论

本研究通过深入研究 FAERS 数据库中 Tac 相关 ADE 报告，揭示了 ADE 的基本特征，深入探讨了不同移植器官类型与儿童不同年龄段患者的 ADE 分布特点。儿童器官移植受者 Tac 相关 ADE 中，与移植相关的食物过敏的信号强度最大，该 ADE 表现为受者进食特定食物时会出现皮肤症状、消化道症状、呼吸道症状或心血管症状<sup>[12]</sup>。食物过敏是实体器官移植术后少见的并发症，多发生于儿童肝移植受者<sup>[13]</sup>。本研究一共发现 18 例 Tac 相关移植后食物过敏，均发生在低年龄段的肝移植受者中。移植后食物过敏的具体机制目前尚不清楚，但有研究表明 Tac 使用是其重要危险因素之一，可能与 Tac 对肠道屏障的影响相关，口服 Tac 可增加肠道的通透性，有利于抗原从肠腔转运并暴露于儿童未成熟的肠黏膜系统，增加食物过敏发生的风险<sup>[14-16]</sup>。值得注意的是，Tac 的药物使用说明书中并未记录该 ADE。

本研究结果显示感染及侵袭类疾病在 Tac 相关的 SOC 占比最高，可能与 Tac 的药理作用以及儿童免疫系统的发育密切相关。Tac 可与细胞质中特定的

表 3 不同年龄段儿童他克莫司相关感染及侵染类疾病的分布情况

Table 3 Distribution of infections and infectious diseases related to tacrolimus in children of different ages

ADE	低年龄段组		中年龄段组		高年龄段组	
	信号频数	ROR (95%CI)	信号频数	ROR (95%CI)	信号频数	ROR (95%CI)
EB病毒血症	17	569.31 (351.31~922.61)	20	99.05 (63.71~153.99)		
EB病毒感染	48	244.14 (183.12~325.49)			11	57.99 (32.04~104.96)
腺病毒感染	10	113.20 (60.73~211.00)				
多瘤病毒相关性肾病	6	90.18 (40.41~201.26)	12	180.24 (101.98~318.55)	13	209.38 (121.10~362.04)
BK病毒感染	7	74.71 (35.53~157.09)	9	95.54 (49.58~184.12)	10	113.80 (61.05~212.14)
克雷伯菌感染	4	24.99 (9.37~66.68)				
巨细胞病毒感染	12	21.84 (12.38~38.53)	19	34.46 (21.93~54.15)	17	32.99 (20.46~53.20)
假单胞菌感染	5	18.58 (7.72~44.71)	4	14.75 (5.53~39.35)	5	19.76 (8.21~47.54)
感染性休克	9	6.41 (3.33~12.35)	4	2.82 (1.06~7.53)	8	6.06 (3.03~12.14)
假丝酵母菌感染	4	5.80 (2.18~15.48)			9	13.92 (7.23~26.80)
呼吸道感染	4	4.90 (1.84~13.06)				
脓毒症	17	4.48 (2.78~7.22)	17	4.45 (2.76~7.17)	10	2.79 (1.50~5.20)
葡萄球菌感染	4	3.42 (1.28~9.12)	8	6.80 (3.40~13.62)	7	6.37 (3.03~13.38)
上呼吸道感染	5	3.27 (1.36~7.86)	5	3.24 (1.35~7.80)		
装置相关感染			7	11.71 (5.57~24.59)		
病毒感染			5	4.66 (1.94~11.22)	4	3.99 (1.50~10.65)
尿脓毒症			5	15.95 (6.63~38.38)	4	13.66 (5.12~36.44)
多瘤病毒血症			5	230.95 (95.63~557.76)		
水痘			4	48.79 (18.27~130.24)		
人多瘤病毒感染			4	257.66 (96.11~690.73)		
曲霉感染			4	15.80 (5.92~42.16)		
真菌感染			4	3.54 (1.33~9.45)		
新型冠状病毒感染			4	10.50 (3.94~28.02)		
尿路感染					15	2.84 (1.71~4.72)
播散型组织胞浆菌病					9	225.62 (116.88~435.50)
流行性感冒					8	2.46 (1.23~4.93)
肠球菌感染					7	47.03 (22.38~98.86)
感染性动脉瘤					7	416.24 (197.01~879.44)
肾盂肾炎					5	18.46 (7.67~44.42)
支气管肺曲霉病					4	16.98 (6.36~45.30)
埃希菌感染					4	16.18 (6.06~43.15)
巨细胞病毒病毒血症					4	33.76 (12.65~90.10)
变形杆菌感染					4	171.08 (63.94~457.77)

亲免疫素结合蛋白形成细胞内复合物, 结合钙调磷酸酶, 阻止活化的 T 细胞核因子的去磷酸化和核易位, 从而抑制 T 细胞活化, 进而发挥其免疫抑制作用<sup>[17]</sup>。儿童的免疫系统在发育过程中经历固有和适应性免疫

逐渐完善的渐进性变化, 固有免疫在早期尚未完全成熟, 免疫细胞的数量和功能存在变化, 炎症反应相对较弱。同时, 适应性免疫器官和 T、B 细胞的发育需要时间, 抗体产生和免疫记忆的形成受到限制, 儿童

表4 不同年龄段儿童他克莫司相关非感染及感染类疾病的信号频数

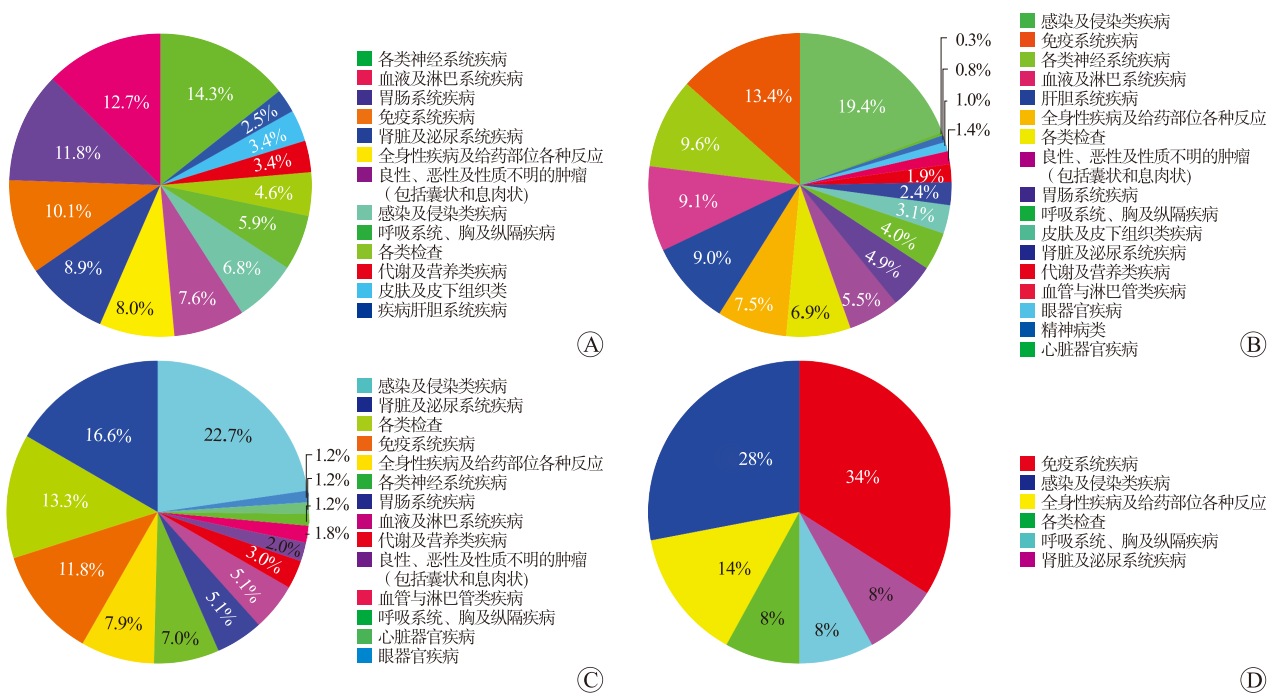
Table 4 Signal frequency of non infectious and infectious diseases related to tacrolimus in children of different age

ADE	SOC	低年龄段组		中年年龄段组		高年龄段组	
		信号频数	ROR (95%CI)	信号频数	ROR (95%CI)	信号频数	ROR (95%CI)
移植后淋巴组织增生性疾病	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	<b>38</b>	262.34 (190.01~362.20)	11	73.85 (40.80~133.68)	11	79.1 (43.69~143.20)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	<b>27</b>	2.30 (1.57~3.36)	<b>25</b>	2.11 (1.42~3.13)	<b>18</b>	1.62 (1.02~2.58)
免疫抑制水平升高	各类检查	<b>22</b>	215.49 (141.32~328.60)	<b>18</b>	174.42 (109.49~277.84)	<b>22</b>	229.22 (150.30~349.59)
与移植有关的食物过敏	免疫系统疾病	<b>18</b>	6 424.36 (3 817.34~10 811.82)				
免疫介导性不良反应	免疫系统疾病	<b>16</b>	491.43 (299.04~807.61)				
多器官功能不全综合征	全身性疾病及给药部位各种反应	<b>16</b>	10.56 (6.46~17.27)	<b>15</b>	9.82 (5.91~16.33)	4	2.79 (1.05~7.44)
血管性水肿	皮肤及皮下组织类疾病	<b>16</b>	10.13 (6.20~16.58)	5	3.13 (1.30~7.52)	4	2.68 (1.00~7.14)
药物相互作用	全身性疾病及给药部位各种反应	<b>15</b>	2.76 (1.66~4.58)	<b>16</b>	2.92 (1.79~4.78)	<b>25</b>	4.91 (3.31~7.29)
免疫抑制药水平降低	各类检查	<b>14</b>	344.79 (203.09~585.34)			11	286.79 (158.05~520.41)
PRES	各类神经系统疾病	14	42.46 (25.09~71.85)	<b>29</b>	88.12 (61.04~127.21)	<b>17</b>	54.94 (34.06~88.60)
惊厥发作	各类神经系统疾病	13	2.21 (1.28~3.81)	<b>21</b>	3.55 (2.31~5.46)	12	2.17 (1.23~3.82)
腹痛	胃肠系统疾病			<b>18</b>	2.28 (1.44~3.63)		
局灶性节段性肾小球硬化症	肾脏及泌尿系统疾病			<b>16</b>	290.33 (177.02~476.18)		
排斥反应	免疫系统疾病	<b>14</b>	53.07 (31.36~89.82)	<b>16</b>	60.29 (36.84~98.66)	<b>33</b>	134.75 (95.43~190.26)
肾功能损伤	肾脏及泌尿系统疾病			<b>16</b>	5.78 (3.53~9.45)	<b>14</b>	5.41 (3.20~9.15)
血清肌酐升高	各类检查	6	2.62 (1.18~5.84)	12	5.22 (2.96~9.20)	<b>15</b>	7.00 (4.21~11.63)
急性肾损伤	肾脏及泌尿系统疾病	13	1.94 (1.13~3.35)	13	1.93 (1.12~3.33)	<b>15</b>	2.39 (1.44~3.97)
治疗不依从	全身性疾病及给药部位各种反应					<b>13</b>	8.23 (4.77~14.20)
呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	13	5.17 (3.00~8.92)	9	3.55 (1.84~6.83)	<b>12</b>	5.07 (2.88~8.95)

注: 黑体标注表示该信号在该年龄段组中的频数前10位。

免疫系统的渐进发育也解释了不同年龄儿童感染病原体的差异分布。研究表明儿童的适应性免疫系统的发育与肠道菌群密切相关<sup>[18]</sup>。此外, 由于进行器官移植

的儿童原发病大多为器官衰竭, 其免疫系统及肠道菌群本身存在一定程度的紊乱, 口服 Tac 及其他免疫抑制药也会影响肠道菌群, 从而影响免疫系统对病原体



注：A 图为心脏移植；B 图为肝移植；C 图为肾移植；D 图为肺移植。

图 4 不同移植器官类型他克莫司相关不良药物事件的系统器官分类

Figure 4 Systemic organ class of adverse drug events related to tacrolimus in different types of transplant organ

的应答。除了直接抑制免疫应答以及影响肠道菌群外，Tac 还可能通过影响儿童的疫苗接种功效以及内分泌系统，从而导致了儿童的免疫稳态紊乱，使得免疫系统不能有效清除病原体<sup>[19-21]</sup>。EB 病毒感染在低年龄段和中年龄段儿童中均是感染及侵染类疾病中信号频数最高的 ADE，在高年龄段组中为信号频数第 4 的 ADE。有研究报道儿童心脏移植后 EB 病毒感染会增加恶性肿瘤的风险<sup>[22]</sup>，儿童肝移植及肾移植术后 EB 病毒感染可导致危及生命的移植后淋巴组织增生性疾病<sup>[23-24]</sup>。巨细胞病毒及 BK 病毒感染也在 Tac 相关 ADE 中占比较高，二者均与不良的移植结局密切相关<sup>[25-26]</sup>。本研究还发现不同的年龄段中 Tac 相关感染的病原体存在差异，高年龄段组感染的病原体较其余两组还增加了肠球菌、埃希菌、变形杆菌及组织胞浆菌。

此外，免疫系统疾病的占比也较高，排斥反应在 3 个组中均是信号频数前 10 的 Tac 相关 ADE，提示儿童受者应用 Tac 时的最优剂量仍存在挑战<sup>[27-28]</sup>。治疗不依从是影响移植存活的重要因素之一，本研究发现治疗不依从这一信号仅在高年龄段儿童组分布，可能该年龄段儿童对于免疫抑制治疗存在抗拒心理，需关注该阶段儿童的心理状态<sup>[29-30]</sup>。肾功能损伤

也是分布较多的 ADE，这与 Tac 固有的肾脏毒性以及不同年龄段应用剂量的差异密切相关<sup>[31]</sup>。这些结果提示儿童受者应用 Tac 后需着重关注其免疫风险分层，检测儿童的 CYP3A 基因型并监测 Tac 的浓度，同时在不同的年龄段针对特定的病原体进行筛查<sup>[17]</sup>。

心脏移植术后中枢神经系统并发症发生率高达 30%~80%<sup>[32-33]</sup>。PRES 多发于术后早期阶段，表现为头痛、精神功能改变、癫痫发作和视力障碍，发生率为 0.4%~6.0%，其诊断依靠颅脑影像学表现<sup>[34]</sup>。Tac 是引起 PRES 最常见的药物，因其直接破坏细胞膜和紧密连接，增加细胞质钙浓度，从而破坏细胞膜并导致脑毛细血管内皮细胞凋亡<sup>[35-36]</sup>。目前关于儿童心脏移植术后 PRES 的报道较少，大多为病例报告，其标准的诊断和治疗方案仍缺乏高质量证据<sup>[37]</sup>。排斥反应是肺移植受者信号频数以及信号强度最大的 Tac 相关 ADE，反映肺移植后 Tac 的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）仍存在挑战。由于肺移植相关的随机对照试验数量有限，临床实践通常参考回顾性病例系列、专家共识或将肝脏及肾脏移植的 TDM 经验性应用于肺移植<sup>[38]</sup>。然而，肺组织的高度免疫原性和囊性纤维化等特殊适应证使得肺移植受者具有高度变化的药代动力学特性，这导致确定

最优的 Tac 治疗 TDM 方案更具挑战性,尤其是在儿童肺移植受者中<sup>[39]</sup>。

综上所述, Tac 相关 ADE 在不同器官移植类型中呈现出不同的分布特点,不仅反映了各种器官移植的特性,也揭示不同器官移植受者在 Tac 剂量、代谢、免疫反应和并发症管理的独特需求。但本研究数据来源限于 FAERS 数据库,无法全面覆盖所有相关 ADE<sup>[40-41]</sup>;其次,数据库中的报告可能存在信息不全或者偏差;由于研究的回顾性和观察性特点,无法明确目标药物与目标 ADE 的因果关系。但本研究结果对于优化儿童移植受者的 Tac 治疗、降低 ADE 风险,以及指导未来研究具有重要的指导和启示作用。

#### 参考文献:

- [1] JOHNSTON-WEBBER C, MAH J, PRIONAS A, et al. Solid organ donation and transplantation in the United Kingdom: good governance is key to success[J]. *Transpl Int*, 2023, 36: 11012. DOI: 10.3389/ti.2023.11012.
- [2] GEORGE M, THOMAS G, KARPELOWSKY J. Pediatric transplantation: an international perspective[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2022, 31(3): 151192. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151192.
- [3] SQUIRES JE, RAGHU VK, MAZARIEGOS GV. Optimizing the pediatric transplant candidate[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2024, 29(1): 43-49. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001115.
- [4] 陈文倩,张雷,张弋,等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(12): 1409-1424. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.001.
- [5] CHEN WQ, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Expert consensus on individual treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*, 2021, 21(12): 1409-1424. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.001.
- [6] KAMBARA H, OYAMA S, INADA A, et al. Current status of adverse event profile of tacrolimus in patients with solid organ transplantation from a pharmacovigilance study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 59(12): 753-759. DOI: 10.5414/CP204016.
- [7] PIBURN KH, SIGURJONSDOTTIR VK, INDRIDASON OS, et al. Patterns in tacrolimus variability and association with de novo donor-specific antibody formation in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8): 1194-1203. DOI: 10.2215/CJN.16421221.
- [8] LIVERMAN R, CHANDRAN MM, CROWTHER B. Considerations and controversies of pharmacologic management of the pediatric kidney transplant recipient[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(1): 77-102. DOI: 10.1002/phar.2483.
- [9] MIN S, PAPA Z T, LAMBERT AN, et al. An integrated clinical and genetic prediction model for tacrolimus levels in pediatric solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2022, 106(3): 597-606. DOI: 10.1097/TP.0000000000003700.
- [10] VAISBOURD Y, DAHOU M, ZHANG X, et al. Differences in medication adherence by sex and organ type among adolescent and young adult solid organ transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(2): e14446. DOI: 10.1111/ptr.14446.
- [11] PURPURA CA, GARRY EM, HONIG N, et al. The role of real-world evidence in FDA-approved new drug and biologics license applications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 135-144. DOI: 10.1002/cpt.2474.
- [12] WU T, ZHANG Y, SHI Y, et al. Safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world study based on the US FDA adverse event reporting system database[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(11): 965-975. DOI: 10.1007/s40261-022-01202-1.
- [13] NOWAK-WĘGRZYŃ AH, SICHERER SH, CONOVER-WALKER MK, et al. Food allergy after pediatric organ transplantation with tacrolimus immunosuppression[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(1): 146-147. DOI: 10.1067/mai.2001.116571.
- [14] ROBERTS AJ, LIM A, BISHOP JR, et al. Atopy and allergy following solid organ transplantation: a 15-year experience[J]. *J Paediatr Child Health*, 2023, 59(3): 537-541. DOI: 10.1111/jpc.16349.
- [15] GABE SM, BJARNASON I, TOLOU-GHAMARI Z, et al. The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(1): 67-74. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70366-x.
- [16] NEU J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution[J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(6 Pt 1): 282-285. DOI: 10.1301/nr.2007.jun.282-285.
- [17] CARDET JC, BOYCE JA. Addition of mycophenolate mofetil to tacrolimus is associated with decreases in food-specific IgE levels in a pediatric patient with liver transplantation-associated food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013(1): 104-106. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.08.001.
- [18] STAATZ CE, TETT SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623-653. DOI: 10.2165/00003088-200443100-00001.
- [19] SIMON AK, HOLLANDER GA, MCMICHAEL A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age[J]. *Proc Biol Sci*, 2015, 282(1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
- [20] ANGELICO R, ROMANO F, COPPOLA L, et al. Effects of anti-COVID-19 vaccination and pre-exposure prophylaxis with tixagevimab-cilgavimab in kidney and liver transplant recipients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(12): 2101. DOI: 10.3390/medicina59122101.
- [21] UDOMKARNJANANUN S, GATECHOMPOL S, LEELAHAVANICHKUL A, et al. Cellular immune response of SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1220148. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1220148.
- [22] RODRIGUEZ-RODRIGUEZ AE, PORRINI E, TORRES A. Beta-cell dysfunction induced by tacrolimus: a way to explain type 2 diabetes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10311. DOI: 10.3390/ijms221910311.
- [23] GIULIANO K, CANNER JK, SCULLY BB, et al. Epstein-Barr virus predicts malignancy after pediatric heart transplant, induction therapy and tacrolimus don't[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(5): 1794-1802. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.038.
- [24] 林芳,沈茜,徐虹,等. 儿童肾移植术后淋巴组织增生性疾病两例报告暨文献复习[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 183-190. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20200613-

00029.  
LIN F, SHEN Q, XU H, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders of kidney in children: two cases report and literature review[J]. *Chin J Nephrol*, 2021, 37(3): 183-190. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20200613-00029.
- [24] 赵升桥, 孙超. 儿童肝移植术后 EB 病毒相关淋巴组织增生性疾病的诊治进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(1): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203015-015.  
ZHAO SQ, SUN C. Advances in the diagnosis and treatment of EBV associated lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients[J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2023, 22(1): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203015-015.
- [25] AHLENTIEL-GRUNOW T, PAPE L. Virus-specific T cells in pediatric renal transplantation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4): 789-796. DOI: 10.1007/s00467-020-04522-6.
- [26] 闫勇闯, 王志刚, 齐元博, 等. 学龄后儿童肾移植后 BK 多瘤病毒感染的影响因素及其预测模型构建[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(20): 1538-1545. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230105-00021.  
YAN YC, WANG ZG, QI YB, et al. Factors affecting BK polyomavirus infection after kidney transplantation in post-school children and a predictive infection model[J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(20): 1538-1545. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230105-00021.
- [27] CHEN X, WANG D, ZHENG F, et al. Population pharmacokinetics and initial dose optimization of tacrolimus in children with severe combined immunodeficiency undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 869939. DOI: 10.3389/fphar.2022.869939.
- [28] SCHAGEN MR, VOLAREVIC H, FRANCKE MI, et al. Individualized dosing algorithms for tacrolimus in kidney transplant recipients: current status and unmet needs[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(7): 429-445. DOI: 10.1080/17425255.2023.2250251.
- [29] DUNCAN-PARK S, DANZIGER-ISAKOV L, ARMSTRONG B, et al. Posttraumatic stress and medication adherence in pediatric transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(3): 937-946. DOI: 10.1111/ajt.16896.
- [30] RATHGEBER SL, HUTCHISON SM, DE SOUZA AM, et al. A text messaging intervention and quality of life in adolescents with solid organ transplants[J]. *Pediatr Transplant*, 2022, 26(3): e14219. DOI: 10.1111/ptr.14219.
- [31] BRAITHWAITE HE, DARLEY DR, BRETT J, et al. Identifying the association between tacrolimus exposure and toxicity in heart and lung transplant recipients: a systematic review[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2021, 35(2): 100610. DOI: 10.1016/j.trre.2021.100610.
- [32] 符晓娜, 张丽, 汪晶. 心脏移植术后中枢神经系统并发症的影像学表现[J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 672-677. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.019.  
FU XN, ZHANG L, WANG J. Imaging manifestations of central nervous system complications after heart transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(5): 672-677. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.019.
- [33] DEMIRALP G, ARRIGO RT, CASSARA C, et al. Heart transplantation-postoperative considerations[J]. *Crit Care Clin*, 2024, 40(1): 137-157. DOI: 10.1016/j.ccc.2023.05.004.
- [34] HINCHEY J, CHAVES C, APPIGNANI B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500. DOI: 10.1056/NEJM199602223340803.
- [35] JEELANI H, SHARMA A, HALAWA AM. Posterior reversible encephalopathy syndrome in organ transplantation[J]. *Exp Clin Transplant*, 2022, 20(7): 642-648. DOI: 10.6002/ect.2021.0268.
- [36] LI Y, SONG J, HUQ AM, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(2): 103239. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103239.
- [37] KARATAŞ C, AKYOLLU B, ARPALI E, et al. Should calcineurin inhibitors/sirolimus be ceased completely in posterior reversible encephalopathy syndrome?[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(1): 93-96. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.11.012.
- [38] NEUROHR C, HUPPMANN P, ZIMMERMANN G, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation[J]. *Transpl Int*, 2009, 22(6): 635-643. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00843.x.
- [39] IVULICH S, DOOLEY M, KIRKPATRICK C, et al. Clinical challenges of tacrolimus for maintenance immunosuppression post-lung transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(9): 2153-2160. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.07.013.
- [40] HUANG X, HAPGOOD K, ALLAN K, et al. Extended-release tacrolimus dosing and outcomes in pediatric and young adult transplant recipients - a single-center experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2024, 28(1): e14611. DOI: 10.1111/ptr.14611.
- [41] BUDDE K, ROSTAING L, MAGGIORE U, et al. Prolonged-release once-daily formulation of tacrolimus versus standard-of-care tacrolimus in de novo kidney transplant patients across Europe[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10225. DOI: 10.3389/ti.2021.10225.

(收稿日期: 2024-01-23)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)