doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2505129

论著·临床研究

苯妥英钠与左乙拉西坦对造血干细胞移植患儿白消安血药浓度的影响

徐世希　曾广庭　王静宇　刘淑兰　刘静　邓铂彦　罗继名　林杰　王安发

（郴州市第一人民医院药学部，湖南郴州　423000）

［摘要］**目的**　研究预防性使用苯妥英钠（phenytoin, PHT）或左乙拉西坦（levetiracetam, LEV）对造血干细胞移植患儿白消安（busulfan, BU）血药浓度的影响。**方法**　回顾性纳入郴州市第一人民医院2023年9月—2025年2月接受BU+环磷酰胺+氟达拉滨预处理的造血干细胞移植患儿，按预防性抗癫痫方案分为PHT组（24例）与LEV组（26例），比较两组BU血药浓度的差异。**结果**　BU滴注完0 h时，两组BU血药浓度比较差异无统计学意义（P>0.05）。BU滴注完1 h、2 h、4 h时，LEV组BU血药浓度均高于PHT组（P<0.05）。LEV组BU药时曲线下面积$_{0\sim\infty}$（area under the drug concentration time curve from 0 to ∞, $AUC_{0\sim\infty}$）大于PHT组（P<0.001），且LEV组$AUC_{0\sim\infty}$达标率高于PHT组（73% vs 21%，P<0.001）。两组间造血细胞植活时间及BU的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　相较PHT，使用LEV预防癫痫时，BU的血药浓度和$AUC_{0\sim\infty}$达标率更高。暂未发现PHT及LEV对BU的疗效及安全性影响有差异。　［中国当代儿科杂志，2025，27（11）：1378-1383］

［关键词］白消安；苯妥英钠；左乙拉西坦；血药浓度监测；药物相互作用；造血干细胞移植；儿童

Effect of phenytoin and levetiracetam on busulfan blood concentration in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

XU Shi-Xi, ZENG Guang-Ting, WANG Jing-Yu, LIU Shu-Lan, LIU Jing, DENG Bo-Yan, LUO Ji-Ming, LIN Jie, WANG An-Fa. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423000, China (Wang A-F, Email: 19357713@qq.com)

Abstract: Objective　To study the effect of prophylactic phenytoin (PHT) or levetiracetam (LEV) on busulfan (BU) blood concentration in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Methods**　Pediatric patients conditioned with BU plus cyclophosphamide and fludarabine at the First People's Hospital of Chenzhou from September 2023 to February 2025 were retrospectively included. Patients were grouped by prophylactic antiepileptic regimen into PHT (n=24) and LEV (n=26). BU blood concentrations at the end of infusion (0 hour) and at 1, 2, and 4 hours post-infusion were compared between groups. **Results**　At 0 hour post-infusion, BU blood concentrations did not differ significantly between groups (P>0.05). At 1, 2, and 4 hours post-infusion, BU blood concentrations were higher in the LEV group than in the PHT group (P<0.05). The area under the concentration-time curve from 0 to ∞ ($AUC_{0\sim\infty}$) was greater in the LEV group (P<0.001), and the attainment rate of $AUC_{0\sim\infty}$ was higher in the LEV group than in the PHT group (73% vs 21%, P<0.001). No significant differences were observed between groups in time to hematopoietic engraftment or in the incidence of BU-related adverse drug reactions (P>0.05). **Conclusions**　Compared with PHT, LEV prophylaxis is associated with higher BU blood concentration and a higher $AUC_{0\sim\infty}$ attainment rate. There is no observed difference in BU efficacy or safety between PHT and LEV.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(11): 1378-1383]

Key words: Busulfan; Phenytoin; Levetiracetam; Therapeutic drug monitoring; Drug interaction; Hematopoietic stem cell transplantation; Child

［收稿日期］2025-05-27；［接受日期］2025-10-13

［基金项目］吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目（320.6750.2023-06-33）。

［作者简介］徐世希，女，硕士，主任药师。

［通信作者］王安发，男，主任药师。Email：19357713@qq.com。

造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）是当前治疗儿童恶性血液病的主要手段之一，其中预处理是决定移植成败的核心环节[1-3]。白消安（busulfan, BU）联合环磷酰胺（cyclophosphamide, CY）、氟达拉滨（fludarabine, FLU）方案是当前最常用的清髓性经典预处理方案之一[4-5]。BU治疗窗窄，药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）发生率高，且药物代谢动力学（pharmacokinetics, PK）参数个体差异显著[6]。维持其血药浓度于目标范围是保障预处理疗效，提高HSCT患儿总体生存率的关键[7-8]。BU的疗效与ADR均与其药时曲线下面积（area under the drug concentration time curve, AUC）显著相关，现行公认的治疗窗为AUC 900~1 350 μmol·min/L[9-11]。

BU可高效穿透血脑屏障，体内暴露量越高，神经毒性风险越大，儿童患者发生率约7%[12-13]。癫痫发作为其最具代表性的神经系统ADR，已被国内外研究广泛报道[14]。为预防癫痫，苯妥英钠（phenytoin sodium, PHT）常与BU联用。PHT为细胞色素P450（cytochrome P450, CYP450）及谷胱甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase, GST）的诱导剂，可加速CY及BU的体内代谢，显著增强药物相互作用（drug-drug interaction, DDI）风险[15]。且PHT易发生严重ADR，故其逐步被新型抗癫痫药取代[16-17]。已有研究证实，氯硝西泮、劳拉西泮及左乙拉西坦（levetiracetam, LEV）均可有效预防儿童BU/CY预处理相关癫痫发作，已成为该方案下的适宜选择[17-19]。其中，LEV在人体内代谢较少，亦不依赖CYP450及GST途径，与其他药物发生DDI的风险小[20]。

本研究通过比较PHT和LEV对BU血药浓度的影响，研究两组药物在体内DDI差异，为临床选择癫痫预防方案及BU个体化剂量调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集郴州市第一人民医院儿童血液内科2023年9月—2025年2月收治的行HSCT，预处理方案为BU+CY+FLU的患儿为研究对象。本研究通过我院伦理委员会审批（论2025014），豁免患儿知情同意。

因血药浓度监测（therapeutic drug monitoring, TDM）发现使用LEV预防癫痫的患儿BU血药浓度往往高于使用PHT的患儿。临床医师接受临床药师建议，将预防癫痫的药物方案由口服PHT改为口服LEV。2023年9月—2024年4月的24例患儿采用PHT预防癫痫，2024年5月—2025年2月的26例患儿采用LEV预防癫痫。

1.2 给药方案

预处理方案：以移植当日为0 d，移植前为“-”，移植后为“+”。FLU 40 mg/（m^2·d），静脉滴注，-6~-2 d；BU 1.1 mg/kg，每6 h 1次，静脉滴注，-5~-3 d，每次输注时间为2 h；CY 14.5 mg/（kg·d），静脉滴注，-8~-7 d；CY 50 mg/（kg·d），静脉滴注，+3~+4 d。其他辅助用药为阿糖胞苷0.1 g/（m^2·d），静脉滴注，-1 d；兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白1 mg/kg，静脉滴注，+5 d。移植并发症的防治：口服环孢素、吗替麦考酚酯及短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病；PHT 5 mg/（kg·d），分2~4次口服，-5~-3 d或LEV 20 mg/（kg·d），分2次口服，-5~-3 d预防癫痫。

1.3 样本处理

分别于静脉滴注BU第1天第1剂后0、1、2、4 h采集静脉血，分离出血浆，采用高效液相色谱法获得BU血药浓度，分别记为C_{0h}、C_{1h}、C_{2h}和C_{4h}。色谱柱：ZORBAX SB-C18柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；柱温：30℃；进样量：25 μL；流动相：甲醇-水（79∶21）；流速：1.0 mL/min；检测波长：280 nm。BU的标准曲线回归方程为Y=0.980X+0.044（相关系数R=0.998），在0.41~20.30 μmol/L之间线性关系良好，定量下限为0.41 μmol/L。BU低、中、高浓度质控品准确度在92%~99%之间，批内、批间精密度均低于15%。低、中、高浓度质控品平均回收率均高于83%。BU质控品3次冻融和血浆样品处理后室温放置24 h稳定性均较好，批内、批间精密度低于15%。

BU的AUC计算公式为$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-4h}+AUC_{估算}$。$AUC_{0-4h}$通过$C_{0h}$、$C_{1h}$、$C_{2h}$和$C_{4h}$的浓度数据按梯形面积法计算。$AUC_{估算}=C_{4h}/\lambda_z$，$\lambda_z$为末端消除速率常数，需从末端消除阶段的浓度-时间曲线中计算得出。根据$AUC_{0-\infty}$调整后续BU给药剂量。BU调整剂量（mg）=初始剂量（mg）×AUC的目标值（μmol·min/L）/测得的AUC值（μmol·min/L）[11]。

1.4 疗效及安全性观察指标

造血细胞植入评价：在不依赖对应血制品输注的情况下，连续3 d中性粒细胞计数≥0.5×10^9/L为粒细胞植活；WBC计数≥1×10^9/L为白细胞植

活；连续 7 d 血小板计数≥20×10⁹/L 为血小板植活[21]。

收集两组患儿 ADR 发生情况。根据 WBC 计数、中性粒细胞计数、血红蛋白和血小板计数进行骨髓抑制分级（Ⅰ~Ⅳ级）[21]。肝功能损伤指标需达到下列标准之一[22]：谷丙转氨酶≥5 倍正常值上限（upper limit of normal, ULN）；碱性磷酸酶≥2 倍 ULN；谷丙转氨酶≥3 倍 ULN 同时总胆红素≥2 倍 ULN。肾功能损伤指标需达到下列标准之一[23]：血清肌酐 48 h 内升高≥0.3 mg/dL（26.5 μmol/L）；发现或推测血清肌酐水平在过去 7 d 内增加到基线水平的 1.5 倍以上；尿量<0.5 mL/（kg·h）持续至少 6 h。以 BU 为主的预处理方案引起的其他 ADR 主要有口腔黏膜炎、出血性膀胱炎、皮疹和肺部感染等[21]。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）] 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例数和百分率（%）表示，两组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。双侧检验 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 50 例患儿，年龄 1~15 岁，其中男性 33 例（66%），女性 17 例（34%）。PHT 组和 LEV 组患儿年龄、性别、疾病类型、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 1 。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	PHT 组 (n=24)	LEV 组 (n=26)	Z/χ^2 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	5.5(3.2, 10.5)	4.5(2.2, 7.8)	−1.093	0.275
男性 [例(%)]	17(71)	16(62)	0.480	0.488
疾病类型 [例(%)]				
地中海贫血	11(46)	8(31)	0.427	0.514
AML	4(17)	7(27)	0.765	0.382
ALL	2(8)	2(8)	0.000	1.000
黏多糖贮积症	4(17)	3(12)	0.013	0.909
再生障碍性贫血	2(8)	3(12)	0.000	1.000
噬血细胞综合征	1(4)	1(4)	–	1.000
MDS	0(0)	1(4)	–	1.000
X 连锁联合免疫缺陷病	0(0)	1(4)	–	1.000
肌酐 [$M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]	24.55(19.45, 30.67)	27.70(19.70, 37.18)	−0.728	0.466
ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	20.65(13.30, 42.45)	17.25(11.58, 34.35)	−1.020	0.308
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	24.40(21.25, 29.52)	21.40(19.68, 35.45)	−0.233	0.816

注：［PHT］苯妥英钠；［LEV］左乙拉西坦；［AML］急性髓细胞性白血病；［ALL］急性淋巴细胞白血病；［MDS］骨髓增生异常综合征；［ALT］谷丙转氨酶；［AST］谷草转氨酶。

2.2 两组 BU 血药浓度比较

共检测了 200 份血液标本，包括 96 份使用 PHT 方案采集的标本和 104 份使用 LEV 方案采集的标本。BU 滴注完 0 h 时，LEV 组 BU 血药浓度比 PHT 组升高 8%，但差异无统计学意义（P>0.05）。BU 滴注完 1 h、2 h、4 h 时，LEV 组 BU 血药浓度比 PHT 组分别升高 23%、30%、38%，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 2。

2.3 两组 BU 的 $AUC_{0\sim\infty}$ 比较

PHT 组和 LEV 组 BU 的 $AUC_{0\sim\infty}$ 分别为（841 ± 287）μmol·min/L 与（1 262 ± 235）μmol·min/L，差异有统计学意义（t=−5.697，P<0.001）。使用 LEV 预防癫痫时比使用 PHT 预防癫痫时，BU 的 $AUC_{0\sim\infty}$ 升高 50%。BU 的 $AUC_{0\sim\infty}$ 达标率由使用 PHT 预防癫痫时的 21% 上升至使用 LEV 预防癫痫时的 73%（χ^2=27.909，P<0.001），见表 3。

表2　两组BU血药浓度比较　（$\bar{x} \pm s$，μmol/L）

项目	PHT组 (n=24)	LEV组 (n=26)	平均上升幅度 (%)	t值	P值
BU滴注完0 h	3.6 ± 1.1	3.9 ± 0.9	8	−1.012	0.316
BU滴注完1 h	2.6 ± 0.8	3.2 ± 0.8	23	−2.930	0.005
BU滴注完2 h	2.0 ± 0.6	2.6 ± 0.5	30	−3.938	<0.001
BU滴注完4 h	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.4	38	−4.687	<0.001

注：［PHT］苯妥英钠；［LEV］左乙拉西坦；［BU］白消安；［$AUC_{0\sim\infty}$］药时曲线下面积$_{0\sim\infty}$。

表3　两组BU的$AUC_{0\sim\infty}$达标率比较

组别	例数	<900 μmol·min/L (例)	900~1 350 μmol·min/L (例)	>1 350 μmol·min/L (例)	达标率 (%)
PHT组	24	17	5	2	21
LEV组	26	0	19	7	73

注：［PHT］苯妥英钠；［LEV］左乙拉西坦；［BU］白消安；［$AUC_{0\sim\infty}$］药时曲线下面积$_{0\sim\infty}$。

2.4　两组移植后短期疗效评价

PHT组和LEV组的粒细胞植活中位时间分别为12（9，20）d、12（11，18）d，差异无统计学意义（Z=−0.128，P=0.898）；血小板植活中位时间分别为11（9，21）d、11（8，19）d，差异无统计学意义（Z=−0.460，P=0.646）；白细胞植活中位时间分别为13（6，25）d、13（8，23）d，差异无统计学意义（Z=−0.303，P=0.762）。两组造血细胞植活时间比较差异无统计学意义（P>0.05）。

2.5　两组ADR发生情况比较

两组患儿均未发生癫痫及移植相关死亡。两组间BU常见ADR发生率比较差异无统计学意义（P>0.05），见表4。

表4　两组ADR发生情况比较　［例（%）］

项目	PHT组 (n=24)	LEV组 (n=26)	χ^2值	P值
Ⅲ级骨髓抑制	3(12)	3(12)	0.000	1.000
Ⅳ级骨髓抑制	21(88)	23(88)	0.000	1.000
肝损害	6(25)	4(15)	0.245	0.620
肾损害	1(4)	1(4)	–	1.000
发热	16(67)	19(73)	0.244	0.621
口腔黏膜炎	6(25)	8(31)	0.206	0.650
出血性膀胱炎	4(17)	7(27)	0.765	0.382
低血钾、低血镁	16(67)	18(69)	0.038	0.846
肝小静脉闭塞症	1(4)	1(4)	–	1.000
鼻窦炎	2(8)	4(15)	0.110	0.741
肺部感染	3(12)	3(12)	0.000	1.000
皮疹	1(4)	1(4)	–	1.000

注：［PHT］苯妥英钠；［LEV］左乙拉西坦；［ADR］药物不良反应。

3　讨论

儿童肝、肾及药物代谢酶系统发育尚不完全，这导致药物在儿童体内的吸收、分布、代谢、排泄过程异于成人。BU的儿童群体PK研究证实，年龄、体重、体表面积、肝肾功能、病种及合并用药等均为显著影响BU相关PK参数的因素[24-25]。GST的基因多态性也为影响因素之一，但因人种而异[26-27]。另外，HSCT的预处理方案复杂，合并用药繁多，亟需在中国儿童中开展BU的TDM与群体PK研究，以优化移植疗效并降低ADR发生率。

BU易穿透血脑屏障，脑脊液与血浆中浓度比≥1，高暴露可诱发癫痫，故移植前常联用PHT、LEV等药物预防癫痫发作[28]。本研究发现PHT和LEV对BU的PK影响显著：$C_{0\,h}$差异无统计学意义，$C_{1\,h}$、$C_{2\,h}$和$C_{4\,h}$及$AUC_{0\sim\infty}$差异均有统计学意义，提示二者不同程度地影响了BU在体内的暴露。BU主要经谷胱甘肽结合代谢，部分自发结合，部分由GST催化，随后在肝内继续氧化。PHT可诱导GST，有研究表明PHT可加速BU的清除，缩短BU的消除半衰期并减小BU的AUC[29]。而LEV的溶解性与渗透性均较好，其绝对口服生物利用度接近100%，PK呈线性关系，在48 h内可达到稳态，个体变异较小，且患者耐受性良好。此外，LEV不影响GST，与BU无已知的DDI[20, 30]。故LEV对BU的血药浓度及AUC影响不大，LEV组$C_{1\,h}$、$C_{2\,h}$、$C_{4\,h}$和$AUC_{0\sim\infty}$均较PHT组高，$AUC_{0\sim\infty}$达标率相应升高。

本研究发现随着BU在体内停留时间的延长，PHT组BU浓度下降幅度大于LEV组，这进一步提

示PHT持续加速BU代谢，导致PHT组BU血药浓度下降更快，$AUC_{0-\infty}$随之降低[16]。这揭示若使用PHT预防癫痫，BU的剂量宜比使用LEV时上调。另外，PHT兼具CYP450与GST诱导作用，在预处理期多药联用时，DDI风险高；而LEV无相关诱导作用，DDI发生较少，更适于HSCT患儿。

本研究为单中心回顾性研究，样本量仅50例，存在一定局限性。后续拟扩大样本量，开展多中心前瞻性队列研究，并纳入新型抗癫痫药物，以进一步验证其对BU暴露、有效性及安全性的影响。

通过TDM，临床药师证实PHT与LEV对HSCT患儿体内BU暴露量的影响差异显著。临床医师采纳药师建议，将预防癫痫药物改用LEV后，患儿BU的血药浓度及$AUC_{0-\infty}$达标率均显著提升。药学监护实践显示，临床药师凭PK、药效动力学及DDI等专业优势，依托TDM，可精准优化HSCT患儿的药物治疗方案。在HSCT患儿的临床治疗过程中，合用药物繁杂，DDI频发，致药物原本的PK特点改变。对这些治疗窗窄、疗效及ADR与血药浓度密切相关者，临床药师更应在其药物治疗管理中充分发挥作用，协助临床医师制定安全合理的个体化给药方案。

作者贡献声明：徐世希负责试验设计、数据收集、统计分析及论文撰写；曾广庭负责建立样本检测方法；刘淑兰、刘静、邓铂彦、罗继名负责检测样本；王静宇、林杰负责指导和支持研究实施；王安发负责对文章的知识性内容作批评性审阅、提供研究经费和材料支持。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 冯安华, 施继敏, 傅华睿, 等. 异基因造血干细胞移植治疗Shwachman-Diamond综合征: 3例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(7): 689-693. PMID: 39231775. PMCID: PMC11388119. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240107-00009.

[2] Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress[J]. Haematologica, 2020, 105(12): 2716-2729. PMID: 33054108. PMCID: PMC7716373. DOI: 10.3324/haematol.2019.245688.

[3] Felber M, Steward CG, Kentouche K, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood Adv, 2020, 4(9): 1998-2010. PMID: 32384542. PMCID: PMC7218427. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001748.

[4] 张建华, 张傲利, 董春霞, 等. 应用改良BU/CY方案预处理联合自体外周血造血干细胞移植治疗青年中、低危急性髓系白血病疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 360-364. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.02.008.

[5] Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(4): 295-307. PMID: 33332189. PMCID: PMC8078415. DOI: 10.1200/JCO.20.02529.

[6] McCune JS, Holmberg LA. Busulfan in hematopoietic stem cell transplant setting[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(8): 957-969. PMID: 19611402. DOI: 10.1517/17425250903107764.

[7] Domingos V, Nezvalova-Henriksen K, Dadkhah A, et al. A practical guide to therapeutic drug monitoring in busulfan: recommendations from the Pharmacist Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(12): 1641-1653. PMID: 39271948. DOI: 10.1038/s41409-024-02413-0.

[8] Seydoux C, Uppugunduri CRS, Medinger M, et al. Effect of pharmacokinetics and pharmacogenomics in adults with allogeneic hematopoietic cell transplantation conditioned with Busulfan[J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(7): 811-816. PMID: 37085674. PMCID: PMC10325946. DOI: 10.1038/s41409-023-01963-z.

[9] Krivoy N, Hoffer E, Lurie Y, et al. Busulfan use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacology, dose adjustment, safety and efficacy in adults and children[J]. Curr Drug Saf, 2008, 3(1): 60-66. PMID: 18690982. DOI: 10.2174/157488608783333899.

[10] Marsit H, Philippe M, Neely M, et al. Intra-individual pharmacokinetic variability of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell-transplanted children[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(8): 1049-1061. PMID: 32157629. DOI: 10.1007/s40262-020-00877-z.

[11] U. S. Food and Drug Administration. Otsuka America Pharmaceutical, Inc. busulfan injection[EB/OL]. (2020-03) [2023-12]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2020/020954Orig1s020lbl.pdf.

[12] 夏凡, 刘明红, 于迪, 等. 静脉滴注白消安致急性精神异常[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(17): 1902-1903. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.17.21.

[13] Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT inborn errors working party analysis[J]. Blood, 2022, 139(13): 2066-2079. PMID: 35100336. DOI: 10.1182/blood.2021014687.

[14] Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, et al. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(12): 1502-1510. PMID: 19025431. DOI: 10.1592/phco.28.12.1502.

[15] Nakashima T, Tanaka T, Koido K, et al. Comparison of valproate

and levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2019, 109(6): 694-699. PMID: 30915718. DOI: 10.1007/s12185-019-02637-7.

[16] Akiyama K, Kume T, Fukaya M, et al. Comparison of levetiracetam with phenytoin for the prevention of intravenous busulfan-induced seizures in hematopoietic cell transplantation recipients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(4): 717-721. PMID: 30083882. PMCID: PMC6132870. DOI: 10.1007/s00280-018-3659-8.

[17] Cucchiara F, Ferraro S, Luci G, et al. Relevant pharmacological interactions between alkylating agents and antiepileptic drugs: preclinical and clinical data[J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 105976. PMID: 34785318. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105976.

[18] Díaz-Carrasco MS, Sánchez-Salinas A, Fernández- Ávila JJ, et al. Prospective observational study of oral clonazepam to prevent high-dose busulfan-induced seizures in adult patients[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2025, 37(1): 4. PMID: 39894848. DOI: 10.1186/s43046-025-00257-3.

[19] Hamidieh AA, Hamedani R, Hadjibabaie M, et al. Oral lorazepam prevents seizure during high-dose busulfan in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27(7): 529-533. PMID: 20677921. DOI: 10.3109/08880018.2010.496895.

[20] Tsujimoto SI, Shirai R, Utano T, et al. Comparison of clonazepam and levetiracetam in children for prevention of busulfan-induced seizure in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2020, 111(3): 463-466. PMID: 31863341. DOI: 10.1007/s12185-019-02795-8.

[21] 王磊, 李梦, 张建平, 等. 白消安为主的不同预处理方案在异基因造血干细胞移植中应用的短期疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(6): 357-362. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2022.06.08.

[22] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384. PMID: 37248976. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.

[23] 王伊娜, 左力, 燕宇. 《抗肿瘤药物治疗期间肾损伤管理临床实践指南（2022）》解读（三）：抗肿瘤药物治疗患者的肾功能评估（第 2 部分）[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(7): 385-389. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20240507-00308.

[24] 冯新颖, 吴云娇, 李佳朋, 等. 白消安个体化给药的群体药代动力学研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(24): 2884-2888. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.24.023.

[25] Lawson R, Staatz CE, Fraser CJ, et al. Review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous busulfan in paediatric patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(1): 17-51. PMID: 33128207. DOI: 10.1007/s40262-020-00947-2.

[26] Abbasi N, Vadnais B, Knutson JA, et al. Pharmacogenetics of intravenous and oral busulfan in hematopoietic cell transplant recipients[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(10): 1429-1438. PMID: 21135089. PMCID: PMC3117932. DOI: 10.1177/0091270010382915.

[27] Nguyen AH, Biswas M, Puangpetch A, et al. Effect of *GSTA1* variants on busulfan-based conditioning regimen prior to allogenic hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric Asians[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(2): 401. PMID: 35214132. PMCID: PMC8880478. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020401.

[28] Feng X, Wu Y, Zhang J, et al. Busulfan systemic exposure and its relationship with efficacy and safety in hematopoietic stem cell transplantation in children: a meta-analysis[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 176. PMID: 32312247. PMCID: PMC7168843. DOI: 10.1186/s12887-020-02028-6.

[29] Sandström M, Karlsson MO, Ljungman P, et al. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28(7): 657-664. PMID: 11704788. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703229.

[30] Chaguaceda C, Aguilera-Jiménez V, Gutierrez G, et al. Oral levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures in adult hematopoietic cell transplant[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(2): 351-354. PMID: 32026356. DOI: 10.1007/s11096-020-00977-7.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）