

血小板生成素受体激动剂改善重型再生障碍性贫血疗效的研究进展

杜俊 张凤奎

Advances on thrombopoietin receptor agonist in severe aplastic anemia Du Jun, Zhang Fengkui

Corresponding author: Zhang Fengkui, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: zhfk@hotmail.com

采用抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A的免疫抑制疗法(IST)可使约70%的重型/极重型再生障碍性贫血(再障)患者获得血液学反应^[1],未能获得血液学反应或反应质量欠佳者,可能与其治疗前残存造血干/祖细胞数量过少和(或)质量缺陷有关。研究表明再障患者残存造血细胞越多IST疗效越好,扩增体内残存造血干细胞的策略可能有助于提高再障IST的血液学反应率。近年采用血小板生成素(TPO)受体激动剂治疗重型再障的临床试验获得成功,强烈支持这一治疗策略。我们现就TPO受体激动剂的基础与治疗重型再障的实践综述如下。

一、TPO信号传导与造血干细胞

TPO通过与血小板生成素受体(MPL)结合激活广泛的下游信号传导途径,包括JAK/STAT、RAS/MAPK、PI3K/AKT途径^[2],不仅在巨核细胞增殖分化中起着关键作用^[3],在造血干细胞池维持以及调节造血干细胞增殖和分化过程中也发挥着中心的、不可替代的作用。体外研究显示TPO可增强CD34⁺造血干/祖细胞的活存及增殖能力,当与IL-3或干细胞因子(SCF)联合应用时这种作用更为明显^[4]。TPO或MPL基因敲除动物模型同样显示,丧失TPO信号传导可导致高达85%的巨核细胞明显减少^[5],粒系和红系祖细胞也明显减少,数量不足野生型小鼠的一半^[6-7],造血干细胞数量仅为野生型小鼠的10%~20%^[8-9];除此以外,丧失TPO信号传导小鼠多潜能造血干/祖细胞功能减低也非常明显,竞争性抑制分析显示超过正常10倍以上剂量的MPL^{-/-}骨髓细胞仍不足以有效地重建造血^[10];将正常的造血干细胞植入TPO^{-/-}小鼠较之植入野生型小鼠,造血干细胞的扩增明显减少^[11]。Wang等^[12]报告严重全身照射小鼠接受TPO治疗可明显减轻照射效应,所有致死剂量照射对照组小鼠全部于照射后17d内死亡,而接受TPO 25 μg/kg每天1次注射者50%存活,接

受TPO每2天1次注射者30%存活,接受TPO每4天1次注射者10%存活;照射后14d,接受TPO治疗的小鼠骨髓细胞面积较对照小鼠增加,外周血凋亡细胞减少,白细胞和血小板计数增加,CD135⁺ LSK细胞明显增加,提示照射后采用TPO治疗可抑制细胞凋亡、促进造血干/祖细胞再生,增加长期造血干细胞数量,加快造血系统功能恢复。竞争性抑制试验结果证明,经TPO处理的小鼠造血干细胞更易在致死剂量照射小鼠获得造血重建^[11-13]。对血清TPO水平明显增高的MPL^{-/-}小鼠进行部分MPL表达转基因救治,虽血小板明显增多但仍保持高血清TPO水平,但造血干细胞仅显示部分重建造血能力。表明造血干细胞TPO信号传导需高水平MPL受体表达,低水平MPL受体表达造血干细胞即使对高循环水平TPO仍反应不足^[14]。造血干细胞池维持也依赖TPO的存在。Yoshihara等^[15]结果显示骨内膜造血细胞龕Tie2+造血干细胞静止状态的维持与TPO/MPL旁分泌作用相关,龕内成骨细胞分泌TPO作用于表达MPL的造血干细胞以保持其静止状态,而抑制该作用则导致造血细胞龕内干细胞数量减少。最近研究表明骨髓造血干细胞池中含有分子和功能完备的倾向于巨核细胞分化的造血干细胞亚群,且处在不同等级分布造血干细胞的最顶端,而TPO在该群干细胞的维持中同样起至关重要的作用^[16]。

二、TPO/MPL异常与骨髓造血衰竭

TPO及其配体MPL异常可导致骨髓增殖性肿瘤或骨髓造血衰竭。TPO或MPL基因功能获得性突变引起血小板增多或骨髓增殖性肿瘤,功能丧失性突变则导致血小板减少或再障。

人类C-MPL基因功能丧失性突变的疾病模型为先天性无巨核细胞性血小板减少症(CAMT),为一罕见的常染色体隐性遗传骨髓造血衰竭综合征。临床表现为出血、血小板减少、骨髓巨核细胞减少或缺如。患儿病程中呈现进行性巨核细胞逐渐进一步减少,最终多数患儿三系血细胞减少,大多在5岁以前因造血干细胞池萎缩而进展为典型再障^[17]。已报道的CAMT绝大多数为MPL基因错义或无义纯合突变或复合杂合突变,并且MPL突变基因型与CAMT骨髓造血衰竭临床表现型关系非常密切,无义突变TPO受体功能完全丧失患者血小板计数降低非常明显,中位PLT≤21×10⁹/L,骨髓造血功能低下,早发全血细胞减少;而MPL基因错义突变常影响TPO受体胞外区,残留部分受体功能,患儿CAMT临床表现相对轻微,中位PLT为(35~132)×10⁹/L,患儿1岁以内可能出现一过性血小板计数增加,达接近正常水

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.019

作者单位: 300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者: 张凤奎, Email: zhfk@hotmail.com

平。全血细胞减少、骨髓造血衰竭多于3~6岁或更晚时间方逐渐出现。表明MPL突变所致蛋白表达越低患儿血小板减少越明显,自CAMT转化为典型再障所需的时间也越短。

包含TPO基因的3号染色体(3q26.3-3q27.2)杂合性微小缺失可表现轻度血小板减少^[18],抗TPO抗体偶可导致患者发生全血细胞减少^[19]。最近Dasouki等^[20]采用全外显子测序方法首次发现一密克罗尼西亚家族两例同胞患者TPO基因纯合错义突变(THPO, c.112C>T)导致的家族性常染色体隐性遗传再障。TPO基因错义突变导致R17C替代从而影响TPO受体结合域,功能分析显示其对需要TPO的UT7-TPO细胞增殖支持能力下降。两例患者和一例杂合R17C突变同胞均表现血小板减少,而未有R17C突变的同胞血小板计数正常,表明TPO基因部分功能丧失突变在纯合状态下引致再障,杂合状态发生血小板减少。这与MPL基因功能丧失突变所致结果相似,提示TPO-MPL信号传导途径在人类造血干细胞维持过程中同样具有重要的、不可替代的作用。

三、TPO受体激动剂

随着TPO的发现和TPO-MPL信号传导途径的阐明,许多TPO受体激动剂或类似物被研发,最初几乎均主要针对原发免疫性血小板减少症(ITP)和化疗相关血小板减少的治疗,以期增加血小板计数和加快血小板恢复。然而,TPO受体激动剂不仅是巨核细胞系列特异性生长因子,还作用于造血干祖细胞,发挥促进造血和扩增造血祖细胞作用^[21]。聚乙二醇化基因重组人巨核细胞生长分化因子(PEG-rhMGDF)和糖基化基因重组人血小板生成素(rhTPO)是为第一代血小板受体激动剂,前者包含内源性TPO氨基末端的163个氨基酸,后者氨基酸构成则与内源性TPO完全相同。第一代血小板受体激动剂临床试验显示虽可明显增加ITP患者血小板计数,但PEG-rhMGDF也同时具有刺激机体产生中和抗体并作用于自身内源性TPO从而引致继发性血小板减少的安全性隐患^[22-23],基因泰克公司rhTPO因技术转让及市场合作分歧延误,二者研发相继终止。沈阳三生制药公司生产的rhTPO于2005年经CFDA批准上市,是目前全球唯一商业化的TPO制剂,获批适应症为化疗引起的血小板减少症和免疫性血小板减少症。第二代TPO受体激动剂包括小分子肽类制剂罗米司亭(Romiplostim)和艾曲波帕(Eltrombopag)。罗米司亭作用与天然TPO作用一致,但由于其肽链序列结构与TPO不同,故而产生的抗体与内源性TPO并无交叉反应^[24];艾曲波帕可口服给药,其药效学作用的发挥取决于TPO受体的表达^[25],与后者跨膜区结构域结合激活下游信号传导。由于与MPL结合部位不同,艾曲波帕与内源性TPO非但不具竞争性,二者还可发挥协同作用^[36]。美国FDA批准艾曲波帕用于成人ITP、丙型肝炎相关血小板减少和难治性再障的治疗。鉴于TPO受体激动剂作用于MPL促进下游信号传导,发挥增加血小板产率和造血干细胞扩增的作用,因而使用该类药物共同的潜在风险包括血栓并发症、骨髓纤维化、髓系造血克隆进展等。

四、TPO受体激动剂治疗再障的临床实践

2004年Matsuda等^[26]首次将TPO受体激动剂应用于再障患者,报道1例成人重型再障患者经ATG联合CsA免疫抑制治疗12个月未能获得血液学反应,加用rhMGDF皮下注射,每日1次连续2周,6周后患者血液学开始改善,1年后三系造血恢复获得部分血液学反应,其中HGB达100 g/L。推测TPO受体激动剂在该患者造血恢复中起到决定性作用。

而真正系统开始TPO受体激动剂治疗再障的实践源自美国NIH一项研究者始动的临床试验。该研究采用两阶段设计方式,以艾曲波帕口服50 mg/d起始,逐渐剂量递增达最大剂量150 mg/d治疗难治性重型再障,研究终点为治疗12周血液学反应。第一阶段纳入的25例患者中共11例获得至少一系反应,血液学反应率达44%(11/25),其中9例脱离血小板输注依赖,9例中性粒细胞计数明显增高,6例血红蛋白显著上升^[27]。在接下来的第二阶段研究中再纳入18例患者,至结果报告时纳入研究的43例患者中共17例(39.5%)获得血液学反应,其中7例16.3%(7/43)获得三系血细胞反应。获得血液学反应者达研究终点后继续服用艾曲波帕仍有持续性的血常规进一步改善,部分停药患者并未随之丧失而能继续保持血液学反应^[28]。正是基于此项临床研究结果,艾曲波帕被美国FDA和欧盟批准用于难治性再障的治疗。此后,Cleveland诊所报告13例难治性重型再障患者艾曲波帕治疗后6例(46%)获得血液学反应^[29];更值得我们关注的是,中国香港和澳门联合报告采用艾曲波帕最大剂量达300 mg/d(相当于西方白种人剂量为400~450 mg/d)治疗包括8例华人和2例葡萄牙人共10例难治性重型再障结果,7例获得血液学反应^[30]。这些研究进一步肯定了TPO受体激动剂治疗再障的有效性,也提示难治性再障IST未能获得血液学反应可能主要与残存造血细胞过少有关。

土耳其学者将艾曲波帕用于2例重型再障一线治疗,尽管最终2例患者均因感染死亡,但明确观察到艾曲波帕治疗后外周血血小板计数升高,血小板输注依赖减轻^[31]。美国NIH于2015年ASH会议报告艾曲波帕联合ATG和CsA一线治疗初治重型/极重型再障的初步临床试验研究结果。艾曲波帕不同给药方案的三个研究队列患者6个月血液学反应率和完全血液学反应率分别为86%和37%,均高于未加艾曲波帕的历史对照患者,尤其IST第1天起即服用艾曲波帕共持续用药6个月的第三个队列20例患者中19例恢复自身造血,血液学反应率高达95%。国内学者采用rhTPO联合一线IST同样获得较好疗效。张莉等^[32]以及Wang等^[33]分别与同期和历史对照比较, rhTPO联合IST组血液学反应率和良好血液学反应率明显提高,血小板输注依赖和血小板支持治疗输注总数均明显减少。提示TPO受体激动剂联合IST可加快重型/极重型再障患者血小板恢复、提高血液学反应率,并改善血液学反应质量。

五、TPO受体激动剂治疗再障的机制研究

TPO主要产生于肝脏,其体内清除依赖于表达MPL并能与之结合的血小板和巨核细胞数量。由于生成正常而清除减少,再障患者内源性血浆TPO水平明显增高,缘何在

源性TPO水平明显增高基础上加用外源性TPO受体激动剂可提高血液学反应率一直未能明确阐明。目前认为,除药理剂量的外源性TPO受体激动剂促进造血干细胞生存、自我更新和体内扩增可能是其能够治疗再障获得更高疗效反应的最主要因素外,其他作用机制或因素也参与其中:①艾曲波帕与内源性TPO作用靶点不同,分别与跨膜区和MPL胞外区结合,二者未有竞争而有协同作用。②艾曲波帕为小分子化合物,可进入骨髓造血细胞龛,增加造血干细胞局部微环境TPO受体激动剂浓度。③Bart-Smith报告1例重型再障合并获得性免疫缺陷病患者,未采用IST而单用艾曲波帕治疗。5个月后,患者脱离输血依赖,骨髓活检造血面积增加,外周血三系血细胞显著改善,获得部分反应。分析艾曲波帕治疗过程中外周血淋巴细胞亚群变化发现,伴随血液学缓解,患者Th1和Th17细胞计数下降,调节性T细胞与辅助T细胞比例升高。提示艾曲波帕可能通过免疫调节作用改善再障患者骨髓造血^[34]。④TPO受体激动剂还可减少造血干/祖细胞凋亡,改善DNA损伤修复,保护和维持其造血功能^[35]。

六、TPO受体激动剂治疗再障的问题及展望

与在ITP和其他疾病观察到的结果一致,TPO受体激动剂艾曲波帕和rhTPO用于再障治疗,非血液系统不良反应轻微,可表现头痛、胃肠不适、乏力、关节肌肉酸痛、轻微转氨酶升高以及皮下注射局部疼痛等,少有因不良反应而终止药物治疗者^[36]。

二代TPO受体激动剂罗米司亭治疗ITP在明显提高血小板计数的同时,患者罹患继发骨髓纤维化的风险也明显增加,271例患者中10例治疗后随访检查骨髓活检显示骨髓纤维化迹象,这与罗米司亭使用剂量相关,呈浓度依赖性,但停药后骨髓纤维化可部分恢复^[37]。艾曲波帕及rhTPO治疗再障尚未发现继发骨髓纤维化的发生^[28,32-33]。提示TPO受体激动剂治疗再障发生继发性骨髓纤维化的风险较小。同样,尽管治疗患者总数仍较少,但迄今未见TPO受体激动剂治疗再障所致血栓形成的报告。

TPO受体激动剂治疗再障最大的顾虑与其可能促进患者疾病向骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病(MDS/AML)转化有关。在NIH开展的艾曲波帕治疗难治性重型再障的临床试验中,纳入研究的43例患者中8例(18.6%)常规染色体检查发现克隆进展,其中5例为7号染色体缺失^[28]。Maciejewski研究组采用二代基因测序方法追踪13例难治性重型再障经艾曲波帕治疗后MDS/AML样基因突变,发现38%(5/13)获得新发体细胞基因突变^[29]。我们未发现初治重型/极重型再障患者使用rhTPO治疗后染色体克隆演变和MDS/AML进展^[32];Wang等^[33]结果显示2例患者发生7号染色体缺失,但与未使用rhTPO治疗的历史对照48例中出现1例染色体异常比较,克隆性进展发生率差异无统计学意义(5.0%对2.1%)。目前认为,TPO受体激动剂治疗再障是否发生克隆性进展更主要与患者残存造血干/祖细胞质量有关,因而,治疗前检测MDS/AML样基因突变,识别出携带

高危疾病转化风险突变基因,从而避免接受TPO受体激动剂治疗非常重要^[38]。

TPO受体激动剂治疗难治性再障的疗效和安全性相对较为清楚,作为一线治疗的初步结果也令人鼓舞。重型/极重型再障IST更早联合使用艾曲波帕、增加艾曲波帕使用剂量可能进一步提高血液学反应率。周康等^[39]报告不同rhTPO给药方案联合IST影响重型再障近期疗效,IST后15d给予rhTPO 15 000 U皮下注射,每日1次共28次较隔日1次共14次应用促进患者造血恢复和减少血小板输注依赖更为有效。然而,增大TPO受体激动剂剂量不仅增加医疗费用,还可能发生更多的不良反应。目前正在进行的临床试验着眼于评估TPO受体激动剂一线联合IST治疗再障的疗效和安全性,评估其可能的适于治疗人群、治疗间期、延长治疗间期的安全性以及TPO受体激动剂治疗与再障克隆性演变的关系等。随着研究的深入和更多临床试验结果证据的披露,TPO受体激动剂刺激再障残存造血干细胞策略的实施将会更趋合理,以期不仅提高再障疗效,也使较少残存造血细胞者得以救治。

参考文献

- [1] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 120(6):1185-1196. DOI: 10.1182/blood-2011-12-274019.
- [2] Kaushansky K. Molecular mechanisms of thrombopoietin signaling [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 Suppl 1:235-238. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03419.x.
- [3] Kaushansky K, Lok S, Holly RD, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin [J]. *Nature*, 1994, 369(6481):568-571.
- [4] Sitnicka E, Lin N, Priestley GV, et al. The effect of thrombopoietin on the proliferation and differentiation of murine hematopoietic stem cells [J]. *Blood*, 1996, 87(12):4998-5005.
- [5] de Sauvage FJ, Carver-Moore K, Luoh SM, et al. Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(2):651-656.
- [6] Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, et al. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor c-Mpl [J]. *Blood*, 1996, 87(6):2162-2170.
- [7] Carver-Moore K, Broxmeyer HE, Luoh SM, et al. Low levels of erythroid and myeloid progenitors in thrombopoietin- and c-mpl-deficient mice [J]. *Blood*, 1996, 88(3):803-808.
- [8] Chen Q, Solar G, Eaton DL, et al. IL-3 does not contribute to platelet production in c-Mpl-deficient mice [J]. *Stem Cells*, 1998, 16 Suppl 2:31-36.
- [9] Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, et al. Role of c-mpl in early hematopoiesis [J]. *Blood*, 1998, 92(1):4-10.
- [10] Kimura S, Roberts AW, Metcalf D, et al. Hematopoietic stem cell deficiencies in mice lacking c-Mpl, the receptor for thrombopoietin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(3):1195-1200.
- [11] Fox N, Priestley G, Papayannopoulou T, et al. Thrombopoietin

- expands hematopoietic stem cells after transplantation[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3):389-394.
- [12] Wang C, Zhang B, Wang S, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes hematopoietic reconstruction after severe whole body irradiation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12993. DOI: 10.1038/srep12993.
- [13] Wagemaker G, Neelis KJ, Hartong SC, et al. The efficacy of recombinant thrombopoietin in murine and nonhuman primate models for radiation-induced myelosuppression and stem cell transplantation[J]. *Stem Cells*, 1998, 16(6):375-386.
- [14] Millot GA, Vainchenker W, Duménil D, et al. Distinct effects of thrombopoietin depending on a threshold level of activated Mpl in BaF-3 cells[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115 (Pt 11):2329-2337.
- [15] Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche[J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1 (6):685-697. DOI: 10.1016/j.stem.2007.10.020.
- [16] Sanjuan-Pla A, Macaulay IC, Jensen CT, et al. Platelet-biased stem cells reside at the apex of the haematopoietic stem-cell hierarchy[J]. *Nature*, 2013, 502(7470):232-236. DOI: 10.1038/nature12495.
- [17] Ghauri RI, Naveed M, Mannan J. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenic purpura (CAMT)[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(4):285-287.
- [18] Mandrile G, Dubois A, Hoffman JD, et al. 3q26.33-3q27.2 microdeletion: a new microdeletion syndrome? [J]. *Eur J Med Genet*, 2013, 56(4):216-221. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.01.005.
- [19] Bassar RL, O'Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor [J]. *Blood*, 2002, 99 (7):2599-2602.
- [20] Dasouki MJ, Rafi SK, Olm-Shipman AJ, et al. Exome sequencing reveals a thrombopoietin ligand mutation in a Micronesian family with autosomal recessive aplastic anemia [J]. *Blood*, 2013, 122 (20):3440-3449. DOI: 10.1182/blood-2012-12-473538.
- [21] Kaushansky K, Lin N, Grossmann A, et al. Thrombopoietin expands erythroid, granulocyte-macrophage, and megakaryocytic progenitor cells in normal and myelosuppressed mice[J]. *Exp Hematol*, 1996, 24(2):265-269.
- [22] Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin [J]. *Blood*, 2001, 98(12):3241-3248.
- [23] Solberg LA Jr. Biologic aspects of thrombopoietins and the development of therapeutic agents[J]. *Curr Hematol Rep*, 2005, 4(6):423-428.
- [24] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors[J]. *Blood*, 2007, 109(11):4607-4616.
- [25] Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(2):424-430. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366.
- [26] Matsuda A, Misumi M, Ishikawa M, et al. Long-term improvement of anaemia in a patient with aplastic anaemia by short-term administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125 (6):818-819.
- [27] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1):11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
- [28] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug [J]. *Blood*, 2014, 123(12):1818-1825. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
- [29] Patel BJ, Przychodzen B, Clemente MJ, et al. Impact of Eltrombopag on expansion of clones with somatic mutations in refractory aplastic anemia[J]. *Blood*, 2015, 126(23):57th Annual Meeting Abstracts 300.
- [30] Gill H, Leung GM, Lopes D, et al. The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176 (6):991-994. DOI: 10.1111/bjh.14024.
- [31] Işık A, Eliaçık E, Haznedaroğlu IC, et al. The impact of eltrombopag administration on the clinical course of severe refractory fatal acquired aplastic anemia [J]. *Turk J Haematol*, 2013, 30 (3):328-330. DOI: 10.4274/Tjh-2013.0005.
- [32] 张莉, 杨文睿, 叶蕾, 等. 重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (3): 181-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.002.
- [33] Wang H, Dong Q, Fu R, et al. Recombinant human thrombopoietin treatment promotes hematopoiesis recovery in patients with severe aplastic anemia receiving immunosuppressive therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2015:597293. DOI: 10.1155/2015/597293.
- [34] Bart-Smith EE, Kordasti S, Kulasekararaj AG, et al. Successful treatment of aplastic anaemia associated with HIV infection with eltrombopag: implications for a possible immunomodulatory role [J]. *AIDS*, 2014, 28 (18):2786-2788. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000504.
- [35] Townsley DM, Desmond R, Dunbar CE, et al. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1):48-55. DOI: 10.1007/s12185-013-1352-6.
- [36] Lum SH, Grainger JD. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:2833-2843.
- [37] Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulins formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim [J]. *Blood*, 2009, 114 (18): 3748-3756. DOI: 10.1182/blood-2009-05-224766.
- [38] Mufti GJ, Kulasekararaj AG, Marsh JC. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1674-1675. DOI: 10.1056/NEJM1509703#SA3.
- [39] 周康, 李洋, 李建平, 等. 比较不同重组人 TPO 方案联合免疫抑制治疗对重型再生障碍性贫血近期疗效的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(3): 205-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.006.

(收稿日期:2016-12-28)

(本文编辑:刘爽)