重组人血小板生成素对非重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的影响

张梦露 陈婉淑 韩冰

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:韩冰:Email:hanbing_li@sina.com.cn

【摘要】 目的 比较环孢素 A(CsA)联合重组人血小板生成素(rhTPO)和单用 CsA 治疗非重型再生障碍性贫血(NSAA)的疗效。方法 回顾 2014 年 8 月至 2019 年 2 月 83 例初治 NSAA 患者临床资料,男 35 例,女 48 例,中位年龄 45(14~85)岁。其中 57 例使用 CsA+rhTPO 治疗(TPO 治疗组),TPO 15 000 U,皮下注射,每日 1 次,共 7 d,28 d 为 1 个疗程,最多治疗 3 个疗程;26 例为同期基线相匹配的患者,仅单用 CsA 治疗(对照组)。入选患者 CsA 使用至少 6 个月,并随访至少 1 年。比较两组的疗效及转归。结果 TPO 治疗组患者男 23 例,女 34 例;中位年龄 46(14~85)岁;CsA 中位应用时间为 17(8~28)个月;中位随访时间为 27(12~45)个月。对照组 26 例,男 12 例,女 14 例;中位年龄 40(20~64)岁;CsA 中位应用时间为 19(9~30)个月;中位随访时间为 29(16~66)个月。两组基线水平差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。两组 1、3、6、12 和 24 个月的 CR 率及 OR 率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。TPO 治疗组 1 个月 [$8(-12\sim 86)\times 10^9/L$ 对 $3(16\sim 57)\times 10^9/L$, $P=0.029$]、3 个月 [$24(-6\sim 102)\times 10^9/L$ 对 $7(-9\sim 76)\times 10^9/L$, $P=0.006$] 和 6 个月 [$33.5(-4\sim 123)\times 10^9/L$ 对 $12.5(-14\sim 109)\times 10^9/L$, $P=0.048$] 血小板升高水平均显著高于对照组,但 12 个月及 24 个月与对照组差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。两组 6 个月时骨髓巨核细胞变化水平差异无统计学意义 [$3(0\sim 4)$ 个对 $2(0\sim 5)$ 个, $z=-0.868$, $P=0.385$]。TPO 治疗组 10.5%(6/57) 出现注射部位疼痛,除此之外,两组不良反应无明显差异。随访期间,两组患者各有 1 例阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆 $>10\%$;TPO 治疗组 1 例进展为 SAA;均无死亡、无血栓事件发生,未见网状纤维及胶原纤维增生,未见骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病转化。结论 CsA 联合 TPO 治疗相比 CsA 单药治疗可较快提升 NSAA 患者血小板水平,而不增加明显的不良反应。

【关键词】 再生障碍性贫血; 血小板生成素; 环孢素 A; 治疗结果; 不良反应

基金项目:北京市自然科学基金(7192168);中国医学科学院医学创新基金(2016-I2M-3-004);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2019XK320047)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.004

Evaluation of the efficacy of cyclosporin A combined with recombinant human thrombopoietin for treating patients with non-severe aplastic anemia

Zhang Menglu, Chen Wanshu, Han Bing

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email:hanbing_li@sina.com.cn

【Abstract】 Objectives To compare the efficacy of cyclosporin A (CsA) alone and CsA combined with recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in patients with non-severe aplastic anemia (NSAA). **Methods** Data from 83 patients with NSAA between August 2014 and February 2019 were collected retrospectively. The study population included 35 men and 48 women, with a median age of 45 years (14–85 years). Among them, 57 had been treated with CsA + rhTPO, TPO was administered at 15 000 U QD for 7 days, once a month for 3 months, and the other 26 patients with compatible baseline characters were treated with CsA alone. All the enrolled patients had been treated with CsA for at least 6 months and were followed up for at least 1 year. The efficacy and outcome were compared between the two groups. **Results** Total 23 men and 34 women, with a median age of 46 years (14–85 years) were treated with CsA + rhTPO. The median duration of CsA treatment was 17 (8–28) months, and the patients were

followed up for a median of 27 (12–45) months. Total 12 men and 14 women, with a median age of 40 years (20–64) were treated with CsA alone. The median duration of CsA treatment was 19 months (9–30 months), and the median follow-up duration was 29 months (16–66 months). There was no significant difference in the baseline characteristics of the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the CR and OR rates of the two groups at 1, 3, 6, 12, and 24 months of treatment ($P > 0.05$). The change in the platelet level for the CsA + rhTPO treated group after 1 month [$8(-12-86) \times 10^9/L$ vs. $3(16-57) \times 10^9/L$, $P = 0.029$], 3 months [$24(-6-102) \times 10^9/L$ vs. $7(-9-76) \times 10^9/L$, $P = 0.006$], and 6 months [$33.5(-4-123) \times 10^9/L$ vs. $12.5(-14-109) \times 10^9/L$, $P = 0.048$] of treatment was higher than that in the CsA alone group, while no significant difference was found between the two groups at other time points. There was no significant difference in the change in the megakaryocyte level between the two groups [$3(0-4)$ vs. $2(0-5)$, $z = -0.868$, $P = 0.385$] after 6 months of treatment. Apart from 10.5% (6/57) of the patients in the CsA + rhTPO treated group who reported soreness at the injection site, there was no other significant difference between the two groups in terms of adverse effects. During the follow-up period, there were two cases of increasing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone to over 10%, one in the CsA + rhTPO treated group, the other in the CsA alone group; and there was one case of progression to SAA in the CsA + rhTPO treated group; while no case of death or thromboembolic event (TEE), fibrosis or reticulin proliferation, progression to myelodysplastic syndrome (MDS), or acute myeloid leukemia was observed in either group. There was one case of progression to SAA in the CsA + rhTPO treated group but none in the CsA alone group. **Conclusion** Compared to CsA alone, CsA + rhTPO treatment can accelerate the recovery of the platelet level with acceptable adverse effects.

【Key words】 Aplastic anemia; Recombined human thrombopoietin; Cyclosporin A; Treatment outcome; Adverse effects

Fund program: Natural Science Foundation of Beijing (7192168); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation fund for Medical Sciences (2016-I2M-3-004); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320047)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.008.004

获得性再生障碍性贫血(AA)是一种骨髓造血衰竭综合征^[1]。按照血细胞减少的程度,AA分为重型(SAA)及非重型(NSAA)^[2]。重组人血小板生成素(rhTPO)是肝脏分泌的特异性调节血小板生成的造血生长因子,通过与TPO受体(MPL)结合,诱导造血干细胞向巨核细胞分化,刺激巨核细胞增殖分化,促进血小板生成和释放^[3-4]。文献报道,免疫抑制治疗(IST)联合rhTPO可以提高SAA近期有效率,减少血小板输注量,改善血小板数量,且不增加克隆演变和骨髓纤维化发生率^[5-6]。但rhTPO在NSAA中的作用国内外尚无相关研究。本研究我们回顾性分析了单中心83例NSAA患者,比较环孢素A(CsA)联合rhTPO和单用CsA的疗效,旨在探索rhTPO对NSAA近期疗效及疾病转归的影响。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2014年8月至2019年2月在北京协和医院就诊的有治疗指征的初治NSAA患者83例,其中57例接受了标准的CsA联合rhTPO治疗,设为TPO治疗组,26例仅接受了标准CsA治疗,为对照组。NSAA诊断参照《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》标准^[7],分型

满足Camitta标准^[8]。所有患者均行染色体检查,外周血细胞流式细胞术CD55、CD59检查,40岁以下的患者诊断时常规进行彗星试验、丝裂霉素试验和端粒酶基因检测,以排除遗传性骨髓衰竭。纳入标准:①治疗前 $PLT < 30 \times 10^9/L$;②治疗开始时无明确活动性感染和(或)大出血,无重要脏器严重功能异常;③治疗开始时阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆 $\leq 10\%$;④未进行造血干细胞移植及抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗;⑤接受标准剂量CsA治疗,至少使用6个月,且治疗后随访时间超过12个月;⑥随访资料较为完整,且能提供至少每6个月1次的骨髓象、骨髓活检、染色体结果。

2. 治疗方案:所有患者均接受了标准剂量CsA治疗:3~5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 分两次口服起始,2周后检测血药浓度,调整剂量维持CsA全血谷浓度100~200 $\mu g/L$ 。当达到最佳血液学反应并血液学参数稳定至少3个月月开始缓慢减量,每3个月约减量1 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。CsA总疗程为2~3年。TPO治疗组在开始CsA治疗时开始予rhTPO(沈阳三生制药公司产品)15 000 U,皮下注射,每日1次,共7 d,28 d为1个疗程,治疗3个疗程。PLT升高超过 $50 \times 10^9/L$,停用rhTPO。对照组仅接受CsA治疗。

HGB < 60 g/L 时予红细胞输注, PLT < 10×10⁹/L 或者有明显出血倾向时予血小板输注治疗。未再使用其他造血生长因子及艾曲泊帕。

3. 疗效观察及随访: 通过病历资料与电话进行随访, 随访截至 2020 年 2 月 18 日, 中位随访时间为 27 (12~66) 个月。治疗后 1、3、6、12、24 个月复查患者血常规、生化指标及其他相关指标, 统计药物治疗不良反应、输血及血小板依赖情况并记录疾病转归。

疗效判定参照 Camitta 标准^[8]略加修改: ①完全血液学反应(CR): 脱离血制品输注, HGB 正常, ANC > 1.5×10⁹/L, PLT > 100×10⁹/L, 随访 12 个月以上未复发。②部分血液学反应(PR): A. 脱离既往输血依赖; B. 至少一系血细胞恢复至正常或增长到基线的 2 倍; C. 任何一系血细胞基线水平上升并维持 3 个月: HGB 增长 30 g/L 以上(治疗前 < 60 g/L)、ANC 增长 0.5×10⁹/L 以上(治疗前 < 0.5×10⁹/L)、PLT 增长 20×10⁹/L 以上(治疗前 < 20×10⁹/L)。③无效(NR): 症状、血常规未达 PR。总体血液学反应(OR)为 CR+PR。

4. 统计学处理: 使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 分类变量的组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法; 连续变量以中位数(范围)描述, 组间比较采用 2 个独立样本的非参数秩和检验(Mann-Whitney *U* 检验)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本特征: 83 例 NSAA 患者中, 男 35 例, 女 48 例, 中位年龄 45 (14~85) 岁。CsA 中位应用时间为 18 (8~30) 个月。其中 TPO 治疗组 57 例, 男 23 例, 女 34 例, 中位年龄 46 (14~85) 岁。6 例患者 rhTPO 治疗 1 个疗程停药, 原因分别为 CR (2 例)、PLT > 50×10⁹/L (4 例); 另 10 例患者治疗 2 个疗程停药, 原因分别为 CR (3 例)、PLT > 50×10⁹/L (7 例); 其

余 41 例患者 TPO 治疗 3 个疗程。CsA 中位应用时间为 17 (8~28) 个月, 中位随访 27 (12~45) 个月。对照组 26 例, 男 12 例, 女 14 例, 中位年龄 40 (20~64) 岁。CsA 中位应用时间为 19 (9~30) 个月, 中位随访 29 (16~66) 个月。两组患者治疗前各临床特征比较见表 1, TPO 治疗组 PLT 略低于对照组, 接近有统计学差异 [17 (5~30)×10⁹/L 对 22 (6~30)×10⁹/L, *P* = 0.056], 其他临床资料差异无均统计学意义。

2. 血液学疗效比较(表 2): 治疗 1、3、6、12 及 24 个月, TPO 治疗组与对照组 CR 率、OR 率差异均无统计学意义。提示两组各时间点疗效未有明显差异。

表 1 非重型再生障碍性贫血患者 TPO 治疗组与对照组临床特征比较

临床特征	TPO 治疗组 (57 例)	对照组 (26 例)	<i>P</i> 值
中位年龄(岁)	46(14~85)	40(20~64)	0.068
性别(例,男/女)	23/34	12/14	0.620
中位 HGB(g/L)	83(55~101)	90(60~108)	0.992
中位 PLT(×10 ⁹ /L)	17(5~30)	22(6~30)	0.056
中位 ANC(×10 ⁹ /L)	1.4(0.8~3.0)	1.6(1.0~3.3)	0.175
中位 WBC(×10 ⁹ /L)	3.2(1.5~7.4)	2.9(1.3~8.0)	0.293
中位 Ret(×10 ⁹ /L)	49.9(17.1~99.5)	45.9(8.7~98.0)	0.176
中位 CsA 剂量(mg/kg)	3.5(3.1~4.6)	3.8(3.4~4.5)	0.583
红细胞输注依赖[例(%)]	8(14.0)	2(7.7)	0.494
血小板输注依赖[例(%)]	9(15.8)	4(15.4)	1.000
PNH 克隆 > 5% [例(%)]	2(3.5)	1(3.8)	1.000
骨髓增生程度[例(%)]			
Ⅲ级	11(19.3)	4(15.3)	0.767
Ⅳ级	32(56.1)	17(65.4)	0.427
Ⅴ级	11(19.3)	8(30.8)	0.249
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值[M(范围)]	1.39(0.94~1.60)	1.34(0.97~1.54)	0.682

注: TPO 治疗组: 环孢素 A(CsA) 联合重组人血小板生成素; 对照组: 单用 CsA 治疗; Ret: 网织红细胞绝对计数; PNH: 阵发性睡眠性血红蛋白尿

表 2 非重型再生障碍性贫血患者 TPO 治疗组与对照组各时间点疗效比较 [例(%)]

组别	1 个月		3 个月		6 个月		12 个月		24 个月	
	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR
TPO 治疗组	2(3.6)	11(20.0)	5(8.9)	28(50.0)	9(15.8)	37(64.9)	13(28.3)	31(67.4)	16(35.6)	34(75.6)
对照组	0(0.0)	3(12.5)	0(0.0)	9(34.6)	3(11.5)	13(50.0)	5(20.0)	16(64.0)	6(30.0)	14(70.0)
<i>P</i> 值	1.000	0.533	0.173	0.193	0.745	0.198	0.445	0.773	0.662	0.638

注: TPO 治疗组: 环孢素 A(CsA) 联合重组人血小板生成素; 对照组: 单用 CsA 治疗; CR: 完全血液学反应; PR: 部分血液学反应; OR: 总体血液学反应

表 3 非重型再生障碍性贫血患者 TPO 治疗组与对照组各时间点 PLT 较基线升高水平比较 [$\times 10^9/L$, $M(\text{范围})$]

组别	1 个月	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
TPO 治疗组	8(-12 ~ 86)	24(-6 ~ 102)	33.5(-4 ~ 123)	41(-7 ~ 212)	32.5(-29 ~ 207)
对照组	3(16 ~ 57)	7(-9 ~ 76)	12.5(-14 ~ 109)	20(-7 ~ 152)	27(-9 ~ 129)
<i>z</i> 值	-2.180	-2.722	-1.978	-1.475	-0.828
<i>P</i> 值	0.029	0.006	0.048	0.140	0.407

注: TPO 治疗组: 环孢素 A(CsA) 联合重组人血小板生成素; 对照组: 单用 CsA 治疗

3. 血小板恢复情况及骨髓巨核细胞恢复情况: TPO 治疗组患者治疗 1、3 及 6 个月 PLT 较基线升高水平的中位数均高于对照组, 差异有统计学意义(表 3)。TPO 治疗组患者治疗 6 个月巨核细胞数量较基线升高水平与对照组相比, 差异无统计学意义 [3(0~4) 个对 2(0~5) 个, $z = -0.868$, $P = 0.385$]。

4. 不良反应与疾病转归: TPO 治疗组主要不良反应: 胆红素轻度升高 7 例(12.3%)、肌酐升高 6 例(10.5%)、胃肠道反应 6 例(10.5%)、注射部位的疼痛 6 例(10.5%)、牙龈轻中度增生 5 例(8.8%)、转氨酶升高 5 例(8.8%)。对照组主要不良反应: 牙龈轻中度增生 3 例(11.5%)、胆红素轻度升高 3 例(11.5%)、胃肠道反应 3 例(11.5%)、转氨酶升高 2 例(7.7%)、肌酐升高 2 例(7.7%)。两组不良反应差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。所有不良反应经减量或对症治疗好转。随访期间, 两组患者均无死亡, 无血栓事件发生, 未见网状纤维及胶原纤维增生, 未见骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓系白血病(AML)转化; 但各有 1 例 PNH 克隆 $> 10\%$ 。1 例 TPO 治疗组患者在治疗 1 个月后进展为 SAA, 且在随访期末仍为 SAA; 对照组无一例患者进展为 SAA。

讨 论

TPO 是调节巨核细胞增殖成熟和血小板生成的内源性因子, 通过与造血干细胞、巨核系祖细胞表面的特异性受体 c-MPL 结合, 激活 JAK/STAT 信号传导途径而发挥生物作用^[3-4], 被广泛用于各类血小板减少症的治疗^[9-12]。近年来, 国内学者采用 rhTPO 联合 IST 一线治疗 SAA, 亦获得较好疗效^[5-6]。部分 NSAA 患者同样存在严重的血小板减少, 甚至引起严重的出血而威胁生命。然而, 在 IST 基础上联合 rhTPO 是否可以增加疗效、加快血小板水平的提升, 尚未见相关报道。

在本研究中, 从血小板的计数变化可以看出,

使用 TPO 组在治疗 1、3、6 个月后, 较对照组血小板恢复更快。这一结果与既往关于 SAA 的结果^[5-6]类似, 即 TPO 联合 IST 可以在治疗早期快速提升患者 PLT 水平。由于治疗早期的出血是治疗失败、甚至是威胁患者生命的重要因素, 这一研究表明, 治疗早期在 IST 基础上联合使用 TPO, 对于减少出血事件、降低治疗失败的风险、提高患者治疗的信心等, 是有积极意义的。由于本研究 TPO 使用时间小于 3 个月, 且每月仅 1 周, 疗效可能无法持续。随着治疗时间延长, CsA 有效率也逐渐上升, 到 1 年及随访期末, 两组血小板水平变化无显著差异。

TPO 治疗 AA 的机制尚未得到深入的阐述。研究发现, rhTPO 可以促进 SAA 患者移植后血小板的植入^[13-14]。Liu 等^[15]进一步研究发现, TPO 可以促进联合免疫缺陷小鼠的骨髓移植后造血干/祖细胞(HSPC)的归巢。在研究其他 TPO 受体激动剂如艾曲泊帕时发现, 其在体外不仅可以扩增巨核细胞和血小板, 还有刺激骨髓中造血干细胞和祖细胞的作用; 同时, 还发现其有免疫调节作用^[16]。尽管结合位点不尽相同, TPO 也可能有类似的作用机制, 有待于进一步的研究。

虽然 TPO 的使用加快了血小板恢复的速度, 但本组研究结果显示, 在 3、6、12 及 24 个月时, TPO 治疗组与对照组相比, 无论是 CR 还是 OR 率差异均无统计学意义。这与既往的报道并不完全一致。由于 MPL 存在于各种造血细胞表面, 包括造血干细胞和各系造血祖细胞, 因此, TPO 理论上也可以对 ANC、HGB 恢复起作用。文献报道, TPO 可以促进 SAA 患者三系血细胞的恢复^[6,17-18]。张莉等^[5]及 Wang 等^[6]发现 rhTPO 联合 IST 组治疗 SAA/极重型 AA(VSAA), 患者疗效明显提高, 血小板输注依赖和血小板支持治疗输注比例均明显减少。他们的研究还表明, 对于 SAA 患者, TPO 不仅对血小板的上升有帮助, 对部分患者红细胞和粒细胞的生成也有一定促进作用。Komatsu 等^[18]使用 rhTPO 对 AA

和MDS患者进行治疗时,发现其不仅增加血小板计数,在部分患者中也有多系血细胞反应的效果。其他TPO受体激动剂如艾曲泊帕、罗米司亭等在多项研究中被证实可以有效治疗难治SAA,提升初治SAA患者IST的疗效^[19-22],并可以提升各系血细胞的反应^[23]。由于本组入组患者都是NSAA,疾病相对较轻,且我们使用TPO时间较短,我们并未比较其他两系的变化。本组研究在CR和OR率上与上述文献存在一定差异,原因可能为:国际上使用艾曲泊帕或罗米司亭治疗SAA时间都较长,且为持续给药,停药都需逐渐减量,Wang等^[6]使用TPO中位时间也达7.8个月。而我们TPO使用时间相对较短,剂量也较小,可能影响了疗效;TPO和其他TPO受体激动剂可能存在一定的疗效差异;NSAA残存造血相对较多,IST基础上短期联合TPO可能难以显示统计学差异;两组在绝对值上有差异,但未达到统计学意义,可能受到例数的影响。未来通过前瞻性设计,扩大样本量,并探索合适的TPO剂量,可进一步明确联合使用TPO是否可以增加CsA治疗NSAA的疗效。

同样的发现也见于骨髓的检查。治疗后6个月骨髓复查也并未发现TPO组和对照组巨核细胞数量变化的明显差别。Wang等^[6]报道了在SAA患者中,与单用IST相比,联合使用TPO与IST在治疗3、6、9个月后,骨髓巨核细胞数的提升幅度明显更大。在一项艾曲泊帕治疗SAA的研究中,使用艾曲泊帕后并停用一段时间后,部分患者还可以保持骨髓细胞数的正常,提示骨髓造血的恢复^[24]。这些差异同样可能与我们的患者多为NSAA,基础造血残存较多,且使用TPO的疗程较短有关。

本研究中TPO治疗组患者个别出现注射部位疼痛的不良反应,经治疗都可好转。根据Ghanima等^[25]的综述,TPO受体激动剂可能增加静脉血栓的风险,但其增加骨髓纤维化风险的观点并未得到证实,只有少部分患者发生网状蛋白纤维化、胶原蛋白纤维化,并且在停药后都能得到缓解。目前报道克隆演化的患者,在治疗初始时就存在高风险转化的可能。有研究者发现TPO可以增加AA向MDS转化,但艾曲泊帕未发现类似现象^[6,21,25]。本组患者rhTPO治疗时间较短,随访时间相对较长,密切监测尚未发现克隆演变证据。

综上,本研究结果显示对于初治NSAA患者,使用CsA联合rhTPO治疗,可以加速PLT回升,而未

明显增加不良反应。

参考文献

- [1] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9471):1647-1656. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66515-4.
- [2] Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(12): 70. DOI: 10.1007/s11864-017-0511-z.
- [3] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1):10-23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0.
- [4] Jing FM, Zhang XL, Meng FL, et al. Anti-c-Mpl antibodies in immune thrombocytopenia suppress thrombopoiesis and decrease response to rhTPO [J]. *Thromb Res*, 2018, 170:200-206. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.021.
- [5] 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.
- [6] 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, 2015:597293. DOI: 10.1155/2015/597293.
- [7] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (1): 1- 5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [8] Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (second of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis [J]. *N Engl J Med*, 1982, 306 (12):712- 718. DOI: 10.1056/NEJM198203253061204.
- [9] Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Blood*, 2017, 130(9):1097-1103. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761262.
- [10] 卢园园, 管娜, 孟庆红, 等. rhTPO联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性免疫性血小板减少症的临床分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20 (7):534- 537. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.07.004.
- [11] Kashiwagi H, Tomiyama Y. Recent advances in pathophysiology and treatment of immune thrombocytopenia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2015, 56(2):177-184. DOI: 10.11406/rinketsu.56.177.
- [12] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(4):282-294.
- [13] Wang H, Huang M, Zhao Y, et al. Recombinant Human Thrombopoietin Promotes Platelet Engraftment and Improves Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Aplastic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017,23 (10):1678-

1684. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.010.
- [14] 宋媛,周芳,宋宁霞,等.重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血患者异基因造血干细胞移植后血小板恢复的影响[J].中华血液学杂志,2018,39(3):207-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.007.
- [15] Liu Y, Ding L, Zhang B, et al. Thrombopoietin enhances hematopoietic stem and progenitor cell homing by impeding matrix metalloproteinase 9 expression[J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(6):661-673. DOI: 10.1002/sctm.19-0220.
- [16] Sun H, Tsai Y, Nowak I, et al. Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, enhances human umbilical cord blood hematopoietic stem/primitive progenitor cell expansion and promotes multi-lineage hematopoiesis[J]. Stem Cell Res, 2012, 9(2):77-86. DOI: 10.1016/j.scr.2012.05.001.
- [17] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04980.x.
- [18] Komatsu N, Okamoto T, Yoshida T, et al. Pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) increased platelet counts (plt) in patients with aplastic anemia (AA) and myelodysplastic syndrome (MDS)[J]. Blood, 2000, 96(article 296a).
- [19] Fattizzo B, Levati G, Cassin R, et al. Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia, Aplastic Anemia, and Myelodysplastic Syndrome: From Megakaryopoiesis to Immunomodulation [J]. Drugs, 2019, 79(12):1305-1319. DOI: 10.1007/s40265-019-01159-0.
- [20] Ecsedi M, Lengline É, Knol-Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe [J]. Ann Hematol, 2019, 98(6):1341-1350. DOI: 10.1007/s00277-019-03652-8.
- [21] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878.
- [22] Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia [J]. Blood Adv, 2018, 2(21):3054-3062. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020248.
- [23] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [J]. Haematologica, 2018, 103(2):212-220. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339.
- [24] 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.
- [25] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later [J]. Haematologica, 2019, 104(6):1112-1123. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.

(收稿日期:2020-03-08)

(本文编辑:刘爽)

中华医学会血液学分会第十一届委员会委员名单

主任委员 吴德沛

前任主任委员 王建祥

候任主任委员 胡豫

副主任委员 肖志坚 刘启发 赵维莅 张晓辉

常务委员(按姓氏笔画为序) 王景文 牛挺 方美云 付蓉 刘代红 刘启发 吴德沛

肖志坚 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李薇 李建勇 杨林花 陈协群

周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 侯明 侯健 黄河 赖永榕

委员兼秘书长 陈苏宁

委员(按姓氏笔画为序) 王昭 王少元 王景文 王季石 牛挺 方美云 付蓉

朱尊民 江明 江倩 刘利 刘林 刘竞 刘澎 刘代红 刘启发

纪春岩 闫金松 农卫霞 杜欣 苏雁华 吴德沛 肖志坚 沈建平 邵宗鸿

张梅 张曦 张连生 张晓辉 李剑 李娟 李薇 李文倩 李军民

李建勇 李振宇 杨仁池 杨同华 杨林花 陈协群 陈苏宁 陈洁平 邱林

罗建民 周凡 周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 赵谢兰 侯明 侯健

施均 姜中兴 姚红霞 徐才刚 高素君 黄河 黄晓军 黄瑞滨 常英军

崔丽娟 韩悦 韩艳秋 梁爱斌 曾庆曙 赖永榕 蔡真 魏辉 潘耀柱

糜坚青