

# 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

宋媛 周芳 宋宁霞 刘希民 余喆 解琳娜 宋晓晨 李欣

**【摘要】** 目的 分析重组人血小板生成素(rhTPO)促进重型再生障碍性贫血(SAA)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后血小板恢复的疗效及安全性。方法 对2010年1月至2017年3月期间85例接受allo-HSCT治疗的SAA患者进行回顾性分析。根据移植后升血小板药物的使用情况,将85例患者分为rhTPO组(29例)、rhIL-11组(27例)和空白组(29例),比较三组 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 、 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 、 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 的恢复时间以及移植后(25±5)d骨髓巨核细胞计数、移植期间血小板输注量,观察药物不良反应。结果 rhTPO、rhIL-11、空白组粒细胞植入和 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。rhTPO组 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 时间短于空白组[16.5(11~39)d对22(14~66)d,  $P < 0.05$ ];rhTPO组 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 时间[23(12~51)d]短于rhIL-11组[28(12~80)d]及空白组[35(18~86)d]( $P < 0.05$ )。rhTPO组移植期间血小板输注量少于rhIL-11组及空白组[分别为20(10~30)、30(10~50)、35(10~70)U,  $P < 0.05$ ]。rhTPO、rhIL-11、空白组移植后(25±5)d骨髓巨核细胞中位计数分别为31.5(0~200)、12(0~142)、11(0~187)个, rhTPO组与rhIL-11组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), rhIL-11组与空白组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素分析显示,应用rhTPO是影响血小板恢复的独立影响因素[ $HR = 4.01$ (95%  $CI$  1.81~8.97),  $P = 0.010$ ]。rhTPO组未见明显不良反应。结论 rhTPO可以促进SAA患者allo-HSCT后血小板恢复,减少血小板输注量,并且安全性较好。

**【关键词】** 贫血, 再生障碍性; 血小板生成素; 造血干细胞移植; 血小板输注

**Impact on platelet recovery of recombinant human thrombopoietin in severe aplastic anemia patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** Song Yuan, Zhou Fang, Song Ningxia, Liu Ximin, Yu Zhe, Xie Linna, Song Xiaochen, Li Xin. Department of Hematology, The General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China

Corresponding author: Zhou Fang, Email: zhoufang1@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate and analyze the impact on PLT recovery of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in severe aplastic anemia (SAA) patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** A retrospective analysis of Hematology Division of General Hospital of Jinan Military Command was conducted in the 85 SAA cases who treated with allo-HSCT from January 2010 to March 2017. According to the administration of medicines for platelets, 85 patients were divided into rhTPO group ( $n = 29$ ), rhIL-11 group ( $n = 27$ ) and blank group ( $n = 29$ ), respectively. The median time of  $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ ,  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ , and  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ , the numbers of megakaryocytes in marrow smear (25±5) days after transplantation and the quantities of platelet transfusion were analyzed retrospectively. The adverse events of rhTPO and rhIL-11 groups were observed. **Results** There were no significant differences in the recovery of granulocytes and  $PLT \geq 20 \times 10^9/L$  among the three groups ( $P > 0.05$ ). The time of  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$  in rhTPO group was shorter than that in blank group [16.5 (11-39) d vs 22 (14-66) d,  $P < 0.05$ ], as well as the time of  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  [rhTPO: 23 (12-51) d; rhIL-11: 28 (12-80) d; blank group: 35 (18-86) d,  $P < 0.05$ ]. Platelet transfusions were also less in rhTPO group than in rhIL-11 and blank groups [20 (10-30) U, 30 (10-50) U, 35 (10-70) U,  $P < 0.05$ ]. The counts of megakaryocyte in rhTPO group, rhIL-11 group and blank group were 31.5 (0-200), 12 (0-142) and 11

(0-187) ( $P < 0.05$ ), respectively. The difference between rhTPO group and rhIL-11 group was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but no difference between rhIL-11 group and blank group ( $P > 0.05$ ). Multivariate analysis showed that rhTPO was an independent factor for platelet recovery [ $HR = 4.01$  (95%  $CI$  1.81-9.97),  $P = 0.010$ ]. The rhTPO group had no obvious adverse events. **Conclusion** rhTPO can promote platelet recovery of SAA patients after allo-HSCT, reduce platelet transfusion with safety.

**【Key words】** Anemia, aplastic; Thrombopoietin; Hematopoietic stem cell transplantation; Platelet transfusion

重型再生障碍性贫血(SAA)是一类骨髓衰竭性疾病,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可有效治疗SAA<sup>[1]</sup>。移植后血小板植入是影响移植疗效的重要因素,移植过程中缩短血小板恢复时间及减少血小板输注量至关重要。目前促进血小板恢复药物主要是重组人白细胞介素11(rhIL-11)及重组人血小板生成素(rhTPO)。多项研究结果表明,在恶性血液病allo-HSCT中,rhTPO促进血小板恢复效果优于rhIL-11<sup>[2-3]</sup>。我们对近年来接受allo-HSCT的85例SAA患者进行回顾性分析,评估rhTPO促进移植后血小板恢复的效果。

### 病例与方法

1. 病例及分组:本回顾性研究纳入2010年1月至2017年3月期间在济南军区总医院血液科接受allo-HSCT的85例SAA患者,男49例,女36例,中位年龄为23(14~55)岁。全部85例患者分为:①rhTPO组(29例):+1 d开始rhTPO 15 000 U/d皮下注射;②rhIL-11组(27例):+1 d开始rhIL-11 1.5 mg/d皮下注射;③空白组(29例):不应用任何升血小板药物。血小板计数升至 $70 \times 10^9/L$ 后停用rhTPO或rhIL-11。

2. 供者来源及干细胞采集:人组织相容性抗原(HLA)匹配同胞供者(MSD)allo-HSCT 51例,替代供者(AD)allo-HSCT 34例(其中无关供者全相合7例、无关供者不全相合7例、单倍体相合供者20例),均为高分辨配型。单倍体相合供者行骨髓+外周血造血干细胞采集。全相合供者行外周血造血干细胞采集。回输单个核细胞(MNC)中位数为 $7.8(3.2 \sim 13.7) \times 10^8/kg$ ,  $CD34^+$ 细胞中位数为 $4.0(2.1 \sim 13.1) \times 10^6/kg$ 。

3. 预处理方案:①同胞供者及无关供者allo-HSCT:抗胸腺细胞球蛋白(ATG)  $3.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 5 d$ +环磷酰胺(CTX)  $60 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 2 d \pm$ 氟达拉滨(Flu)  $30 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 4 d \pm$ 全身照射(TBI) 2 Gy。②单倍体相合allo-HSCT:白消安  $4 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times$

$2 d + CTX 60 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 2 d + ATG 2.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 4 d + Flu 30 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 4 d$ 。

4. 移植抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+短疗程甲氨蝶呤(MTX)方案。CsA:-1 d开始  $3 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,正常进食后改为口服给药并加量至  $6 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,维持血药浓度200~400  $\mu g/L$ ,待血常规恢复正常并保持稳定3个月后逐渐减量至停药;MMF:1.0 g/d,+1 d开始,MSD allo-HSCT患者+28 d停药;MTX:+1 d 15 mg,+3,+6,+11d 10 mg/d(MSD allo-HSCT患者仅+1,+3,+6 d给药)。

5. 血小板输注指征:  $PLT < 10 \times 10^9/L$  或  $PLT \geq 10 \times 10^9/L$  但有出血表现时输注血小板。

6. 观察指标:本研究通过观察以下4项指标来评价rhTPO促进血小板恢复的效果:①血小板计数恢复时间( $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 、 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时间);②粒细胞植入时间( $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d);③血小板输注量;④移植后( $25 \pm 5$ )d骨髓巨核细胞数量。

7. 随访:采用门诊随访。随访截止日期为2017年10月1日,中位随访时间为39(1~93)个月。总生存(OS)时间:干细胞回输日至随访截止或死亡日期。

8. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行数据分析,各组间患者一般特征的比较采用 $\chi^2$ 检验,血小板恢复时间、粒细胞植入时间及血小板输注量、移植后骨髓巨核细胞计数比较采用单因素方差分析,组间比较采用SNK法。多因素分析采用Cox回归分析模型。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,率的比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:患者的一般资料如表1所示。各组间性别、年龄、疾病类型、移植类型、预处理方案、干细胞输注数量、应用影响血小板药物例数以及血

小板恢复前合并病毒感染例数等差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。

2. 临床疗效:rhTPO、rhIL-11、空白组比较,粒细胞植入中位时间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), $PLT\geq 20\times 10^9/L$ 的中位时间差异亦无统计学意义( $P>0.05$ ),但 $PLT\geq 50\times 10^9/L$ 及 $PLT\geq 100\times 10^9/L$ 的中位恢复时间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。组间比较:rhTPO组与rhIL-11组 $PLT\geq 50\times 10^9/L$ 时间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但rhTPO组短于空白组[16.5(11~39)d对22(14~66)d, $P<0.05$ ];

rhTPO组 $PLT\geq 100\times 10^9/L$ 时间[23(12~51)d]短于rhIL-11组[28(12~80)d]及空白组[35(18~86)d]( $P<0.05$ )。rhTPO组血小板输注量少于rhIL-11组及空白组( $P=0.043$ )(表2)。

rhTPO、rhIL-11、空白组移植后(25±5)d中位骨髓巨核细胞计数分别为31.5(0~200)、12(0~142)、11(0~187)个,差异有统计学意义( $F=4.872$ , $P=0.014$ )。

3. 影响血小板恢复的多因素分析:对于可能影响血小板恢复的因素进行多因素分析(包括性别、

表1 85例行异基因造血干细胞移植的重型再生障碍性贫血(SAA)患者一般资料

指标	rhTPO组(29例)	rhIL-11组(27例)	空白组(29例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
中位年龄[岁, $M$ (范围)]	23(14~44)	23(15~29)	21(14~55)	0.981	0.875
供者性别[例(%)]				1.580	0.451
男	16(55.2)	16(59.3)	19(65.5)		
女	13(44.8)	11(40.7)	10(34.5)		
疾病类型[例(%)]				2.496	0.364
SAA-I	16(55.2)	10(37.0)	17(58.6)		
SAA-II	13(44.8)	17(63.0)	12(41.4)		
移植类型[例(%)]				4.702	0.122
MSD	17(58.6)	16(59.3)	18(62.1)		
AD	12(41.4)	11(40.7)	11(37.9)		
预处理方案[例(%)]				8.561	0.198
CTX+ATG	10(34.5)	10(37.1)	12(41.4)		
Flu+CTX+ATG	6(20.7)	7(25.9)	11(37.9)		
TBI+CTX+ATG	4(13.8)	3(11.1)	2(6.9)		
Bu+CTX+ATG+Flu	9(31.0)	7(25.9)	4(13.8)		
回输MNC[ $\times 10^8/kg$ , $M$ (范围)]	8.2(3.2~12.6)	8.7(4.1~13.7)	7.6(3.7~12.9)	1.080	0.776
回输CD34 <sup>+</sup> 细胞[ $\times 10^6/kg$ , $M$ (范围)]	3.8(2.4~13.0)	4.1(2.1~12.7)	4.0(2.2~13.1)	0.881	0.839
应用可能影响血小板药物 <sup>a</sup> (例)	6	8	5	1.112	0.790
合并病毒感染例数 <sup>a</sup> (例)	8	6	7	3.203	0.389

注:rhTPO:重组人血小板生成素;rhIL-11:重组人白细胞介素11;MSD:HLA匹配同胞供者;AD:替代供者;CTX:环磷酰胺;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;Flu:氟达拉滨;Bu:白消安;TBI:全身照射;MNC:单个核细胞。<sup>a</sup>在血小板计数恢复至 $100\times 10^9/L$ 之前

表2 各组血小板恢复时间、粒细胞植入时间、血小板输注量及骨髓巨核细胞计数比较[ $M$ (范围)]

变量	rhTPO组 (29例)	rhIL-11组 (27例)	空白组 (29例)	$F$ 值	$P$ 值
粒细胞植入时间(d)	11(9~21)	12(8~23)	13(9~21)	2.981	0.098
血小板恢复时间(d)					
$\geq 20\times 10^9/L$	13(9~28)	13(8~31)	13.5(9~29)	1.990	0.735
$\geq 50\times 10^9/L$	16.5(11~39)	19(10~41)	22(14~66)	3.414	0.041
$\geq 100\times 10^9/L$	23(12~51)	28(12~80)	35(18~86)	4.763	0.022
血小板输注量(U)	20(10~30)	30(10~50)	35(10~70)	3.467	0.043
骨髓巨核细胞计数(个)	31.5(0~200)	12(0~142)	11(0~187)	4.872	0.014

注:rhTPO:重组人血小板生成素;rhIL-11:重组人白细胞介素11

年龄、疾病类型、移植类型、预处理方案、干细胞输注数量、血小板恢复前是否应用可能影响血小板药物、是否合并病毒感染以及是否应用rhTPO),结果显示,应用rhTPO是影响血小板恢复的独立影响因素[HR = 4.01(95% CI 1.81 ~ 8.97), P = 0.01]。

4. 不良反应:rhTPO组未发生rhTPO相关不良反应。rhIL-11组有2例(7.4%)患者出现发热,3例(11.1%)患者出现水钠潴留及心功能不全,给予强心、利尿等处理后症状得到控制。

5. 随访结果:至随访截止,65例患者存活,5年OS率为(76.7±4.5%)(图1),移植相关死亡率为23.5%(20/85)。急性GVHD累积发生率为34.1%(29/85),慢性GVHD累积发生率为22.4%(19/85)。rhTPO、rhIL-11、空白组5年OS率分别为(82.6±7.1%)、(74.1±8.4%)、(72.4±8.3)%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.005, P = 0.605$ )(图2)。

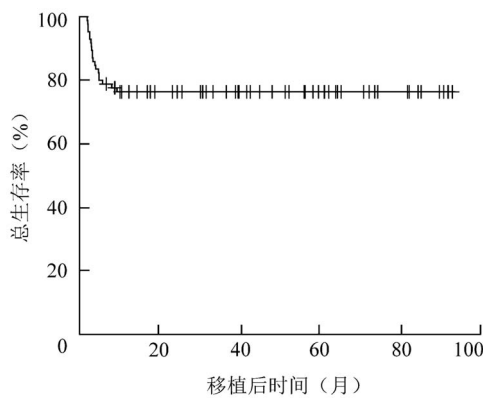
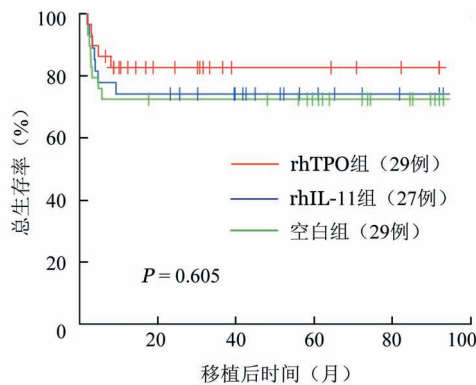


图1 85例重型再生障碍性贫血患者异基因造血干细胞移植后生存曲线



rhTPO:重组人血小板生成素;rhIL-11:重组人白细胞介素11  
图2 rhTPO、rhIL-11及空白组重型再生障碍性贫血患者异基因造血干细胞移植后生存曲线

### 讨论

血小板生成素(TPO)是血小板产生的生理调节剂,通过与促血小板生成素受体(c-Mpl受体)结合

起作用,从而激活大量的抗细胞凋亡和细胞成熟途径,TPO受体不仅表达在巨核细胞和血小板上,在CD34<sup>+</sup>的干、祖细胞上也有较低水平表达<sup>[4]</sup>。Pramono等<sup>[5]</sup>研究发现,TPO可通过小鼠胚胎干细胞的骨形态发生蛋白4(BMP4)信号通路而诱导造血,刺激巨核细胞生长、成熟及血小板的生成。TPO没有储存形式,直接进入循环,并被巨核细胞或血小板上的TPO受体结合清除,TPO的转录、翻译或释放不受任何物质的调节<sup>[6]</sup>。rhTPO是由含有高效表达人血小板生成素基因的中国仓鼠细胞经培养、分离和高度纯化后制成,与天然TPO非常相似,被广泛应用于临床<sup>[7]</sup>。

对于SAA患者,allo-HSCT是一种有效的治疗措施,但在预处理过程中化疗药物的应用增加了患者重要脏器出血的风险。rhTPO以及rhIL-11在促进血小板恢复中发挥重要作用。Wang等<sup>[8]</sup>研究发现,rhTPO可促进SAA患者allo-HSCT后血小板的植入,未使用rhTPO与血小板植入不良具有相关性。

本组病例资料显示,rhTPO、rhIL-11、空白组PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),rhTPO组与rhIL-11组PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但rhTPO组短于空白组[16.5(11~39)d对22(14~66)d, $P < 0.05$ ],rhTPO组PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 时间[23(12~51)d]短于rhIL-11组[28(12~80)d]及空白组[35(18~86)d]( $P < 0.05$ )。rhTPO、rhIL-11、空白组移植后(25±5)d中位骨髓巨核细胞计数分别为31.5(0~200)、12(0~142)、11(0~187)个,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,应用rhTPO是影响血小板恢复的独立影响因素[HR = 4.01(95% CI 1.81 ~ 8.97), P = 0.01]。

rhIL-11能够刺激造血干细胞及巨核细胞增殖分化,诱导巨核细胞及血小板成熟,从而提升血小板计数,但是有研究表明IL-11对巨核细胞生成和血小板生成的影响可能部分通过rhTPO介导<sup>[9]</sup>。本研究中,rhTPO、rhIL-11、空白组粒细胞植入时间及5年OS率比较差异均无统计学意义。

Han等<sup>[3]</sup>研究发现,应用rhTPO的单倍体相合造血干细胞移植患者移植后14~60d内血小板输注量少于未应用rhTPO患者( $P = 0.018$ )。本研究中,rhTPO组移植期间血小板输注量亦少于rhIL-11组及空白组[分别为20(10~30)、30(10~50)、35(10~70)U, $P < 0.043$ ],具有较大的临床意义。

rhIL-11可引起发热、关节肌肉疼痛、水钠潴留、呼吸困难及心律失常等并发症<sup>[10-11]</sup>。本研究rhIL-11组有2例患者发热,3例患者出现不同程度的水钠潴留及心功能不全,而rhTPO组未出现发热、头痛、水肿、浆膜腔积液、心功能不全等不良反应,提示rhTPO在临床应用中具有更好的安全性。

综上所述,本研究结果提示rhTPO对于促进SAA患者allo-HSCT后血小板恢复具有较好的疗效和安全性。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 苗瞄, 吴德沛, 曹祥山, 等. 血小板生成素在异基因造血干细胞移植后促进血小板植入的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(5): 362-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.05.003.
- [3] Han TT, Xu LP, Liu DH, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized controlled trial [J]. Ann Hematol, 2015, 94(1):117-128. DOI: 10.1007/s00277-014-2158-1.
- [4] 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. DOI: 10.1038/369568a0.
- [5] Pramono A, Zahabi A, Morishima T, et al. Thrombopoietin induces hematopoiesis from mouse ES cells via HIF-1 $\alpha$ -dependent activation of a BMP4 autoregulatory loop [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1375(1): 38-51. DOI: 10.1111/nyas.13138.
- [6] Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies [J]. Blood, 2002, 100(10):3457-3469. DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457.
- [7] Liu DH, Huang XJ, Liu KY, et al. Safety of recombinant human thrombopoietin in adults after related donor haploidentical haematopoietic stem cell transplantation: a pilot study [J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(2):135-141. DOI: 10.2165/11539130-000000000-00000.
- [8] 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.
- [9] Du X, Williams DA. Interleukin-11: review of molecular, cell biology, and clinical use [J]. Blood, 1997, 89(11):3897-3908.
- [10] Sano E, Takei T, Ueda T, et al. Production and characterization of genetically modified human IL-11 variants [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1861(2):205-217. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.11.028.
- [11] Negahdaripour M, Nezafat N, Ghasemi Y. A panoramic review and in silico analysis of IL-11 structure and function [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 32:41-61. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.06.002.

(收稿日期:2017-10-01)

(本文编辑:徐茂强)

## 中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛  
宋永平 张曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌  
侯明 侯健 胡豫 胡建达 黄河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委员(按姓氏笔画为序) 马军 方美云 牛挺 王欣 王建祥 王健民 王景文  
付蓉 白海 卢英豪 任汉云 江明 纪春岩 刘竞 刘利 刘林  
刘霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛  
宋永平 张梅 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李艳 李薇 李骥  
李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿  
陈虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金洁 罗建民 姚红霞 郑波 侯明  
侯健 胡豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄河  
黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭获