

## 海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者临床疗效及对血清TPO、STAT3、MAPK的影响

郁飞文<sup>1,2</sup>, 彭猛青<sup>2</sup>, 张茹茹<sup>2</sup>, 徐娟<sup>2</sup>, 韩正祥<sup>3\*</sup>

1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221004

2. 宿迁市钟吾医院 肿瘤科, 江苏 宿迁 223800

3. 徐州医科大学附属医院 肿瘤科, 江苏 徐州 221000

**摘要:** 目的 探讨海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者血小板参数、T淋巴细胞亚群、出血风险、血小板生成素(TPO)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的影响。方法 前瞻性选取2021年9月—2022年1月徐州医科大学附属医院肿瘤科及宿迁市钟吾医院肿瘤科收治的47例抗肿瘤治疗后血小板减少症患者为研究对象,随机数字表法分为对照组( $n=23$ )和试验组( $n=24$ )。对照组患者给予常规治疗药物干预,以重组人血小板生成素注射液sc治疗,给药剂量为 $300\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每日1次,连续治疗4周。试验组患者在对照组基础上增加海曲泊帕乙醇胺片口服治疗,推荐初始剂量为每次2.5 mg,每日1次,治疗期间监测患者的血小板计数,根据患者血小板计数情况进行剂量调整,每日最高剂量不超过7.5 mg,连续治疗4周。对两组患者的血小板参数、免疫功能指标、出血风险分级及血清TPO、STAT3、MAPK水平、安全性等观察指标进行评估对比。结果 治疗后两组患者的血小板参数水平较治疗前均有改善( $P<0.05$ ),试验组患者的血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)高于对照组,血小板分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患者的T淋巴细胞亚群水平较治疗前均有显著改善( $P<0.05$ ),试验组 $\text{CD}3^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$ 高于对照组, $\text{CD}8^{+}$ 低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后试验组患者世界卫生组织(WHO)出血分级评估中0级、1级患者比例高于对照组,2级、3级患者比例低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患者的血清学指标较治疗前均有显著改善( $P<0.05$ ),试验组患者血清TPO、STAT3、MAPK水平平均高于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间试验组、对照组不良反应发生率分别为20.83%、17.39%,组间差异不显著( $P>0.05$ )。结论 海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者有良好的治疗效果,可增加患者的血小板计数,提高患者的免疫功能,降低患者的出血风险,治疗安全性较好,该药发挥作用可能与升高TPO、STAT3、MAPK表达水平有关。

**关键词:** 抗肿瘤治疗; 血小板减少症; 海曲泊帕乙醇胺片; 血小板计数; 免疫功能; 出血风险; 重组人血小板生成素

**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)03-0614-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.020

## Clinical efficacy and effect of Herombopag Olamine Tablets on serum TPO, STAT3 and MAPK in patients with thrombocytopenia after anti-tumor therapy

YU Feiwen<sup>1,2</sup>, PENG Mengqing<sup>2</sup>, ZHANG Ruru<sup>2</sup>, XU Juan<sup>2</sup>, HAN Zhengxiang<sup>3</sup>

1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

2. Department of Oncology, Suqian Zhongwu Hospital, Suqian 223800, China

3. Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

**Abstract: Objective** To analyze the effects of Herombopag Olamine Tablets on platelet parameters, T lymphocyte subsets, bleeding risk, thrombopoietin (TPO), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and mitogen activated protein kinase (MAPK) in patients with thrombocytopenia after anti-tumor treatment. **Methods** A total of 47 patients with thrombocytopenia after anti-tumor treatment admitted to the Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou University and the Department of

收稿日期: 2022-09-05

基金项目: 徐州市医学科技创新立项项目(205999906)

第一作者: 郁飞文(1985—),女,本科,主治医师,研究方向为抗肿瘤治疗后骨髓抑制的防治。E-mail: yufeiwen85@126.com

\*通信作者: 韩正祥(1974—),男,博士,主任医师,研究方向为肿瘤微环境对肿瘤生物学行为的调控机制、肿瘤微转移的检测及应用。

E-mail: cnhxyq@163.com

Oncology, Zhongwu Hospital of Suqian City from September 2021 to January 2022 were selected as the study subjects. They were randomly divided into control group ( $n = 23$ ) and experimental group ( $n = 24$ ) by the method of random number table. The patients in the control group were treated with conventional treatment drugs and Recombinant Human Thrombopoietin Injection sc, with a dose of  $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ , once a day, for four weeks. The patients in the experimental group were given oral administration of Herombopag Olamine Tablets on the basis of the control group. The recommended initial dose was 2.5 mg each time, once a day. During the treatment, the platelet count of the patients was monitored, and the dose was adjusted according to the platelet count of the patients. The maximum daily dose was not more than 7.5 mg, and the treatment lasted for four weeks. The platelet parameters, immune function indexes, bleeding risk classification, serological marker levels of TPO, STAT3, MAPK, treatment safety and other observation indexes of the two groups were evaluated and compared. **Results** After treatment, the levels of platelet parameters in the two groups were improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The platelet count (PLT) and platelet hematocrit (PCT) in the experimental group were higher than those in the control group, and the platelet distribution width (PDW) and average platelet volume (MPV) were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of T lymphocyte subsets in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ).  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  in the experimental group were higher than those in the control group, and  $\text{CD8}^+$  was lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the proportion of WHO bleeding grading assessment grade 0 and grade 1 patients in the experimental group was higher than that in the control group, and the proportion of WHO bleeding grading assessment grade 2 and grade 3 patients was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of TPO, STAT3 and MAPK in the experimental group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the experimental group and the control group was 20.83% and 17.39%, and there was no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Herombopag Olamine Tablets has good therapeutic effect on patients with thrombocytopenia after anti-tumor treatment. It can increase the platelet count, and it can improve the immune function, it can reduce the risk of bleeding, and it has good therapeutic safety. The effect of Herombopag Olamine Tablets may be related to the increase of the expression levels of TPO, STAT3 and MAPK.

**Key words:** anti-tumor therapy; thrombocytopenia; Herombopag Olamine Tablets; platelet count; immunity; risk of bleeding; recombinant human thrombopoiesis

抗肿瘤药物化疗期间引起较多的不良反应,血小板减少症是其中常见的1种<sup>[1-2]</sup>。化疗引起的血小板减少症是由于化疗药物损伤患者的骨髓造血功能,导致血小板急剧下降,导致患者的出血风险增加,表现为皮肤淤斑和(或)牙龈、口腔、鼻腔出血,严重者可出现消化道、心血管系统的大出血,影响患者生命健康,病情严重的患者不得不终止化疗,影响原发癌症疾病的治疗<sup>[3-4]</sup>。既往对于血小板减少症的治疗主要是通过血小板生成素(TPO)、重组人白细胞介素-11(IL-11)等生物制品药物进行治疗<sup>[5]</sup>,虽然有较好的升血小板效果,但这些药物仅是短期内起效,停药后仍然会出现血小板的急剧减少,且给药方式为sc,影响患者的治疗依从性<sup>[6]</sup>。海曲泊帕乙醇胺片为我国自主研发的1种新型口服促血小板生成剂,为血小板生成素受体激动剂,适应证为成人慢性原发免疫性血小板减少症(ITP),与诺华制药研制的艾曲泊帕乙醇胺片属于同类药物,国外小样本研究报道显示,艾曲泊帕对于化疗所致血小板减少也有治疗作用,鉴于化疗所致血小板减少症治疗的困难及出血风险的严重性,大部分专家

认为对于重组IL-11和(或)TPO反应不佳的患者可以考虑使用此类药品<sup>[7]</sup>,而海曲泊帕与艾曲泊帕为同种作用机制的药物,因此也可考虑用于化疗药物所致的血小板减少症的治疗。TPO、信号转导和转录激活因子3(STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)均是血小板生成过程中有重要促进作用的细胞因子,TPO可促进骨髓造血细胞的增殖分化,STAT3和MAPK均为JAK/STAT信号通路中标记蛋白,也参与骨髓造血功能中的骨髓祖细胞增殖、分化、成熟,这些细胞因子水平的变化直接反映患者血小板的合成水平。为此,本研究以抗肿瘤治疗后血小板减少症患者为研究对象,给予海曲泊帕乙醇胺片口服治疗,评估其对患者血小板参数、免疫功能、出血风险的影响,并探讨该药升血小板的作用机制,为临床推广应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年9月—2022年1月徐州大学附属医院肿瘤科及宿迁市钟吾医院收治的抗肿瘤治疗后血小板减少症患者为研究对象,采用前瞻性研究方

法,以随机数字表法将纳入患者分为对照组和试验组。纳入标准:①均为徐州大学附属医院肿瘤科及宿迁市钟吾医院肿瘤科收治的癌症患者,且住院期间接受统一的化疗治疗;②患者化疗期间出现血小板减少症,符合《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)》<sup>[8]</sup>中的诊断标准,患者血小板减少分级为II~IV级;③患者对海曲泊帕乙醇胺片、重组人血小板生成素等治疗药物无禁忌证;④患者家属对治疗方案知情并签署同意书。排除标准:①非化疗药物引起的血小板减少症患者;②原发性血液系统疾病患者;③未按治疗方案规定服用药物的患者;④治疗期间因癌症原发病死亡的患者;⑤自愿退出的患者。本研究方案经宿迁市钟吾医院伦理学委员会审查通过(2021-KY004-01)。

## 1.2 治疗方案

对照组给予常规治疗药物干预,患者以重组人血小板生成素注射液(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字S20050049,规格:7 500 U:1 mL,批号:20201210A、20210518B)sc治疗,给药剂量为300 U·kg<sup>-1</sup>,每日1次,连续治疗4周。试验组患者在对照组基础上增加海曲泊帕乙醇胺片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20210021,规格:每片2.5 mg,批号:20210805)口服治疗,推荐初始剂量为每次2.5 mg,每日1次,治疗期间监测患者的血小板计数,根据患者血小板计数情况进行剂量调整,每日最高剂量不超过7.5 mg,连续治疗4周。两组患者治疗期间均进行营养支持治疗,并做好日常工作,检查皮肤的淤血斑点及牙龈出血情况等。

## 1.3 评价方案

**1.3.1 血小板参数水平比较** 于患者治疗开始前1 d、治疗疗程结束后第6天采集患者空腹静脉血约5 mL,采用AXTD-5型台式高速医用平衡离心机(盐城市安信实验仪器公司)进行离心分离,离心参数:转速3 000 r·min<sup>-1</sup>、离心半径5 cm、离心时间15 min。分离后的血清上清液样本以SYSMEX CA-510型全自动血液分析仪(上海希森美康医用电子公司)检测患者的血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、血小板分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)水平,检测方法为电阻抗计数法。

**1.3.2 免疫功能指标比较** 上述血清上清液样本采用NH21型荧光流式细胞仪(上海铭海生物科学仪器有限公司)检测患者治疗前后的免疫功能指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞水平,并计算CD4<sup>+</sup>与CD8<sup>+</sup>的比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>),试剂盒由上海西格生物科技有

限公司提供,将10 μL CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>试剂加入至指标管中,在检测管中加入抗凝血100 μL,并设立同型对照管,振荡均匀后,在避光室温下进行孵育,孵育20 min。将2 mL溶血素加入,振荡均匀后在避光室温下进行孵育,孵育5 min,离心5 min(1 000 r·min<sup>-1</sup>),将上清液弃除后加入2 mL PBS,再次离心5 min(1 000 r·min<sup>-1</sup>),上清液弃除加入300 μL PBS混合均匀,以流式细胞仪进行检测。

**1.3.3 出血风险分级比较** 于患者治疗结束后采用世界卫生组织(WHO)出血分级评估患者的出血风险,该出血风险分级包括0、1、2、3、4共5个等级,其中0级为无出血风险;1级为有出血斑点或淤斑;2级为消化道、呼吸道、软组织等处轻度出血;3级为浆膜腔等处明显出血;4级为视网膜等处的严重出血<sup>[9]</sup>。

**1.3.4 血清学指标水平比较** 上述血清上清液样本采用酶免疫法检测患者的治疗前后的TPO、STAT3、MAPK水平,检测仪器为BK-EL10C型全自动酶联免疫分析仪(山东高芯生物传感器研究院有限公司),试剂盒由武汉赛培生物科技公司提供,将血清样本置于酶标板上,并以试剂盒按同等比例稀释后作为标准对照,然后将所有样品在37℃恒温箱中孵育,45 min后在每孔中加入终止液每孔100 μL,以PBS缓冲液冲洗3次,洗涤完成后每孔加入稀释后的待检样品0.1 mL于上述已经包被的反应孔中,并在每孔中加入酶标抗体0.1 mL,37℃孵育1 h,PBS缓冲液洗涤后加入TMB溶液终止反应,以上述酶标仪进行检测各标记蛋白的表达水平。

**1.3.5 不良反应发生情况比较** 统计比较两组患者治疗期间不良反应包括恶心呕吐、腹泻腹痛、皮疹、肝功能损伤等发生率。

## 1.4 数据分析方法

采用SPSS 25.0处理数据,计量数据均符合正态分布和方差齐性规律以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,计数数据以例或百分率表示,行 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法或校正 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

本研究共纳入徐州大学附属医院肿瘤科(30例)及宿迁市钟吾医院(17例)收治的共47例抗肿瘤治疗后血小板减少症为研究对象,对照组23例,试验组24例。对照组:男性12例、女性11例,年龄40~75岁,平均(60.79±9.82)岁,癌症类型:肺癌7例、胃癌7例、乳腺癌6例、卵巢癌3例,使用化疗药物类型:顺铂+紫杉醇(TP)方案6例、顺铂+培美曲



塞(AP)方案5例、吉西他滨+顺铂(GP)方案4例、顺铂+依托泊苷(EP)方案3例、卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)方案2例、替吉奥+奥沙利铂(SOX)方案2例,亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX)方案1例,化疗时长1~6个月,平均 $(4.27 \pm 0.79)$ 个月;试验组:男性12例、女性12例,年龄40~75岁,平均 $(59.23 \pm 9.98)$ 岁,癌症类型:肺癌8例、胃癌7例、乳腺癌6例、卵巢癌3例,使用化疗方案:TP方案5例、AP方案4例、GP方案3例、EP方案3例、XELOX方案3例、SOX方案3例、FOLFOX方案3例;化疗时长1~6个月,平均 $(4.13 \pm 0.67)$ 个月;两组间患者各项一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2.2 两组血小板参数水平比较

治疗前两组患者的血小板参数无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者的血小板参数水平均有改善( $P < 0.05$ ),且试验组患者的PLT、PCT高于对照组( $P < 0.05$ ),PDW、MPV均低于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

## 2.3 两组免疫功能指标比较

治疗前两组患者的免疫功能指标比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者的免疫功能指标均有改善( $P < 0.05$ ),且试验组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于对照组( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup>低于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

## 2.4 两组出血风险分级比较

治疗后试验组患者WHO出血分级评估中0级、1级患者比例高于对照组( $P < 0.05$ ),2级、3级患者比例低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

## 2.5 两组血清学指标水平比较

治疗前两组患者的血清学指标比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者的血清学各项指标均有改善( $P < 0.05$ ),且试验组患者的血清TPO、STAT3、MAPK水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

## 2.6 两组不良反应发生率比较

治疗期间两组患者的不良反应发生率比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表5。

表1 两组血小板参数水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of platelet parameter levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | PCT/%             | PDW/%              | MPV/fL             |
|----|-----|-----|------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 对照 | 23  | 治疗前 | 19.41 $\pm$ 4.37                   | 0.08 $\pm$ 0.02   | 31.51 $\pm$ 6.49   | 28.69 $\pm$ 5.51   |
|    |     | 治疗后 | 56.82 $\pm$ 7.24*                  | 0.17 $\pm$ 0.06*  | 19.97 $\pm$ 4.23*  | 17.99 $\pm$ 4.02*  |
| 试验 | 24  | 治疗前 | 18.48 $\pm$ 3.92                   | 0.07 $\pm$ 0.02   | 32.39 $\pm$ 6.52   | 29.51 $\pm$ 5.98   |
|    |     | 治疗后 | 65.61 $\pm$ 8.21**                 | 0.24 $\pm$ 0.07** | 15.70 $\pm$ 3.37** | 13.53 $\pm$ 3.46** |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表2 两组免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of immune function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | CD3 <sup>+</sup> /% | CD4 <sup>+</sup> /% | CD8 <sup>+</sup> /% | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|----|-----|-----|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|
| 对照 | 23  | 治疗前 | 44.86 $\pm$ 5.62    | 44.86 $\pm$ 3.92    | 34.19 $\pm$ 2.76    | 1.31 $\pm$ 0.28                    |
|    |     | 治疗后 | 49.51 $\pm$ 5.34*   | 51.21 $\pm$ 3.40*   | 31.97 $\pm$ 2.90*   | 1.61 $\pm$ 0.27*                   |
| 试验 | 24  | 治疗前 | 44.43 $\pm$ 5.35    | 44.45 $\pm$ 4.81    | 34.42 $\pm$ 2.94    | 1.29 $\pm$ 0.24                    |
|    |     | 治疗后 | 54.22 $\pm$ 5.71**  | 54.82 $\pm$ 4.21**  | 27.73 $\pm$ 2.74**  | 1.98 $\pm$ 0.35**                  |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组出血风险分级比较

Table 3 Comparison of bleeding risk grading between two groups

| 组别 | n/例 | WHO出血分级/例(占比/%) |           |           |          |         |
|----|-----|-----------------|-----------|-----------|----------|---------|
|    |     | 0级              | 1级        | 2级        | 3级       | 4级      |
| 对照 | 23  | 3(13.04)        | 2(8.70)   | 9(39.13)  | 8(34.78) | 1(4.35) |
| 试验 | 24  | 10(41.67)*      | 9(37.50)* | 3(12.50)* | 1(4.17)* | 1(4.17) |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表4 两组血清血清TPO、STAT3、MAPK水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of levels of TPO, STAT3, and MAPK in serum between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | TPO/(ng·L <sup>-1</sup> )  | STAT3/(ng·L <sup>-1</sup> ) | MAPK/(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|-----|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 23  | 治疗前 | 127.86±19.26               | 85.96±13.09                 | 52.39±6.32                 |
|    |     | 治疗后 | 221.61±26.18 <sup>*</sup>  | 143.68±17.36 <sup>*</sup>   | 81.23±9.42 <sup>*</sup>    |
| 试验 | 24  | 治疗前 | 124.43±18.35               | 84.45±11.28                 | 51.22±6.04                 |
|    |     | 治疗后 | 250.22±29.71 <sup>*#</sup> | 161.37±19.31 <sup>*#</sup>  | 97.10±12.42 <sup>*#</sup>  |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心呕吐/例 | 腹泻/例 | 皮疹/例 | 肝功能损伤/例 | 总发生率/% |
|----|-----|--------|------|------|---------|--------|
| 对照 | 23  | 1      | 1    | 1    | 1       | 17.39  |
| 试验 | 24  | 2      | 1    | 1    | 1       | 20.83  |

### 3 讨论

血小板减少症是肿瘤患者化疗治疗期间常见的1种不良反应,是导致癌症患者化疗药物剂量降低、化疗时间延迟、化疗方案改变或化疗终止的主要原因之一<sup>[10]</sup>。随着研究的深入,临床对于化疗相关血小板减少症的发病机制不断明确,主要是化疗药物对机体骨髓巨核细胞功能的抑制作用,使得巨核细胞的生成和释放减少,进而导致血小板的生成减少<sup>[11]</sup>。另外,部分化疗药物可直接破坏血小板的结构功能,导致血小板的分布异常,使发挥正常功能血小板计数减少<sup>[12]</sup>。对于该病的治疗主要以输注TPO、IL-11,但需要频繁注射给药,影响患者的治疗依从性,且停药后易复发等问题影响了此类药物的临床应用<sup>[13]</sup>。

海曲泊帕乙醇胺片是我国开发的具有自主知识产权的新型升血小板药物,为血小板生成素受体激动剂,与艾曲泊帕为同种作用机制的治疗药物,在各种原因导致血小板减少症中均有良好的治疗效果<sup>[14]</sup>。本研究中试验组患者化疗期间给予海曲泊帕乙醇胺片治疗,患者的PLT、PCT高于对照组,PDW、MPV均低于对照组,表明海曲泊帕乙醇胺片能够显著升高患者的血小板计数,对血小板减少症有良好的治疗效果。这是因为海曲泊帕乙醇胺片为新一代促血小板生成剂,为小分子非肽类促血小板生成素受体激动剂,该药物通过口服的方式进入机体,可选择性作用于内源性血小板生成素受体的MPL结合位点区域,并可启动相应的JAK/STAT信号通路,进而可促进血小板生成素受体依赖

性的MPL细胞株的增殖分化,使得患者的巨核细胞从骨髓祖细胞中增殖、分化、成熟,进而释放出更多具有正常结构功能血小板进入外周血液循环,从而实现血小板减少症的治疗<sup>[15-16]</sup>,并且通过海曲泊帕乙醇胺片与重组人血小板生成素注射液联合治疗,分别从不同作用机制和作用途径对抗肿瘤治疗后血小板减少症发挥协同增效的目的。因此,海曲泊帕乙醇胺片在化疗治疗后血小板减少症方面具有显著的治疗优势,即便该药在药物经济学方面不具有优势。海曲泊帕乙醇胺片目前相关研究报道有限,尚未被批准化疗所致血小板减少症适应症,鉴于化疗所致血小板减少症治疗的困难及出血风险的严重性,大部分专家认为对于IL-11和(或)TPO反应不佳的患者可以考虑使用。在本研究中试验组治疗后患者的出血风险等级评估中,患者的出血风险等级明显低于对照组,充分表明海曲泊帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素注射液的应用能够进一步降低血小板减少症患者的出血风险,表明两种药物的联合应用能够从不同的作用机制和作用途径发挥协同增效的效果。癌症患者抗肿瘤治疗期间,化疗药物对机体免疫功能的损伤也是血小板减少症发生的1个重要诱因,患者存在的免疫功能失调,表现为包括调节性的CD3、CD4细胞缺乏,以及CD8等毒性T细胞的扩增<sup>[17]</sup>。本研究中试验组患者治疗后的免疫功能指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于对照组,CD8<sup>+</sup>低于对照组,表明海曲泊帕乙醇胺片的应用能够改善肿瘤化疗期间血小板减少症患者的免疫功能。这是因为海曲泊帕乙醇胺片能够通过间接或直接的方式促进机体内调节性T淋巴细胞的增殖,使更多的CD3、CD4细胞活化成熟,进而提高患者的免疫功能<sup>[18]</sup>。

为了进一步探讨海曲泊帕乙醇胺片对于血小板减少症的作用机制,本研究中选取了TPO、STAT3、MAPK等血清学指标进行检测。TPO是血小板分化成熟中的重要物质,TPO在机体内可生理

调节骨髓造血祖细胞演化为成熟巨核细胞增殖和分化,促进血小板和红细胞的生成<sup>[19]</sup>。STAT3是JAK/STAT信号通路中的重要标记蛋白,是信号转导及转录因子家族中的一员,在体内多参与细胞因子和生长因子的信号转导通路,也有报道显示STAT3能够促进巨核细胞从骨髓祖细胞中增殖、分化和成熟,在血小板的生存过程中起促进作用<sup>[20]</sup>。MAPK是存在于胞内的丝氨酸/苏氨酸组成的蛋白激酶,其主要功能是将细胞外的信号转导致胞内,也有研究表明MAPK在骨髓造血细胞的增殖、分化、转化中均有促进作用<sup>[21]</sup>。本研究中试验组治疗后的血清TPO、STAT3、MAPK水平均高于对照组,表明海曲泊帕乙醇胺片能够上调TPO、STAT3、MAPK等标记蛋白的表达水平,而这些标记蛋白与机体的JAK/STAT信号通路有一定关联,初步推断海曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症的作用机制可能与激活JAK/STAT信号通路及调节通路上相关蛋白表达水平有关。在治疗安全性对比中,试验组增加海曲泊帕乙醇胺片治疗,不良反应发生率未显著升高,提示采用海曲泊帕乙醇胺片的口服治疗方案有较好的安全性。

由于研究时间的限制,本研究也存在一定的不足,比如在长期治疗过程中海曲泊帕乙醇胺片对血小板减少症患者长期改善效果及对患者预后生活质量的影响,尚未进行深入的随访观察,这也是今后需要进一步深入探讨的方面<sup>[19]</sup>。本研究结果表明,海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者有良好的治疗效果,可增加患者的血小板计数,提高患者的免疫功能,降低患者的出血风险,治疗安全性较好,该药发挥作用可能与升高TPO、STAT3、MAPK表达水平有关。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Moik F, Makatsariya A, Ay C. Challenging anticoagulation cases: Cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia-A case-based review of clinical management [J]. *Thromb Res*, 2021, 199: 38-42.
- [2] Yuan M, Xu Q, Zhu Z, et al. High-intensity focused ultrasound ablation for treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia and hypersplenism [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 3082-3082.
- [3] 程涵, 黄婧, 吴进, 等. 重组人血小板生成素治疗恶性肿瘤化疗所致血小板减少症的Meta分析 [J]. *海南医学*, 2020, 31(17): 2276-2284.
- [4] Cheng H, Huang J, Wu J, et al. Meta-analysis of recombinant human thrombopoietin in treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with malignancy [J]. *Hainan Med J*, 2020, 31(17): 2276-2284.
- [5] 杨锦, 戴然然, 项轶. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗和化疗引起血小板减少的机制和诊治进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(4): 578-581.
- [6] Yang J, Dai R R, Xiang Y. Mechanism, diagnosis and treatment of thrombocytopenia caused by targeted therapy and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Pulm Med*, 2021, 26(4): 578-581.
- [7] Iwasa S, Okita N, Kuchiba A, et al. Phase II study of lenvatinib for metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: The LEMON study (NCCH1503) [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000776.
- [8] 乌日罕, 苏乌云, 邢彤, 等. rhTPO治疗XELOX/SOX方案化疗所致血小板减少症的疗效研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(24): 4070-4074.
- [9] Wu R H, Su W Y, Xing Z, et al. Study on effect and economic evaluation of rhTPO in treating thrombocytopenia caused by XELOX/SOX scheme chemotherapy [J]. *Chongqing Med*, 2020, 49(24): 4070-4074.
- [10] Ito M, Kanda S, Yoshida T, et al. Eltrombopag olamine for refractory immune-related thrombocytopenia induced by pembrolizumab in a non-small cell lung cancer patient [J]. *Lung Cancer*, 2020, 146: 362-365.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版) [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2020, 12(1): 51-58.
- [12] The Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association, Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association. Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia in China (2019 version) [J]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2020, 12(1): 51-58.
- [13] 王丽, 王宝彦, 翁艳敏, 等. 导管接触性溶栓患者出血风险分级管理方案的制订及应用 [J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(7): 982-987.
- [14] Wang L, Wang B Y, Weng Y M, et al. Establishment and clinical practice of a bleeding risk grading management scheme for catheter contact thrombolysis [J]. *Chin J Nurs*, 2020, 55(7): 982-987.
- [15] 钱程欣, 李嘉旗, 周迪. 化疗所致血小板减少的中西医结合治疗进展 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(5): 57-62.
- [16] Qian C X, Li J Q, Zhou D. Progress in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia by traditional

- Chinese and western medicine [J]. J Oncol Chin Med, 2021, 3(5): 57-62.
- [11] 谭琳, 谢瑜, 杨坚, 等. microRNA-30a、microRNA-181a 在原发免疫性血小板减少症中的表达及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 63-68.
- Tan L, Xie Y, Yang J, et al. Expression and clinical significance of microRNA-30a and microRNA-181a in immune thrombocytopenic purpura [J]. China J Mod Med, 2021, 31(24): 63-68.
- [12] Can C, Ding L, Tan Y X, et al. Recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2020, 136: 21.
- [13] 李炆, 孙丽华, 李锋, 等. 重组人血小板生成素在老年重症免疫性血小板减少症患者一线治疗中的短期疗效分析 [J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 370-374.
- Li Y, Sun L H, Li F, et al. Short-term efficacy of recombinant human thrombopoietin as first-line treatment in elderly patients with severe immune thrombocytopenia [J]. Chin J Clin Med, 2021, 28(3): 370-374.
- [14] Paciullo F, Bury L, Gresele P. Eltrombopag to allow chemotherapy in a patient with *MYH9*-related inherited thrombocytopenia and pancreatic cancer [J]. Int J Hematol, 2020, 112(5): 725-727.
- [15] 刘建新, 江滨. 艾曲波帕在血小板减少中的临床应用 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(8): 724-727.
- Liu J X, Jiang B. Clinical practice of eltrombopag in thrombocytopenia [J]. Chin J Pract Intern Med, 2019, 39(8): 724-727.
- [16] 郭惠敏, 陈文娟. 艾曲波帕联合重组人血小板生成素治疗妇科肿瘤放疗后血小板减少症的疗效 [J]. 福建医药杂志, 2020, 42(6): 31-34.
- Guo H M, Chen W J. Clinical efficacy of eltrombopag combined with recombinant human thrombopoietin in the treatment of thrombocytopenia after radiotherapy and chemotherapy of gynecological tumor [J]. Fujian Med J, 2020, 42(6): 31-34.
- [17] 张益敏, 胡晓霞. 血小板生成素及受体 MPL 信号通路在髓系肿瘤中的研究进展 [J]. 中国临床医学, 2019, 26(2): 281-285.
- Zhang Y M, Hu X X. Research progress of thrombopoietin/MPL signaling pathway in myeloid neoplasms [J]. Chin J Clin Med, 2019, 26(2): 281-285.
- [18] 袁长威, 熊媛媛, 张青兰, 等. 标准免疫抑制治疗联合重组人血小板生成素及艾曲波帕治疗重型再生障碍性贫血 2 例报告及文献复习 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(7): 503-507.
- Yuan C W, Xiong Y Y, Zhang Q L, et al. Standard immunosuppression therapy combined with rhTPO and eltrombopag in the treatment of severe aplastic anemia: Two cases report and literature review [J]. J Clin Hematol, 2020, 33(7): 503-507.
- [19] Bastida J M, Gonzalez-Porras J R, Rivera J, et al. Role of thrombopoietin receptor agonists in inherited thrombocytopenia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4330.
- [20] Madani A Y, Majeed Y, Abdesslem H B, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) suppresses STAT1/interferon signaling pathway and inflammation in senescent preadipocytes [J]. Antioxidants, 2021, 10(2): 334.
- [21] Huang J M, Xi P G, Deng Y Z, et al. The mitogen-activated protein kinase PIMAPK2 is involved in zoosporogenesis and pathogenicity of *Peronophythora litchii* [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3524.

[责任编辑 刘东博]