

海曲泊帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素对实体肿瘤治疗相关性血小板减少症的疗效及对血清TPO、IL-6、TNF- α 水平的影响

马明瑛¹, 王军旗², 张治业¹

1. 河南科技大学第一附属医院 肿瘤内科, 河南 洛阳 471000

2. 河南科技大学第一附属医院 耳鼻喉科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨海曲泊帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素(rhTPO)治疗实体肿瘤治疗相关性血小板减少症的临床疗效以及其对患者血清促血小板生成素(TPO)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。**方法** 回顾性选择河南科技大学第一附属医院2021年9月—2022年6月收治的88例实体肿瘤治疗相关性血小板减少症患者作为研究对象,根据治疗方案不同分为对照组和试验组,每组44例。试验组给予海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO治疗,对照组单用rhTPO治疗。比较两组治疗前以及治疗第3、7、14天时血小板计数,并比较两组血小板计数恢复至 $\geq 75 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ 、 $\geq 100 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ 所需时间。治疗第14天时根据试验对象血小板计数变化情况进行疗效评估。治疗前后检测两组患者的血清TPO、IL-6、TNF- α 水平。记录并比较两组不良反应情况。**结果** 试验组总有效率为90.91%,与对照组(65.91%)相比显著升高($P < 0.05$)。两组治疗前血小板计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗第3、7、14天时血小板计数均逐渐升高,且均显著高于治疗前($P < 0.05$)。治疗第3、7、14天时,试验组血小板计数均显著高于同期对照组($P < 0.05$)。试验组血小板计数恢复至 $\geq 75 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ 、 $\geq 100 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ 所需时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗后,试验组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。试验组不良反应发生率为15.91%,对照组为11.36%,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO治疗SCTRT能有效升高患者体内血小板水平,下调血清TPO、IL-6、TNF- α 水平,总体疗效确切,且不明显增加不良反应的发生风险。

关键词: 海曲泊帕乙醇胺片; 重组人血小板生成素; 实体肿瘤; 肿瘤治疗相关性血小板减少症; 炎症因子

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0843-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.019

Efficacy of Herombopag Olamine Tablets combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of solid tumor treatment-associated thrombocytopenia and its effect on serum levels of TPO, IL-6 and TNF- α

MA Mingying¹, WANG Junqi², ZHANG Zhiye¹

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

2. Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Herombopag Olamine Tablets combined with recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in treatment of solid tumor treatment-associated thrombocytopenia (SCTRT) and its effect on serum levels of thrombopoietin (TPO), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods** A total of 88 SCTRT patients admitted to The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from September 2021 to June 2022 were selected as the research objects and divided into two groups according to the random number table method, with 44 cases in each group. Patients in the experimental group were treated with Herombopag Olamine Tablets combined with rhTPO, while patients in the control group were treated with rhTPO alone. The platelet counts were compared between the two groups before treatment and on the 3rd, 7th, and 14th day of treatment, and the time required for the platelet counts to rise to $\geq 75 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ and $\geq 100 \times 10^9 \text{L}^{-1}$

收稿日期: 2022-10-08

第一作者: 马明瑛(1987—),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向为肺癌的诊治。E-mail: zhf2935@126.com

were compared between the two groups. The efficacy was evaluated according to the change of platelet count on the 14th day of treatment. The serum levels of TPO, IL-6 and TNF- α were detected before and after treatment. The adverse reactions of the two groups were recorded and compared. **Results** The total effective rate of the experimental group was 90.91%, which was significantly higher than that of the control group (65.91%, $P < 0.05$). There was no significant difference in platelet count between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The platelet counts of the two groups were gradually increased on the 3rd, 7th and 14th day of treatment, and were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). On the 3rd, 7th and 14th day of treatment, the platelet count in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The time required for platelet count to rise to $\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ and $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ in the experimental group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TPO, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TPO, IL-6 and TNF- α in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 15.91% in the experimental group and 11.36% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Herombopag Olamine Tablets combined with rhTPO in treatment of SCTRT can effectively increase the level of platelet in patients with SCTRT, and down-regulate the levels of serum TPO, IL-6, TNF- α . The overall efficacy is exact, and does not increase the risk of adverse reactions.

Key words: Herombopag Olamine Tablets; recombinant human thrombopoietin; solid neoplasms; tumor therapy-associated thrombocytopenia; inflammatory factors

实体肿瘤治疗相关性血小板减少症是由于抗肿瘤治疗过程中化疗、放疗、靶向治疗等治疗手段对骨髓产生抑制作用,从而造成外周血小板计数 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。此类血小板减少症的发生可使实体肿瘤患者出血风险增加,延长其住院时间,严重时甚至会造成内脏出血,威胁生命安全^[2]。此外,实体肿瘤治疗相关性血小板减少症还可导致抗肿瘤治疗手段的治疗剂量减少,或推迟治疗,降低肿瘤治疗强度,甚至终止治疗,不利于延长实体肿瘤患者的生存期。目前临床对于实体肿瘤治疗相关性血小板减少症的治疗目的在于防止血小板计数减少导致肿瘤治疗强度下降,并降低出血风险。目前国内针对该病的治疗主要以药物治疗为主,其中给予促血小板生长因子治疗是最常用的治疗手段,重组人血小板生成素(rhTPO)、血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)均是临床常用的促血小板生长因子药物^[3]。海曲泊帕乙醇胺片是我国自主研发的一种小分子非肽类TPO-RA,于2021年获批上市,目前已被用于原发免疫性血小板减少症(ITP)和重症再生障碍性贫血的治疗^[4-5]。为进一步探讨海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO在实体肿瘤治疗相关性血小板减少症中的应用价值,本研究以河南科技大学第一附属医院收治的实体肿瘤治疗相关性血小板减少症患者为研究对象,观察海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO治疗的疗效,以单用rhTPO治疗作为对照,同时观察治疗方案对患者血清血小板生成素(TPO)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响,为临床血小板减少症患

者的治疗及海曲泊帕乙醇胺片的应用提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择2021年9月—2022年6月在河南科技大学第一附属医院治疗的88例实体肿瘤治疗相关性血小板减少症患者为研究对象,其中男45例,女43例;年龄25~80岁,平均年龄 (59.57 ± 14.92) 岁;肿瘤类型:肺癌28例、卵巢癌14例、乳腺癌13例、直肠癌12例、食管癌8例、胃癌9例、肝癌3例、鼻咽癌1例;肿瘤分期:I期3例、II期20例、III期27例、IV期38例;肿瘤治疗方案:单药化疗9例、联合化疗44例、单纯放疗8例、同步放化疗20例、靶向治疗7例;血小板减少程度^[6]:2级28例、3级45例、4级15例。根据治疗方案的不同分为对照组44例和试验组44例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经组织病理学、细胞学等确诊为恶性实体肿瘤;(2)由化疗、放疗等抗肿瘤治疗导致的小血小板减少症;(3)血小板计数 $> 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $< 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;(4)年龄18~80岁;(5)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分0~2分;(6)预计生存期 > 3 个月;(7)卡氏功能状态量表(KPS)评分 ≥ 60 分;(8)无rhTPO使用禁忌证;(9)患者及其家属对本研究目的与内容知情,并签署知情同意书。排除标准:(1)由奥沙利铂所致的小血小板减少患者;(2)合并严重心、肺、肝、肾等重要器官功能障碍患者;(3)有遗传性血栓前综合征病史患者;(4)由

血液病、脾功能亢进、慢性肝病等其他疾病所致的血小板减少患者；(5)存在活动性慢性乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染，活动性细菌感染或真菌感染患者；(6)同时参与观察性研究以外的其他临床试验；(7)妊娠期女性患者；(8)对海曲泊帕乙醇胺片中任何成分过敏患者；(9)患有类风湿关节炎等自身免疫性疾病患者；(10)由磺胺类药物等非抗肿瘤治疗所致的血小板减少患者。

1.3 方法

两组患者接受抗肿瘤治疗后出现血小板 $<75\times 10^9\cdot L^{-1}$ 以后，开始给予重组人血小板生成素注射液(沈阳三生制药有限责任公司，规格1 mL: 7 500 IU，国药准字S20050049，生产批号202107124、202203092)sc治疗，每次300 U $\cdot kg^{-1}$ ，每天1次。试验组在此基础上联合给予海曲泊帕乙醇胺片(江苏恒瑞医药股份有限公司，规格每片2.5 mg，国药准字H20210021，生产批号21080004、22010013)空腹口服治疗，每次7.5 mg，每天1次。连续用药至血小板计数 $\geq 100\times 10^9\cdot L^{-1}$ 或较治疗前升高 $\geq 50\times 10^9\cdot L^{-1}$ 停药。两组治疗过程中若出现血小板计数 $<10\times 10^9\cdot L^{-1}$ 或 $<20\times 10^9\cdot L^{-1}$ 并伴高危出血倾向，需立即给予血小板输注。

1.4 观察指标

1.4.1 血小板计数 升血小板治疗前和治疗过程中每日监测受试者血常规，比较两组治疗前以及治疗第3、7、14天时血小板计数，并比较两组血小板计数升至 $\geq 75\times 10^9\cdot L^{-1}$ 、 $\geq 100\times 10^9\cdot L^{-1}$ 所需时间。

1.4.2 血清指标 分别于治疗前和治疗第14天(即试验结束时间)时抽取两组患者空腹外周静脉血3 mL，以3 000 r $\cdot min^{-1}$ 离心15 min，分离血清，分装后-40℃冻存待测。选用K6600-B型酶标仪(北京凯奥科技发展有限公司)，以酶联免疫法检测血清TPO、IL-6、TNF- α 水平，试剂盒均由上海西唐生物科技有限公司提供，试剂使用均按说明书操作。

1.4.3 不良反应观察 治疗过程中记录两组药物不良反应发生情况，包括胃肠道反应、肌肉痛、月经过多、转氨酶升高、头痛、发热、乏力等。

1.5 疗效判定标准

根据患者血小板计数变化情况进行疗效评估。显效：用药1周内血小板计数恢复至 $\geq 100\times 10^9\cdot L^{-1}$ ，或升高 $\geq 50\times 10^9\cdot L^{-1}$ ；有效：用药2周内血小板计数恢复至 $\geq 100\times 10^9\cdot L^{-1}$ ，或升高 $\geq 50\times 10^9\cdot L^{-1}$ ；无效：未达上述标准，或血小板计数继续下降。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.6 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件处理数据，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组内与组间比较分别行配对与独立样本 t 检验，计数资料以例或百分率表示，组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

按随机数字表法分为对照组44例和试验组44例。对照组男21例，女23例；年龄27~78岁，平均年龄(58.85 $\pm$ 14.65)岁；肿瘤类型：肺癌15例、卵巢癌6例、乳腺癌6例、直肠癌5例、食管癌4例、胃癌6例、肝癌2例；肿瘤分期：I期2例、II期11例、III期13例、IV期18例；肿瘤治疗方案：单药化疗4例、联合化疗21例、单纯放疗5例、同步放化疗11例、靶向治疗3例；血小板减少严重程度：2级13例、3级24例、4级7例。试验组男24例，女20例；年龄25~80岁，平均年龄(60.25 $\pm$ 15.24)岁；肿瘤类型：肺癌13例、卵巢癌8例、乳腺癌7例、直肠癌7例、食管癌4例、胃癌3例、肝癌1例、鼻咽癌1例；肿瘤分期：I期1例、II期9例、III期14例、IV期20例；肿瘤治疗方案：单药化疗5例、联合化疗23例、单纯放疗3例、同步放化疗9例、靶向治疗4例；血小板减少程度：2级15例、3级21例、4级8例。两组患者性别、年龄、肿瘤类型、肿瘤分期、肿瘤治疗方案、血小板减少严重程度等资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

试验组总有效率为90.91%，与对照65.91%相比，显著升高($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较
Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	9	20	15	65.91
试验	44	14	26	4	90.91*

与对照组比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组血小板计数比较

两组治疗前血小板计数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗第3、7、14天时血小板计数均逐渐升高，且均显著高于本组治疗前($P<0.05$)。治疗后各时间点(即治疗第3、7、14天时)，试验组血小板计数均显著高

于同期对照组($P<0.05$)。见表2。

2.4 两组血小板计数恢复时间比较

试验组血小板计数恢复至 $\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 所需时间均显著短于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.5 两组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平比较

两组治疗前血清TPO、IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血

清TPO、IL-6、TNF- α 水平均较本组治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,试验组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.6 两组不良反应比较

试验组总不良反应发生率为15.91%,对照组为11.36%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表2 两组血小板计数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of platelet count between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
		治疗前	治疗第3天	治疗第7天	治疗第14天
对照	44	45.35 $\pm$ 13.21	65.22 $\pm$ 16.35*	82.65 $\pm$ 14.42*	114.25 $\pm$ 15.26*
试验	44	47.67 $\pm$ 12.94	74.42 $\pm$ 14.87*#	95.23 $\pm$ 12.29*#	126.24 $\pm$ 13.44*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后同一时间点比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment at same time point

表3 两组血小板计数恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of recovery time of platelet count between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板恢复时间/d	
		$\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
对照	44	5.82 $\pm$ 1.16	12.28 $\pm$ 2.85
试验	44	3.64 $\pm$ 0.78*	9.06 $\pm$ 2.34*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

血小板是人体血液中重要的血细胞,由骨髓巨核细胞增殖分裂而来。而巨核细胞的增殖分化受到细胞外基质、细胞因子、黏附分子等多种调控因素的影响,TPO、IL-6、TNF- α 均是参与造血调控的重要细胞因子。其中TPO是由骨髓基质细胞、肝细胞、脾细胞等多种体内细胞产生,在骨髓造血干细胞、巨核细胞的增殖分化中起着重要作用。在TPO

表4 两组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum TPO, IL-6 and TNF- α levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TPO/(pg·mL $^{-1}$)		IL-6/(pg·mL $^{-1}$)		TNF- α /(pg·mL $^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	291.38 $\pm$ 42.04	158.39 $\pm$ 32.38*	44.31 $\pm$ 6.22	30.21 $\pm$ 5.07*	37.12 $\pm$ 3.84	22.34 $\pm$ 3.18*
试验	44	295.45 $\pm$ 38.35	122.34 $\pm$ 26.34*#	45.84 $\pm$ 5.72	18.73 $\pm$ 4.31*#	38.45 $\pm$ 4.12	15.38 $\pm$ 2.94*#

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	肌肉痛/例	月经过多/例	转氨酶升高/例	头痛/例	发热/例	乏力/例	总发生率/%
对照	44	1	1	0	0	1	1	1	11.36
试验	44	2	2	1	1	0	0	1	15.91

的刺激下,骨髓造血干细胞可通过调控GATA结合蛋白1、Runt相关转录因子1等多种转录因子表达,进而分化成巨核细胞。体内TPO含量可受血小板的负调控,当血小板减少时,血浆中游离TPO水平

可明显升高,并刺激巨核细胞分化,生成更多的血小板^[7]。IL-6是一种多效能细胞因子,是炎症反应的重要介质。TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生,是重要的促炎因子与免疫调节因子。TNF- α 具有抑制

造血细胞增殖分化,诱导其凋亡的作用。且TNF- α 可直接影响IL-6的分化,刺激免疫球蛋白分泌,增加血浆血小板抗体产生,促进血小板破坏。正常情况下,血小板生成和破坏处于动态平衡中,但由于各种因素的影响可导致该稳态平衡被打破,从而引发血小板增多或减少。

骨髓抑制是抗肿瘤治疗的常见不良反应,其中血小板减少症是常见的治疗剂量限制性血液学毒性之一^[8]。化疗是最常用的抗肿瘤治疗手段,研究发现,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,也可损伤正常的组织细胞,包括血小板^[9]。国外1项研究纳入了15 521例实体肿瘤患者,经过3个月累积化疗后有13%的患者出现了血小板减少症^[10]。另1项荟萃分析显示^[11],2 479例癌症患者在接受靶向药物多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗后,相关严重血液学毒性中血小板减少症的发生率为15.9%。实体肿瘤治疗相关性血小板减少症的发生,可增加实体肿瘤患者出血风险。当血小板计数 $<75\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 时,出血风险可显著升高,造成相关抗肿瘤治疗无法正常进行;当血小板计数 $<50\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 时,可导致黏膜或皮肤出血,使手术与侵袭性操作受到影响;当血小板计数 $<20\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 时,容易出现自发性出血,乃至内脏出血、颅内出血,危及患者生命。实体肿瘤治疗相关性血小板减少症除了会使出血风险增加外,还可影响肿瘤治疗强度,从而降低抗肿瘤效果。Nielson等^[12]的1项Meta分析显示,维持较高的相对治疗剂量强度有利于延长晚期实体肿瘤患者的生存期,而肿瘤治疗强度下降,可影响抗肿瘤疗效,缩短生存期。因此,在恶性肿瘤的抗肿瘤治疗过程中,应注意监测患者血小板计数变化情况,对于血小板减少症应积极采取相应的防治措施,以改善恶性肿瘤患者的预后。

目前药物治疗是实体肿瘤治疗相关性血小板减少症的主要治疗手段。2021年国内肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识中指出,针对实体肿瘤治疗相关性血小板减少症可给予血小板输注或促血小板生长因子治疗^[13]。其中血小板输注是血小板减少症最快、最有效的治疗手段,多用于重度血小板减少症,但该方法存在血液传播感染性疾病、发生血小板输注相关并发症等风险,且部分患者还可能由于产生血小板抗体导致输注无效或输注后免疫反应。促血小板生长因子是治疗血小板减少症的常用手段,包括rhTPO、TPO-RA等。TPO是一种促血小板生成的关键内源性生长因子,

主要由肝细胞、肾细胞、骨髓基质细胞合成,其可通过与其受体结合,调节巨核细胞的增殖和分化等,促进血小板生成。rhTPO升高血小板的作用机制与内源性TPO类似,可刺激巨核细胞集落形成单位的生成,诱导巨核细胞分化,改善造血微环境,促进血小板生成^[14-15]。1项荟萃分析结果显示^[16],rhTPO在恶性肿瘤化疗相关性血小板减少症(CIT)的治疗中能显著提高血小板最高值,使血小板减少的持续时间缩短,与重组人白细胞介素-11(rhIL-11)相比效果更优,不良反应更少。但rhTPO存在产生中和抗体的风险。

TPO-RA主要通过模拟TPO和造血祖细胞以及巨核细胞上的TPO受体结合,促进血小板生成。与第1代TPO类药物相比,不会与内源性TPO产生序列同源性和免疫原性,因此不会产生中和抗体,且具有叠加升血小板效应。此前国内获批的TPO-RA仅有阿伐曲泊帕、艾曲泊帕,这2种TPO-RA在CIT中均具有良好的治疗效果^[17-18]。海曲泊帕是我国自主研发的新型第2代小分子非肽类口服TPO-RA,可通过选择性结合TPO受体跨膜区,激活TPO受体介导的丝裂原活化蛋白激酶、信号转导与转录激活因子等相关信号转导通路,刺激巨核细胞的增殖分化,促进前血小板生成,进而起到升血小板的作用。相关研究数据显示^[19-20],与艾曲泊帕相比,海曲泊帕的起效更快,维持时间更长,药效强于艾曲泊帕,且药物不良反应更少。海曲泊帕在既往对免疫球蛋白、糖皮质激素等反应不佳的原发免疫性血小板减少症(ITP)和对免疫抑制反应不佳的重症再生障碍性贫血的治疗中被证实是安全有效的,已被获批用于这2类疾病的二线治疗中^[21]。目前该药也被应用于CIT的临床研究中^[22],其用于CIT的适应症获得了FDA授予的孤儿药资格认定。本研究中,试验组患者在rhTPO治疗基础上联合海曲泊帕乙醇胺片治疗后临床总有效率达到了90.91%,较单用rhTPO显著升高。且治疗第3、7、14天时,试验组血小板计数均显著高于本组治疗前,且均显著高于同期对照组;同时试验组血小板计数恢复至 $\geq 75\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $\geq 100\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 所需时间也均较对照组显著缩短。可见,海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO治疗实体肿瘤治疗相关性血小板减少症起效更快,疗效更佳。此外,本研究中,治疗后两组血清TPO、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低,但均以试验组下降更明显。提示,海曲泊帕乙醇胺片联合rhTPO能更有效地下调实体肿瘤治疗相关性血小板减少症患者的

血清 TPO、IL-6、TNF- α 水平,从而利于促进体内巨核细胞增殖分化以及血小板的生成。另外,从不良反应方面分析,两组均出现了一定的药物不良反应,但不良反应均较轻微,并不影响治疗进程,安全性较高。

本研究结果表明,与单用 rhTPO 治疗相比,联合应用海曲泊帕乙醇胺片与 rhTPO 治疗实体肿瘤治疗相关性血小板减少症能有效提高临床疗效,且联合方案能进一步下调患者血清 TPO、IL-6、TNF- α 水平,更快地升高血小板水平,且药物不良反应并未明显增加,疗效突出且安全性高,值得临床进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王理伟.《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》述评[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 828-831.
Wang L W. Comments on consensus on clinical management of cancer therapy related thrombocytopenia [J]. Tumor, 2021, 41(12): 828-831.
- [2] Mones J V, Soff G. *Management of Thrombocytopenia in Cancer Patients* [M]//Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Cham: Springer, 2019: 139-150.
- [3] 杨宏,孔天东,陈露,等.重组人血小板生成素对化疗所致血小板减少症的预防方案优化研究[J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 98-103.
Yang H, Kong T D, Chen L, et al. Optimization of prophylactic regimen of recombinant human thrombopoietin for chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(1): 98-103.
- [4] Mei H, Chen X Q, Zhou J F, et al. Safety and efficacy of hetrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: A single-arm, open-label, multi-center phase 1 study [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 30.
- [5] Zhang F, Peng G, He G, et al. A multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of hetrombopag in patients with severe aplastic Anemia (SAA) [J]. Blood, 2020, 136: 3-4.
- [6] 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]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(18): 923-929.
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 Clin Oncol, 2019, 46(18): 923-929.
- [7] 李蓉蔚,杨仁池.巨核细胞分化与血小板生成机制的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(1): 30-35.
Li R W, Yang R C. Recent advances in mechanisms of megakaryopoiesis and platelet formation [J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2019, 42(1): 30-35.
- [8] 王燕婷,戴媛媛,杨珺,等.细胞毒化疗药物不良反应支持治疗的指南进展及实践总结[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(20): 1726-1735.
Wang Y T, Dai Y Y, Yang J, et al. Progress of guidelines and practice summary for supportive care of adverse reactions induced by cytotoxic chemotherapy drugs [J]. Chin Pharm J, 2020, 55(20): 1726-1735.
- [9] 中华中医药学会血液病分会,中国中西医结合学会肿瘤专业委员会,北京中西医结合学会肿瘤专业委员会.肿瘤化疗相关性血小板减少症中医药防治专家共识[J]. 北京中医药, 2021, 40(5): 451-455.
Hematology Branch of China Association of Chinese Medicine, Cancer Professional Committee of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cancer Professional Committee of Beijing. Expert consensus on prevention and treatment of tumor chemotherapy-related thrombocytopenia with traditional Chinese medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2021, 40(5): 451-455.
- [10] Soff G A, Shaw J, Kilpatrick K, et al. Burden of thrombocytopenia in adult cancer patients receiving chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15 Suppl): 1555.
- [11] Zhou J X, Feng L J, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 3009-3017.
- [12] Nielson C M, Bylsma L C, Fryzek J P, et al. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. Oncologist, 2021, 26(9): e1609-e1618.
- [13] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组.肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 812-827.
Oncology Support Rehabilitation Therapy Group of Oncology Branch of Chinese Medical Association. Consensus on clinical management of cancer therapy-related thrombocytopenia [J]. Tumor, 2021, 41(12): 812-827.
- [14] 章冰玉,杨峰,郭恩伟,等.重组人血小板生成素治疗创伤并发严重血小板减少症初步疗效观察[J]. 内科理论

- 与实践, 2020, 15(4): 257-260.
- Zhang B Y, Yang F, Guo E W, et al. Preliminary efficacy and safety evaluation of recombinant human thrombopoietin in the treatment of patients with trauma-related severe thrombocytopenia [J]. J Intern Med Concepts & Pract, 2020, 15(4): 257-260.
- [15] 于乃浩, 褚玉茹, 阚建英, 等. 血必净注射液联合重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1684-1687.
- Yu N H, Chu Y R, Kan J Y, et al. Clinical study on Xubijing Injection combined with recombinant human thrombogenin in treatment of sepsis associated thrombocytopenia [J]. Drugs Clin, 2020, 35(8): 1684-1687.
- [16] 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.
- 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.
- [17] 李红梅, 余文熙, 彭志刚, 等. 阿伐曲泊帕治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效及安全性的回顾性研究 [J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 832-839.
- Li H M, Yu W X, Peng Z G, et al. Efficacy and safety of avatrombopag in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia: A retrospective study [J]. Tumor, 2021, 41(12): 832-839.
- [18] 黄月华, 张苗苗, 李利红, 等. 艾曲泊帕在实体肿瘤化疗所致血小板减少症治疗中的应用 [J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(9): 652-654.
- Huang Y H, Zhang M M, Li L H, et al. Application of eltrombopag in chemotherapy-induced thrombocytopenia of solid tumors [J]. Cancer Res Clin, 2020, 32(9): 652-654.
- [19] Mei H, Liu X, Li Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of eltrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 1-14.
- [20] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Brit J Haematol, 2017, 176(1): 101-110.
- [21] Syed Y Y. Hetrombopag: First approval [J]. Drugs, 2021, 81(13): 1581-1585.
- [22] 郁飞文, 彭猛青, 张茹茹, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 614-620.
- Yu F W, Peng M Q, Zhang R R, et al. Clinical efficacy and effect of Herombopag Olamine Tablets on serum TPO, STAT3 and MAPK in patients with thrombocytopenia after anti-tumor therapy [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 614-620.

[责任编辑 刘东博]