

# 免疫性血小板减少症患者血小板生成素受体激动剂的停药研究进展

杨雅景<sup>1</sup> 孙春艳<sup>1</sup> 王雅丹<sup>1</sup>

[关键词] 血小板生成素受体激动剂;免疫性血小板减少症;停药

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.014

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

## Research progress of the discontinuation of thrombopoietin receptor agonist in patients with immune thrombocytopenia

**Summary** Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune hemorrhagic disease. Thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) are one of the best second-line treatment in ITP, providing long-term effectiveness and safety. However, long-term use of TPO-RA poses a hung burden in terms of potential adverse events and costs that limit the drug use in some patients. Studies abroad reported that 30% of patients who had stable platelet counts following TPO-RA treatment achieved sustained remission after discontinuation. In this regard, more clinicians paid attention to TPO-RA tapering and discontinuation. This article mainly summarized recent literature on TPO-RA tapering and discontinuation.

**Key words** thrombopoietin-receptor agonist; immune thrombocytopenia; discontinuation

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性疾病, 其主要发病机制为血小板自身抗体的产生、细胞免疫和体液免疫异常活化, 共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足<sup>[1]</sup>。ITP 进展到慢性期后, 发生出血的风险增加, 严重影响患者的生活质量。研究表明, ITP 患者生活质量和癌症患者相近, 在某些情况下甚至更差<sup>[2]</sup>。2019 年 ITP 国际工作组共识报告和 2020 年成人 ITP 诊治中国指南均指出, ITP 的治疗目标为维持血小板计数在安全水平、减少出血事件、实现治疗毒性的最小化和提高生活质量<sup>[3-4]</sup>。血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin-receptor agonist, TPO-RA) 作为 ITP 患者的二线治疗方案, 因其疗效确切且耐受性好, 2016 年成人 ITP 诊治中国指南、2018 年欧洲血液学学会的联合工作组先后建议将 TPO-RA 作为 ITP 的优选二线治疗<sup>[5-6]</sup>。但 TPO-RA 长期用药引起的潜在毒副作用以及高额的医疗费用限制了部分患者的使用。已有研究表明, 20%~30% 的患者在停药后可获得持续的血小板反应, 因此探索 TPO-RA 减量/停药的机制、方法和预测标志将有利于更好地指导临床医生选择合适的停药患者、提高停药成功率。本文主要对 ITP 治疗现状、TPO-RA 停药的可行性、如何进行 TPO-RA 减量/停药、TPO-RA

停药的机制研究做一综述。

### 1 ITP 治疗现状

ITP 的一线治疗方案包括糖皮质激素和丙种球蛋白 (IVIG), 在确诊 ITP 后, 糖皮质激素可以快速地使血小板计数达到安全水平, 停止机体免疫系统对血小板的破坏, 预防出血事件。初始反应率达 60%~80%, 但容易复发, 只有 20%~40% 的患者实现长期缓解, 加之长期使用后增加感染风险、骨质疏松等不良反应, 越来越多的专家建议缩短治疗疗程。2019 年 ASH 指南专家组和 2020 年成人 ITP 诊治中国指南均建议, 对于新诊断的成人 ITP 患者, 糖皮质激素初始治疗时间不应超过 6~8 周; 初始治疗 2~4 周无反应, 建议尽早转化为二线治疗<sup>[4,7]</sup>。

现阶段 ITP 的二线治疗包括促血小板生成药物、利妥昔单抗、重组血小板生成素 (rh-TPO) 联合利妥昔单抗以及脾切除术<sup>[4]</sup>。脾脏是血小板破坏的主要部位, 在一定程度上控制血小板抗体的产生和淋巴细胞亚群分布<sup>[8]</sup>。脾切除术应在 ITP 确诊 12~24 个月后进行, 初始反应率达 85%, 大约 60% 的患者在 5~10 年内可实现完全缓解 (CR)。但因手术风险和切脾后的并发症, 如感染、静脉血栓形成、败血症等, 目前已逐渐被其他治疗方式所取代<sup>[6]</sup>。利妥昔单抗是一种针对 CD20 的单克隆抗体, 在 50%~60% 的患者中可实现短期反应, 但长期缓解率低。使用利妥昔单抗时可能发生与输液相关的不良反应, 如恶心、发热、头痛等, 但整体药物耐受性良好。

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科 (武汉, 430022)

通信作者: 孙春艳, E-mail: suncy0618@163.com; 王雅丹, E-mail: yadan\_wang@hust.edu.cn

促血小板生成药物包括 rh-TPO、重组人白细胞介素-11(rhIL-11)和 TPO-RA。rh-TPO 与内源性 TPO 相似,可以提高血小板水平,具有良好的耐受性,主要用于一线治疗无效或不能耐受的 ITP 患者。有研究表明单用 rh-TPO 有效,但停药后血小板计数逐渐下降,2~4 周后下降至基数水平,疗效难以持久<sup>[9]</sup>。rh-TPO 联合利妥昔单抗可将 6 个月持续反应率提高至 67.2%<sup>[4]</sup>。rhIL-11 是由骨髓基质细胞和间叶细胞产生的细胞因子,能够刺激巨核细胞分化成熟,增加血小板计数,用于慢性难治性 ITP 的治疗。rhIL-11 的不良反应主要包括乏力、发热、水肿、心动过速等,在停用药物后都能快速消退<sup>[10]</sup>。TPO-RA 是 ITP 二线治疗中的一种新型药物,不仅能够促进现有巨核细胞生成血小板,也能促进骨髓巨核细胞的增殖和分化,使血小板计数增加<sup>[11]</sup>。目前 FDA 批准的 TPO-RA 主要包括艾曲泊帕、罗米司亭和阿伐曲泊帕(Avatrombopag),艾曲泊帕于 2018 年在中国上市,罗米司亭也已启动申报流程。已有研究表明,早期 ITP 患者(确诊后 12 个月以内)进行 TPO-RA 治疗具有确切的疗效,可以减少糖皮质激素的使用,避免脾切除术,阻止新诊断的或持续性 ITP 患者迁延成为慢性 ITP<sup>[12]</sup>。大多数接受 TPO-RA 治疗的患者在治疗 1~2 周后可以观察到初始反应,70%~80% 的患者可获得长期缓解。并且 TPO-RA 具有良好的耐受性,罕见的不良反应包括血栓形成和骨髓纤维化<sup>[13]</sup>。但目前并无直接证据证明血栓等不良反应的发生与 TPO-RA 相关。

在 2020 年 8 月最新更新的成人 ITP 诊治中国指南中,将全反式维甲酸联合达那唑、小剂量地西他滨作为 ITP 治疗的三线选择<sup>[4]</sup>。对于既往使用的硫唑嘌呤、环孢素 A、达那唑、长春新碱类药物由于缺乏足够循证医学证据,共识中没做重点推荐。

## 2 关于 ITP 患者停用 TPO-RA 治疗的探讨

### 2.1 TPO-RA 减量/停药临床研究进展

虽然 TPO-RA 治疗 ITP 疗效确切且耐受性好,但部分患者停药后不能维持疗效,需要进行个体化维持治疗,长期用药引起的潜在毒副作用以及高额的医疗费用限制了 TPO-RA 的使用。2013 年,加拿大学者 Ghadaki 等<sup>[14]</sup>尝试给 9 例 TPO-RA 治疗的 ITP 患者进行停药,有 3 例接受罗米司亭治疗的患者在停用 TPO-RA 后获得了持续缓解(TPO-RA 停药后血小板计数  $>100 \times 10^9/L$ )。2014 年,法国学者选择在获得 CR(治疗后血小板  $\geq 100 \times 10^9/L$  且没有出血或其他治疗)的 14 例患者中进行停药,结果显示,中位随访 13.5 个月,57%(8/14)的患者在停药后可以获得持续反应(TPO-RA 停药后血小板计数  $>30 \times 10^9/L$ ),但未

发现与持续反应相关的临床和生物预测因素<sup>[15]</sup>。尽管这两项早期研究样本量小,但其结果向临床医生展示了 ITP 患者停用 TPO-RA 后依旧能够维持缓解的可能性,使得越来越多的学者关注 TPO-RA 的停药研究。

2015 年,西班牙的一项回顾性研究对 260 例接受艾曲泊帕治疗的原发性 ITP 患者进行了分析,201 例患者获得了 CR,对其中 80 例患者进行停药。在可评估的 49 例停药患者中,26 例在不采用伴随治疗的情况下,实现了持续反应(停用 TPO-RA 后血小板计数维持  $\geq 100 \times 10^9/L$  至少 6 个月),中位随访时间 9 个月,最终停药缓解率 53%(26/49)<sup>[16]</sup>。

2016 年,英国的 Newland 等<sup>[17]</sup>在使用罗米司亭获得持续缓解的 ITP 患者中进行了一项前瞻性研究。75 例新诊断的(病程  $<6$  个月)ITP 患者,罗米司亭治疗初始剂量为每周  $1 \mu g/kg$ ,根据血小板计数调整,12 个月后,血小板计数维持在  $50 \times 10^9/L$  的患者可进行每 2 周减量的频率直至第 9 周。缓解定义为:停用 TPO-RA 后,在无相关伴随或抢救治疗的情况下,血小板计数维持在  $>50 \times 10^9/L$  至少 24 周。该研究停药缓解率为 32%(24/75),19%(14/75)的患者发生了严重的不良反应,其中和治疗相关的有胃炎、转氨酶升高;和治疗无关的有急性肾衰竭、甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤、肌腱断裂等。该研究是关于 TPO-RA 减量/停药的前瞻性研究,详细地记录了罗米司亭减量/停药的具体方案,给 TPO-RA 停药后的持续缓解率提供了更高证据等级的数据。但通过单因素分析没有发现年龄、性别、ITP 持续时间、前序治疗等与持续反应预测因素的关系。

2019 年来自西班牙的一项大样本回顾性研究分析了 508 例接受艾曲泊帕治疗并进行停药的患者数据,并将无治疗缓解(TFR)的概念应用到 TPO-RA 疗效评估中。结果表明,停药至少 6 个月的患者中有 14.6%(74/508)的患者实现了 TFR,有 38 例在停药至少 36 个月后仍能保持 TFR<sup>[18]</sup>。

### 2.2 关于 TPO-RA 成功停药相关因素的临床研究

到底具有哪些特征的 ITP 患者可以尝试 TPO-RA 停药,一直是困扰临床医生和患者的重要问题之一,其相关的探索同样经历了逐步成熟和完善的过程。

2015 年,捷克的 Cervinek 等<sup>[19]</sup>进行了一项对 64 例复发/难治性 ITP 患者的回顾性研究,TPO-RA 中位治疗时间 12 个月,11 例患者在获得 CR/缓解(R)(TPO-RA 治疗后血小板计数  $\geq 30 \times 10^9/L$ ,且大于基线值的 2 倍)后停药,6 例患者在 TPO-

RA 治疗前接受了 1~3 种治疗方案和脾切。在中位随访时间长达 33 个月后,11 例患者均未出现复发。作者认为持续缓解与前序治疗、脾切除术、疾病持续时间无关,并建议使用低剂量 TPO-RA(艾曲泊帕 $\leq 25$  mg/d,罗米司亭 $\leq 2$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ )就能获得缓解的患者可以尝试进行停药。但该研究样本量少,不足以得出确切的结论。

2016 年,美国的 Marshall 等<sup>[20]</sup>报道了一项 43 例 ITP 患者的停药回顾性研究,患者均接受大于 6 个月的罗米司亭治疗,停药后 12 例患者实现了 TFR,中位随访时间 2.8 年。作者认为在罗米司亭治疗之前进行脾切的患者获得 TFR 的可能性更高,该结论与 Cervinek 等<sup>[19]</sup>的研究结果不相一致。

2017 年意大利的一项回顾性研究记录了 39 例 ITP 患者的数据分析<sup>[21]</sup>。该研究明确定义了两种临床反应:持久反应(durable response,DR)是在稳定 TPO-RA 剂量下持续至少 4 周的 CR 或 R;持续反应(sustained response,SR)为停药 4 周后,血小板计数至少达到  $30\times 10^9/\text{L}$ 。该研究中 CR 为 46%(18/39)、R 为 28%(11/39)、DR 为 55%(16/29)、SR 为 18%(7/39)。结果显示获得 DR 的患者实现 SR 的可能性会更高,提示 TPO-RA 治疗时能获得持续缓解的亚组人群更适合停药。这种对于各亚组人群进行分类分析,将有利于优化 ITP 二线治疗方案的管理,更好的指导临床医生选择合适的停药患者。

2019 年,Lozano 等<sup>[22]</sup>在一项较大样本(121 例)的停药研究中对不同种类的 TPO-RA 进行了亚组分析。该研究中有部分患者因不良反应或疗效欠佳等原因而进行了艾曲泊帕和罗米司亭之间的治疗转换。总体结果表明 46.3%(56/121)的患者实现了停药,接受过 TPO-RA 药物治疗转换的患者,其 TFR 较使用单一 TPO-RA 药物患者的 TFR 低。进一步分析显示,只进行罗米司亭治疗未转换为艾曲泊帕的患者与只接受艾曲泊帕治疗者相比初始反应率相似(95.1%),但只进行罗米司亭组治疗有更高的 TFR(51.3% vs 24.4%, $P < 0.05$ ),2 组的中位随访时间分别为 26.1 个月和 38.6 个月。由艾曲泊帕转换为罗米司亭组的 TFR 为 7.7%,而罗米司亭转换为艾曲泊帕的患者 TFR 为 15.4%。目前在真实世界有越来越多的患者需要进行不止一种 TPO-RA 的治疗,该研究首次对不同种类的 TPO-RA 以及 TPO-RA 转换的患者进行 TFR 比较,有助于指导临床医师做出是否停药的选择。

最近,日本学者 Iino 等<sup>[23]</sup>报道了一项在真实世界的 TPO-RA 停药的回顾性观察研究的数据。该研究重点对其中 27 例新诊断的未进行脾切除的 ITP 患者进行数据分析,结果表明该类患者 2 年

TFR 达 66.4%,明显高于既往研究中慢性 ITP 患者的 TFR(14.6% vs 27.6%)<sup>[18,20]</sup>。并且在治疗 14 d 内获得缓解的患者与大于 14 d 的患者比较,2 年 TFR 更高(87.5% vs 48.5%, $P < 0.05$ )。该研究结果提示我们,对于新诊断的未进行脾切的 ITP 患者给予 TPO-RA 治疗,获得 CR 后可以尝试进行逐渐减量/停药,且短期内获得 CR 的患者更易获得 TFR,该结论建立于回顾性研究基础上,需要大规模的前瞻性研究来进一步证实。

综上所述,现有关于 TPO-RA 停药的研究多为回顾性分析,并且大多数数据来源于小样本人群。早期研究中,对于既往脾切除治疗是否有利于停药后获得持续缓解尚存在一定争议。然而,总体研究结果表明,ITP 患者在达到 CR 或 R 后有计划地、有选择地进行减量/停药是可行的。使用 TPO-RA 治疗若能短时间内获得高质量的缓解,停药后获得 TFR 的概率更高。进一步明确 TPO-RA 停药的适合人群,以及寻找获得持续缓解的预测临床学和生物学标志有赖于更多设计良好的大样本前瞻性随机对照研究。

### 2.3 如何进行 TPO-RA 减量/停药?

为了促进 ITP 患者使用 TPO-RA 的规范化管理,提高停药后的 TFR,在前期临床研究数据的基础上,两个专家组分别制定了 TPO-RA 使用和停药的具体方案。

2018 年,欧洲血液学工作组建议在 ITP 二线治疗中,将 TPO-RA 作为优先选择。艾曲泊帕起始剂量 50 mg/d,根据血小板计数调整直到获得稳定的血小板计数( $\geq 50\times 10^9/\text{L}$ ),最大剂量 75 mg/d。罗米司亭起始剂量 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,每周 1 次皮下注射,根据患者体重,每周增加 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,直到稳定的血小板计数,最大剂量 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。治疗期间,血小板计数最好维持在  $50\times 10^9/\text{L}\sim 100\times 10^9/\text{L}$ ,不能超过  $250\times 10^9/\text{L}$ 。如果血小板长期稳定(接受艾曲泊帕治疗稳定时间大于 4 个月,罗米司亭至少 12 个月),可以尝试缓慢减量,在数月内逐渐减少。在维持血小板计数大于  $50\times 10^9/\text{L}$  的情况下,艾曲泊帕每周减少 10%~20%,罗米司亭每 2 周减少 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[6]</sup>。

2019 年,由意大利学者 Zaja 等<sup>[24]</sup>11 人成立的专家小组建议满足以下标准可进行减量/停药:具有稳定的血小板计数( $> 50\times 10^9/\text{L}$ ),持续至少 6 个月,并且无伴随的相关治疗和出血事件。若出现以下情况不建议进行减量/停药:①血小板计数低于  $30\times 10^9/\text{L}$ ,并且发生出血事件;②需要最大剂量的 TPO-RA 进行长期治疗才能维持稳定的血小板计数;③有其他合并症并接受相关治疗,尤其是进行抗凝治疗的患者。而且,该专家组强调为提高停药缓解率,应缓慢减量。艾曲泊帕每 2 周减量

25 mg, 减至最小剂量 25 mg 后, 每 2 天服用 1 次, 治疗 2 周, 之后减为每 4 天服用一次直至停药。罗米司亭每 2 周减量 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 减量至每周 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 之后减为每 2 周 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 再逐渐减为每 3 周 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 直至停药。

在中国, 尚缺乏 TPO-RA 停药的研究数据, 而且 TPO-RA 停药的临床经验也有限, 因此在 2020 年最新更新的成人 ITP 诊治中国指南中亦没有给出 TPO-RA 停药的相关指导建议。中国 ITP 患者 TPO-RA 停药的预测因素、停药标准以及停药方法有待于更多临床实践的总结和本土循证医学的证据。

### 3 TPO-RA 停药后获得持续缓解的可能机制

越来越多的基础研究表明, TPO-RA 除了可以促进巨核细胞生成血小板外, 对 ITP 患者体内免疫紊乱的纠正效应可能是其实现 TFR 的重要机制。

#### 3.1 TPO-RA 诱导 Tregs 细胞的生成和增强其活性

T 细胞亚群失调是 ITP 的重要发病机制之一,  $\text{CD4}^+$  Th0、Th1 选择性激活和 Tregs 细胞抑制活性的降低,  $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞的大量增殖活化, 以及抗血小板抗体的产生, 最终造成血小板的大量破坏<sup>[1]</sup>。ITP 患者自身免疫耐受性丧失, 与 Tregs 细胞生成不足和功能受抑制有关。有研究表明, 接受 TPO-RA 治疗的患者, Tregs 细胞活性得到改善, 效应性辅助性 T 淋巴细胞功能显著下降<sup>[25]</sup>。在 ITP 小鼠模型中也得到了相似的结果, 即短期 TPO-RA 治疗可以促进 Tregs 细胞的外周诱导并抑制 T 细胞对血小板自身抗原的反应<sup>[26]</sup>。

#### 3.2 TPO-RA 下调促炎细胞因子, 上调抗炎细胞因子

TGF- $\beta$ 1 是一种抗炎细胞因子, 可以促进 Tregs 细胞的发育, 抑制 Th1 细胞和 B 淋巴细胞的增殖和抗体产生<sup>[27]</sup>。对接受 TPO-RA 治疗的患者的细胞因子和趋化因子水平进行分析, 结果表明在治疗 6 个月后, TGF- $\beta$ 1 水平明显升高, 而促炎因子可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 和趋化因子 10 (CXCL10) 水平下降, 这表明 TPO-RA 具有免疫调节作用, 下调促炎信号分子, 降低机体炎性状态<sup>[28]</sup>。

#### 3.3 TPO-RA 显著上调单核细胞表面抑制性 Fc $\gamma$ R II b 的表达

ITP 所涉及的病理生理机制与单核细胞上 Fc $\gamma$ R 不同多态形式之间的失衡有关。Fc $\gamma$ R 是一类细胞表面糖蛋白, 也是体液免疫和细胞免疫紧密联系的桥梁。在功能上 Fc $\gamma$ R 分为活化性受体 (Fc $\gamma$ R I、II a、III) 和抑制性受体 (Fc $\gamma$ R II b)。在 ITP 患者中, 单核细胞上抑制性 Fc $\gamma$ R II b 水平明显降低, 而活化性 Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R II a 水平显著增

加<sup>[29]</sup>。最近的一项前瞻性研究表明, 艾曲泊帕治疗使 ITP 患者单核细胞上 Fc $\gamma$ R II b 表达明显增加, 而降低了 Fc $\gamma$ R I 和 Fc $\gamma$ R II a 的表达。对 ITP 小鼠模型分析发现, 罗米司亭给药后, 抑制性 Fc $\gamma$ R II b 的表达显著上调, 而活化性 Fc $\gamma$ R I 和 Fc $\gamma$ R II a 的表达明显减少<sup>[30]</sup>。

#### 3.4 TPO-RA 可能通过诱导免疫耐受, 降低体内血小板特异性抗体

Ghadaki 等<sup>[14]</sup>的一项研究表明接受 TPO-RA 治疗的患者, 抗血小板糖蛋白 II b III a (GP II b III a) 的抗体滴度逐渐下降, 推测 TPO-RA 通过增加血小板抗原暴露, 从而恢复机体对血小板的免疫耐受。这一方式类似于针对存在 FVIII 抑制性抗体的血友病患者进行免疫耐受诱导, 反复暴露于 FVIII, 并与其他免疫抑制疗法联合使用, 最终实现 70% 的抗体消失。Kapur 等<sup>[31]</sup>对 ITP 小鼠进行 TPO-RA 治疗后, 其抗血小板糖蛋白 III a 抗体 (GP III a) 水平同样显著降低。

### 4 小结

TPO-RA 在 ITP 患者的治疗中占据重要地位, 显著提高患者生活质量, 成为二线治疗的优先选择, 但长期用药给患者带来较大的经济负担。目前研究证实 20%~30% 的 ITP 患者停用 TPO-RA 后可以获得持续缓解, 且证据不断增加。但是哪些患者可以获得长期缓解、如何进行 TPO-RA 的减量/停药、如何获得更高的 TFR、停药后患者该如何管理和监测这些问题尚无统一定论。而且, 成功停药的分子机制仍缺乏精细深入的阐明, 诸多未知的领域有待进一步探索和研究。

### 参考文献

- [1] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2):16.
- [2] McMillan R, Bussel JB, George JN, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(2):150-154.
- [3] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22):3780-3817.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗的中国专家共识(2020 版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗的中国专家共识(2016 版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):89-93.
- [6] Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHÖ, SGH, GPOH, and DGTI[J]. *Oncol Res*

- Treat, 2018, 41(Suppl 5): 1-30.
- [7] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [8] Aslam R, Kapur R, Segel GB, et al. The spleen dictates platelet destruction anti-platelet antibody production and lymphocyte distribution patterns in a murine model of immune thrombocytopenia[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(10): 924-930.
- [9] 张瑜, 俞立虹, 沈建平, 等. 重组人血小板生成素对难治性原发免疫性血小板减少症的维持治疗[J]. *浙江实用医学*, 2018, 23(2): 154-156.
- [10] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中华医学会血液学分会. 重组人白介素-11 治疗血小板减少症临床应用中国专家共识(2018 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(3): 260-266.
- [11] Di Buduo CA, Currao M, Pecci A, et al. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation[J]. *Haematologica*, 2016, 101(12): 1479-1488.
- [12] Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia(ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(3): 503-513.
- [13] Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study[J]. *Blood*, 2017, 130(23): 2527-2536.
- [14] Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, et al. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Transfusion*, 2013, 53(11): 2807-2812.
- [15] Mahevas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 865-869.
- [16] Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): E40-E43.
- [17] Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 262-273.
- [18] Gonzalez-Lopez TJ, Fernandez-Fuertes F, Pascual Lzquierdo MC, et al. Long Term Discontinuation of Eltrombopag after Remission in Primary Immune Thrombocytopenia: 8-Year Follow-up Data from 15 Spanish Centers[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement\_1): 2352.
- [19] Cervinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(1): 7-11.
- [20] Marshall AL, Scarpone R, De Greef M, et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(12): e476-e478.
- [21] Mazzuccconi MG, Santoro C, Baldacci E, et al. TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(3): 242-249.
- [22] Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16680.
- [23] Iino M, Sakamoto Y, Sato T. Treatment-free remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: an observational retrospective analysis in real-world clinical practice[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(2): 159-168.
- [24] Zaja F, Carpenedob M, Baratè C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations[J]. *Blood Rev*, 2020, 41: 100647.
- [25] Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents[J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4639-4645.
- [26] Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, et al. Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(4): 341-344.
- [27] Li MO, Sanjabi S, Flavell RA. Transforming growth factor-beta controls development homeostasis and tolerance of T cells by regulatory T cell-dependent and -independent mechanisms[J]. *Immunity*, 2006, 25(3): 455-471.
- [28] Gudbarandsdottir S, Ghanima W, Nieslens Claus H, et al. Effect of thrombopoietin-receptor agonists on circulating cytokine and chemokine levels in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *Platelets*, 2017, 28(5): 478-483.
- [29] Guillems M, Bruhns P, Saeys Y, et al. The function of Fc $\gamma$  receptors in dendritic cells and macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(2): 94-108.

# 急性髓系白血病化疗合并感染的危险因素及风险评估

胡霞<sup>1△</sup> 陈乃耀<sup>2</sup>

[关键词] 急性髓系白血病;感染;危险因素;风险评估

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.015

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

## Risk factors and risk assessment of chemotherapy-associated infection in acute myeloid leukemia

**Summary** Chemotherapy complicated with infection in acute myeloid leukemia(AML) has been a hot topic in hematology research. Chemotherapy is the main treatment for AML, and the adverse events caused by chemotherapy are not to be underestimated. Among them, infection is the most common adverse events. There are many risk factors for infection. It is generally believed that AML chemotherapy-complicated infection is associated with primary disease and chemotherapy-related immunodeficiency, patient-specific risk factors, and treatment-related skin and mucous membrane injury. In AML patients, infection not only affects the treatment effect, but also leads to an increase of mortality. Therefore, the risk assessment of infection after chemotherapy is very important, and MASCC score combined with individual risk factors is of certain value in predicting the risk of infection. Herein, we reviewed the latest knowledge of risk factors and risk assessment for infection following AML chemotherapy, so as to help the prevention and treatment of AML chemotherapy-associated infection.

**Key words** acute myeloid leukemia; infection; risk factors; risk assessment

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种血液系统恶性肿瘤,是成人中最常见的急性白血病<sup>[1]</sup>,其特征在于骨髓祖细胞的克隆扩增和分化停滞,导致白血病细胞在骨髓、外周血中以及其他组织中积聚,而正常红细胞、血小板和完全分化的白细胞减少<sup>[2]</sup>。尽管近年来AML在发病机制、诊断分析和新疗法的发展方面取得了相当大的进展,但治疗方法并没有实质性的改变<sup>[3]</sup>。除了急性早幼粒细胞白血病外,对于新诊断AML的基本治疗策略仍是以联合化疗为基础的强化治疗,包括诱导缓解和缓解后巩固治疗。对于单纯化疗预后不良的AML患者可进行异基因造血干细胞移植。对于被认为适合进行抗白血病治疗而不适合进行强化抗白血病治疗的老年AML患者,ASH指南小组建议在单药去甲基化药物(hypomethylating agents, HMAs)和单药低剂量阿糖胞苷的选择中选择其中一种<sup>[4]</sup>。化疗通常会造成员骨髓抑制和长时间中性粒细胞减少以及免疫功能的降

低<sup>[5-6]</sup>,从而导致感染并发症的风险增加。虽然近年来AML强诱导治疗后相关死亡率有了持续的下降<sup>[7]</sup>,归因于感染和败血症管理进步以及支持治疗的改善,但感染仍然是AML患者常见并发症和导致死亡的重要原因<sup>[8-9]</sup>。为此,我们对AML化疗合并感染的危险因素及风险评估的最新知识进行综述,以期对AML化疗合并感染的防治有所裨益。

### 1 AML化疗合并感染的危险因素

恶性血液病患者感染的临床易感性是多因素的。一般认为,AML化疗合并感染与原发病和化疗相关的免疫缺陷、患者特有的危险因素以及治疗相关的皮肤黏膜损伤等因素相关<sup>[10]</sup>。研究和识别这些危险因素,并采用更经济有效的预防策略对防治AML感染并发症,对保证化疗的顺利进行至关重要。

#### 1.1 原发病和化疗相关的免疫缺陷

中性粒细胞是循环中的主要白细胞群,其作为先天免疫的关键成分并参与适应性免疫细胞的激活、调节和效应功能,在保护人体免受细菌和真菌感染方面起着至关重要的作用。中性粒细胞利用NADPH氧化酶衍生的活性氧、细胞毒性颗粒成分、抗菌肽以及中性粒细胞胞外诱捕网的组合杀灭

<sup>1</sup>华北理工大学临床学院(河北唐山,063000)

<sup>2</sup>华北理工大学附属医院血液内科

△硕士研究生

通信作者:陈乃耀,E-mail:nycnncmc@163.com

[30] Liu XG, Liu S, Feng Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP[J]. Blood, 2016, 128(6):852-861.

[31] Kapur R, Aslam R, Speck ER, et al. Thrombopoietin

receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia(ITP)[J]. Platelets, 2020, 31(3):399-402.

(收稿日期:2020-09-01)