

艾曲波帕联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症 的有效性及其安全性系统评价*

曹新甜¹ 胡晓梅² 孙妍¹ 宋英² 吕妍² 肖海燕² 全日城²

[摘要] 目的:系统评价艾曲波帕联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的有效性与安全性。
方法:检索 Medline, PubMed, Cochrane 图书馆、Embase、知网期刊数据库、万方数据库,纳入以艾曲波帕联合其他药物为干预措施治疗成人 ITP 的文献,检索时间从建库至 2020 年 12 月,利用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。
结果:共纳入 8 篇文献,286 例患者。1 篇文献报道了艾曲波帕联合利妥昔单抗的有效率显著高于单用艾曲波帕(75.0% vs 41.7%, $P < 0.05$)。2 篇文献报道了艾曲波帕联合重组人血小板生成素(rhTPO)的有效率显著高于单用 rhTPO(94.4% vs 75.0%, $P < 0.05$; 78.1% vs 56.3%, $P < 0.05$)。1 篇文献报道了艾曲波帕联合地塞米松的有效率显著高于单用地塞米松(94.4% vs 81.5%, $P < 0.05$)。上述 4 篇文献艾曲波帕联合用药与单药比较,不良事件发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 篇文献报道了艾曲波帕联合地塞米松的方案,但无对照组,有效率分别为 97.8%、100%,其中 1 篇不良事件发生率为 51.1%。1 篇文献报道了艾曲波帕联合地塞米松及利妥昔单抗的三联方案,但无对照组,有效率为 100%,不良事件发生率为 30.8%。1 篇文献报道了艾曲波帕联合硫唑嘌呤的有效率与环孢素联合达那唑比较,差异无统计学意义(69.6% vs 73.9%, $P > 0.05$),但前者不良事件发生率显著低于后者(34.8% vs 69.6%, $P < 0.05$)。进一步比较分析显示,艾曲波帕联合地塞米松有效率(97.3%)显著高于艾曲波帕联合硫唑嘌呤(69.9%) ($P < 0.001$)、艾曲波帕联合利妥昔单抗(75.0%) ($P = 0.008$)、艾曲波帕联合 rhTPO(84.0%) ($P = 0.006$),但艾曲波帕联合 rhTPO 的不良事件发生率(16.0%)显著低于艾曲波帕联合地塞米松(52.4%) ($P < 0.001$)。
结论:与单药相比较,艾曲波帕联合用药的有效性显著提高,安全性没有差异。艾曲波帕联合地塞米松有效率显著高于联合硫唑嘌呤、利妥昔单抗以及 rhTPO,但安全性不及艾曲波帕联合 rhTPO。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症;艾曲波帕;联合用药;有效性;安全性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.009

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Effect and safety of eltrombopag combined with other drugs treatment for adult primary immune thrombocytopenia: A systematic review

CAO Xintian¹ HU Xiaomei² SUN Yan¹ SONG Ying² LV Yan²
XIAO Haiyan² QUAN Richeng²

(¹Xiyuan Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; ²Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: QUAN Richeng, E-mail: quanrc@126.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of eltrombopag combined with other drugs for the treatment of primary immune thrombocytopenia(ITP). **Methods:** Medline, Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI and Wanfang database were searched until December 2020 about studies of eltrombopag combined with other drugs on the treatment of ITP disease. Statistical analysis was performed with SPSS software version 25.0. **Results:** Eight studies involving 286 patients were included. One study showed that response rate of eltrombopag+rituximab was significantly higher than that of eltrombopag(75.0% vs 41.7%, $P < 0.05$). Two studies showed that response rates of eltrombopag+recombinant human thrombopoietin(rhTPO) were significantly higher than those of rhTPO (94.4% vs 75.0%, $P < 0.05$, 78.1% vs 56.3%, $P < 0.05$). One study showed that response rate of eltrombopag+dexamethasone was significantly higher than that of dexamethasone(94.4% vs 81.5%, $P < 0.05$). Four studies above-mentioned showed that adverse event rates of eltrombopag combined with other drugs had no significant difference compared with single drug($P > 0.05$). Two studies with no control group showed that response rates of eltrombopag+dexamethasone were 97.8% and 100% respectively, and one study showed that adverse event rate of eltrombopag+dexamethasone was 51.1%. One study showed trigeminy regimen of eltrombopag+dexamethasone+rituximab, the response rate was 100% and adverse event rate was 30.8%. One study

*基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No:2015CB554403)

¹北京中医药大学附属西苑医院临床学院(北京,100029)

²中国中医科学院西苑医院

通信作者:全日城,E-mail:quanrc@126.com

showed that response rates of eltrombopag+azathioprine and cyclosporine+dazol were 69.6% and 73.9% respectively, with no significant difference ($P>0.05$), but adverse event rate of the former was lower than the latter (34.8% vs 69.6%, $P<0.05$). Further analysis showed significant differences among the regimen of eltrombopag combined with other drugs. The response rate of eltrombopag+dexamethasone(97.3%) was significantly higher than eltrombopag+azathioprine(69.9%) ($P<0.001$), eltrombopag+rituximab(75.0%) ($P=0.008$), eltrombopag+rhTPO(84.0%) ($P=0.006$). The adverse event rate of eltrombopag+rhTPO(16.0%) was significantly lower than that of eltrombopag+dexamethasone(52.4%) ($P<0.001$). **Conclusion:** Compared with single drug, the response rates of eltrombopag combined with other drugs are significantly higher, the adverse event rates have no significant difference. The response rate of eltrombopag+dexamethasone is significantly higher than that of eltrombopag+rituximab, eltrombopag+rhTPO, but the adverse event rate is significantly higher than that of eltrombopag+rhTPO.

Key words primary immune thrombocytopenia; eltrombopag; drug combination; efficacy; safety

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以无明确诱因的孤立性外周血小板计数减少为主要特点^[1]。该病临床表现变化较大,无症状血小板减少、皮肤黏膜出血、严重内脏出血、致命性颅内出血均可发生。目前已经发现 ITP 患者在人体免疫调节的各个环节几乎都有异常^[2]。其一,ITP 患者体内抗血小板自身抗体增加,主要是 IgG,能被正常血小板吸附,导致血小板被单核-巨噬系统破坏过多;其二,ITP 患者的血液发现了以 GP II b/III a 为主要靶抗原的血小板反应性 T 细胞,说明 ITP 患者的外周免疫耐受丧失,原因可能为 HLA-DR⁺ T 细胞数量增多、Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 比率高于正常人、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数减少和功能缺陷导致的自身反应性 T 细胞不能及时清除;其三,补体激活,调理作用使得巨噬细胞吞噬血小板或细胞毒作用使得血小板直接溶解。ITP 的治疗遵循个体化原则^[3],鼓励患者参与治疗决策,兼顾患者意愿,在治疗不良反应最小化基础上提升血小板计数至安全水平,减少出血事件,关注患者健康相关生活质量。艾曲波帕是非肽类的小分子药物^[4],通过作用于 TPO 受体,激活两面神激酶/信号传导及转录激活因子信号通路(JAK2/STAT),引起基因表达的改变,从而提升骨髓巨核细胞的增生和分化能力。艾曲波帕无内源性 TPO 分子同源序列,不会产生 TPO 中和性抗体和交叉反应,无发生持久性血小板减少的风险^[5],但艾曲波帕长期使用需要定期检测肝功能以防肝功能损害。单用艾曲波帕治疗 ITP 效果不尽人意,虽然口服艾曲波帕提升血小板计数较快,但个体对艾曲波帕反应的差异性较大,需要根据血小板计数来调整剂量,只有少数患者在减停艾曲波帕后能维持已经升高的血小板计数^[6]。因此,探究艾曲波帕联合用药具有很大的临床意义。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 Medline, PubMed, Cochrane 图书

馆, Embase, 中文科技期刊数据库, 中国期刊全文数据库, 万方数据库。同时查阅 ClinicalTrials. gov 以获取尚未发表的试验数据。检索时限均为各数据库建库起至 2020 年 12 月。采用主题词和自由词的搭配进行检索。中文检索词包括“艾曲波帕”“原发性免疫性血小板减少症”“特发性血小板减少性紫癜”“随机对照试验”“临床试验”;英文检索词包括“eltrombopag”“primary immune thrombocytopenia”“idiopathic thrombocytopenic purpura”“ITP”“randomized controlled trial”“RCT”“clinical trial”。另外,用 Google 学术搜索在互联网上查找相关的文献,以补充可能遗漏的研究。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①随机对照试验(RCT)或临床试验研究;②前瞻性研究;③有明确的诊断标准;④有明确的疗效判断标准;⑤试验组艾曲波帕联合用药,符合 2020 年 ITP 指南^[3]涉及的一线及二线、三线用药:利妥昔单抗(CD20 单抗)、重组人血小板生成素(rhTPO)、泼尼松(强的松)、地塞米松、罗米司亭、注射用免疫球蛋白(IVIg)、硫唑嘌呤、环孢素、达那唑、长春碱类、霉酚酸酯(吗替麦考酚酯)。

1.2.2 排除标准 ①文献中患者为 ITP 合并其他疾病者;②文献中患者为儿童 ITP;③数据不全如无评价指标、诊断不明确、结局不明确的文献;④重复发表文献。

1.3 数据提取和收集

根据纳入标准对纳入文献进行数据的提取和收集工作,提取内容包括文献特征和患者特征。文献特征包括作者+年限、文献语言、研究类型、是否有对照、是否实施盲法、是否随机分组。患者特征包括诊断标准、纳入标准、排除标准、疗效标准、样本量、干预措施、性别比例、中位/平均年龄、平均病程、观察时间、结局指标包括完全反应(CR)例数、有效(R)例数、无效(NR)例数、有效率、不良事件数、不良事件类型、不良事件发生率。

1.4 疗效标准

4 篇文献的疗效标准均符合 2020 年专家共

识^[7],即 CR:治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血表现;R:治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,比基础血小板计数增加至少2倍,且无出血表现;NR:治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$,或血小板计数增加不到基础值的2倍,或有出血。3篇文献的疗效标准均符合2009年ITP国际标准^[8],即 CR:治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$;R:治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,比基础血小板计数增加至少2倍。1篇文献将R定义为治疗后血小板计数提高 $30 \times 10^9/L$ 或升高至 $50 \times 10^9/L$ 以上,无明显出血症状,将NR定义为治疗后出血症状无好转甚至恶化,血小板计数无明显改善。

2 结果

2.1 文献描述

经过检索共纳入8篇文献^[9-16]。3篇为RCT,5篇为前瞻性单臂研究;5篇有对照组,3篇没有对照组。纳入的8篇文献中,艾曲波帕联合使用的药物有利妥昔单抗、rhTPO、地塞米松、硫唑嘌呤,未见艾曲波帕与专家共识推荐的其他药物如泼尼松、达那唑等联合用药的文献报道;有7篇试验组为艾曲波帕与其他药物两药联合使用,1篇为三药联合使用;4篇对照组为单药应用,1篇对照组为试验组中未涉及的其他两药联用,3篇无对照组;见表1。

2.2 有效性与安全性

2.2.1 联合用药与应用单药比较 白浩成等^[9]研究显示,艾曲波帕联合利妥昔单抗有效率显著高于单用艾曲波帕[75.0% vs 41.7%, $OR = 4.2, 95\% CI(0.74, 23.90), P < 0.05$],但二者不良事件发生率差异无统计学意义[50.0% vs 75.0%, $OR = 0.33, 95\% CI(0.06, 1.88), P > 0.05$]。2篇文献^[10-11]报道了艾曲波帕联合rhTPO的方案,顾小慧等^[10]研究显示,艾曲波帕联合rhTPO有效率显著高于单用rhTPO[94.4% vs 75.0%, $OR = 5.67, 95\% CI(0.56, 57.23), P < 0.05$],但二者不良事件发生率差异无统计学意义[16.7% vs 31.3%, $OR = 0.44, 95\% CI(0.09, 2.24), P > 0.05$];李蒲等^[11]研究显示,艾曲波帕联合rhTPO有效率显著高于单用rhTPO[78.1% vs 56.3%, $OR = 2.78, 95\% CI(0.93, 8.27), P < 0.05$],但二者不良事件发生率差异无统计学意义[15.6% vs 12.5%, $OR = 1.30, 95\% CI(0.31, 5.35), P > 0.05$]。3篇文献^[12-14]报道了艾曲波帕联合地塞米松的方案,洪攀等^[12]研究以单用地塞米松为对照,结果显示艾曲波帕联合地塞米松有效率显著高于单用地塞米松[94.4% vs 81.5%, $OR = 3.86, 95\% CI(0.41, 36.23), P < 0.05$],二者不良事件发生率差异无统计学意义[55.6% vs 33.3%, $OR = 2.50, 95\% CI(0.73, 8.52), P > 0.05$]。此外,Gómez-Almaguer等^[13]与Zhang等^[14]研究中无对照组,

Gómez-Almaguer等^[13]结果显示艾曲波帕联合地塞米松的有效率为100%,Zhang等^[14]结果显示艾曲波帕联合地塞米松的有效率为97.8%,不良事件发生率为51.1%,并注明未见3级及以上的严重不良事件发生。1篇文献^[15]报道了艾曲波帕联合地塞米松以及利妥昔单抗的三联方案,有效率为100%,不良事件发生率为30.8%,但缺少对照组。罗洪强等^[16]研究显示,艾曲波帕联合硫唑嘌呤的有效率与环孢素联合达那唑比较差异无统计学意义[69.6% vs 73.9%, $OR = 0.81, 95\% CI(0.22, 2.92), P > 0.05$];但前者不良事件发生率显著低于后者[34.8% vs 69.6%, $OR = 0.23, 95\% CI(0.07, 0.80), P < 0.05$]。1篇文献^[12]不良事件类型和级别参照了美国国立癌症研究所不良事件评价标准(CTCAE 3.0),3篇文献^[13-15]不良事件类型和级别参照了美国国立癌症研究所不良事件评价标准(CTCAE 4.0)。

2.2.2 各联合用药方案的比较 利用Bonferroni方法检验艾曲波帕联合用药各方案之间是否存在差异,由于Gómez-Almaguer等^[15]研究为三联方案,且样本量过小,与艾曲波帕联合地塞米松的方案差异无统计学意义,故不做比较。利用公式 $\alpha' = \frac{2\alpha}{k(k-1)}$,取检验水准 $\alpha' = 0.0083$,合并统计量,结果显示艾曲波帕联合地塞米松($n = 75$)的有效率显著高于艾曲波帕联合硫唑嘌呤(97.3% vs 69.9%, $P < 0.001$)、艾曲波帕联合利妥昔单抗(97.3% vs 75.0%, $P = 0.008$)以及艾曲波帕联合rhTPO($n = 50$)(97.3% vs 84.0%, $P = 0.006$),但艾曲波帕联合地塞米松的不良事件发生率显著高于艾曲波帕联合rhTPO(52.4% vs 16.0%, $P < 0.001$),其余各联合方案的有效率和不良事件发生率差异无统计学意义($P > \alpha'$)。

2.2.3 持续反应时间与无复发生存率 3篇文献^[13-15]报道了持续反应时间(DOR)与无复发生存率(RFS)。Gómez-Almaguer等^[13]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松方案的中位DOR为8.3个月(1.5~16.8个月),6个月与12个月RFS率分别为75.0%、66.7%。Zhang等^[14]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松方案的中位DOR为10个月(0.5~36.1个月),6个月与12个月RFS率分别为56.5%、32.8%。Gómez-Almaguer等^[15]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松加利妥昔单抗三联方案的中位DOR为11个月(0.5~23个月),2年RFS率为79.0%。

2.3 不良事件类型

白浩成等^[9]研究报道了艾曲波帕联合利妥昔单抗组4例肝功能异常,2例皮肤瘙痒;艾曲波帕组5例肝功能异常,2例皮肤瘙痒,2例头晕;不良反

应对症治疗后症状均消失,经保肝治疗后丙氨酸氨基转移酶恢复正常。顾小慧等^[10]研究报道了艾曲波帕联合 rhTPO 组 1 例呕吐,1 例腹泻,1 例头晕嗜睡;rhTPO 组 2 例呕吐,2 例头晕嗜睡,1 例腹泻。李蒲等^[11]研究报道了艾曲波帕联合 rhTPO 组 2 例恶心腹泻,1 例月经过多,1 例肌肉痉挛,1 例口腔溃疡;rhTPO 组 2 例头晕、2 例发热。洪攀等^[12]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松组 2 例血糖升高,3 例高血压,2 例低血钾,2 例恶心纳差,1 例头痛;地塞米松组 3 例血糖升高,3 例高血压,3 例低血钾。Gómez-Almaguer 等^[13]研究未见不良事件类型的报道。Zhang 等^[14]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松组 5 例疲劳,4 例失眠,3 例头晕,3 例出血,2 例水肿,2 例体重增加,2 例身体疼痛,1 例皮肤干燥,1 例感染。Gómez-Almaguer

等^[15]研究报道了艾曲波帕联合地塞米松组 2 例失眠,1 例轻度肌痛,1 例发热。罗洪强等^[16]研究报道了艾曲波帕联合硫唑嘌呤组 8 例肝功能损伤,表现为丙氨酸氨基转移酶、胆红素升高,给予对症治疗后好转,少量患者出现胃肠道反应、皮疹、月经紊乱、白细胞计数减少;环孢素联合达那唑组 16 例肝功能损伤,其中 1 例因肝功能明显异常,给予护肝治疗疗效差而于 2 个月后停药,少量患者出现胃肠道反应、呼吸道感染、皮疹、肾功能损害、月经紊乱、白细胞计数减少、血压升高、高钾血症,详见表 2。

2.4 其他

个别研究报道了免疫细胞亚群、细胞因子、血小板计数、血小板峰值、出血情况、血小板输注量、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间等,但样本量小,故不做分析。

表 1 纳入文献基本特征

作者	研究类型	对照	盲法	随机	样本总量	观察时间	试验组干预措施			对照组干预措施		结局指标
							艾曲波帕剂量/(mg·d ⁻¹)	联合药物	联合药物剂量	药物	剂量	
白浩成 ^[9] 2020	单臂研究	有	无	有	24	6 个月	25~50	利妥昔单抗	100 mg/周 ×4 周	艾曲波帕	25 mg/d	①②③ ④⑤
顾小慧 ^[10] 2020	单臂研究	有	无	有	36	30 天	25~75	rhTPO	300 U/(kg·d)	rhTPO	25~75 mg/d	①② ③④
李蒲 ^[11] 2020	RCT	有	单盲	有	64	14 天	25	rhTPO	300 U/(kg·d)	rhTPO	300 U/(kg·d) ×14 d	①②③ ④⑦
洪攀 ^[12] 2020	RCT	有	无	有	45	28 天	25~50	地塞米松	40 mg/d×4 d	地塞米松	40 mg×4 d	①②③ ⑥⑨⑩
Gómez-Almaguer ^[13] 2014	单臂研究	无	无	有	12	33 天	50(5~32)	地塞米松	40 mg/d×4 d	NA	NA	①⑤⑩
Zhang ^[14] 2020	单臂研究	无	无	无	46	12 周	25~75	地塞米松	40 mg/d×4 d	NA	NA	①②④ ⑤⑨⑩
Gómez-Almaguer ^[15] 2019	单臂研究	无	无	无	13	28 天	50	地塞米松 利妥昔单抗	40 mg/d×4 d 100 mg/周 ×4 周	NA	NA	①②⑤ ⑧⑨⑩
罗洪强 ^[16] 2019	RCT	有	不详	有	46	3 个月	25~75	硫唑嘌呤	1.5~2.0 mg/ (kg·d)	环孢素 达那唑	1.5~2.0 mg/ (kg·d) 300~600 mg/d	①②③ ④⑫

①CR、R、NR 人数、有效率;②试验组:不良事件数、不良事件类型、不良事件率;③对照组:不良事件数、不良事件类型、不良事件率;④血小板计数;⑤RFS;⑥凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(aPTT);⑦血小板峰值;⑧到达 CR、R 的时间;⑨出血情况;⑩血小板输注量;⑪DOR;⑫外周血 Th1 细胞因子(IL-2、IFN-γ)、Th2 细胞因子(IL-4、IL-5)、B1 淋巴细胞(CD19⁺淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺淋巴细胞百分数)。

3 讨论

地塞米松作为治疗 ITP 的一线药物,对免疫过程的多个环节均有抑制作用。小剂量糖皮质激素主要抑制细胞免疫,大剂量则能抑制 B 淋巴细胞转化成浆细胞的过程,减少抗体生成而干扰体液免疫。地塞米松能够提高 Treg 细胞数量与功能,并

有效抑制树突状细胞、B 淋巴细胞成熟,安全性较高^[17]。且糖皮质激素能够诱导 CD4⁺CD25⁺免疫细胞分化增殖,进而上调 CD4⁺CD25⁺免疫细胞表达水平,并提高患者免疫功能,改善相关症状。糖皮质激素能刺激骨髓造血功能,大剂量的地塞米松可使血小板数量增加。但一定数量的患者在激素

减量或停止后复发,且糖皮质激素长期应用会出现高血脂、肥胖、骨质疏松等不良反应。有研究采用了CTCAE不良事件的评价标准^[12-14],结果显示艾曲波帕联合地塞米松的不良事件类型主要为血糖升高、高血压、低血钾等,考虑可能与地塞米松导致的脂质代谢和水盐代谢紊乱相关。有研究表明^[18],大剂量地塞米松多周期、间断治疗能够有效减少连续应用皮质激素的治疗时间,减少不良反应发生率。因此,艾曲波帕联合地塞米松治疗ITP可以避免长期、单独使用地塞米松带来的不良反应。综合有效性和安全性来看,以艾曲波帕联合地塞米松的方案为最佳,因其具有较高的有效率且未见严重的不良反应。随着对ITP发病机制的认识不断加深,ITP的治疗方法也由过去的免疫抑制为主,

更新为减少血小板破坏(免疫抑制)和促进血小板生成两个方面^[19]。艾曲波帕联合地塞米松可以在多靶点达到减少血小板破坏和刺激血小板生成的作用,且疗程结束后维持时间较长、复发率较低。研究显示^[12-14],艾曲波帕起始用量为25 mg或50 mg,肝功能不全者应以25 mg为起始剂量。地塞米松可采用口服或脉冲的方式,每日用量40 mg,连用4 d。艾曲波帕联合地塞米松的有效率与艾曲波帕联合地塞米松及利妥昔单抗相比无明显差异,可能是因为样本量不够,仍需更多样本证明两者之间存在差异。但研究表明^[15],艾曲波帕联合地塞米松以及利妥昔单抗的三联方案与艾曲波帕联合地塞米松相比可以延长DOR、提高RFS。

表 2 有效性与安全性

作者	试验组					对照组				
	CR+R /例	NR /例	有效率 /%	不良事 件数	不良事 件率/%	CR+R /例	NR /例	有效率 /%	不良事 件数	不良事 件率/%
白浩成 ^[9] 2020	9	3	75.0	6	50.0	5	7	41.7	9	75.0
顾小慧 ^[10] 2020	17	1	94.4	3	16.7	12	4	75.0	5	31.3
李蒲 ^[11] 2020	25	7	78.1	5	15.6	18	14	56.3	4	12.5
洪攀 ^[12] 2020	17	1	94.4	10	55.6	22	5	81.5	9	33.3
Gómez-Almaguer ^[13] 2014	12	0	100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zhang ^[14] 2020	44	1	97.8	23	51.1	NA	NA	NA	NA	NA
Gómez-Almaguer ^[15] 2019	13	0	100	4	30.8	NA	NA	NA	NA	NA
罗洪强 ^[16] 2019	16	7	69.6	8	34.8	17	6	73.9	16	69.6

rhTPO直接作用于骨髓造血干细胞,通过刺激巨核细胞生长及分化的内源性细胞因子,对巨核细胞生成的各阶段均有刺激作用,包括前体细胞的增殖和多倍体巨核细胞的发育成熟及特异性升高血小板数目^[20-22],其与内源性TPO具有相似的升高血小板的药理作用。rhTPO较少发生不良反应,偶有发热、肌肉酸痛、头晕等,一般不需处理,多可自行恢复^[23]。临床研究报道^[24-25],rhTPO治疗ITP能够缩短血小板减少的时间,降低患者的出血风险,有效率高;而且rhTPO与其他治疗ITP的药物合用,产生疗效快并可维持血小板计数在较安全水平。研究显示艾曲波帕联合rhTPO的不良事件发生率较低,起效时间短,有效率也较高^[10-11]。

利妥昔单抗是针对B细胞分化抗原(CD20)的人鼠嵌合型单克隆抗体^[26]。利妥昔单抗可与CD20特异性结合导致B淋巴细胞溶解,从而抑制B淋巴细胞增殖,诱导成熟B淋巴细胞凋亡,从而抑制抗血小板抗体的产生。但利妥昔单抗会导致B淋巴细胞耗竭,进而影响机体的细胞和体液免疫,有时可诱发患者发生病毒感染或体内病毒再次激活,主要为乙肝病毒、巨细胞病毒和水痘-带状疱疹

病毒等。艾曲波帕联合利妥昔单抗的不良事件类型主要是肝功能异常与皮肤瘙痒^[9],考虑可能与艾曲波帕对肝功能的不良影响以及利妥昔单抗抑制免疫导致病毒激活有关。但有研究表明^[27],利妥昔单抗小剂量应用相对于标准剂量治疗量ITP,不良反应率明显降低。因此,艾曲波帕联合小剂量利妥昔单抗治疗ITP是一种安全有效的方案。

硫唑嘌呤是一种通过抑制淋巴细胞增殖的非特异性免疫抑制剂,通过干扰嘌呤代谢,抑制嘌呤核苷酸合成进而抑制细胞DNA、RNA及蛋白质的合成而发挥抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞及自然杀伤细胞的效应,故能同时抑制细胞免疫和体液免疫反应,T淋巴细胞较B淋巴细胞对该类药物更为敏感,因此可以减少抗血小板抗体的产生和减少以GPⅡb/Ⅲa为主要靶抗原T细胞的合成,其次可抑制抗血小板抗体的合成,以达到治疗ITP的目的。硫唑嘌呤的不良反应以血液系统损害最为多见,其次为肝功能损害、感染、胃肠道反应、肺毒性等不良反应,其中骨髓抑制、肺毒性、肝脏毒性可致命^[28]。艾曲波帕联合硫唑嘌呤的不良事件类型主要是肝损伤^[16],考虑与艾曲波帕或硫唑嘌呤的不

不良反应有关。此外,硫唑嘌呤有潜在的致畸作用,孕妇及哺乳期妇女应禁用此药。硫唑嘌呤不良反应多且较为严重,不宜作为自身免疫性疾病的首选治疗药物,也不建议长期单独用药,但在其他方案疗效不理想时,可以考虑硫唑嘌呤联合治疗方案。

研究发现^[29],ITP 患者中激素受体的两个亚型 GR α 和 GR β 在激素的作用效果起主要作用,GR α 水平的下调在 ITP 患者的激素耐药中起重要作用,并且 GR α 和 GR β 具有协同效应。研究发现 P-糖蛋白参与 ITP 激素耐药机制的形成^[30]。而本文涉及的非激素类药物的作用机制与上述机制皆不相同,且与 ITP 患者激素耐药的机制并无相关性。一项多中心研究将艾曲波帕用于新诊断的、持续性以及慢性 ITP 的治疗^[31],结果显示三者的总缓解率分别为 93.3% (28/30)、83.3% (25/30)、79.4% (127/160);CR 率分别为 86.7%、80.0%、73.1%;中位 DOR 分别为 310 d、357 d、329 d。该研究认为艾曲波帕在治疗新诊断的 ITP 方面,与慢性 ITP 有相似的疗效。在一项研究中^[32],慢性 ITP 和持续性 ITP 的患者与 Gómez-Almaguer 等^[13] 研究中新诊断 ITP 患者的 CR 率和 RFS 率相似。研究发现艾曲波帕对一线治疗或脾切除术无反应的 ITP^[33-35],有效率均在 74%~94%,即使在高度难治性患者中也是如此,在复发或无效的情况下可以选择其他药物。在一项国际随机双盲安慰剂对照研究中发现^[36],艾曲波帕治疗 ITP 患者的缓解率和先期脾切除间没有明显关系。因此,可以认为纳入本研究的文献中 ITP 患者间不具有影响结果的差异性。

艾曲波帕联合用药具有更高的有效率,为 ITP 患者提供了更有效的用药方案,且与单药相比不良事件的发生率没有显著差异。综合来看,艾曲波帕联合地塞米松方案最优,艾曲波帕联合 rhTPO 安全性较高,其余两方案可在前二者无效时选用。但纳入文献的样本量较少、缺乏足够量的 RCT,因此还需要通过增大样本量和纳入更多的 RCT 来进一步得到更为确切的结论。各个试验之间观察时间也不一致,难以对比相同时间点的有效性和安全性。因此,建议进行多中心前瞻性随机对照临床试验研究,以便于指导广大的临床医生更好地开展 ITP 的治疗工作。

参考文献

[1] Onisăi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, et al. Thrombocytopenic purpura (ITP)-new era for an old disease [J]. Rom J Intern Med, 2019, 57(4): 273-283.

[2] 张之南. 血液病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1273-1274.

[3] 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中国专家共识(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.

[4] 李召, 刘璐, 杜雅慧, 等. 利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗难治性原发免疫性血小板减少症一例[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 52-54.

[5] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists[J]. Int J Hematol, 2013, 98(1): 10-23.

[6] 孙慧平, 范青叶, 游建华, 等. 艾曲波帕长期治疗成人慢性免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1): 39-43.

[7] 侯明, 刘新光. 立足中国实际的原发免疫性血小板减少症诊治——2020 版成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南解读[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1): 1-4.

[8] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

[9] 白浩成, 冯静, 袁忠涛, 等. 小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素耐药性 ITP 的临床疗效[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 121-124.

[10] 顾小慧, 赵凤晓, 尹淑荣. 艾曲波帕联合重组人血小板生成素治疗难治性血小板减少性紫癜的疗效分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(2): 101-103.

[11] 李蒲, 胡锦涛. 艾曲波帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素注射液治疗血小板减少症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 750-752.

[12] 洪攀, 傅佳萍, 封蔚莹, 等. 艾曲波帕联合大剂量地塞米松治疗 ITP 疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(7): 1025-1027.

[13] Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults[J]. Blood, 2014, 123(25): 3906-3908.

[14] Zhang L, Zhang M, Du X, et al. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2020, 189(2): 369-378.

[15] Gómez-Almaguer D, Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2019, 184(2): 288-290.

[16] 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(21): 2588-2592.

[17] 刘伯轩. 大剂量地塞米松对免疫性血小板减少症患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 淋巴细胞水平的影响研究[J]. 临床研究, 2020, 28(10): 116-117.

[18] 闫志凌, 李振宇, 张焕新, 等. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗作为二线方案治疗 65 例原发免疫性血小板减少症患者的临床观察[J]. 中华血液学杂志,

- 2015,36(3):206-209.
- [19] 侯明. 免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. 临床血液学杂志,2020,33(1):6-9.
- [20] Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(2): 222-228.
- [21] Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J]. *Blood*, 2015, 125(10): 1541-1547.
- [22] Vadhan-Raj S. Recombinant human thrombopoietin in myelosuppressive chemotherapy[J]. *Oncology*, 2001, 15(7 Suppl 8): 35-38.
- [23] 刘一, 吕欣, 董振香. 重组人血小板生成素的药理作用和临床评价[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(3): 254-258.
- [24] 高然, 曲艺, 李艳. 重组人血小板生成素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(7): 724-726.
- [25] 吴秋玲, 何静, 陈燕, 等. 重组人血小板生成素治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2004, 33(3): 297-299.
- [26] Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 170-179.
- [27] 李燕青, 郭春连, 卢家淇. 小剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发性免疫性血小板减少症的临床疗效观察[J]. 吉林医学, 2019, 40(12): 2828-2829.
- [28] 裴丽, 罗艳, 李翔. 硫唑嘌呤不良反应的临床表现与安全用药[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(9): 845-848.
- [29] Liang Y, Song MM, Liu SY, et al. Relationship between expression of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2016, 21(7): 440-446.
- [30] 蒋亘乔, 魏昱, 曹晶晶, 等. 免疫性血小板减少症的激素耐药与P-糖蛋白表达和功能活性的相关性[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(5): 341-346.
- [31] González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(4): 508-516.
- [32] 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.
- [33] Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(2): 112-120.
- [34] Gonzalez-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(1): 111-126.
- [35] George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(3): 409-415.
- [36] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2237-2247.

(收稿日期:2021-01-23)