

艾曲泊帕联合强化免疫抑制疗法治疗成人重型再生障碍性贫血疗效的预测因素

李瑞鑫¹ 金媛媛¹ 杨岩² 林圣云³ 贾晋松⁴ 孟凡凯⁵
张东华⁵ 龙启强⁶ 何广胜¹ 李建勇¹

[摘要] 目的:评价艾曲泊帕联合免疫抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)和环孢素(CsA)强化免疫抑制疗法(IST)治疗中国成人重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效及其预测因素。方法:收集61例成人SAA患者接受艾曲泊帕联合IST治疗的临床资料,评估相关影响因素。结果:IST治疗后3、6和12个月,累计总有效率分别为67%、79%和85%,累计完全缓解率分别为21%、22%和32%。治疗前网织红细胞百分比(AUC=0.784,95%CI 0.631~0.937, P=0.006)、红细胞分布宽度变异系数(AUC=0.737,95%CI 0.527~0.947, P=0.022)、淋巴细胞绝对计数(AUC=0.733,95%CI 0.563~0.903, P=0.025)或治疗前感染(AUC=0.705,95%CI 0.519~0.891, P=0.048)能预测艾曲泊帕联合IST治疗的疗效。结论:IST前淋巴细胞绝对计数、网织红细胞百分比、红细胞分布宽度变异系数或治疗前感染能预测成人SAA患者对艾曲泊帕联合IST治疗的疗效。

[关键词] 重型再生障碍性贫血;艾曲泊帕;强化免疫抑制疗法;疗效

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.007

[中图分类号] R556.5 **[文献标志码]** A

Predictors of eltrombopag combining with intensive immunosuppressive therapy efficacy in adults with severe aplastic anemia

LI Ruixin¹ JIN Yuanyuan¹ YANG Yan² LIN Shengyun³ JIA Jinsong⁴ MENG Fankai⁵
ZHANG Donghua⁵ LONG Qiqiang⁶ HE Guangsheng¹ LI Jianyong¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, 210029, China; ²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Jilin University; ³Department of Hematology, Zhejiang Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; ⁴Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology; ⁵Department of Hematology, Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; ⁶Department of Hematology, the Second Hospital of Nanjing)

Corresponding author: HE Guangsheng, E-mail: heguangsheng1972@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and predictors of eltrombopag combining with antithymocyte immunoglobulin(ATG) and cyclosporin A(CsA) in the treatment of severe aplastic anemia(SAA) in Chinese adults. **Methods:** Clinical data of 61 adult SAA patients treated with eltrombopag combining with IST(ATG+CsA) were collected, and the related influencing factors were evaluated. **Results:** The cumulative overall response rate of eltrombopag in combination with IST in the 3rd, 6th and 12th month were 67%, 79% and 85%, while the cumulative complete response rate in the 3rd, 6th and 12th month were 21%, 22% and 32%, respectively. The percentage of reticulocyte(AUC=0.784, 95%CI 0.631-0.937, P=0.006), the red cell distribution width-coefficient of variation(AUC=0.737, 95%CI 0.527-0.947, P=0.022), the absolute lymphocyte count(AUC=0.733, 95%CI 0.563-0.903, P=0.025), or infection before treatment(AUC=0.705, 95%CI 0.519-0.891, P=0.048) were correlated with the efficacy of eltrombopag in combination with IST. **Conclusion:** The absolute lymphocyte count, the percentage of reticulocyte, the red cell distribution width-coefficient of variation before IST

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科(南京,210029)

²林大学第一医院血液科

³浙江省中医院血液科

⁴北京大学人民医院血液科

⁵华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

⁶南京市第二医院血液科

通信作者:何广胜,E-mail:heguangsheng1972@sina.com

and infection before treatment can predict the efficacy of eltrombopag combined with IST in adult SAA patients.

Key words severe aplastic anemia; eltrombopag; intensive immunosuppressive therapy; efficacy

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是自身反应性 T 细胞介导的全血细胞减少和骨髓造血功能衰竭症^[1-2]。T 细胞产生的干扰素- γ 影响血小板生成素(thrombopoietin, TPO)与受体 c-MPL 间的相互作用,干扰 TPO 信号通路,抑制骨髓造血^[3]。对于不适合进行异基因造血干细胞移植的 SAA 患者,一线治疗方案是抗人胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte immunoglobulin, ATG)联合环孢素(cyclosporin A, CsA)组成的强化免疫抑制疗法(immunosuppressive therapy, IST)^[4-5]。艾曲泊帕是一种小分子血小板生成素受体激动剂,能够避开干扰素- γ 干扰,有效结合造血干细胞和祖细胞的血小板生成素受体,维持巨核细胞的增殖和分化,改善骨髓造血^[3]。难治性 SAA 经艾曲泊帕治疗后,能够促进一系甚至多系血液学反应^[6-9]。队列试验表明,艾曲泊帕联合 IST 治疗 SAA 的疗效更佳^[9]。艾曲泊帕在人群中代谢不同,目前建议东亚人群使用的剂量是 75 mg/d^[10],但真实世界中东亚人群艾曲泊帕联合 IST 治疗 SAA 的疗效尚不明确。艾曲泊帕治疗前是否有某些指标可以预测其疗效,尚不清楚。本研究分析了艾曲泊帕联合 IST 治疗成人 SAA 的疗效,并探讨预测疗效的可能因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2015 年 12 月—2021 年 3 月在中国贫血东部协作组(The Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia, CECGA),包括江苏省人民医院、吉林大学第一医院、北京大学人民医院、浙江省中医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院登记的成人 SAA 患者 61 例,诊断标准依据英国血液学指南^[3]。排除标准:先天性造血功能衰竭症、经典型阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)、骨髓增生异常综合征等。该研究均取得患者知情同意,并签署治疗知情同意书;遵循良好的临床实践和赫尔辛基宣言的伦理原则(ChiCTR2100045895)。

1.2 治疗方案

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(r-ATG)3.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注,连用 5 d;CsA 起始剂量为 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次口服,药物血清谷浓度维持在 150~200 ng/mL,根据浓度及不良反应调整 CsA 用量;艾曲泊帕 75 mg/d,最少使用 6 个月。如果患者血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/L$,或出现艾曲泊帕相关不良反应时将会停药,血小板计数降至 $< 50 \times 10^9/L$ 或不良反应得到控制后,再从 25 mg/d

恢复使用艾曲泊帕,并按照说明逐步调整剂量。

1.3 疗效判断

完全缓解:中性粒细胞绝对计数 $> 1.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 > 100 g/L,血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$,脱离红细胞及血小板输注;部分缓解:已脱离未缓解标准,尚未达到完全缓解标准;未缓解:未脱离输血。完全缓解+部分缓解定义为有效^[10]。

复发:获得治疗反应且疗效维持时间至少达 3 个月的患者血常规指标再次下降,需要恢复初始足量治疗,或再次出现血制品输注依赖^[10-11]。患者因 CsA 减量过程中出现短暂血常规指标轻度下降,恢复 CsA 至前一剂量水平后血常规指标再恢复至原治疗反应水平,不视为复发。

1.4 随访

在获得治疗反应前,每周至少检测 2 次血常规,每 2 周进行肝肾功能检测,治疗后 1、3、6、12 个月进行疗效评估,此后至少每 3 个月随访 1 次。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。定量资料的比较采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,定性资料的比较采用 χ^2 检验;使用 Kaplan-Meier 法评估疗效及生存;使用 logistic 回归模型评估反应的独立预测因素;使用受试者工作特征(ROC)曲线预测艾曲泊帕疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

61 例行艾曲泊帕联合 IST 治疗的 SAA 患者中,男 29 例,女 32 例,男:女为 0.9:1.0;中位年龄 45 岁(18~75 岁)。治疗后 6 个月内,有效 45 例,无效 16 例。有效组和无效组治疗时中位年龄分别为 50.5 岁(24~74 岁)和 38 岁(18~71 岁),诊疗间隔中位时间分别为 16 天(1~741 天)和 27.5 天(3~1161 天),2 组治疗前相关血液学参数如红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、红细胞分布宽度变异系数, T 细胞亚群如 CD3、CD4、CD8、调节性 T 细胞比例,PNH 克隆及年龄、性别等比较,差异均无统计学意义,见表 1。

2.2 治疗反应

所有患者在 IST 治疗后 3、6 和 12 个月累计总有效率分别为 64% (39/61)、74% (43/58)、86% (30/35),累计完全缓解率分别为 20% (12/61)、21% (12/58)、20% (7/35)。Kaplan-Meier 计算的 3、6 和 12 个月累计总有效率分别为 67%、79% 和 85%,累计完全缓解率分别为 21%、22% 和 32%。

IST 治疗 6 个月后疗效相关单因素分析提示,

治疗前中性粒细胞绝对计数低($P=0.038$)、治疗前网织红细胞百分比低($P=0.013$)、治疗前感染($P=0.018$)及达极重型再生障碍性贫血(very se-

vere aplastic anemia, VSAA)($P=0.024$)患者6个月治疗效果不佳,但多因素分析未发现显著相关性,见表2。

表1 IST联合艾曲泊帕治疗6个月后有效和无效患者临床资料比较

临床资料	有效(45例)	无效(16例)	<i>P</i>
年龄/岁	50.5(24~74)	38(18~71)	0.073
性别/例			0.129
男	24	5	
女	21	11	
严重程度/例			0.020
SAA	34	7	
VSAA	11	9	
诊断至治疗时间/d	16(1~741)	27.5(3~1161)	0.720
红细胞计数/ $(\times 10^{12} \cdot L^{-1})$	1.9(0.9~4.1)	2.0(1.0~2.5)	0.770
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	61(37~128)	61.5(37~85)	0.800
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	9(2~40)	7(4~19)	0.580
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	0.4(0~4.0)	0.1(0~0.7)	0.019
淋巴细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	1.1(0.1~2.8)	0.8(0.1~2.0)	0.046
网织红细胞百分比/%	1.0(0.1~5.7)	0.4(0~1.5)	0.002
红细胞分布宽度变异系数/%	14.8(11.2~23.4)	12.6(10.8~19.9)	0.104
CD3/%	81.0(27.6~93.3)	83.6(60.0~89.9)	0.900
CD4/%	43.0(11.4~74.9)	50.8(34.8~67.5)	0.150
CD8/%	27.3(8.9~65.6)	23.3(14.8~41.0)	0.490
调节性T细胞/%	1.8(0~11.7)	2.7(0~9.2)	0.960
血清铁蛋白/ $(ng \cdot mL^{-1})$	579.2(39.7~2 377.0)	1 101.7(146.9~5 597.5)	0.150
PNH克隆/例	8	2	0.920
治疗前感染/例	15	11	0.014

表2 IST治疗6个月后影响疗效的因素分析

影响因素	<i>P</i>	
	单因素	多因素
年龄	0.051	0.071
严重程度(SAA vs VSAA)	0.024	0.540
诊断至治疗时间	0.400	0.290
治疗前感染(是 vs 否)	0.018	0.166
中性粒细胞计数	0.038	0.520
网织红细胞百分比	0.013	0.091

2.3 艾曲泊帕疗效的预测因素

有效组和无效组在治疗前达VSAA比例($P=0.020$)、治疗前感染($P=0.014$)、治疗前淋巴细胞绝对计数($P=0.046$)、治疗前中性粒细胞绝对计数($P=0.019$)或网织红细胞百分比($P=0.002$)比较,差异均有统计学意义。

将单因素分析中 $P<0.05$ 及可能对艾曲泊帕疗效有影响的其他因素列入ROC曲线,预测艾曲

泊帕疗效的影响为治疗前网织红细胞百分比(AUC=0.784, 95%CI 0.631~0.937, $P=0.006$)、红细胞分布宽度变异系数(AUC=0.737, 95%CI 0.527~0.947, $P=0.022$)、淋巴细胞绝对计数(AUC=0.733, 95%CI 0.563~0.903, $P=0.025$)或治疗前感染(AUC=0.705, 95%CI 0.519~0.891, $P=0.048$)(图1),而性别、治疗时年龄、病情严重程度、治疗前铁蛋白量及中性粒细胞绝对计数对艾曲泊帕疗效的预测价值不高。

2.4 克隆转化与生存分析

中位随访11个月(1~29个月),1例患者治疗后13个月复发,调整用药后23个月未脱离输血制品。1例在IST后3个月获得部分缓解,治疗后12个月转化为PNH。3例2年内死亡,均为无效患者,2例治疗后3个月内死亡(肺部感染、脑出血);1例治疗后13个月死亡,原因不明。2年总生存率为92%。

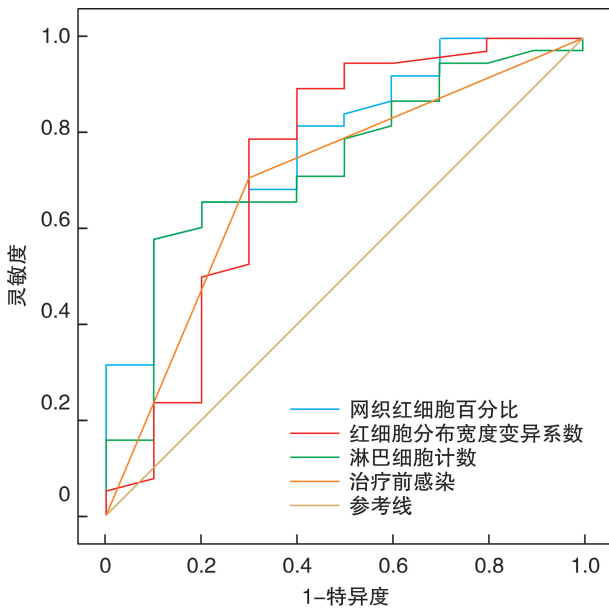


图 1 艾曲泊帕疗效预测的 ROC 曲线

3 讨论

美国国立卫生研究院 (the National Institutes of Health, NIH) 一项队列研究^[10]中, IST 联合艾曲泊帕治疗初发 SAA, 从 IST 后第 1 天~第 6 个月持续使用艾曲泊帕, 不仅 6 个月总有效率达 94%, 完全缓解率也高达 58%, 这一结果显著高于既往研究报道^[1-2, 12]。欧洲一项多中心前瞻性随机对照研究 (RACE) 表明^[13], IST 联合艾曲泊帕治疗初发 SAA, IST 后 2 周~第 6 个月持续使用艾曲泊帕 (150 mg/d), 6 个月总有效率达 71.8%, 3 个月完全缓解率达 21.9%。

然而, Assi 等^[14]报道了前瞻性随机对照研究的结果显示, IST 联合艾曲泊帕不能提高总有效率和完全缓解率, 不过该研究中艾曲泊帕并非全部与 ATG 同步联用, 且患者中位年龄达 60 岁, IST 联合艾曲泊帕组患者相对于单用 IST 组患者治疗前中性粒细胞计数和网织红细胞百分比明显更低。SAA 患者的年龄、中性粒细胞计数及网织红细胞百分比与 IST 反应率密切相关。Townsend 等^[10]、RACE 研究^[13]中患者中位年龄分别为 32 岁、55 岁, 本研究患者中位年龄为 45 岁, 比 Townsend 等研究中患者中位年龄大, 可能是疗效差别的原因之一。

艾曲泊帕在东亚与欧美人群代谢不一样, Townsend 等研究中东亚人群使用剂量为欧美人群 150 mg/d 的一半, 即 75 mg/d。因此, 有必要在真实世界里明确东亚人群中 SAA 患者使用适宜剂量艾曲泊帕联合 IST 治疗 SAA 的疗效及其相关影响因素。本研究结果显示, 艾曲泊帕与 IST 同时使用后 6 个月总有效率达 79%, 虽低于 Townsend 等研究结果, 但与欧洲 RACE 结果相近, 且高于 Assi 等

报道的疗效。3 个月后完全缓解率类似于 RACE 的研究结果, 但仍低于 Townsend 等的报道, 原因可能是艾曲泊帕剂量不足。对于 IST 联合艾曲泊帕后 3 个月仍为未缓解或部分缓解的患者, 是否可以提高剂量值得进一步探索。

目前, 艾曲泊帕联合 IST 治疗 SAA 患者的费用依然很高, 积极探索预测艾曲泊帕疗效因素, 对患者治疗措施的选择非常有意义。Fattizzo 等^[15]回顾性研究 49 例难治性 AA 患者, 结果发现在非严重型 AA、骨髓淋巴细胞百分比高、存在 PNH 小克隆者的疗效较好, 但此研究未采用相关因素分析。Zaimoku 等^[16]对单独使用 IST 及 IST 联合艾曲泊帕治疗共 416 例 SAA 患者进行分析, 发现治疗前中性粒细胞绝对计数、网织红细胞计数较高, 血清 TPO 水平较低者治疗后 6 个月疗效更佳; 多因素分析显示, IST 联合艾曲泊帕组患者起效的独立预测因素为较高的网织红细胞绝对值和血清 TPO 水平。我们使用 ROC 曲线预测艾曲泊帕联合 IST 患者疗效相关因素, 发现治疗前的淋巴细胞绝对计数、网织红细胞百分比、红细胞分布宽度变异系数和感染能预测艾曲泊帕疗效。淋巴细胞计数与免疫异常机制有关, 网织红细胞百分比和残留造血功能状态有关, Scheinberg 等^[17]回顾性研究 316 例使用 IST 治疗的 SAA 患者, 年龄较小、治疗前网织红细胞及淋巴细胞绝对计数较高者 6 个月治疗效果更佳。红细胞分布宽度变异系数可用于评估红细胞的体积异质性, 与残留造血功能状态相关^[18]; 治疗前感染与骨髓衰竭程度、患者一般状况相关, 而 IST 联合艾曲泊帕的基本机制依然是免疫抑制和促造血, 因此能够预测艾曲泊帕疗效的相关指标也与此方面有关。

总之, 本研究结果表明艾曲泊帕 75 mg/d 的剂量联合 IST 能够有效促进中国成人 SAA 患者恢复, 患者治疗前的淋巴细胞绝对计数、网织红细胞百分比、红细胞分布宽度变异系数和感染可预测艾曲泊帕的疗效, 选择更适合使用艾曲泊帕的 AA 患者; 对于造血干细胞池衰竭更严重, 如网织红细胞百分比比较低者、治疗前感染患者疗效不佳, 需要进一步探索改良方案, 如增加艾曲泊帕剂量, 或者联合粒细胞集落刺激因子等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(4): 581-594.
 [2] 何广胜. 再生障碍性贫血分型及免疫抑制治疗选择 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(10): 836-838.
 [3] Alvarado LJ, Huntsman HD, Cheng H, et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated

- by IFN- γ [J]. *Blood*,2019,133(19):2043-2055.
- [4] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2016,172(2):187-207.
- [5] 何广胜. 免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择[J]. *临床血液学杂志*,2016,29(11):874-876.
- [6] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*,2012,367(1):11-19.
- [7] 陈苗,冯俊,张炎,等. 重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗中三唑类抗真菌药物与环孢素的相互作用[J]. *临床血液学杂志*,2020,33(1):25-28.
- [8] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug[J]. *Blood*,2014,123(12):1818-1825.
- [9] Yamazaki H, Ohta K, Iida H, et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy[J]. *Int J Hematol*,2019,110(2):187-196.
- [10] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*,2017,376(16):1540-1550.
- [11] Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment:a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party[J]. *Br J Haematol*,1993,85(2):371-377.
- [12] 王素丽,龙启强,何广胜. 促血小板生成素受体激动剂治疗再生障碍性贫血及骨髓增生异常综合征研究进展[J]. *中国实用内科杂志*,2016,36(3):249-251.
- [13] De Latour RP, Marsh J, Iacobelli S, et al. Results of the EBMT SAAWP Phase III Prospective Randomized Multicenter RACE Study of Horse ATG and Ciclosporin with or without Eltrombopag in naive SAA patients[C]. EBMT 2020 abstract, O018.
- [14] Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Addition of Eltrombopag to Immunosuppressive Therapy in Patients with Newly Diagnosed Aplastic Anemia[J]. *Cancer*,2018,124(21):4192-4201.
- [15] Fattizzo B, Kulasekararaj AG, Hill A, et al. Clinical and morphological predictors of outcome in older aplastic anemia patients treated with eltrombopag[J]. *Haematologica*,2019,104(11):e494-e496.
- [16] Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag[J]. *Haematologica*,2022,107(1):126-133.
- [17] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2009,144(2):206-216.
- [18] Kuter DJ. Thrombopoietin and Thrombopoietin Mimetics in the Treatment of Thrombocytopenia[J]. *Annu Rev Med*,2009,60:193-206.

(收稿日期:2022-01-03)

(上接第 332 页)

- [12] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Hematol Oncol*,2016,9(1):84.
- [13] Chen J, Wang X, He P, et al. Viral etiology, clinical and laboratory features of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Med Virol*,2016,88(3):541-549.
- [14] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*,2011,118(15):4041-4052.
- [15] SparberSauer M, Hönig M, Schulz AS, et al. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*,2009,44(6):333-338.
- [16] Song Y, Pei RJ, Wang YN, et al. Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults:A Retrospective Analysis of 96 Patients in a Single Center[J]. *Chin Med J*,2018,131(7):776-783.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-04)