海曲泊帕治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床疗效和安全性观察*

张磊[1] 江瑞[2]

［摘要］ **目的**：探究海曲泊帕治疗慢性原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia，ITP)的临床疗效和安全性。**方法**：选取2021年6月—2022年12月我院血液内科收治的25例慢性ITP患者纳入本研究，观察海曲泊帕治疗慢性ITP的有效率、起效时间、达到峰值所需时间、治疗前后血小板水平以及不良反应。**结果**：本研究中海曲泊帕治疗慢性ITP患者的疗效显著，总有效率达80%；中位起效时间为12(5～23) d；达到血小板峰值所需的中位时间为4.5(1.5～6.5)周。25例慢性ITP患者治疗前血小板平均水平为(13.71±5.31)×10^9/L，治疗后显著上升至(83.35±6.28)×10^9/L，差异有统计学意义($P<0.05$)。25例慢性ITP患者治疗前出血评分为0、1、2级者分别为6、15、4例，治疗后分别为17、5、3例。治疗后出血评分显著降低，与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间出现肝功能异常患者3例，予以口服保肝药物治疗后肝功能均恢复正常；出现腹泻患者1例，予以口服止泻药物后好转；无一例患者因不良反应停药。**结论**：海曲泊帕治疗慢性ITP患者的疗效显著，安全性良好，可作为慢性ITP患者的治疗方案之一。

［关键词］ 慢性免疫性血小板减少症；海曲泊帕；疗效；安全性

DOI：10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.010

［中图分类号］ R558.2 ［文献标志码］ A

Efficacy and safety of hetrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia

ZHANG Lei[1] *JIANG Rui*[2]

([1]Department of Hematology, Hefei Eighth People's Hospital, Hefei, 238000, China; [2]Department of Hematology, Joint Logistics Support Force 901 Hospital)

Corresponding author: JIANG Rui, E-mail: ahbengbuwyl@163.com

Abstract **Objective**: To investigate the clinical efficacy and safety of hetrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia(ITP). **Methods**: A total of 25 patients with chronic ITP were enrolled from June 2021 to December 2022. The effective rate, onset time, peak time, platelet level before and after treatment and adverse events of hetrombopag in the treatment of chronic ITP were observed. **Results**: The results of this study showed that hetrombopag was effective in the treatment of patients with chronic ITP, and the total effective rate was 80%, the median effective time was 12(5-23) days, and the median time to reach platelet peak was 4.5(1.5-6.5) weeks. The average platelet level of 25 patients with chronic ITP before treatment was (13.71±5.31) ×10^9/L. It was significantly increased to (83.35±6.28)×10^9/L after treatment($P<0.05$). Before treatment, the bleeding scores of grade 0, 1 and 2 in 25 patients were 6 cases, 15 cases and 4 cases, respectively, and after treatment there were 17 cases, 5 cases and 3 cases, respectively. The bleeding score decreased significantly after treatment($P<0.05$). During the treatment, there were 3 cases of abnormal liver function, which returned to normal after oral treatment with hepatoprotective drugs, and 1 case of diarrhea improved after oral antidiarrheal drugs, and no patient stopped taking drugs because of adverse events. **Conclusion**: Hetrombopag is effective and safe in the treatment of chronic ITP patients, and can be used as one of the treatment options for chronic ITP patients.

Key words chronic primary immune thrombocytopenia; hetrombopag; efficacy; safety

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia，ITP)是一种十分常见的获得性自身免疫性疾病，以自身免疫系统失衡导致血小板减少为特征，是常见的出血性疾病之一[1-2]，与继发性血小板减少如罗非班诱导的血小板减少症有所不同[3-4]。ITP临床上以皮肤黏膜出血为主要表现，严重者可出现内脏甚至颅内出血[5]。成人ITP患者治疗的首选药物为糖皮质激素[6-7]。ITP患者对一线药物治疗的反应差异较大，近41%的患者对糖皮质激素不敏感或疗效难以维持，或不良反应

*基金项目：国家自然科学基金资助项目(No:82200225)

[1]合肥市第八人民医院血液内科(合肥，238000)

[2]联勤保障部队第901医院血液内科

通信作者：江瑞，E-mail:ahbengbuwyl@163.com

引用本文：张磊，江瑞.海曲泊帕治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床疗效和安全性观察[J].临床血液学杂志，2023，36(9)：662-664，671. DOI：10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.010.

明显[8-9]。对于此类患者的治疗非常困难，多采用血小板生成素（thrombopoietin，TPO）、利妥昔单抗以及切脾等二线治疗方案[10-12]。

TPO 受体激动剂（thrombopoietin-receptor agonist，TPO-RA）是一类人工合成的 TPO 类似物，通过激活 TPO 受体从而刺激巨核细胞增殖并产生血小板[13-15]。有研究表明 TPO-RA 治疗难治性 ITP 患者的有效率可达 70%～80%，甚至有 10%～30%的患者停药后可长期维持[16-18]。海曲泊帕为 TPO 非肽类小分子类似物，是一种新型的口服 TPO-RA，能显著促进巨核细胞细胞的增殖和分化[19]。相对于第一代 TPO-RA，海曲泊帕具有更好的疗效和更低的药物不良反应[20-22]。海曲泊帕作为我国自主研发的 1 类创新药物[19]，2021 年 6 月获得国家药监局批准用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性 ITP 成人患者，以及对免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血成人患者[23-24]。该药于国内上市不久，尚缺乏关于其疗效和安全性的临床报道。本研究报道 25 例海曲泊帕治疗慢性 ITP 患者的临床观察，现将结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　资料

选取 2021 年 6 月—2022 年 12 月合肥市第八人民医院血液内科收治的 25 例慢性 ITP 患者纳入本研究。纳入标准：所有患者均符合《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020 年版）》[10]。排除标准：继发于其他系统疾病或药物引起的血小板减少；严重肝肾功能异常者；治疗依从性差者。患者中位病程 16（7～39）个月，中位年龄 43（18～56）岁。所有患者均知情同意，并签署相关知情文件。

1.2　治疗方法和用药

25 例慢性 ITP 患者均给予海曲泊帕（2.5 mg/片），其中无显著出血患者给予 2.5 mg/d 剂量口服（16 例），出血严重患者给予 5 mg/d 剂量口服（9 例）。治疗期间密切关注患者的出血情况变化，根据患者的个体差异，酌情给予患者使用止血药物、输注血小板等对症治疗。

1.3　疗效评估标准

①完全反应：治疗后血小板计数≥100×10^9/L，且无出血症状；②有效：治疗后血小板计数≥30×10^9/L，比基础血小板计数增加 2 倍，且无出血症状；③无效：治疗后血小板计数＜30×10^9/L，或血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。总有效率为完全反应率与有效率之和。

1.4　观察指标

包括起效时间、有效率、出血评分及不良反应发生情况。

1.5　不良反应观察

用药期间观察患者有无出血、血栓形成、肝功能损害及腹泻等不良反应。

1.6　统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\overline{X}\pm S$ 表示，采用独立样本 t 检验或配对 t 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用非参数检验；计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床疗效观察

25 例慢性 ITP 患者应用海曲泊帕治疗后，完全反应 14 例（56%），部分反应 6 例（24%），无效 5 例（20%），总反应率为 80%；中位起效时间为 12（5～23）d；达血小板峰值所需的中位时间为 4.5（1.5～6.5）周（图 1）。治疗前 25 例慢性 ITP 患者血小板平均水平为（13.71 ± 5.31）$\times10^9$/L，治疗后显著上升至（83.35 ± 6.28）$\times10^9$/L，差异有统计学意义（$P=0.001$）。

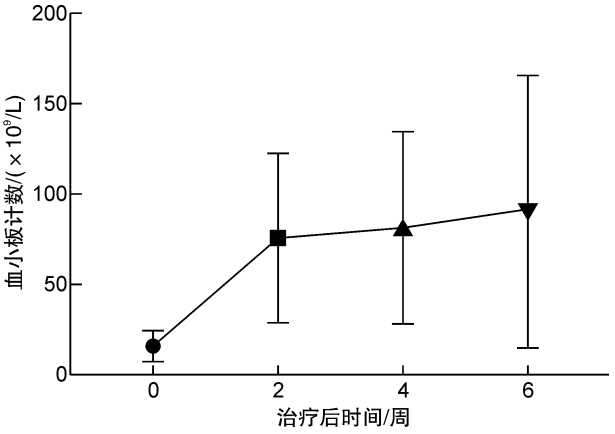

图 1　治疗后血小板随时间恢复效果

2.2　治疗前后出血评分比较

根据《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020 年版）》中出血评分标准[10]，25 例 ITP 患者治疗前出血评分为 0、1、2 级的患者分别为 6、15、4 例，治疗后分别为 17、5、3 例。治疗后出血评分显著降低，差异有统计学意义（$P=0.017$）。

2.3　不良反应

25 例患者治疗期间出现肝功能异常 3 例，予以口服保肝药物治疗后肝功能均恢复正常；出现腹泻 1 例，予以口服止泻药物后好转；无一例患者因不良反应停药。

3　讨论

ITP 的发病原因主要是血小板生成减少或血小板抗体增加，导致血小板破坏增多。接受糖皮质

激素、免疫抑制剂等治疗后，部分慢性 ITP 患者可获得短期缓解，但远期疗效差，药物不良反应及复发率随着治疗时间的延长而升高[10]。因此寻找安全有效的治疗方式十分必要。海曲泊帕是我国自主研发的新一代口服、小分子、非肽类血小板生成素受体激动剂，可用于治疗慢性 ITP 和重型再生障碍性贫血成年患者[11]。

前期研究表明海曲泊帕治疗复发难治性 ITP 患者的疗效显著优于对照组，多数患者可在 1～2 周内快速提升血小板至安全水平，并且可在 24 周内持续应答[21,25]。本研究结果表明海曲泊帕治疗慢性 ITP 患者的疗效显著，多数患者在 1～2 周内起效，并在 4～5 周达到血小板峰值，治疗后血小板水平有显著回升，出血评分明显改善，总反应率达 80%，接近既往报道的 TPO-RA 药物如艾曲波帕的有效率 86.2%[26]。不良反应方面，本研究治疗期间出现肝功能异常 3 例，予以口服保肝药物治疗后肝功能均恢复正常；出现腹泻 1 例，予以口服止泻药物后好转；无一例患者因不良反应停药。另外，海曲泊帕少见的长期不良反应如骨髓纤维化以及克隆性演变，则需要继续跟踪随访。因此，海曲泊帕治疗慢性血小板减少症患者的疗效显著，安全性良好，可作为慢性血小板减少症患者的治疗方案之一。然而，本研究仅涉及 25 例患者，研究结果仍需进一步支持。未来研究应该考虑更多患者，以更好地评估海曲泊帕治疗慢性血小板减少症患者的疗效和安全性。此外，未来研究还应考虑更多的指标，如治疗后患者的生活质量、抗凝血功能、免疫功能、抗体水平、细胞因子水平及血清学指标等，以更好地评估海曲泊帕治疗慢性血小板减少症患者的疗效和安全性。

综上，海曲泊帕可以有效改善免疫性血小板减少症患者的症状，且安全性和耐受性良好。海曲泊帕可以作为一种有效的治疗慢性 ITP 患者的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bussel J, Cooper N, Boccia R, et al. Immune thrombocytopenia[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(11): 1013-1025.

[2] Rodriguez-Vigil Iturrate C, Sanz De Miguel MP, Martinez Faci C, et al. Primary immune thrombocytopenia: Experience of a specialised clinic[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2020, 93(1): 16-23.

[3] 桑海强，马慧慧，冯蕊涵. 替罗非班诱导的血小板减少症对患者预后影响的回顾性对照研究[J]. 临床心血管病杂志，2022，38(2)：113-118.

[4] 郭世杰，齐向前. 糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗替罗非班诱导重度血小板减少症的临床观察[J]. 临床心血管病杂志，2021，37(5)：417-420.

[5] Visweshwar N, Ayala I, Jaglal M, et al. Primary immune thrombocytopenia: a 'diagnosis of exclusion'? [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(6): 289-294.

[6] Mingot-Castellano ME. New treatments for primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(Suppl 1): S8-S11.

[7] 曹璇，杨仁池. 慢性成人原发免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. 临床血液学杂志，2021，34(1)：76-80.

[8] Wang Y, Sheng L, Han F, et al. Efficacy and safety of treatments in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: A systematic review and network meta-analysis [J]. EClinicalMedicine, 2023, 56: 101777.

[9] Lozano ML. New developments in the diagnosis of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(Suppl 1): S5-S7.

[10] 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指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志，2020，41(8)：617-623.

[11] Ebbo M, Riviere E, Godeau B. Adult immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonist: Ten years later[J]. Rev Med Interne, 2021, 42(1): 38-45.

[12] 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.

[13] Yu Y, Hou Y, Zhao Y, et al. Platelet autoantibody specificity and response to rhTPO treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2021, 194(1): 191-194.

[14] Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Clin Ther, 2011, 33(11): 1560-1576.

[15] Neunert CE. Thrombopoietin Receptor Agonist Use for Immune Thrombocytopaenia[J]. Hamostaseologie, 2019, 39(3): 272-278.

[16] Liu X, Bai Y, Wang T, et al. Recombinant human thrombopoietin(rhTPO) of different dosing regimens for refractory/relapsed primary immune thrombocytopenia: a multicenter, randomized controlled trial and pharmacokinetics study[J]. Platelets, 2023, 34(1): 2157806.

[17] Khalafallah A, Rahman Z, Ogden K, et al. Successful treatment with thrombopoietin receptor agonist in avoiding splenectomy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenia[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012, 4(1): e2012003.

[18] 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.

(下转第 671 页)

treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement[J]. Bone Marrow Transplant, 2019,54(3):353-367.

[11] Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies[J]. JCO Oncol Pract, 2020,16(2):56-66.

[12] 李娟，刘俊茹. 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的优化和生存趋势[J]. 临床血液学杂志，2021,34(7):449-453.

[13] 梁惠如，邹茂权，萧杏贤，等. 自体造血干细胞移植治疗不同年龄段多发性骨髓瘤的安全性和有效性分析[J]. 临床血液学杂志，2019,32(9):693-696.

[14] Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma[J]. Cancers (Basel), 2021,13(4):863.

[15] Zar T, Graeber C, Perazella MA, et al. Treatment, and Prevention of Propylene Glycol Toxicity[J]. Semin Dial, 2007,20(3):217-219.

[16] Singh R, Chen J, Miller T, et al. Solution stability of Captisol-stabilized melphalan (Evomela) versus Propylene glycol-based melphalan hydrochloride injection [J]. Pharm Dev Technol, 2018,23(10):1024-1029.

[17] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020,18(12):1685-1717.

[18] Kazandjian D, Dew A, Hill E. The changing role of high dose melphalan with stem cell rescue in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma in the era of modern therapies-back to the future! [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2020,33(1):101150.

[19] Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial[J]. J Clin Oncol, 2019,37(7):589-597.

[20] Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study[J]. Lancet Haematol, 2020,7(12):e861-e873.

[21] 隋伟薇，邹德慧，安刚，等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后长期随访的单中心结果[J]. 中华血液学杂志，2017,38(6):499-504.

[22] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma [J]. Blood Adv, 2020, 4 (23): 5988-5999.

[23] Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020,20(1):e30-e37.

[24] Nunnelee J, Cottini F, Zhao Q, et al. Improvement in Post-Autologous Stem Cell Transplant Survival of Multiple Myeloma Patients: A Long-Term Institutional Experience[J]. Cancers (Basel), 2022,14(9):2277.

[25] Hari P, Aljitawi OS, Arce-Lara C, et al. A Phase IIb, Multicenter, Open-Label, Safety, and Efficacy Study of High-Dose, Propylene Glycol-Free Melphalan Hydrochloride for Injection (EVOMELA) for Myeloablative Conditioning in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015,21(12):2100-2105.

（收稿日期：2023-01-13）

（上接第 664 页）

[19] Xie C, Zhao H, Bao X, et al. Pharmacological characterization of hetrombopag, a novel orally active human thrombopoietin receptor agonist[J]. J Cell Mol Med, 2018,22(11):5367-5377.

[20] Mei H, Liu X, Li Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia[J]. J Hematol Oncol, 2021,14(1):37.

[21] Mei H, Chen X, Zhou J, 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.

[22] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 海曲泊帕临床应用指导原则[J]. 白血病·淋巴瘤，2022,31(10):577-582.

[23] Syed YY. Hetrombopag: First Approval[J]. Drugs, 2021,81(13):1581-1585.

[24] Yang W, Zhao X, Liu X, et al. Hetrombopag plus porcine ATG and cyclosporine for the treatment of aplastic anaemia: early outcomes of a prospective pilot study[J]. Exp Hematol Oncol, 2023,12(1):16.

[25] Mei H, Liu X, Li Y, et al. Dose tapering to withdrawal stage and long-term efficacy and safety of hetrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: Results from an open-label extension study[J]. J Thromb Haemost, 2022,20(3):716-728.

[26] Abbasi AM, Shaikh MU, Ali N, et al. Response of Eltrombopag in immune thrombocytopenia and acquired idiopathic aplastic anemia: A single-center experience [J]. Leuk Res Rep, 2022,17:100295.

（收稿日期：2023-02-23）