

促血小板生成药物在化疗相关性血小板减少症中的治疗进展

苏梦梦 焦小雯 石雨薇*

(新疆医科大学第二附属医院, 新疆, 乌鲁木齐 830000)

Advances in the treatment of thrombopoietic drugs in chemotherapy-associated thrombocytopenia

[Abstract] Chemotherapy-associated thrombocytopenia (CIT) is a common post-chemotherapy haematotoxic side effect of oncology, and timely and effective elevation of platelet count to reduce the risk of poor prognosis and improve the median survival of patients is the goal of current treatment. Therefore, the search for effective treatment for CIT has become an urgent clinical problem. This article focuses on the progress of the use of platelet-producing drugs in patients with CIT, with a view to providing a reference for the clinical treatment of CIT.

[Key words] chemotherapy-induced thrombocytopenia; platelet-producing drugs; recombinant human interleukin-11; recombinant human thrombopoietin; thrombopoietin receptor agonists

摘要: 化疗相关性血小板减少症(CIT)是常见的肿瘤化疗后血液毒副作用,及时、有效地提升血小板数目,降低患者发生不良预后的风险,提高患者的中位生存期是当前治疗的目标。因此寻求有效应对 CIT 的治疗方法已经成为临床亟待解决的问题。本文重点对促血小板生成类药物在 CIT 患者中的应用进展进行综述,以期为临床治疗 CIT 提供参考依据。

关键词: 化疗相关血小板减少症; 促血小板生成药; 重组人白细胞介素-11; 重组人血小板生成素; 血小板生成素受体激动剂

化疗药物作为肿瘤治疗的常用药物不仅杀灭肿瘤细胞,也无差别地杀伤骨髓细胞,损伤正常的骨髓造血干细胞和造血微环境,导致骨髓抑制。而骨髓抑制可致三系细胞减少,其中血小板减少最为棘手^[1]。化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)是指化疗药物对骨髓产生抑制作用,导致外周血中血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$ ^[2]。同时 CIT 也是最为常见的血液疾病化疗相关性毒副作用,一项纳入多癌种多化疗方案的研究报道, CIT 的总体发生率高达 9.7%^[3]。CIT 不仅会增加出血风险,而且会导致化疗剂量延迟、剂量减少甚至治疗中断,这可能导致住院时间延长、医疗费用增加以及无进展生存期和总生存期降低。研究发现,及时、有效地提升血小板数目将降低患者发生不良预后的风险,提高患者的中位生存期。因此寻求有效应对 CIT 的治疗方法已经成为临床亟待解决的问题。

1 CIT 的治疗概述

过去, CIT 的治疗多依赖调整化疗剂量或延迟治疗的方式来降低治疗的相对剂量强度,严重者直接进行血小板输注。血小板输注是最快、最有效的治疗血小板减少症的方法,但在临床上通常用以临时的解决方案。鉴于血小板输注的成本、有限的可用性和短暂的效果,输注血小板对血小板减少症的作用是有限的,不能解决血小板减少症的根本原因。临床上血小板输注多为间歇性使用,因为治疗性和预防性的血小板输注都可能会产生输注相关并发症、免疫抑制作用等额外风险。例如导致输注无效、输注后引发免疫反应及增加血液传播的感染性疾病风险等问题^[4]。除此之外,血小板的寿命短,反复多次地输注血小板可产生抗体,破坏血小板,影响治疗效果。但随着促血小板药物的研发使用,用以治疗 CIT 的模式已得到广泛认可^[5]。

2 促血小板生成药物

目前已研发出的促血小板生成类药物包括重组人白细胞介素-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)和血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonists, TPO-RA)^[6]。

2.1 重组人白细胞介素-11

IL-11 是一种由骨髓成纤维细胞和间质细胞分泌产生的具有多向性的细胞因子,其主要作用机制是直接促进巨核细胞的增殖、分化、成熟,增加巨核细胞染色体数、克隆数,达到提升血小板数目的作用。rhIL-11 利用基因重组技术研发出的一类促血小板生长因子,已获得美国食品药品监督管理局批准,成为首个用于 CIT 治疗的药物。随后,在中国也被推荐用于 CIT 的治疗和二级预防^[7]。

但在多项基于细胞的体外研究中发现, rhIL-11 可刺激心肌细胞,使表达 BNP 的 mRNA 水平升高。刘等人的研究中证实了 rhIL-11 这一毒副作用,研究发现 CIT 患者使用 rhIL-11 后 BNP 水平显著升高,但在 2-4 天后消退,并且还观察到有 119 名患者出现水肿并出现体重增加,75 名患者出现急性左心衰竭^[8]。多项研究表明, rhIL-11 虽能有效提高血小板计数,但耐受性相对较差,在大多数接受治疗

的患者中产生显著不良反应,如发烧、肌痛、水肿、稀释性贫血和心律失常等, rhIL-11 的副作用不容忽视。适度的疗效、相当大的毒性和成本阻碍了它在 CIT 患者治疗中的广泛应用,目前该药物已被美国制造商停产。

2.2 重组人血小板生成素

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是一种特异性地调控巨核细胞生长、增殖、成熟和血小板生成的造血生长因子,在血小板的生长发育中发挥重要作用。它的主要作用机制是通过与细胞表面的特异性受体 c-MPL 结合,来发挥调控功能和生物学作用。

rhTPO 是一种具有 332 个氨基酸序列,与机体内源性 TPO 具有相似药理作用的全长糖基化分子。rhTPO 基于基因重组技术,经哺乳动物细胞表达,提纯后制成^[9]。它的主要作用机制同内源性 TPO 相似,都是通过与其特异性的细胞表面受体结合,刺激巨核细胞生长、分化,全程调控巨核细胞分化至血小板的每一个环节,从而达到提升血小板的数目的作用。

rhTPO 作为第一代血小板生成药物,已被中国批准用以化疗相关血小板减少症、原发性免疫性血小板减少症(ITP)中,且已取得良好的治疗效果。张玄研究发现, rhTPO 较 rhIL-11 治疗 CIT 患者的效果更显著,安全性更高^[10]。在一项前瞻性、多中心的 II 期临床试验中发现, rhTPO 可减轻患者在接受化疗后出现抑制性血小板减少的程度,缩短血小板减少持续的时间,安全、有效地促进血小板恢复至正常水平,降低死亡率和出血事件发生率。罗洪强等人在一项治疗 ITP 患者的临床观察中发现, ITP 患者在经 rhTPO 治疗后可调控免疫负性调节因子,调节免疫平衡,纠正免疫紊乱,促进免疫功能恢复,提高临床治疗效果^[11]。

但基于 rhTPO 与天然 TPO 的序列同源性,有产生针对自身抗体的可能,虽然尚未见有关 rhTPO 与此类抗体的相关报道,国外有关 rhTPO 的研究却骤减,少见有关大宗病例报道^[12]。

2.3 血小板受体激动剂

血小板生成素受体激动剂作为第二代血小板生成药物,它通过模拟内源性 TPO,与 c-MPL 受体结合导致受体构象变化,促进巨核细胞的增殖、成熟,增加血小板产量。与 rhTPO 类第一代血小板生成药物不同, TPO-RA 与 TPO 没有序列同源性,因此不会有形成交叉反应性抗体的风险^[13]。

目前国内外上市的 TPO-RA 包括艾曲波帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗米司汀,其中前三种在中国批准上市。最初的批准和治疗目的是用于治疗 ITP,但目前这些药物中的几种已经被研究或正在积极用于治疗各种血小板减少症,包括再生障碍性贫血、化疗相关血小板减少症、慢性肝病相关血小板减少症、围手术期血小板减少症等^[14]。

2.3.1 罗米司汀

罗米司汀是一种肽类 TPO-RA,它由四个对 TPO 受体具有高亲和力的结构域和载体 Fc 分子构成的融合蛋白。它同内源性 TPO 结合受体的方式相同,并且同内源性 TPO 竞争性结合相同位点,从中

取代 TPO^[15]。目前罗米司汀已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 ITP，虽然尚未被批准用于 CIT，但已发表多项研究评估使用罗米司汀治疗或预防 CIT 的疗效。国外一项纳入多个医疗机构的回顾性研究表明，罗米司汀可安全有效地提高 CIT 患者中的血小板计数，减少化疗计量减少和治疗延迟事件的发生率^[16]。另外，有研究表明罗米司汀还具有免疫调节作用。

2.3.2 阿伐曲泊帕

与罗米司汀这类肽类 TPO-RA 药物不同，阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、阿舒伐泊帕等非肽类 TPO-RA 与 TPO 受体的跨膜区域结合，非竞争性的激活 TPO 受体，不影响内源性 TPO 同受体结合，发挥促血小板生成作用。虽然我国尚无大样本阿伐曲泊帕在 CIT 患者中治疗的相关研究，但研究发现，阿伐曲泊帕可有效治疗多线治疗失败的重度和难治性 CIT，且给药期间未发现药物相关副作用^[17]。

2.3.3 艾曲泊帕

艾曲泊帕是一种口服的非肽类 TPO-RA，有研究发现它不仅促进血小板生成，而且不影响血小板聚集功能。在一项艾曲泊帕和 rhTPO 治疗淋巴瘤化疗相关性血小板减少症的真实观察研究中发现，艾曲泊帕组和 rhTPO 组分别较空白对照组有效提升血小板计数，降低出血率和血小板输注率，但两组治疗后效果没有差异^[18]。有趣的是，齐彦等人研究发现，艾曲泊帕联合 rhTPO 可安全、有效地提升血小板计数，提高患者的免疫功能，相较于对照组单用 rhTPO 治疗效果更好。郭敏慧等人的一项艾曲泊帕联合 rhTPO 治疗非血液系统疾病的 CIT 患者的研究中，也得到相同的研究结果^[19]。

2.3.4 海曲泊帕

海曲泊帕是我国研发出的口服小分子、非肽类 TPO-RA，不具有罗米司汀肽类 TPO-RA 的免疫原性^[20]。目前已被我国批准治疗既往对糖皮质激素和免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性 ITP 和对免疫抑制治疗效果不佳的重症再生障碍性贫血成人患者^[21]。目前有关海曲泊帕治疗 CIT 的临床疗效研究暂缺，但一项海曲泊帕联合 rhTPO 治疗实体肿瘤 CIT 患者的临床研究表明，海曲泊帕联合 rhTPO 可提升血小板计数，下调 TPO 水平，相信在未来会有更多临床研究可证明。

3 展望

在既往治疗策略疗效未能满足患者需求的背景下，促血小板生成类药物出现给很多患者提供用药的可及性，丰富了 CIT 治疗方法的选择，减少了患者因血小板输注带来的恐惧。有趣的是，多项研究证明了促血小板生成药物联合用药较单独用药提升血小板计数效果更佳，且不良反应发生率增加不明显，或许在未来联合用药可能成为一种全新的用药趋势。

参考文献：

- [1] Moik Florian, Makatsariya Alexander, Ay Cihan. Challenging anticoagulation cases: Cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia - A case-based review of clinical management[J]. *Thrombosis Research*, 2021, 199.
- [2] 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.
- [3] WEYCKER D, HATFIELD M, GROSSMAN A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):151-158.
- [4] Schmiid Laurent, Höglund Petter, Meinke Stephan. Platelet-Mediated Protection of Cancer Cells From Immune Surveillance - Possible Implications for Cancer Immunotherapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12.
- [5] Xu Y, Song X, Du F, Zhao Q, Liu L, Ma Z, Lu S. A Randomized Controlled Study of rhTPO and rhIL-11 for the Prophylactic Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(24):4718-4725.
- [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.

[7] 李亮, 孔春芳, 金成豪. 血液系统肿瘤中化疗相关性血小板减少的机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(02):113-118.

[8] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(20):89-93. Liu NW, Huang X, Liu S, Liu WJ, Wang H, Wang WD, Lu Y. Elevated BNP caused by recombinant human interleukin-11 treatment in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(11):4293-4298.

[9] Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres[J]. *European journal of haematology*, 2017, 99(4):372-377.

[10] XU Y, SONG X, DU F, et al. A Randomized Controlled Study of rhTPO and rhIL-11 for the Prophylactic Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(24):4718-4725.

[11] Basser RL, O' Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor[J]. *Blood*, 2002, 99(7):2599-2602.

[12] De Oliveira BQ, Catto LFB, Santana BAA, et al. Eltrombopag preferentially expands hematopoietic multipotent progenitors in human aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(2):410-414.

[13] 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.

[14] Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, Cooper N, Lawrence T, Semple JW. A Review of Romiplostim Mechanism of Action and Clinical Applicability[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 26, 15:2243-2268.

[15] Bussel J, Kulasekararaj A, Cooper N, Verma A, Steidl U, Semple JW, Will B. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Semin Hematol*, 2019, 56(4):262-278.

[16] Kapur R, Aslam R, Speck ER, Rebetz JM, Semple JW. 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.

[17] Erhardt JA, Erickson-Miller CL, Aivado M, et al. Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on in Vitro platelet function[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(9):1030-1037.

[18] 齐彦, 廖斌, 陈泽松等. 艾曲泊帕联合 rhTPO 治疗血液肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(12):93-96.

[19] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):1112-1123.

[20] Pulani Ć Dražen, Bátorová Angelika, Bodó Imre, Červinek Libor, Ionita Ioana, Lissitchkov Toshko, Melikyan Anahit, Podolak Dawidziak Maria. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus[J]. *Annals of hematology*, 2023, 102(4):715-727

[21] 马明瑛, 王军旗, 张治业. 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[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(04):843-849.

[作者简介] 苏梦梦 (1998-), 女, 新疆人, 在读研究生, 主要从事血液病学相关研究。

[通讯作者] 石雨薇 (1969-), 女, 山东人, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事血液肿瘤及慢性病管理。