



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.025

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.025>

· 继续教育园地 ·

阿伐曲泊帕在治疗血小板减少症中的研究进展

李静 施浩然 邓静 刘世平

[摘要] 血小板(PLT)减少症是多种疾病的共同表现,患者易出现不同程度的出血。阿伐曲泊帕作为第二代 PLT 生成素受体激动剂(TPO-RA),已被批准用于治疗行择期手术的慢性肝病(CLD)相关性 PLT 减少症和免疫性 PLT 减少症(ITP);此外,阿伐曲泊帕用于治疗恶性肿瘤化疗相关性 PLT 减少症(CIT)的临床试验结果也证实了其具备一定的疗效。近年来,因其服用方便、安全性、耐受性好等优点,逐渐成为临床研究热点。本文将总结阿伐曲泊帕在治疗 PLT 减少症中的相关研究进展。

[关键词] 阿伐曲泊帕; 血小板减少症; 安全性; 有效性

[中图分类号] R558.2

[文献标识码] A

血小板(PLT)减少症是指血液中的 PLT 计数 $<100 \times 10^9/L$, 常见于血液系统疾病、慢性肝病、风湿免疫性疾病、放化疗损伤及药物相关性损伤等^[1]。目前,PLT 减少症的治疗方案主要为对症治疗、药物治疗及输注 PLT 治疗^[2],虽具有一定疗效,但效果欠佳。阿伐曲泊帕(Avatrombopag)作为第二代新型的 PLT 生成素受体激动剂(TPO-RA),于 2018 年首次被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 ITP 及行择期手术的 CLD 相关性 PLT 减少症患者^[3],此外,有研究结果表明其用于 CIT 患者亦具有一定的治疗效果。目前,国内外已有大量的临床试验证实了阿伐曲泊帕的有效性与安全性,本文就阿伐曲泊帕在 PLT 减少症中的研究进展予以综述,以期为临床治疗 PLT 减少症提供新的参考。

一、阿伐曲泊帕的作用机制

阿伐曲泊帕是一种新型的口服小分子 TPO-RA^[4],其可通过模拟 PLT 生成素(TPO)刺激骨髓前体细胞即骨髓祖细胞中的巨核细胞的增殖和分化,从而使 PLT 的生成增加^[5]。阿伐曲泊帕不与内源性的 TPO 竞争 TPO 受体,而是与 TPO 受体的跨膜区结合,启动细胞内信号转导级联通路,与内源性的 TPO 相互叠加,导致巨核细胞额外增殖,促进 PLT 的生成,从而升高 PLT 计数。目前研究表明 TPO-RA 的使用与血栓形成在统计学上无显著的相关性,不会明显增加血栓形成的风险^[6]。

二、阿伐曲泊帕的临床应用

1. CLD 相关性 PLT 减少症:CLD 相关性 PLT 减少症发生在 64%~84% 的肝硬化患者中^[7],其特征是 PLT 生成减少、PLT 破坏增多及脾功能亢进,从而导致 PLT 计数减少、出血风险增

加,进而影响相关医疗操作,如外科相关手术、经皮穿刺活检术等^[8-9],特别是重度 PLT 减少症($<50 \times 10^9/L$),会显著增加侵入性手术术中及术后的潜在出血风险,从而使 CLD 患者的术后护理更为复杂^[10]。目前重度 PLT 减少症的临床治疗方案主要是输注 PLT,但由于血制品紧缺,而阿伐曲泊帕具有促进 PLT 升高的作用,故成为了近期研究的焦点。

I 期临床试验的受试者是健康成年人,研究结果表明,阿伐曲泊帕剂量 $>10 \text{ mg}$ 时,在给药后 3~5 天即可有效提高 PLT 计数,且给药时间越长、剂量越大,PLT 计数越高高于基线水平,表明阿伐曲泊帕对 PLT 计数的影响呈剂量依赖性^[11]。该试验未发现死亡、戒断综合征、血栓形成、肝功能不全等严重不良反应,初步证实了健康受试者口服阿伐曲泊帕的安全性及耐受性。

II 期临床试验将 PLT 计数低的行择期手术或侵入性检查的 CLD 患者随机分为两个队列,均给予阿伐曲泊帕治疗,观察至给药后 30 天。主要终点事件为 PLT 计数较基线升高 $\geq 20 \times 10^9/L$,并在第 4~8 天至少有 1 组 PLT 计数 $>50 \times 10^9/L$ ^[12]。结果显示,两组队列达到终点事件的比例为 49.0%、47.6%。除队列 A 中的一个亚组之外,各组的应答率与阿伐曲泊帕的剂量均呈正相关,且越早使用对各组达到终点事件越有益。进一步证实了阿伐曲泊帕对行择期手术或侵入性检查的 CLD 相关性 PLT 减少症患者的有效性及安全性。

III 期临床试验由 1、2 两个队列组成,受试者均为计划接受有出血风险、可能需要输注 PLT 的 CLD 患者。以 PLT 计数 $40 \times 10^9/L$ 作为平均基线,将受试者分为低基线组、高基线组,这两组患者均按照 2:1 比例随机分为试验组及对照组,其中低、高基线试验组分别服用阿伐曲泊帕 60 mg、40 mg,对照组服用安慰剂,各组均连续服用 5 天。主要终点事件为手术或侵入性检查后 7 天内无需输注 PLT 或因出血而进行抢救^[13]。结果显示,在队列 1 中,低、高基线试验组达到终点事件的比例分别为 65.6%、88.1%,而对照组为 22.9%、38.2%。在队列 2 中,低、高基线试验组达到终点事件的比例分别为 68.6%、87.9%,而对照组为 34.9%、33.3%。上述研究结果再次有力验证了阿伐

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会重点项目(17ZD016)

作者单位:637000 四川南充,川北医学院附属医院(李静、邓静、刘世平);遵义医科大学第二附属医院(施浩然)

通讯作者:刘世平,E-mail:liusp456@163.com

曲泊帕在治疗计划接受有出血风险、可能需要输注 PLT 的 CLD 患者相关性 PLT 减少症的有效性 & 安全性。

2. ITP: ITP 是一种由免疫介导的 PLT 破坏和 PLT 生成受损, 导致 PLT 计数减少的自身免疫性疾病^[14], 治疗上应以升高 PLT 计数、降低出血风险为目标^[15]。目前 ITP 有多种治疗方案, 张晓琳等^[16]发现了 TPO-RA 阿伐曲泊帕可用于治疗慢性 ITP、增加 PLT 计数, 且不良反应小。最早关于阿伐曲泊帕治疗 ITP 患者的临床试验是由 Bussel 等^[17]完成的, 受试者为 3 个月前明确诊断为 ITP 的患者, 随机分为 4 个试验组, 各组每天分别服用阿伐曲泊帕 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg, 对照组服用安慰剂, 连续服用 4 周。主要终点事件是治疗第 28 天时 PLT 计数 $>50 \times 10^9/L$ 或 PLT 计数增加。结果显示, 根据服用剂量依次递增, 各试验组达到终点事件的比例分别为 13%、53%、50%、80%, 对照组为 0%, 该研究结果表明 ITP 患者对 20 mg 剂量的阿伐曲泊帕有着更高的敏感性和依赖性。Jurczak 等^[18]等评估了 20 mg 剂量的阿伐曲泊帕对 ITP 患者的有效性和安全性, 发现 ITP 患者服用 20 mg 阿伐曲泊帕能显著增加其 PLT 计数, 且无明显不良反应事件发生。Al-Samkari 等^[19]对上述临床试验进行了事后分析, 发现阿伐曲泊帕使 ITP 患者 PLT 计数得到了明显提高。

3. CIT: CIT 是指恶性肿瘤患者在接受骨髓抑制类药物进行化疗时, 该药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用, 从而导致的 PLT 减少, 是化疗最为常见的不良反应^[20]。目前用于治疗 CIT 的方案主要为输注 PLT 和使用 TPO-RA, 阿伐曲泊帕在治疗 PLT 减少症中的有效性和安全性已得到证实, 成为了 CIT 治疗的新选择。Al-Samkari 等^[21]的研究中受试者为接受化疗时有严重 PLT 减少的肿瘤患者, 试验组在化疗前后 5 天每天服用阿伐曲泊帕 60 mg, 对照组服用安慰剂, 主要终点事件包括不用 PLT 输注、不用降低化疗药物剂量、不用延迟给药。研究结果显示, 试验组和对照组达到终点事件的比例分别为 85%、84%, 两者之间没有显著的差异, 但研究结果并不能说明阿伐曲泊帕对治疗 CIT 无效, 可能与其研究样本量较小、对照组群体本身的基线特征导致其 PLT 的恢复率较高有关; 说明阿伐曲泊帕在恶性肿瘤这类群体中的耐受性良好。

我国小样本的研究首次探索了阿伐曲泊帕治疗 CIT 的疗效和安全性, 填补了这一研究领域的空白^[22]。该研究对象为全国 20 家医院内接受阿伐曲泊帕治疗的 101 例 CIT 患者, 结果显示化疗周期内阿伐曲泊帕升 PLT 的效率为 87.1%, 其中 78.2% 的患者 PLT 计数 $\geq 100 \times 10^9/L$, 75.2% 的患者 PLT 计数较基线计数上升 $\geq 100\%$, 且在研究过程中未搜集到阿伐曲泊帕治疗期间的不良反应, 说明阿伐曲泊帕治疗 CIT 的疗效较好、安全性较高。

三、小结

阿伐曲泊帕作为新型 TPO-RA, 模拟 TPO 的作用, 在 PLT 的生成中起着重要的调控作用。阿伐曲泊帕的应用为择期手术的 CLD 相关性 PLT 减少症、ITP 及 CIT 患者提供了新的参考。在增加 PLT 计数的同时, 不会增加血栓形成风险, 也暂无致命性的不良反应事件报道。由此可见, 阿伐曲泊帕具有良好的耐

受性、有效性及安全性。鉴于当前的研究数据有限, 阿伐曲泊帕治疗不同疾病导致的 PLT 减少症的最佳剂量尚未证实, 仍需进一步探索, 但我们可以大胆推测, 阿伐曲泊帕可能会成为未来治疗 PLT 减少症的新方向, 为治疗各类疾病导致的 PLT 减少症提供新的思路。

参考文献

- [1] Markham A. Avatrombopag: A Review in Thrombocytopenia[J]. Drugs, 2021, 81(16): 1905-1913.
- [2] 中华医学会血液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.
- [3] Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Himyk MI, et al. Avatrombopag in immune thrombocytopenia: A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI)[J]. Am J Hematol, 2024, 99(12): 2328-2339.
- [4] Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists[J]. Drugs, 2021, 81(11): 1285-1305.
- [5] Song AB, Al-Samkari H. An updated evaluation of avatrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(8): 783-791.
- [6] Michelson AD, Smolensky Koganov E, Forde EE, et al. Avatrombopag increases platelet count but not platelet activation in patients with thrombocytopenia resulting from liver disease[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(12): 2515-2519.
- [7] Xu H, Cai R. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(9): 859-865.
- [8] Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. Liver Int, 2017, 37(6): 778-793.
- [9] 易永祥. 血小板生成素受体激动剂治疗慢性肝病相关血小板减少[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(10): 825-827.
- [10] Dieterich DT, Bernstein D, Flamm S, et al. Review article: a treatment algorithm for patients with chronic liver disease and severe thrombocytopenia undergoing elective medical procedures in the United States[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(8): 1311-1322.
- [11] Kuter DJ, Allen LF. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies[J]. Br J Haematol, 2018, 183(3): 466-478.
- [12] Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1253-1259.
- [13] Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia[J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 705-718.
- [14] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Advances, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [15] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Advances, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [16] 张晓琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 5-7.
- [17] Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2014, 123(25): 3887-3894.
- [18] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2018, 183(3): 479-490.
- [19] Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase II I study and long-term extension[J]. Platelets (Edinburgh), 2022, 33(2): 257-264.
- [20] Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243-1263.
- [21] Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(3): e179-e189.
- [22] 李红梅, 余文熙, 彭志刚, 等. 阿伐曲泊帕治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效及安全性的回顾性研究[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 832-839.

(收稿日期: 2022-09-05)

(本文编辑: 李丹青)