

# 血小板生成素受体激动剂超说明书用药循证评价专家共识

中国药师协会肿瘤专科药师分会

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)12-1409-12  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.001



**摘要** 目的:该共识旨在评价血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)超说明书用药的循证证据,为临床医师、药师及医疗决策者提供循证依据,促进临床合理用药。方法:由中国药师协会肿瘤专科药师分会牵头,采用德尔菲法,组织多学科专家团队共同制定。通过文献检索、线上讨论和两轮外部专家问卷,确定相关临床问题。采用推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)进行证据质量分级,并经外部专家评审形成推荐意见。结果:TPO-RA超说明书用药循证评价涉及肿瘤、急性放射病、感染性疾病、造血干细胞移植、儿童重型再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、遗传性血小板减少、免疫性血小板减少症患者围手术期、噬血细胞综合征、血栓性微血管病、自身免疫性疾病和特殊人群等22个超说明书用药临床场景,该共识给出了相应的循证证据,并阐述了合理使用的关键要素。最终形成9个推荐意见。结论:该共识基于循证医学证据和专家临床经验,为TPO-RA的超说明书用药提供了一定指导。

**关键词** 血小板生成素受体激动剂;超说明书用药;循证评价;专家共识

## Evidence-Based Evaluation Expert Consensus on Off-Label Use of Thrombopoietin Receptor Agonists

Tumor Specialist Pharmacist Branch, Chinese Pharmacist Association

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** The consensus aims to evaluate the evidence regarding the off-label use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA), providing evidence-based guidance for clinicians, pharmacists, and healthcare decision-makers to promote rational drug use in clinical practice. **METHODS:** Led by the Tumor Specialist Pharmacist Branch, Chinese Pharmacist Association, a multidisciplinary expert panel was established by using the Delphi method. Clinical questions were identified through literature retrieval, online discussion, and two rounds of external expert questionnaires. The quality of evidence was graded by using the recommended grading system for assessment, development and evaluation (GRADE), and recommendations were formed after external expert review. **RESULTS:** The evidence-based evaluation of TPO-RA off-label use covered 22 clinical scenarios, including oncology, acute radiation syndrome, infectious diseases, hematopoietic stem cell transplantation, pediatric severe aplastic anemia, myelodysplastic syndromes, hereditary thrombocytopenia, perioperative period of patients with immune thrombocytopenia, hemophagocytic syndrome, thrombotic microangiopathy, autoimmune diseases, and special populations. The consensus summarized the corresponding evidence and outlines key elements for rational use. A total of 9 recommendations were ultimately developed. **CONCLUSIONS:** Based on evidence-based medical evidence and expert clinical experience, the consensus provides certain guidance for off-label use of TPO-RA.

**KEYWORDS** Thrombopoietin receptor agonists; Off-label drug use; Evidence-based evaluation; Expert consensus

血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist,  
\* 郑 萍,主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: zpm321@126.com  
# 通信作者 1:李亦蕾,主任药师。研究方向:药事管理。E-mail: 1592286187@qq.com  
# 通信作者 2:李国辉,主任药师。研究方向:药事管理。E-mail: lgh0603@126.com

TPO-RA)通过激活血小板生成素(thrombopoietin,TPO)受体,模拟TPO生物学作用,诱导受体结构改变,活化Janus激酶2/信号转导子和转录激活子5(JAK2/STAT5)信号通路,促进巨核细胞增殖分化和血小板生成。目前,我国已批准6种TPO-RA,包括注射用罗普司亭、注射用罗普司亭N01、艾曲泊帕乙醇胺片、海曲泊帕乙醇胺片、马来酸阿伐曲泊帕片及芦曲泊帕片,其获批的适应证不尽相同,主要限于慢性免疫性血小板减少

症、再生障碍性贫血血以及择期行诊断性操作或手术的慢性肝病相关血小板减少症等,见表 1。然而,在临床应用中,TPO-RA 超说明书用药却相当广泛,用于多种疾病引起的血小板减少,且目前尚缺乏相关循证评价。为此,中国药师协会肿

瘤专科药师分会组织编写了《血小板生成素受体激动剂超说明书用药循证评价专家共识》(以下简称“共识”),针对 22 种 TPO-RA 超说明书用药进行循证评价,旨在为 TPO-RA 超说明书用药提供循证医学证据,规范 TPO-RA 的临床使用。

表 1 6 种 TPO-RA 在我国获批的药品说明书适应证

| 药品名称        | 药品说明书适应证                                                                         |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 注射用罗普司亭     | 既往对糖皮质激素、免疫球蛋白治疗反应不佳的慢性免疫性血小板减少症成人患者                                             |
| 注射用罗普司亭 N01 | 对其他治疗(如皮质类固醇、免疫球蛋白)反应不佳的成人(≥18 周岁)慢性免疫性血小板减少症患者                                  |
| 艾曲泊帕乙醇胺片    | 1. 既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人和 6 岁及以上儿童慢性免疫性血小板减少症患者;2. 既往对免疫抑制治疗缓解不充分的重型再生障碍性贫血患者 |
| 海曲泊帕乙醇胺片    | 1. 既往对糖皮质激素、免疫球蛋白治疗反应不佳的慢性原发免疫性血小板减少症成人患者;2. 免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血成人患者            |
| 马来酸阿伐曲泊帕片   | 1. 择期行诊断性操作或手术的慢性肝病相关血小板减少症患者;2. 既往对糖皮质激素、免疫球蛋白治疗反应不佳的慢性原发免疫性血小板减少症成人患者          |
| 芦曲泊帕片       | 计划接受手术(含诊断性操作)的慢性肝病伴血小板减少症的成人患者                                                  |

1 方法学

共识专家组由 31 名多学科专家组成,涵盖血液学(8 名)、肿瘤学(4 名)、外科学(3 名)、肝病学(3 名)、重症医学(2 名)、放射治疗学(1 名)、风湿免疫学(1 名)以及药学(9 名)等领域。

共识工作组对 TPO-RA 超说明书用药相关问题进行文献检索,检索范围包括 PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、UpToDate、ClinicalTrial. org、中国生物医学文献服务系统、中华医学期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库和中国知网等数据库。检索时限为各数据库建库至 2025 年 5 月 31 日,限定为中英文文献,检索词为“TPO-RA”“Romiplostim”“Romiplostim N01”“Eltrombopag”“Hetrombopag”“Avatrombopag”和“Lusutrombopag”等。纳入文献类型包括系统评价、Meta 分析、原始研究[涵盖随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究等]及临床指南/共识。基于检索结果,综合我国诊疗现状和临床实践经验,采用德尔菲法对推荐意见的重要程度以及推荐强度进行线上讨论和问卷调查。以得分均值>4 分,且变异系数≤15%作为推荐意见达成标准,以≥80%的专家意见作为推荐强度达成标准。

共识采用推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统进行证据质量与推荐强度分级判定,见表 2。

| 表 2 证据质量与推荐强度分级及其定义 |       |                                            |
|---------------------|-------|--------------------------------------------|
| 项目                  | 分级    | 定义                                         |
| 证据质量                | 高(A)  | 证据基于多项 RCT 研究或 Meta 分析                     |
|                     | 中(B)  | 证据基于单项 RCT 研究或多项非 RCT 研究                   |
|                     | 低(C)  | 证据基于非 RCT 研究或专家共识意见                        |
|                     | 极低(D) | 证据基于病例观察、个案报道                              |
| 推荐强度                | 强(1)  | 充分考虑证据质量、综合医疗服务水平、患者可能的预后情况和治疗成本,形成最终的推荐意见 |
|                     | 弱(2)  | 证据价值存在一定不确定性,或可能存在较高的技术要求和治疗成本,倾向于低级推荐     |

2 TPO-RA 超说明书用药循证评价及推荐意见

共识对肿瘤、急性放射病(acute radiation sickness,ARS)、感染性疾病、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)、儿童重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia,SAA)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes,MDS)、遗传性血小板减少、免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)患者围手术期、噬血细胞综合

征(hemophagocytic syndrome,HPS)、血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy,TMA)、自身免疫性疾病和特殊人群等 22 个 TOP-RA 超说明书用药临床场景进行了循证评价,给出了相应的循证证据,阐述了合理使用的关键要素,最终形成 9 个推荐意见。

2.1 实体肿瘤化疗诱导的血小板减少症(chemotherapy induced thrombocytopenia,CIT)

推荐意见 1:TPO-RA 可用于实体肿瘤 CIT 的治疗和二级预防(罗普司亭:1A;海曲泊帕:1A;阿伐曲泊帕:2B;艾曲泊帕:2B;罗普司亭 N01:2C)。

《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南(2025)》<sup>[1]</sup>中,对于有出血的 CIT 和无出血但血小板计数(PLT)<75×10<sup>9</sup>/L 的 CIT,推荐使用海曲泊帕、罗普司亭(Ⅱ级推荐),或海曲泊帕联合重组人血小板生成素(rhTPO)/重组人白细胞介素 11(rhIL-11)(Ⅱ级推荐),以及阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、芦曲泊帕(Ⅲ级推荐)治疗;推荐海曲泊帕(Ⅱ级推荐)、罗普司亭(Ⅱ级推荐)及其他 TPO-RA(Ⅲ级)进行二级预防。《美国国立综合癌症网络(NCCN)肿瘤学临床实践指南:造血生长因子(2025 年第 3 版)》<sup>[2]</sup>和《国际血栓与止血学会(ISTH)化疗相关性血小板减少症管理指南》(2024 年)<sup>[3]</sup>均推荐对于拟使用 TPO-RA 治疗的实体肿瘤 CIT 患者,不能进入临床试验的,可接受罗普司亭治疗。

2.1.1 罗普司亭用于实体肿瘤 CIT 的治疗和二级预防:一项开放标签的Ⅱ期临床试验评估了罗普司亭用于治疗实体肿瘤 CIT 的疗效和安全性<sup>[4]</sup>。该研究分为 2 个阶段,第 1 阶段为随机对照研究,纳入 PLT 持续<100×10<sup>9</sup>/L 且近期未接受化疗的患者,罗普司亭组患者接受每周皮下注射罗普司亭(起始剂量为 2.0 μg/kg,每 3 周可递增 1.0 μg/kg),对照组患者仅观察。结果显示,罗普司亭组 93%(14/15)的患者在 3 周内 PLT≥100×10<sup>9</sup>/L,显著高于对照组的 12.5%(1/8),差异有统计学意义(P<0.001)。基于该显著疗效,第 2 阶段研究直接纳入 37 例患者进入罗普司亭单臂治疗。共有 44 例患者在罗普司亭维持下成功恢复化疗,其中 64%的患者持续用药时间>6 个月,27%的患者持续用药时间>1 年,最长持续用药时间达 34 个月。化疗恢复后,仅 6.8%(3/44)的患者因血小板减少再次出现化疗延迟或减量。治疗相关静脉血栓栓塞发生率为 10.2%(6/59),与实体瘤患者基线风险相当。另一项多中心回顾性研究进一步比较了罗普司亭在实体瘤(153 例)与血液肿

瘤(20例)患者中的疗效和安全性,主要终点为治疗期间中位 $PLT \geq 75 \times 10^9/L$ 且较基线升高 $\geq 30 \times 10^9/L$ <sup>[5]</sup>。该研究结果显示,实体瘤组应答率达71%,而血液肿瘤组仅为10%。该研究同时比较了两种给药方案,即每周连续给药(每月4次,80例)与化疗间歇周给药(平均每月2次,73例),每周给药组应答率显著高于间歇给药组(81% vs. 63%,  $P=0.006$ );在安全性方面,两组间静脉血栓栓塞风险的差异无统计学意义,但间歇给药的出血风险显著高于每周给药组。综上,罗普司亭可有效用于实体肿瘤CIT的治疗和二级预防,每周持续使用优于化疗间歇周使用,且不显著增加静脉血栓栓塞(VTE)风险。

2.1.2 海曲泊帕用于实体肿瘤CIT的治疗和二级预防:一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验评估了海曲泊帕治疗晚期实体肿瘤患者CIT的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。该研究纳入50例因 $PLT < 75 \times 10^9/L$ 致化疗延迟的患者,随机接受海曲泊帕(7.5 mg/d)或安慰剂治疗,主要终点为14 d内 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 并顺利完成2个周期计划化疗。结果显示,海曲泊帕组应答率显著高于安慰剂组,差异有统计学意义(60.7% vs. 12.9%,  $OR=10.44$ ,  $95\%CI=2.82 \sim 38.65$ ,  $P < 0.001$ );安全性方面,海曲泊帕组未发生静脉血栓事件,安慰剂组报告1例静脉血栓事件。此外,3项小型RCT研究结果显示,与单纯使用rhTPO比较,海曲泊帕联合rhTPO促进PLT恢复具有更显著的临床获益<sup>[7-9]</sup>。综上,海曲泊帕对实体肿瘤CIT患者有较好的疗效和安全性。

2.1.3 阿伐曲泊帕用于实体肿瘤CIT的治疗和二级预防:一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验评估了阿伐曲泊帕治疗实体肿瘤CIT患者的疗效<sup>[10]</sup>。该研究纳入符合严重血小板减少标准(2次 $PLT < 50 \times 10^9/L$ )的患者,按2:1随机分为阿伐曲泊帕组(60 mg/d,82例)和安慰剂组(40例),于化疗前后各服药5 d,主要复合终点为无需输注血小板、未因血小板减少致化疗剂量减少 $\geq 15\%$ 或延迟 $\geq 4$  d的患者比例。结果显示,阿伐曲泊帕组、安慰剂组主要终点达成率分别为70% ( $95\%CI=58\% \sim 79\%$ )、73% ( $95\%CI=56\% \sim 85\%$ ),组间的差异无统计学意义( $P=0.72$ ),但阿伐曲泊帕组患者在整个研究期间PLT水平更高。此外,一项纳入74例患者的多中心、开放标签、单臂研究结果显示,实体肿瘤CIT患者接受5~10 d阿伐曲泊帕60 mg/d治疗后,4周累积有效率达70.3%<sup>[11]</sup>。另一项单中心单臂研究结果显示,对艾曲泊帕及rhTPO治疗无效的难治性CIT患者,经阿伐曲泊帕(60 mg/d起始)治疗8周后,61.5%(8/13)实现 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 且无需输注血小板<sup>[12]</sup>。以上综合提示,阿伐曲泊帕在部分CIT患者中具有提升PLT水平的潜力。

2.1.4 艾曲泊帕用于实体肿瘤CIT的治疗和二级预防:一项随机、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究评估了艾曲泊帕在晚期实体肿瘤CIT患者中的疗效和安全性<sup>[13]</sup>。该研究纳入75例 $PLT < 150 \times 10^9/L$ 的患者,按2:1随机分为艾曲泊帕组(100 mg/d)和安慰剂组。主要终点为第1—6周期化疗前1日平均PLT,艾曲泊帕组虽数值较高,但与安慰剂组的差异无统计学意义( $P=0.103$ )。次要终点显示,艾曲泊帕组3/4级CIT发生率在联合化疗亚组(77% vs. 100%)和单药化疗亚组(36% vs. 42%)均低于安慰剂组;联合化疗亚组中,艾曲泊帕组患者PLT

恢复时间较安慰剂组更短(8 d vs. 15 d,  $P < 0.01$ ),且 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 的患者比例更低。安全性方面,联合化疗亚组中,艾曲泊帕、安慰剂的VTE发生率分别为5%、9%;单药化疗亚组中,艾曲泊帕、安慰剂的VTE发生率分别为13%、8%。另一项国际多中心Ⅱ期研究纳入183例未接受过化疗的患者,随机分为安慰剂组或艾曲泊帕50/75/100 mg/d组,每周期第2—11日给药<sup>[14]</sup>。研究未达到主要终点(第2周期内PLT水平变化),但艾曲泊帕组患者的PLT在第15—18日达峰,而安慰剂组未见升高,且艾曲泊帕组在第2、3周期第1日的PLT均高于安慰剂。该研究提示艾曲泊帕在预防CIT方面有一定疗效,但仍需更充分的证据支持。

2.1.5 罗普司亭N01用于实体肿瘤CIT的治疗和二级预防:一项针对实体瘤或淋巴瘤CIT患者的Ⅱ/Ⅲ期研究评估了罗普司亭N01的疗效与安全性,分为A(开放标签)与B(随机双盲)2个部分<sup>[15]</sup>。A部分根据基线PLT水平分组,PLT为( $100 \sim 200$ ) $\times 10^9/L$ 的患者分别接受罗普司亭N01 1  $\mu g/kg$ (组1)或2  $\mu g/kg$ (组2), $PLT < 100 \times 10^9/L$ 者接受罗普司亭N01 2  $\mu g/kg$ (组3),每周皮下注射,持续3个周期;主要终点为化疗周期末应答率,三组患者分别为66.7%、53.3%和90.0%。B部分纳入PLT为( $75 \sim 150$ ) $\times 10^9/L$ 的患者,按2:1随机接受罗普司亭N01(第1日2  $\mu g/kg$ ,第8/15日1  $\mu g/kg$ )或安慰剂治疗,持续2个周期;主要终点为无需因血小板减少调整化疗且未接受挽救治疗的患者比例,罗普司亭N01组达68.3%,显著高于安慰剂组(40.9%),校正率差为27.6% ( $95\%CI=2.1\% \sim 50.2\%$ )。汇总分析显示,罗普司亭N01组整体终点达成率为73.3%,较安慰剂组(40.9%)提升32.4% ( $95\%CI=9.2\% \sim 52.9\%$ )。以上表明,罗普司亭N01可有效改善CIT患者的PLT水平。

2.2 ARS造血综合征

推荐意见2:罗普司亭可用于治疗ARS造血综合征(1A)。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准罗普司亭用于治疗成人和儿童(包括足月新生儿)ARS造血综合征,成人和儿童患者推荐剂量为1周10  $\mu g/kg$ ,单次皮下注射,需在疑似或确认受到2 Gy及以上辐射暴露后尽快给药。若治疗4周后PLT未升至足以预防有临床意义的出血,应中止罗普司亭的治疗。放疗相关血小板减少症通常发生于放疗后7~10 d,持续时间可达30~60 d<sup>[16]</sup>,尤其当放疗范围涉及长骨和扁骨等造血活跃区域时更易导致骨髓抑制。《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》(2021年)建议,对于放疗导致的PLT降低且rhIL-11、rhTPO或血小板输注无效的患者,可考虑使用TPO-RA进行治疗<sup>[17]</sup>。有文献报道了1例艾曲泊帕用于治疗脑肿瘤患者化疗诱导的血小板减少症,治疗前PLT维持在( $57 \sim 73$ ) $\times 10^9/L$ ,使用艾曲泊帕50 mg、1日1次治疗4周后,PLT回升至 $185 \times 10^9/L$ <sup>[18]</sup>。

2.3 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)相关性血小板减少症

推荐意见3:艾曲泊帕可用于治疗HBV相关性血小板减少症(2C)。

一项Ⅱ期RCT评估了艾曲泊帕治疗HBV相关ITP(ITP-HBV)的疗效,纳入48例ITP-HBV患者,主要研究终点

为艾曲泊帕治疗 6 周后  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$  的患者比例<sup>[19]</sup>。艾曲泊帕起始剂量为 25 mg/d, 治疗 2 周后  $PLT < 50 \times 10^9/L$  者可按照每次 25 mg 逐步增加剂量, 或相邻两种剂量交替服用, 最大剂量  $\leq 75$  mg/d, 维持  $PLT$  在  $(50 \sim 150) \times 10^9/L$ 。结果显示, 67.4% 的患者达到研究主要终点, 中位应答时间为 8 d; 87.0% 的患者在 22 周治疗期内至少 1 次  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 。此外, 一项开放标签 II 期临床研究评估了艾曲泊帕治疗慢性肝病相关血小板减少症的疗效与安全性, 纳入 38 例患者[25 例丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染、7 例 HBV 感染、1 例 HCV/HBV 共感染及 5 例隐匿性肝硬化], 结果显示, 艾曲泊帕 12.5、25 和 37.5 mg/d 剂量组治疗 2 周后  $PLT$  较基线分别平均增加  $24.8 \times 10^9/L$ 、 $54 \times 10^9/L$  和  $60 \times 10^9/L$ , 证实艾曲泊帕能显著改善慢性肝病患者的血小板减少症<sup>[20]</sup>。1 例因 HBV 和自身免疫性肝炎的急性肝衰竭伴严重血小板减少需行原位肝移植患者, 术后并发严重的血小板减少和阴道流血, 经大量输血支持、泼尼松和静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 治疗无效后, 启用 10  $\mu g/kg$  的罗普司亭治疗, 最终在术后第 51 日实现  $PLT > 100 \times 10^9/L$ <sup>[21]</sup>。

2.4 HCV 相关性血小板减少症

推荐意见 4: 罗普司亭和艾曲泊帕可用于治疗 HCV 相关性血小板减少症 (1A)。

美国 FDA 已批准艾曲泊帕用于治疗成人 HCV 相关血小板减少症, 推荐在启动长效干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗前使用。多项 RCT 共纳入 1 634 例 HCV 相关血小板减少症患者, 艾曲泊帕起始剂量为 25 mg、1 日 1 次, 每 2 周以 25 mg/d 剂量进行调整, 结果显示, 艾曲泊帕可提高 HCV 相关血小板减少症患者  $PLT$  水平, 确保安全启动抗病毒治疗<sup>[22-25]</sup>。但需警惕艾曲泊帕联合干扰素和利巴韦林可能增加 HCV 感染患者肝功能失代偿的风险。一项纳入 45 例 HCV 感染伴血小板减少症患者的 RCT 结果证实, 在标准的三联抗病毒方案 (特拉匹韦+利巴韦林+聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a) 治疗前 1 个月给予罗普司亭 500  $\mu g$  治疗, 可有效保障患者抗病毒治疗的顺利实施并显著提高持续病毒学应答率<sup>[26]</sup>。Moussa 等<sup>[27]</sup>报道了 35 例 HCV 相关血小板减少症患者单臂开放标签试验, 罗普司亭 1 周 2  $\mu g/kg$  可将  $PLT$  提高至满足择期手术需要的水平。综上, 对于 HCV 相关血小板减少症患者, 在长效干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗前使用艾曲泊帕或罗普司亭可以提升  $PLT$  水平。

2.5 成人 HSCT 后血小板减少症

推荐意见 5: 艾曲泊帕可用于成人 HSCT 后血小板减少症 (1A)。

NCCN 指南推荐 HSCT 的原发性或继发性血小板恢复失败患者, 可考虑 TPO-RA 的临床试验或艾曲泊帕<sup>[2]</sup>。《造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识 (2021 年版)》中指出, 在规范接受单采血小板输注及足疗程 rhTPO 治疗 [ $300 U/(kg \cdot d)$  皮下注射] 后, 若  $PLT$  仍未能达标 (维持  $PLT > 20 \times 10^9/L$ , 活动性出血者  $PLT > 50 \times 10^9/L$ ), 可尝试使用 TPO-RA (艾曲泊帕或阿伐曲泊帕), 推荐艾曲泊帕成人 50 mg/d 空腹顿服, 治疗 1 周无效者加量至 75 mg/d<sup>[28]</sup>。7 项回顾性研究纳入 159 例 HSCT 患者, 使用艾曲泊帕治疗后, 患者产生快速和持续的血液反应,  $PLT$  逐渐增加<sup>[29-35]</sup>。有研究推荐艾曲泊

帕初始剂量为 25 mg/d, 持续 3 d, 然后增加至 50 或 75 mg/d<sup>[30, 33-34]</sup>。有研究根据体重调整剂量, 艾曲泊帕初始剂量为 25 或 50 mg/d, 体重  $\geq 50$  kg 每 1 周、体重  $< 50$  kg 每 2 周增加剂量 25 mg/d, 直至  $PLT > 50 \times 10^9/L$ , 最大剂量为 75 ~ 100 mg/d<sup>[31, 35-36]</sup>。一项回顾性研究中, HSCT 患者使用艾曲泊帕初始剂量 50 mg/d, 体重  $< 50$  kg 者的最大剂量为 75 mg/d, 体重  $\geq 50$  kg 者的最大剂量为 100 mg/d<sup>[32]</sup>。

《造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识 (2021 年版)》推荐阿伐曲泊帕成人起始剂量为 20 mg/d, 治疗 1 周无效者加量至 40 mg/d<sup>[28]</sup>。3 项纳入 91 例 HSCT 患者的回顾性研究显示, 阿伐曲泊帕可促进移植后  $PLT$  恢复; 阿伐曲泊帕初始剂量为 20 mg/d, 如果至少 2 周  $PLT < 50 \times 10^9/L$ , 则剂量增加至 40 mg/d<sup>[37-39]</sup>。3 项回顾性研究分析了罗普司亭治疗 104 例异基因 HSCT (allo-HSCT) 患者不同原因的血小板减少症的有效性和安全性, 结果显示, 在 allo-HSCT 后使用罗普司亭可促进血小板恢复、降低并发症并改善临床结局<sup>[40-42]</sup>。一项前瞻性研究结果显示, 罗普司亭可以安全地治疗 allo-HSCT 后输血依赖性血小板减少症, 剂量从 1 周 1  $\mu g/kg$  增加至最大剂量 1 周 10  $\mu g/kg$ , 持续给予 12 周, 这为 HSCT 后持续性血小板减少症提供了一种治疗选择<sup>[43]</sup>。一项前瞻性队列研究纳入 17 例 allo-HSCT 患者, 首次使用海曲泊帕治疗, 中位给药时间为 22 d, 剂量为 7.5 mg/d, 药物耐受性好且安全, 可促进 allo-HSCT 患者血小板植入<sup>[44]</sup>。

关于治疗失败的 HSCT 相关血小板减少症, 一项回顾性研究纳入 21 例 rhTPO 耐药性 HSCT 后血小板减少症患者, 使用海曲泊帕的初始剂量为 5 mg/d, 若治疗 2 周后  $PLT < 20 \times 10^9/L$ , 则按 2.5 mg/d 的幅度递增, 最大剂量  $\leq 7.5$  mg/d, 结果显示, 海曲泊帕的总体反应率为 81%, 可促进 HSCT 患者的  $PLT$  恢复<sup>[45]</sup>。另外一项回顾性研究纳入 18 例艾曲泊帕治疗无效或耐受性差的 HSCT 血小板减少患者, 使用海曲泊帕治疗后, 6 例患者达到了完全缓解, 中位完全缓解时间为 56 d<sup>[46]</sup>。

综上, 对于成人 HSCT 后血小板减少症, 血小板输注或 rhTPO 治疗无效后, 可考虑使用艾曲泊帕治疗, 初始剂量为 25 mg/d, 每 1~2 周增加剂量 25 mg/d 至 75~100 mg/d, 直至  $PLT > 50 \times 10^9/L$ 。对于其他 TPO-RA, 目前证据不足以形成推荐意见。

2.6 儿童 SAA

推荐意见 6: 艾曲泊帕可用于治疗儿童 SAA (1A)。

目前, 艾曲泊帕和海曲泊帕已在国内获批用于成人 SAA, 但 TPO-RA 尚未在国内获批治疗儿童 SAA。美国 FDA 批准艾曲泊帕用于儿童 SAA 的一线治疗, 可在免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 标准治疗的同时启动艾曲泊帕治疗。对于东亚/东南亚的 SAA 患儿, 艾曲泊帕初始剂量: 2~5 岁, 1.25 mg/kg, 1 日 1 次; 6~11 岁, 37.5 mg, 1 日 1 次;  $\geq 12$  岁, 75 mg, 1 日 1 次, 持续 6 个月。我国《儿童再生障碍性贫血诊疗规范 (2019 年版)》中提及, 艾曲泊帕联合 IST 在初治的 SAA 患者中也取得了良好疗效, 但在我国仅批准用于  $\geq 12$  岁的患者<sup>[47]</sup>。英国血液病学协会对于 IST 难治性且没有合适的相合或不全相合非亲缘供者的儿童患者推荐使用艾曲泊帕<sup>[48]</sup>。此外, 一项回顾性、观察性队列研究显示, 中位剂量

75 mg/d 的艾曲泊帕联合基于抗胸腺细胞球蛋白的 IST 治疗不符合 MDS HSCT 条件的获得性儿童 SAA, 获得较高的短期和长期缓解率, PLT 呈现更优的改善趋势<sup>[49]</sup>。多项回顾性研究结果显示, 艾曲泊帕联合标准 IST 用于儿童 SAA 的耐受性良好, 并达成显著血液学缓解<sup>[50-52]</sup>。

2.7 MDS 相关血小板减少症

推荐意见 7: 艾曲泊帕和罗普司亭可用于治疗 MDS 相关血小板减少症(1A)。

《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2024》中建议, 较低危 MDS 存在严重的血小板减少症可考虑单独使用艾曲泊帕、罗普司亭等 TPO-RA<sup>[53]</sup>。NCCN 推荐艾曲泊帕和罗普司亭治疗较低风险的 MDS 伴有重度血小板减少症<sup>[2]</sup>。多项临床研究证实了艾曲泊帕治疗 MDS 相关血小板减少症的临床疗效。Oliva 等<sup>[54]</sup>的 II 期 RCT 结果显示, 艾曲泊帕组(59 例)较对照组(31 例)的 PLT 反应率高(47% vs. 3%), 且耐受性良好。Platzbecker 等<sup>[55]</sup>开展的 I/II 期临床研究针对难治性患者群体进行了剂量探索, 结果显示, 艾曲泊帕组(64 例)起始剂量 50 mg/d 并逐步调整至最大剂量 300 mg/d, 治疗期间未观察到治疗相关死亡事件。ASPIRE II 期 RCT 进一步证实, 艾曲泊帕组(145 例)患者在第 5—12 周血小板减少事件发生率较对照组(47 例)显著降低, 该研究采用的给药方案为非东亚血统患者起始剂量为 100 mg/d, 最大剂量为 300 mg/d, 东亚血统患者(基于药物代谢差异)起始剂量为 50 mg/d, 最大剂量为 150 mg/d<sup>[56]</sup>。Comont 等<sup>[57]</sup>基于真实世界数据的回顾性研究显示, 艾曲泊帕(61 例)在 25~300 mg/d 剂量范围内展现出良好的临床疗效与安全性, 77% 的患者可获得中位持续时间为 8 个月的血液学缓解, 且总体耐受性良好。多项临床研究确立了罗普司亭在低危/中危 MDS 相关血小板减少症中的治疗价值。Giagounidis 等<sup>[58]</sup>开展的 II 期 RCT 证实, 对于低危/中危 MDS 患者, 罗普司亭治疗组(160 例)方案可显著提高 PLT, 同时降低出血事件发生率及减少血小板输注需求。Kantarjian 等<sup>[59]</sup>开展的 II 期 RCT 评估了罗普司亭联合阿扎胞苷方案的疗效(共纳入 40 例患者), 在接受罗普司亭 500 μg、罗普司亭 750 μg 或安慰剂的 MDS 患者中, 有临床意义的血小板减少事件的发生率分别为 62%、71% 和 85%, 血小板输注的发生率分别为 46%、36% 和 69%。Wang 等<sup>[60]</sup>开展的 II 期 RCT 评估了罗普司亭联合来那度胺方案的疗效, 结果显示, 罗普司亭 750 μg 剂量组患者(13 例)血小板减少事件发生率较安慰剂组显著降低 38%, 且在减少来那度胺剂量调整方面展现出明显优势。

2.8 遗传性血小板减少症(hereditary thrombocytopenia, HT)

推荐意见 8: 推荐艾曲泊帕治疗 HT(2B)。

《罕见病诊疗指南(2019 年版)》中提及, X 连锁血小板减少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)/湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS)患者中, 等待 HSCT 或基因治疗的严重难治血小板减少症病例, 可用 TPO-RA 增加 PLT<sup>[61]</sup>。一项单臂、开放标签的 II 期 RCT 中, 24 例 MYH9 相关疾病、ANKRD26 相关血小板减少症、XLT/WAS、单

等位基因巨血小板综合征或 ITGB3 相关血小板减少症的患者使用 25~50 mg/d 艾曲泊帕, 可增加 PLT, 治疗总体耐受性良好<sup>[62]</sup>。一项针对 MYH9 相关 HT 的单臂、开放标签 II 期 RCT 评估了艾曲泊帕的疗效, 纳入 12 例 MYH9 突变患者, 给予 50~75 mg/d 的艾曲泊帕治疗 3~6 周, 结果显示, 11 例患者的 PLT 显著增加<sup>[63]</sup>。Abdelmoumen 等<sup>[64]</sup>报告了 1 例严重自发性皮肤黏膜出血的 HT(FLI1、RUNX1 和 ETV6 基因突变)患者, 接受 150 mg/d 的大剂量艾曲泊帕, 治疗 23 个月后, 出血现象消退。3 篇病例报告显示, MYH9 相关疾病的患者使用 50~75 mg/d 艾曲泊帕后, 可在几个月内获得安全稳定的 PLT<sup>[65-67]</sup>。1 例患有 WAS 伴严重血小板减少症和出血的患者, 使用艾曲泊帕 32 周, 无需任何血小板输注可获得稳定的 PLT<sup>[68]</sup>。有文献报告, 1 例 5 岁 FAA 基因突变疾病的患者成功接受 50 mg/d 艾曲泊帕治疗后不再需要输注血小板<sup>[69]</sup>。

2.9 ITP 患者围手术期

推荐意见 9: 艾曲泊帕可用于治疗 ITP 患者围手术期血小板减少症(2C)。

一项随机、开放标签、多中心临床研究纳入 74 例需进行手术的原发性或继发性 ITP 患者, 结果显示, 从术前 21 d 至术后第 7 日口服艾曲泊帕 50 mg、1 日 1 次, 37 例患者中有 29 例(占 78%)达到围手术期 PLT 目标, 比 IVIG 组(63%)高 15%<sup>[70]</sup>。一项回顾性分析探讨了艾曲泊帕用于 494 例 ITP 患者出血风险相关的侵入性非牙科手术, 大多数患者术前 1 周接受艾曲泊帕 50~75 mg/d 治疗, PLT 增加至符合术前要求<sup>[71]</sup>。一项回顾性研究对 64 例围手术期血小板减少患者进行分析, 结果显示, 使用艾曲泊帕后, 重症 ITP 患者完全缓解率达 41.4%, 手术桥接治疗组完全缓解率达 93.3%, 非 ITP 组治疗有效率为 76.9%<sup>[72]</sup>。一项回顾性研究纳入了 31 例对皮质类固醇和(或)IVIG 反应不佳的难治性、持续性和慢性 ITP 成年患者, 接受 TPO-RA 治疗(罗普司亭 24 例, 艾曲泊帕 7 例), 结果显示, 罗普司亭和艾曲泊帕可提高 PLT 水平并降低 ITP 患者脾切除术围手术期并发症的风险<sup>[73]</sup>。两项队列研究共纳入 66 例不同病因的血小板减少患者在择期手术前接受罗普司亭治疗, 结果显示, 罗普司亭可增加 PLT, 使手术能够安全、按计划进行<sup>[74-75]</sup>。Ramakrishna 等<sup>[76]</sup>回顾性研究了 22 例进行重大手术干预的慢性 ITP 患者, 在术前接受了罗普司亭治疗, 结果显示, 使用罗普司亭安全、有效。综上, 艾曲泊帕在 ITP 患者围手术期管理中的证据相对较多, 其他 TPO-RA 目前证据不足以形成推荐意见。

3 TPO-RA 超说明书用药循证评价

基于现有循证证据, TPO-RA 在下列疾病领域的超说明书临床应用暂不能形成推荐意见, 仍需更多循证证据支持。

3.1 脓毒症诱导的血小板减少症(sepsis-induced thrombocytopenia, SIT)

《中国成人血小板减少症急诊管理专家共识》中推荐, 对于 SIT 患者(PLT 为 25~50×10<sup>9</sup>/L), 平衡血栓形成与出血风险, 可试用半量抗凝或提升 PLT(输注血小板或使用 rhTPO 或 TPO-RA)<sup>[77]</sup>。一项回顾性研究纳入 17 例 SIT 患者, 将 PLT 升至 150×10<sup>9</sup>/L 或以上作为研究终点, 结果显示, 在接受艾曲泊

帕 50 mg、1 日 2 次后,64.71% 的患者达到研究终点,成功逆转了血小板减少事件<sup>[78]</sup>。

3.2 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 相关血小板减少症

一项纳入 75 例 HIV 相关血小板减少症患者的回顾性研究显示,在接受 TPO-RA 治疗后,患者的 TPO 水平显著升高;此外,研究中 HIV 感染且抗血小板生成素抗体阳性的患者,其 PLT 水平较低<sup>[79]</sup>。3 篇病例报告共纳入 3 例 HIV 伴血小板减少症患者,艾曲泊帕治疗的反应良好,血小板减少症复发得到缓解<sup>[80-82]</sup>。有 3 篇病例报告描述了 7 例患者使用罗普司亭作为挽救疗法治疗 HIV 相关血小板减少症,患者获益<sup>[83-85]</sup>。商臻等<sup>[86]</sup>报告了 1 例 HIV 相关血小板减少症患者规律使用阿伐曲泊帕后 PLT 恢复至正常水平,后续接受高效抗逆转录病毒治疗。

3.3 甲状腺相关血小板减少症

现有证据系统揭示了甲状腺疾病与 ITP 的临床关联。在一项纳入 83 例继发性 ITP 患者的回顾性研究中,8 例存在甲状腺疾病基础的患者显示出差异化治疗反应,1 例接受艾曲泊帕联合类固醇激素治疗的患者实现完全缓解 ( $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ );而 2 例采用三联疗法 (艾曲泊帕+类固醇激素+利妥昔单抗) 的患者中,1 例完全缓解,1 例部分缓解 ( $PLT \geq 30 \times 10^9/L$  或较基线倍增)<sup>[87]</sup>。有文献报告了 1 例桥本甲状腺炎合并 ITP 患儿对艾曲泊帕治疗无应答,在传统治疗 (甲泼尼龙联合血小板输注) 及艾曲泊帕 (25 mg/d) 均不应答 ( $PLT$  降至  $1 \times 10^9/L$ ) 的情况下,于第 18 日加用左甲状腺素后,PLT 在短期内显著回升至  $133 \times 10^9/L$ <sup>[88]</sup>。

3.4 HPS 血小板减少症

《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版)》建议,HPS 血小板减少发生出血患者应输注血小板、凝血酶原复合物和新鲜冰冻血浆,必要时补充活化 VII 因子;促血小板生成药物,包括 rhTPO 和艾曲泊帕等,也可用于提高 PLT 水平<sup>[89]</sup>。Alotaibi 等<sup>[90]</sup>报告了 1 例终末期糖尿病肾病患者,接受活体肾移植后出现巨细胞病毒 (CMV) 感染相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,经综合治疗 (包括抗 CMV 治疗、免疫调节、IVIG 及罗普司亭),患者 PLT 改善且移植肾功能保持稳定。

3.5 TMA 相关血小板减少症

血栓性血小板减少性紫癜是一种 TMA,《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》(2020 年)提及合理使用药物有助于血栓性血小板减少性紫癜原发病的治疗和 PLT 水平的改善,如使用艾曲泊帕 (25~75 mg/d) 和罗普司亭 (1 周 1~10  $\mu g/kg$ ),但应严格掌握不同药物的治疗剂量并密切监测 PLT 水平的变化<sup>[91]</sup>。Awidi 等<sup>[92]</sup>报告了 1 例使用依库珠单抗和罗普司亭 1 周 10  $\mu g/kg$  治疗的移植相关性 TMA 患者,PLT 从  $< 20 \times 10^9/L$  升高至  $140 \times 10^9/L$ ,血液学缓解状态显示出显著的疗效。

3.6 自身免疫性疾病相关血小板减少症

3.6.1 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 继发血小板减少症:《系统性红斑狼疮诊疗规范》推荐,SLE 相关血液系统受累,可考虑 TPO-RA 或脾脏切除作为三线治疗<sup>[93]</sup>。一项单中心回顾性队列研究报告了 12 例类固醇难治性狼疮相

关 ITP 患者,经过艾曲泊帕治疗后中位  $PLT > 200 \times 10^9/L$ <sup>[94]</sup>。Shima 等<sup>[95]</sup>报告了 1 例 IVIG、利妥昔单抗及脾切除术均无效的难治性 SLE 患者,艾曲泊帕起始剂量 12.5 mg/d 并增加至 50 mg/d,治疗 2 周内 PLT 迅速提升至  $200 \times 10^9/L$  以上,持续用药 42 个月,PLT 维持稳定且未出现并发症,停药 18 个月后随访显示 PLT 仍保持在  $193 \times 10^9/L$ 。Uluta 堦等<sup>[96]</sup>报告了 2 例患有严重血小板减少症的 SLE 患者,使用艾曲泊帕 50 mg/d 治疗仅 2 周后,PLT 增加至  $200 \times 10^9/L$  以上。Maroun 等<sup>[97]</sup>报告了 3 例 SLE 相关 ITP 患者接受艾曲泊帕 50 mg/d 治疗后,均维持  $> 3$  年的  $PLT > 50 \times 10^9/L$ 。Magnano 等<sup>[98]</sup>报告,患有 SLE 和严重血小板减少症的患者,IVIG 和利妥昔单抗治疗无效后,使用艾曲泊帕 25 mg/d 治疗 2 周后完全缓解 ( $PLT > 100 \times 10^9/L$ )。一项纳入 18 例接受 TPO-RA 治疗的 SLE-ITP 患者的回顾性队列研究中,患者总体缓解率为 94%。其中,使用罗普司亭 (1 周 1  $\mu g/kg$ ) 的患者缓解率为 92% (12/13),使用艾曲泊帕 (25~50 mg/d) 的患者缓解率为 67% (9/12)<sup>[99]</sup>。

3.6.2 抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 继发血小板减少症:《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》(2020 年)中提及合理使用药物有助于 APS 原发病的治疗和 PLT 水平的改善,如使用艾曲泊帕 (25~75 mg/d) 和罗普司亭 (1 周 1~10  $\mu g/kg$ ),但应严格掌握不同药物的治疗剂量并密切监测 PLT 水平的变化<sup>[91]</sup>。目前,在 TPO-RA 治疗伴有血小板减少的 APS 患者方面存在争议。Lusa 等<sup>[100]</sup>的病例系列报告了罗普司亭在 SLE 伴 APS 患者中的长期安全性和有效性,经过长达 10 年持续治疗观察,所有患者均未出现血栓形成事件或潜在自身免疫性疾病的恶化。但 Yassa 等<sup>[101]</sup>报告了 1 例 40 岁男性 ITP 合并 APS 患者,传统治疗无效后接受罗普司亭和利妥昔单抗联合治疗,虽成功提高了 PLT,但因骨痛中止治疗。Sood 等<sup>[102]</sup>报告了 1 例 80 岁男性 MDS 合并 ITP 患者,使用罗普司亭和艾曲泊帕后,出现急性肾血栓性微血管病。Oo 等<sup>[103]</sup>报告了 1 例 APS 患者,接受艾曲泊帕治疗后出现血小板增多症和血栓形成。Garra 等<sup>[104]</sup>报告了 APS 合并 SLE 患者使用艾曲泊帕 50 mg/d 后,血栓形成的风险增加,甚至可能导致灾难性 APS。Sperati 等<sup>[105]</sup>报告了 1 例 APS 患者,使用艾曲泊帕后,出现急性肾衰竭,并在重新用药后复发。上述病例表明,APS 患者使用 TPO-RA 获益的同时,可能增加血栓和肾脏并发症的风险,特别是抗磷脂抗体阳性的患者需要谨慎使用并密切监测。

3.6.3 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 继发血小板减少症:关于 RA 难治性血小板减少性紫癜治疗的报道很少。Zhang 等<sup>[106]</sup>报告了 1 例 RA 难治性 ITP 患者早期使用利妥昔单抗联合艾曲泊帕 25 mg/d 治疗,有利于病情缓解。Ruiz-Arguelles 等<sup>[107]</sup>报告了 1 例 58 岁 RA 相关伊文思 (Evans) 综合征的女性患者,使用泼尼松联合艾曲泊帕 50 mg/d 和罗普司亭 250 mg/周治疗后,PLT 恢复至正常水平。

3.6.4 干燥综合征 (Sjogren syndrome, SS) 继发血小板减少症:《原发性干燥综合征多学科诊疗专家共识 (2024 版)》推荐 SS 继发血小板严重减少和溶血性贫血使用 TPO-RA 提升 PLT 水平<sup>[108]</sup>。《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》(2020 年)中

提及合理使用药物有助于 SS 原发病的治疗和 PLT 水平的改善,推荐使用艾曲泊帕(25~75 mg/d)和罗普司亭(1 周 1~10 μg/kg)<sup>[91]</sup>。Xu 等<sup>[109]</sup>报告了 3 例 SS 相关 ITP 患者,使用艾曲泊帕 25 mg/d 治疗,随后根据 PLT 调整为每周或每个月给药 1 次,所有患者的 PLT 维持在 $>100\times10^9/L$  超过 2 年,且耐受良好,无血栓性事件等不良反应。Li 等<sup>[110]</sup>报告了 6 例使用艾曲泊帕 25~75 mg/d 治疗的 SS 继发 ITP 患者,艾曲泊帕的中位持续时间为 8 周,中位反应时间为 4 周。Jiang 等<sup>[111]</sup>回顾性研究了 9 例接受艾曲泊帕治疗的 SS-ITP 患者,其基线 PLT 中位数为  $8.5\times10^9/L$ ,治疗 4 周后增加至  $122\times10^9/L$ 。

3.6.5 Evans 综合征血小板减少症:《Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版)》推荐,对于自身免疫性中性粒细胞减少合并原发性 ITP 复发,优先使用 TPO-RA;有免疫缺陷或严重感染史的患者和慢性原发性 ITP 患者,建议在首次或后续复发时使用 rhTPO 或 TPO-RA<sup>[112]</sup>。英国血液学协会推荐艾曲泊帕和罗普司亭用于儿童 Evans 综合征和自身免疫性溶血性贫血的二线或后线治疗<sup>[113]</sup>。Gonzalez-Nieto 等<sup>[114]</sup>报告了 1 例 SLE 相关 APS 和 Evans 综合征男性患者,发生对一线药物环磷酰胺和利妥昔单抗治疗无效的严重血小板减少症,接受罗普司亭治疗后,PLT 恢复正常,随后成功进行了治疗性脾切除术。1 例 58 岁女性患者确诊为 RA 相关 Evans 综合征,合并自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少性紫癜,经糖皮质激素、罗普司亭、利妥昔单抗、IVIG 及脾切除术等多线治疗均未获得显著疗效;后续采用泼尼松联合艾曲泊帕和罗普司亭的三联治疗方案后,患者的 PLT 呈现显著改善<sup>[107]</sup>。一项针对 2001—2021 年巴西某三级医疗中心收治的 Evans 综合征患者开展的回顾性研究显示,19 例患者均采用类固醇联合 IVIG 作为初始治疗方案,其中 12 例因治疗反应欠佳需升级至二线治疗,治疗方案涵盖多种免疫调节方案、艾曲泊帕和脾切除术,85.7% 的患者完全缓解<sup>[115]</sup>。Pasquet 等<sup>[116]</sup>报告,采用罗普司亭治疗慢性 ITP 及 Evans 综合征患者,起始剂量为 1 周 1 μg/kg 并根据 PLT 反应每周递增,最大剂量为 1 周 10 μg/kg,可使 50% 的患者获得临床获益。Seidel 等<sup>[117]</sup>报告了 7 例 Evans 综合征患者接受罗普司亭治疗(1 周 3.5~10 μg/kg)后,PLT 显著升高且骨髓正常。

3.7 特殊人群

3.7.1 妊娠期妇女:Bussel 等<sup>[118]</sup>的回顾性队列研究分析了 186 例妇女从妊娠前 20 d 至妊娠结束期间使用罗普司亭的有效性和安全性,结果显示,罗普司亭对妊娠期妇女有潜在获益。Chua 等<sup>[119]</sup>报告了 2 例患有严重特发性血小板减少症的妊娠期紫癜患者,对皮质类固醇无反应,接受罗普司亭 1 周 2~6 μg/kg 治疗后,PLT 得以改善。1 例 34 岁女性,在妊娠 13 周时首次出现血小板减少,PLT 为  $19\times10^9/L$ ,出现瘀点;在妊娠 35 周时开始使用罗普司亭,1 周后 PLT 恢复至  $158\times10^9/L$ ,正常阴道分娩,无大出血并发症<sup>[120]</sup>。一项针对 15 例妊娠期 ITP 患者的回顾性研究中(共涉及 17 次妊娠),患者接受 TPO-RA 治疗(8 例使用艾曲泊帕 25~75 mg/d,7 例使用罗普司亭 1 周 3~10 μg/kg),中位治疗时间为 4.4 周;结果显示,完全缓解 8 次,部分缓解 6 次,无效 3 次;出现轻微皮肤/黏膜出血 11 次,发生严重胃肠道出血

1 次<sup>[121]</sup>。有研究报告了罗普司亭和艾曲泊帕在妊娠期血小板减少患者(多为 ITP,1 例为 MYH9 相关疾病)中的应用情况,多数患者约在妊娠 30 周开始治疗,平均疗程为 5 周,治疗 2~3 周内可观察到疗效;仅 1 例使用低剂量罗普司亭(1 周 2~6 μg/kg)治疗无效并出现产后出血;3 例妊娠前使用 TPO-RA 的患者虽发生高血压危象和胎盘梗死,但均未导致流产或早产<sup>[122-124]</sup>。《原发性免疫性血小板减少症妊娠期诊治专家共识》(2023 年)提及 TPO-RA 治疗的安全性及有效性尚未充分证实,可在权衡风险与获益下谨慎应用<sup>[125]</sup>。

3.7.2 儿童:针对儿童 HSCT 后血小板减少症,一项回顾性研究分析了 9 例 allo-HSCT 血小板减少症的儿童,艾曲泊帕起始剂量为 50 mg/d,最大剂量为 75 mg/d,中位开始时间为第 147 日,中位持续时间为 64 d,艾曲泊帕显示出良好的安全性和有效性<sup>[126]</sup>。一项回顾性研究分析了阿伐曲泊帕治疗 30 例儿童 allo-HSCT 后血小板减少症,体重 $<30$  kg 者阿伐曲泊帕初始剂量为 10 mg/d,体重 $\geq 30$  kg 者阿伐曲泊帕初始剂量为 20 mg/d;随后,按每 2 周 10 mg/d 增加剂量,最大剂量为 40 mg/d,总有效率和完全有效率分别为 91% 和 78%<sup>[127]</sup>。一项纳入 7 例 allo-HSCT 患儿的病例系列研究中,尽管病因存在异质性,罗普司亭治疗(1 周 3~7 μg/kg,共 4 周)仍显示出良好的临床疗效,其中 6 例(占 85.7%)患儿获得显著的 PLT 提升<sup>[128]</sup>。

对于儿童其他血小板减少症,Mahat 等<sup>[129]</sup>发布了使用罗普司亭治疗足月新生儿 ITP 的首次报告;从出生第 34 日开始,患儿接受剂量逐渐增加的罗普司亭(1 周 1~3 μg/kg)治疗,第 69 日 PLT 恢复正常。Jacobson 等<sup>[130]</sup>报告了 5 例接受实体瘤治疗的患儿(包括 3 例 3~5 岁患儿),使用罗普司亭(1 周 1~10 μg/kg)治疗化疗和(或)放疗诱导的难治性血小板减少症;结果显示,所有患儿对罗普司亭治疗均表现出良好的耐受性,未报告任何药物相关不良反应。Gerrits 等<sup>[131]</sup>报告了 8 例 2~4 岁 WAS/XLT 患儿,艾曲泊帕[0.62~5 mg/(kg·d)]的治疗使 5 例患儿(包括 1 例 2 岁患儿)的 PLT 获得改善,未观察到对血小板活化功能的显著影响。

4 总结与展望

TPO-RA 超说明书用药常见且范围较广,亟需规范其合理使用。共识专家组基于循证医学证据和临床实践经验,就 TPO-RA 的多种超说明书用药给出循证评价,并关注了 TPO-RA 不同品种和不同人群使用的差异性,旨在为医务人员和医疗机构决策者提供全面、系统的参考。对于循证证据充分的超说明书用药,共识给出推荐意见;对于证据不充分的超说明书用药,则客观呈现现有循证数据,不作推荐。在临床应用中,TPO-RA 超说明书用药决策应以临床需求为导向,综合考虑患者出血风险、原发疾病、栓塞风险等关键因素,确保用药的有效性和安全性。需要注意的是,医疗机构超说明书用药应严格依据《中华人民共和国医师法》,在尚无有效或者更好的治疗手段等特殊情况下,经医疗机构相关部门审核批准,且取得患者明确知情同意后,医师方可基于循证证据超说明书用药。此外,药品生产企业应开展高质量的临床试验,积极申请药品的新适应证,使更多患者获益。

TPO-RA 超说明书用药范围广,但缺乏大规模高质量的临

床研究的证据支持,未来亟待更多高质量研究提供循证证据。共识仅代表参与编写及讨论专家的观点,用于指导临床医师实践,不具有法律约束性质。共识内是该领域的阶段性认识,今后仍需根据新的循证证据及时更新。

5 利益冲突

所有作者声明不存在利益冲突。

专家组组长

李亦蕾(南方医科大学南方医院)、李国辉(中国医学科学院肿瘤医院)

执笔人

郑 萍(南方医科大学南方医院)、陈 杰(中山大学附属第一医院)、林桃燕(南方医科大学南方医院)、赵丽岩(中山大学附属第一医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序)

蔡修宇(中山大学附属肿瘤医院)、陈敏英(中山大学附属第一医院)、陈云飞(中国医学科学院血液病医院)、范卫君(中山大学附属肿瘤医院)、郜玉峰(安徽医科大学第一附属医院)、古洁若(中山大学附属第三医院)、韩 冰(北京协和医院)、侯 明(山东大学齐鲁医院)、黄其春(广西医科大学附属肿瘤医院)、纪 冬(解放军总医院第五医学中心)、老启芳(广西医科大学附属肿瘤医院)、李国辉(中国医学科学院肿瘤医院)、李珂佳(昆明医科大学附属第二医院)、李 荣(中国人民解放军海军特色医学中心)、李绍强(中山大学附属第一医院)、李亦蕾(南方医科大学南方医院)、刘安昌(山东大学齐鲁医院)、刘 韬(中山大学附属肿瘤医院)、梅 恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、史 琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、史艳侠(中山大学附属肿瘤医院)、夏 泉(安徽医科大学第一附属医院)、谢 璐(北京大学人民医院)、叶洁瑜(南方医科大学南方医院)、张丙忠(中山大学孙逸仙纪念医院)、张 波(北京协和医院)、赵东陆(哈尔滨血液肿瘤研究所)、周 虎(河南省肿瘤医院)、周 杰(南方医科大学南方医院)、周泽平(昆明医科大学附属第二医院)、朱小玉(中国科学技术大学附属第一医院)

秘书组成员

林桃燕(南方医科大学南方医院)、戚姝娅(中国医学科学院肿瘤医院)

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南-2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 1-64.

[2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hematopoietic Growth Factors. Version 3.2026—December 5, 2025[EB/OL]. (2025-12-05) [2025-12-11]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf).

[3] SOFF G, LEADER A, AL-SAMKARI H, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy [J]. J Thromb Haemost, 2024, 22(1): 53-60.

[4] SOFF G A, MIAO Y M, BENDHEIM G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(31): 2892-2898.

[5] AL-SAMKARI H, PARNES A D, GOODARZI K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies [J]. Haematologica, 2021, 106(4): 1148-1157.

[6] QIN S K, WANG Y S, YAO J, et al. Hetrombopag for the management of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study [J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241260985.

[7] 王亚敏. 海曲泊帕乙醇胺片联合 rhTPO 治疗实体瘤化疗后血小板减少症患者的临床研究[J]. 中国医学创新, 2024, 21(14): 65-68.

[8] 邢磊. 口服海曲泊帕乙醇胺片联合皮下 TPO 双通路在重度 CTIT 患者治疗中的应用效果[J]. 医药前沿, 2024, 14(14): 45-47.

[9] 郁飞文, 彭猛青, 张茹茹, 等. 海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者临床疗效及对血清 TPO、STAT3、MAPK 的影响[J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 614-620.

[10] AL-SAMKARI H, KOLB-SIELECKI J, SAFINA S Z, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(3): e179-e189.

[11] CUI Y Y, HE Y F, HU C L, et al. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia induced by chemotherapy in patients with solid tumors: a multicenter, open-label, single-arm trial [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 970978.

[12] GAO Y T, LIU Q, SHEN Y Y, et al. Effect of avatrombopag in the management of severe and refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in patients with solid tumors [J]. Platelets, 2022, 33(7): 1024-1030.

[13] WINER E S, SAFRAN H, KARASZEWSKA B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study [J]. Int J Hematol, 2017, 106(6): 765-776.

[14] KELLUM A, JAGIELLO-GRUSZFIELD A, BONDARENKO I N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(10): 2339-2346.

[15] GE X X, ZHANG Q Y, ZHANG H R, et al. A phase 2/3 study of romiplostim N01 in chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) [J]. JCO Oncol Pract, 2024, 20(10 suppl): 217.

[16] KUTER D J. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(4): 282-294.

[17] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 812-827.

- [18] DUIC J P, GREWAL J, MCCONIE K, et al. Eltrombopag for radiation-induced thrombocytopenia in a glioblastoma patient[J]. J Neurooncol, 2012, 106(2): 427-429.
- [19] CHEN Y F, XU Y M, HUANG Y T, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia patients with hepatitis B virus infection: a prospective, multicenter, single arm, phase II trial[J]. Am J Hematol, 2024, 99(1): E22-E25.
- [20] KAWAGUCHI T, KOMORI A, SEIKE M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(12): 1342-1351.
- [21] NOBUHARA C, CARDONA D M, ARCASOY M O, et al. Immune thrombocytopenia associated with hepatitis b virus and autoimmune hepatitis and recovery of platelet count following liver transplantation [J]. Case Rep Transplant, 2021, 2021: 8484106.
- [22] ELBEDEWY T A, ELSEBAEY M A, ELSHWEIKH S A, et al. Predictors for eltrombopag response in patients with hepatitis C virus-associated thrombocytopenia [J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15: 269-274.
- [23] AFDHAL N H, DUSHEIKO G M, GIANNINI E G, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 442-52. e1.
- [24] MCHUTCHISON J G, DUSHEIKO G, SHIFFMAN M L, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C[J]. N Engl J Med, 2007, 357(22): 2227-2236.
- [25] DUSHEIKO G, AFDHAL N H, GIANNINI E, et al. Final results of open-label treatment with eltrombopag during ENABLE 1: a study of eltrombopag as an adjunct for antiviral treatment of hepatitis C virus associated with thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 118(21): 2232.
- [26] BASU P P, SHAH N J, ALOYSIUS M, et al. Romiplostim's effect to optimize SVR with telaprevir, ribavirin, and peg interferon-alfa 2a in thrombocytopenic cirrhotics with chronic hepatitis C. A placebo controlled prospective clinical trial: restraint C trial [J]. Liver Transpl, 2014, 20: S124.
- [27] MOUSSA M M, MOWAFY N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 335-341.
- [28] 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 276-280.
- [29] TANAKA T, INAMOTO Y, YAMASHITA T, et al. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(5): 919-924.
- [30] TANG C, CHEN F, KONG D Q, et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 103.
- [31] FU H X, ZHANG X H, HAN T T, et al. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8): 1310-1318.
- [32] GAO F, ZHOU X Y, SHI J M, et al. Eltrombopag treatment promotes platelet recovery and reduces platelet transfusion for patients with post-transplantation thrombocytopenia [J]. Ann Hematol, 2020, 99(11): 2679-2687.
- [33] 王怡然, 张素平, 李丽, 等. 艾曲泊帕治疗异基因造血干细胞移植后持续性血小板减少的多中心临床研究[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(2): 253-258.
- [34] RAUT S S, SHAH S A, SHARANANGAT V V, et al. Safety and efficacy of eltrombopag in post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) thrombocytopenia[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2015, 31(4): 413-415.
- [35] YUAN C, BOYD A M, NELSON J, et al. Eltrombopag for treating thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(7): 1320-1324.
- [36] YAN F, LU N, GU Z Y, et al. Eltrombopag in the treatment of patients with persistent thrombocytopenia after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation: a single-center experience [J]. Ann Hematol, 2022, 101(2): 397-408.
- [37] 刘恩伊, 方鹏, 信红亚, 等. 阿伐曲泊帕治疗异基因造血干细胞移植后血小板减少症疗效与安全性的 14 例真实世界数据评价[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(3): 376-385.
- [38] ZHOU M, QI J Q, GU C Y, et al. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia post hematopoietic stem-cell transplantation [J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13: 20406207221127532.
- [39] ZHU L D, LIU J, KONG P Y, et al. Analysis of the efficacy and safety of avatrombopag combined with MSCs for the treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 910893.
- [40] HARTRANFT M E, CLEMMONS A B, DEREMER D L, et al. Evaluation of romiplostim for the treatment of secondary failure of platelet recovery among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(1): 10-17.
- [41] BATTIPAGLIA G, RUGGERI A, BRISSOT E, et al. Safety and feasibility of romiplostim treatment for patients with persistent thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(12): 1574-1577.
- [42] POON L M, DI STASI A, POPAT U, et al. Romiplostim for delayed platelet recovery and secondary thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation[J]. Am J Blood Res, 2013, 3(3): 260-264.
- [43] PEFFAULT DE LATOUR R, CHEVRET S, RUGGERI A L, et al. Romiplostim in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of a phase 1/2 multicenter trial[J]. Blood, 2020, 135(3): 227-229.
- [44] ZHENG X H, ZHANG H X, GUO W W, et al. Herombopag promotes platelet engraftment and decreases platelet transfusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Eur J Haematol, 2023, 110(5): 527-533.
- [45] NI J, HONG J, LIANG X L, et al. Efficacy and safety of hetrombopag in the treatment of recombinant human thrombopoietin-resistant thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2024, 8(7): 102578.

- [46] ZHOU M, LI T Y, ZHANG P, et al. Herombopag for the treatment of persistent thrombocytopenia following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(5): 1697-1704.
- [47] 国家卫生健康委办公厅. 儿童再生障碍性贫血诊疗规范(2019年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(11): 965-969.
- [48] SAMARASINGHE S, VEYS P, VORA A, et al. Paediatric amendment to adult BSH guidelines for aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(2): 201-205.
- [49] FILIPPIDOU M, AVGERINOI G, TSIPOU H, et al. Longitudinal evaluation of eltrombopag in paediatric acquired severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(3): e157-e159.
- [50] LESMANA H, JACOBS T, BOALS M, et al. Eltrombopag in children with severe aplastic anemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(8): e29066.
- [51] JIE M, FU L L, LI S D, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in the first-line therapy of severe aplastic anemia in children[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 38(7): 647-657.
- [52] FANG M X, SONG H, ZHANG J Y, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy with or without eltrombopag in pediatric patients with acquired aplastic anemia; a Chinese retrospective study[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 38(7): 633-646.
- [53] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024:1-363.
- [54] OLIVA E N, ALATI C, SANTINI V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(3): e127-e136.
- [55] PLATZBECKER U, WONG R S M, VERMA A, et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(10): e417-e426.
- [56] MITTELMAN M, PLATZBECKER U, AFANASYEV B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(1): e34-e43.
- [57] COMONT T, MEUNIER M, CHERAIT A, et al. Eltrombopag for myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia with no excess blasts and thrombocytopenia: a French multicentre retrospective real-life study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(2): 336-343.
- [58] GIAGOUNIDIS A, MUFTI G J, FENAUX P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia[J]. *Cancer*, 2014, 120(12): 1838-1846.
- [59] KANTARJIAN H M, GILES F J, GREENBERG P L, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy[J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3163-3170.
- [60] WANG E S, LYONS R M, LARSON R A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 71.
- [61] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发罕见病诊疗指南(2019年版)的通知: 国卫办医函[2019]198号[EB/OL]. (2019-02-27)[2025-08-24]. <https://www.nhc.gov.cn/zyzgj/c100068/201902/073540e8f83b4a54a28684d23e2ae2f5.shtml>.
- [62] ZANINETTI C, GRESELE P, BERTOMORO A, et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial[J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): 820-828.
- [63] PECCI A, GRESELE P, KLERSY C, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations[J]. *Blood*, 2010, 116(26): 5832-5837.
- [64] ABDELMOUMEN K, FABRE M, DUCASTELLE-LEPRETRE S, et al. Eltrombopag for the treatment of severe inherited thrombocytopenia[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(3): 308-313.
- [65] ARSLAN DAVULCU E, KARACA E, AKAD SOYER N. A case of myosin heavy chain 9-related disorder following splenectomy due to misdiagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e55064.
- [66] LASSANDRO G, CARRIERO F, NOVELLO D, et al. Successful eltrombopag therapy in a child with MYH9-related inherited thrombocytopenia[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(12): 1839.
- [67] PACIULLO F, BURY L, GRESELE P. Eltrombopag to allow chemotherapy in a patient with MYH9-related inherited thrombocytopenia and pancreatic cancer[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(5): 725-727.
- [68] GABELLI M, MARZOLLO A, NOTARANGELO L D, et al. Eltrombopag use in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12). doi: 10.1002/pbc.26692.
- [69] AYDIN KOKER S, ÇALIŞKAN POLAT A. Eltrombopag add-on treatment in a child with fanconi aplastic anemia awaiting hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(1): e74-e76.
- [70] ARNOLD D M, HEDDLE N M, COOK R J, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(9): e640-e648.
- [71] TARANTINO M D, BAKSHI K K, BRAINSKY A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag[J]. *Platelets*, 2014, 25(1): 55-61.
- [72] TAYLOR A, WESTWOOD J P, LASKOU F, et al. Thrombopoietin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(3): 475-480.
- [73] ZAJA F, BARCELLINI W, CANTONI S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(5): E293-E295.
- [74] AL-SAMKARI H, MARSHALL A L, GOODARZI K, et al. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 106-113.

- [75] MARSHALL A L, GOODARZI K, KUTER D J. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient [J]. *Transfusion*, 2015, 55(10): 2505-2510.
- [76] RAMAKRISHNA R, REHMAN A, RAMAKRISHNA S, et al. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period[J]. *Intern Med J*, 2015, 45(7): 718-724.
- [77] 中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组. 中国成人血小板减少症急诊管理专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(2): 161-168.
- [78] HASAN M J, RABBANI R, HUQ S M R. The use of high dose eltrombopag in the management of sepsis-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2019, 5(4): 123-129.
- [79] TSIKALOS A, ROUTSIAS J G, SCHINAS G, et al. Investigating the role of anti-TPO antibodies in HIV-associated thrombocytopenia before and after initiation of HAART: a case-control longitudinal study[J]. *Viruses*, 2023, 15(11): 2226.
- [80] VIJAYAKRISHNAN R, DANI S, RAMASUBRAMANIAN A, et al. Resistant thrombocytopenia in an HIV and hepatitis C patient: treatment response with novel agent eltrombopag[J]. *Clin Pract*, 2011, 1(1): e5.
- [81] SOLIMAN M, ENGEL E, RICO J, et al. Successful use of eltrombopag in a pediatric patient with human immunodeficiency virus (HIV)-associated thrombocytopenia[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019, 24(3): 242-246.
- [82] QUACH H, LEE L Y, SMITH B, et al. Successful use of eltrombopag without splenectomy in refractory HIV-related immune reconstitution thrombocytopenia[J]. *AIDS*, 2012, 26(15): 1977-1979.
- [83] KOWALCZYK M, RUBINSTEIN P G, ABOULAFIA D M. Initial experience with the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with refractory hiv-associated immune thrombocytopenic purpura: A case series[J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2015, 14(3): 211-216.
- [84] ASLAM M I, CARDILE A P, CRAWFORD G E. Use of peptide thrombopoietin receptor agonist romiplostim (Nplate) in a case of primary HIV-associated thrombocytopenia [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2014, 13(1): 22-23.
- [85] TAYLOR N, MELCHARDT T, GRUNDBICHLER M, et al. Use of romiplostim allows for hepatitis C therapy in a HIV/HCV coinfectd patient[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(7): 1001-1002.
- [86] 商臻, 明茜, 吴佳颖, 等. 马来酸阿伐曲泊帕治疗人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征合并血小板减少症 1 例[J]. *医药导报*, 2021, 40(10): 1368-1370.
- [87] JAIME-PÉREZ J C, RAMOS-DÁVILA E M, AGUILAR-CALDERÓN P, et al. Diagnoses, outcomes, and chronicity predictors of patients with secondary immune thrombocytopenia: ten-year data from a hematology referral center[J]. *Rev Invest Clin*, 2020, 73(1): 031-038.
- [88] TIAN Z Q, GAO H, XIAO D Q, et al. Immune thrombocytopenia associated with Hashimoto thyroiditis in a pediatric patient: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22): e26140.
- [89] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499.
- [90] ALOTAIBI T, ADEL M, GHEITH O, et al. Successful management of late-onset cytomegalovirus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in kidney transplant recipient after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(S1): 207-211.
- [91] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7): 498-510.
- [92] AWIDI M, JAIN M, BAUR R. Transplant-associated thrombotic microangiopathy treated with eculizumab and romiplostim[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2021, 8(3): 002294.
- [93] 沈南, 赵毅, 段利华, 等. 系统性红斑狼疮诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7): 775-784.
- [94] SHOBHA V, SANIL S, ROONGTA R. Eltrombopag: efficacy and safety in steroid refractory lupus-associated immune thrombocytopenia[J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7): 274-278.
- [95] SHIMA N, SUMIDA K, KAWADA M, et al. Eltrombopag improves refractory thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2018, 2018: 6305356.
- [96] ULUTAŞ F, ÖK Z D, UĞUR K, et al. Successful treatment of systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with eltrombopag: a report of two cases and literature review [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2022, 33(4): 444-448.
- [97] MAROUN M C, OSOSKI R, ANDERSEN J C, et al. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2015, 24(7): 746-750.
- [98] MAGNANO L, ENRÍQUEZ H, ESTEVE J, et al. Effectiveness of thrombopoietin-receptor agonists in the treatment of refractory immune thrombocytopenia associated to systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(9): 1895-1896.
- [99] GUITTON Z, TERRIOU L, LEGA J C, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(8): 1432-1438.
- [100] LUSA A, CARLSON A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series[J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1723-1728.
- [101] YASSA G, SHAKIR A R, JAGARLAMUDI K, et al. Successful treatment of refractory secondary immune thrombocytopenia ( antiphospholipid antibody syndrome-associated ) with the combination of rituximab and romiplostim at the cost of severe bone pain: a case report and review of literature [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(1): 253-257.
- [102] SOOD N, KUSHNIR M, JAYAVELU B. Acute renal thrombotic microangiopathy caused by eltrombopag and romiplostim in a patient with myelodysplastic syndromes ( MDS ) and underlying antiphospholipid syndrome[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(7): 004564.
- [103] OO Z, MANVAR K, WANG J C. Eltrombopag-induced thrombocytosis and thrombosis in patients with antiphospholipid

- syndrome and immune thrombocytopenic purpura [J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2022, 10: 23247096211060581.
- [104] GARRA W, CARMÍ O, KIVITY S, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in lupus-associated immune thrombocytopenia treated with eltrombopag a case series and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(6): e32949.
- [105] SPERATI C J, STREIFF M B. Acute renal failure in a patient with antiphospholipid syndrome and immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag[J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 724-726.
- [106] ZHANG N D, JI C X, BAO X, et al. Early treatment of rituximab combined with eltrombopag for secondary thrombocytopenic purpura in rheumatoid arthritis; a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(2): e28417.
- [107] RUIZ-ARGUELLES G J, RUIZ-DELGADO G J, VELÁZQUEZ-SÁNCHEZ-DE-CIMA S, et al. Simultaneous romiplostim, eltrombopag, and prednisone were successful in severe thrombocytopenia of Evans syndrome refractory to hydrocortisone, splenectomy, intravenous IgG, and rituximab [J]. Hematology, 2013, 18(3): 175-177.
- [108] 程昉, 赵福涛, 沈雪敏, 等. 原发性干燥综合征多学科诊疗专家共识(2024 版) [J]. 内科理论与实践, 2024, 19(6): 357-362.
- [109] XU L P, ZHANG Y, LIN N, et al. Eltrombopag improves refractory thrombocytopenia in patients with Sjögren's syndrome [J]. Sci Prog, 2022, 105(2): 368504221102786.
- [110] LI W J, WANG D D, MA L, et al. Eltrombopag in severe immune thrombocytopenia secondary to connective tissue disease; a report of 17 patients and literature review[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(5): 1451-1457.
- [111] JIANG X P, SHU X M, GE Y P. Effectiveness and safety of eltrombopag in connective tissue disease patients with refractory immune thrombocytopenia; a retrospective study [J]. Rheumatol Adv Pract, 2024, 8(2): rkae029.
- [112] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(9): 809-815.
- [113] MIANO M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children[J]. Br J Haematol, 2016, 172(4): 524-534.
- [114] GONZALEZ-NIETO J A, MARTIN-SUAREZ I, QUATTRINO S, et al. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab[J]. Lupus, 2011, 20(12): 1321-1323.
- [115] BLANCO B P, GARANITO M P. Pediatric Evans syndrome; a 20-year experience from a tertiary center in Brazil [J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2023, 45(2): 196-203.
- [116] PASQUET M, ALADJIDI N, GUITON C, et al. Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French experience[J]. Br J Haematol, 2014, 164(2): 266-271.
- [117] SEIDEL M G, URBAN C, SIPURZYNSKI J, et al. High response rate but short-term effect of romiplostim in paediatric refractory chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2014, 165(3): 419-421.
- [118] BUSSEL J B, COOPER N, LAWRENCE T, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2023, 98(1): 31-40.
- [119] CHUA S J, MORTON M R, SVIGOS J, et al. Use of romiplostim in pregnancy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: Two case reports with maternal and fetal outcomes and literature review[J]. Obstet Med, 2020, 13(1): 45-50.
- [120] ROSA MARÍA R N, LAURA R L, ÁNGELES P B, et al. Use of romiplostim during pregnancy as a rescue therapy in primary immune thrombocytopenia: literature review and case description [J]. Platelets, 2020, 31(3): 403-406.
- [121] MICHEL M, RUGGERI M, GONZALEZ-LOPEZ T J, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study[J]. Blood, 2020, 136(26): 3056-3061.
- [122] HARRINGTON P, NELSON-PIERCY C, WILLIAMSON C, et al. Refractory severe immune thrombocytopenia in a twin pregnancy [J]. Obstet Med, 2018, 11(1): 35-38.
- [123] CHENG G. Eltrombopag, a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia; a review of the efficacy and safety profile[J]. Ther Adv Hematol, 2012, 3(3): 155-164.
- [124] AL-SAMKARI H, KUTER D J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia [J]. Ther Adv Hematol, 2019, 10: 2040620719841735.
- [125] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 原发免疫性血小板减少症妊娠期诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(3): 170-177.
- [126] MASETTI R, VENDEMINI F, QUARELLO P, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(5): e28208.
- [127] RUAN Y S, CAO W, LUO T T, et al. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in children's patients following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation; a pilot study [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1099372.
- [128] MAXIMOVA N, ZANON D, ROVERE F, et al. Romiplostim for secondary thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation in children[J]. Int J Hematol, 2015, 102(5): 626-632.
- [129] MAHAT U, ROTZ S J, HANNA R. Use of thrombopoietin receptor agonists in prolonged thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(3): e65-e73.
- [130] JACOBSON A E, SHAH N, SETTY B A. Romiplostim for therapy-related thrombocytopenia in pediatric malignancies [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(8): e26473.
- [131] GERRITS A J, LEVEN E A, FRELINGER A L 3rd, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia [J]. Blood, 2015, 126(11): 1367-1378.

(收稿日期:2025-08-24 修回日期:2025-12-11)