

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250509.1410.013\(2025-05-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250509.1410.013(2025-05-12))

异基因造血干细胞移植患者 PLT 植入延迟管理的最佳证据总结

李 杨¹, 刘 利¹, 谭逢梅¹, 赵小磊^{2△}

(西南医科大学附属医院:1. 血液内科;2. 护理部,四川泸州 646000)

[摘要] 目的 系统检索、评价及汇总异基因造血干细胞移植患者 PLT 植入延迟管理的相关证据,为临床护理实践提供循证依据。方法 按照“6S”模型检索国内外临床决策系统、指南网、专业协会网站、数据库中有异基因造血干细胞移植患者 PLT 植入延迟管理的证据,检索时限为建库至 2024 年 5 月。由 2 名研究者独立进行文献质量评价、证据提取和整合。结果 最终纳入 17 篇文献,其中指南 1 篇,临床决策 2 篇,系统评价 3 篇,专家意见共识 5 篇,随机对照试验 6 篇。汇总了包含移植前评估及预防、间充质干细胞应用、促 PLT 生成药物管理、输血支持、出血等并发症管理 5 个方面的 24 条证据。结论 医护人员应结合国内临床情境,开展异基因造血干细胞移植患者 PLT 植入延迟管理的最佳证据实践,以减少移植后多器官系统出血,改善生存质量。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;PLT 植入延迟;证据总结;移植管理;间充质干细胞

[中图法分类号] R471 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2165-08

Optimal evidence summary of platelet implantation delayed management in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LI Yang¹, LIU Li¹, TAN Fengmei¹, ZHAO Xiaolei^{2△}

(1. Department of Hematology; 2. Department of Nursing, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically retrieve, evaluate and summarize the related evidences of platelet implantation delayed management in the patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Methods According to the “6S” model, the clinical decision systems, guidelines network, professional association websites and databases were retrieved to collect the evidences regarding the platelet implantation delayed management in the patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the retrieval time limit was from the database establishment to May 2024. Two researchers independently conducted the quality evaluation of the literatures, evidence extraction and evidence integration. **Results** A total of 17 articles were finally included, including 1 guideline, 2 clinical decisions, 3 systematic reviews, 5 expert consensus and 6 randomized controlled trials. A total of 24 pieces of evidences were summarized in 5 aspects, including the pre-transplantation evaluation and prevention, application of mesenchymal stem cells, thrombopoietic drugs management, blood transfusion support and complication management such as bleeding. **Conclusion** The medical and care staffs should carry out the best evidence practice for platelet implantation delayed management in the patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by combining with the domestic clinical situation to reduce the hemorrhage in multiple organ systems after transplantation and improve the survival quality.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; delayed platelet implantation; evidence summary; implantation management; mesenchymal stem cells

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)可通过清除受者骨髓中的恶性克隆细胞,利用供体来源的造血干细胞重建受者造血与免疫功能,是治愈多种血液系统恶性疾病的有效手段^[1]。供体的造血干细胞在受者

体内植活(包括 PLT 植活)是 allo-HSCT 移植成功的关键。PLT 植活定义为连续 7 d 没有 PLT 输注的情况下,连续 3 d PLT>20×10⁹/L^[2]。目前,PLT 植入延迟(delayed platelet engraftment, DPE)定义尚未统一,多数研究将移植后 28 d 内 PLT 未植活称为

DPE^[3]。DPE 是移植常见且严重的并发症之一,发生率为 5%~37%,增加患者出血的风险^[4]。DPE 患者长期依赖外源性 PLT 输注,可诱导免疫紊乱,导致生存质量下降,甚至预后不良^[5-6]。目前,临床重视 allo-HSCT 患者 DPE 管理,但相关证据较为分散。因此,本研究拟通过系统检索国内外文献,形成最佳证据,为临床制订科学、合理的 allo-HSCT 患者 DPE 管理方案提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 问题的确立

本研究采用 PIPOST 构建循证问题。研究对象 (populations, P) 为异基因造血干细胞移植的患者;干预期措施 (intervention, I) 为涉及 PLT 植入延迟管理的相关措施;证据应用的专业人员 (professional, P) 为血液科医护人员;结局指标 (outcomes, O) 为移植后 PLT 植入率、PLT 植入中位时间、出血发生率等;证据应用场所 (setting, S) 为血液科;证据类型 (type of evidence, T) 为指南、临床决策、证据总结、系统评价、专家共识、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.2 文献检索策略

基于“6S”证据金字塔模型自上而下进行检索。检索的证据资源数据库如下:(1)临床决策系统,包括 BMJ Best Practice、UpToDate; (2)指南网及专业学会网站,包括国际指南网 (Guidelines International Network, GIN)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 指南库、苏格兰院际指南网 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲血液和骨髓移植学会 (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 网站、美国移植和细胞治疗学会 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 网站、英国血液与骨髓移植及细胞治疗学会 (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy, BSBMTCT) 网站、中华医学会血液学分会网站、医脉通指南网; (3)循证数据库,包括澳大利亚乔安娜布里格斯研究所 (Joanna Briggs Institute Library, JBI) 循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library; (4)综合数据库,包括 PubMed、Embase、Web of Science、CINAHL、中国知网、万方数据库。以“造血干细胞/骨髓/脐带血移植”“PLT/植入/重建/恢复”“最佳实践/指南/证据总结/专家共识/系统评价/meta 分析/随机对照试验”为中文检索词,以“stem cell transplantation/bone marrow transplantation/cord blood transplantation”“platelet/thrombopenia/thrombocytopenia/hematopoietic recovery/marrow reconstitution”“best practice/guideline/evidence summary/expert consensus/expert opinion/system-

atic review/ meta analysis/randomized controlled trials”为英文检索词,检索时间为建库至 2024 年 5 月。

1.3 文献的纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究对象为 allo-HSCT 的患者;(2)研究内容涉及 DPE 的管理;(3)文献类型为指南、证据总结、临床决策、最佳实践、系统评价、专家共识及 RCT;(4)发表语言为中、英文。排除标准:(1)指南解读、指南翻译版本或指南评价的文献;(2)已有更新版本的文献;(3)无法获取全文或重复发表的文献。

1.4 文献质量评价

由 2 名经过循证护理系统培训的研究人员独立评价,并进行交叉核对,如意见不一致,则与第 3 名研究人员协商,以达成共识。文献质量评价工具如下,(1)指南:采用 2017 版临床指南研究与评估系统 II (appraisal of guidelines for research and evaluation instrument II, AGREE II)^[7] 进行质量评价;(2)系统评价、专家共识、RCT:采用澳大利亚 JBI 循证卫生保健中心制订的文献质量评价工具(2016 版)^[8] 进行质量评价;(3)临床决策:UpToDate 证据等级及质量较高,直接纳入。

1.5 证据提取、汇总和分级

证据提取由 2 名研究者独立进行,并与第 3 名研究者一起校对和汇总。根据以下原则进行证据整合:(1)证据内容一致时,优先选择符合专业表达且清晰易懂的证据;(2)证据内容互补时,则根据语言逻辑关系进行合并;(3)证据内容冲突时,遵循高质量证据优先、最新发表权威文献优先的原则;(4)内容独立时,保留原始的推荐意见。纳入的指南证据沿用原有分级,其余文献采用 JBI 证据预分级及证据推荐级别系统(2014 版),根据研究设计的类别不同将证据划分为 1~5 级^[9]。

2 结 果

2.1 文献筛选流程及纳入文献的基本特征

初步检索共获得文献 1 084 篇,经去重、阅读文献标题及摘要后获得文献 125 篇,阅读全文后最终纳入文献 17 篇,包括 1 篇指南^[10]、2 篇临床决策^[11-12]、3 篇系统评价^[13-15]、5 篇专家共识^[16-20]、6 篇 RCT^[21-26],文献筛选流程见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价结果

本研究筛选 1 篇指南^[10],其质量评价 6 个维度标准化百分比为 64.2%~94.2%,均>60%,质量较高,予以纳入。本研究筛选 2 篇临床决策^[11-12] 予以直接纳入。共研究筛选 3 篇系统评价^[13-15],所有条目评价结果均为“是”,整体质量较高,均予以纳入。本研究筛选 5 篇专家共识^[16-20],其质量评价结果见表 2,整体质量较高,均予以纳入。共筛选 6 篇 RCT^[21-26],其质量评价结果见表 3,文献整体质量较高,均予以纳入。

2.3 证据汇总

本研究经过系统检索、评价和分析,提取 24 条证据,经归纳和分析后,最终形成移植前评估及预防、间

充质干细胞应用、促 PLT 生成药物管理、PLT 输注管理、出血等并发症管理 5 个主题,见表 4。

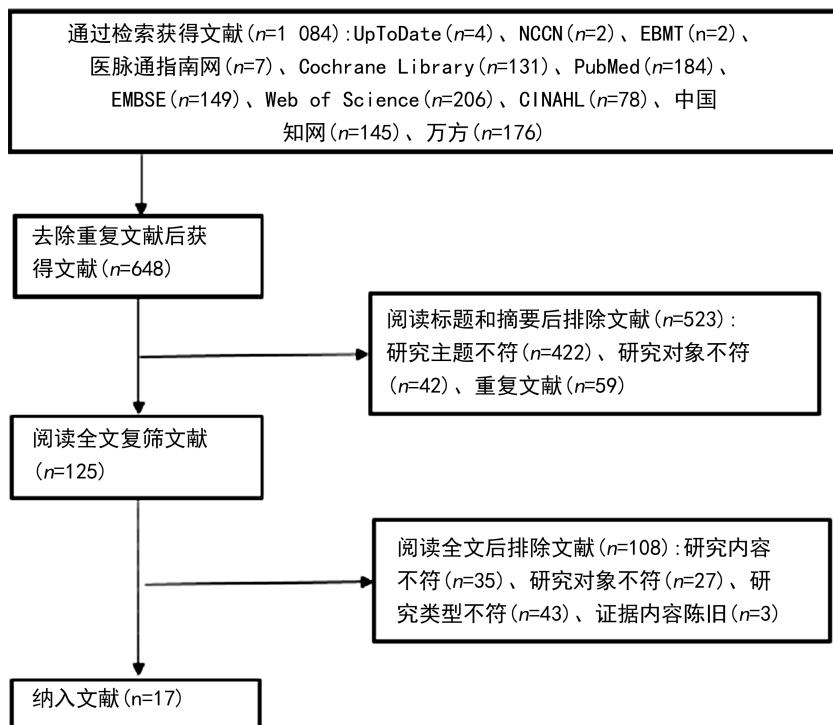


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的一般特征($n=17$)

文献	发表时间	文献来源	证据类型	文献主题
LOREN 等 ^[10]	2024 年	NCCN	指南	造血细胞移植
NEGRIN ^[11]	2023 年	UpToDate	临床决策	造血干细胞移植后的造血支持
NEGRIN ^[12]	2024 年	UpToDate	临床决策	造血干细胞来源
YAO 等 ^[13]	2021 年	Embase	系统评价	PLT 生成素受体激动剂治疗造血干细胞移植后 PLT 减少症的疗效和安全性
LI 等 ^[14]	2021 年	PubMed	系统评价	同种 allo-HSCT 中间充质干细胞共输注的疗效和安全性
CHEN 等 ^[15]	2018 年	PubMed	系统评价	单倍体或同胞全相合造血干细胞移植治疗血液恶性肿瘤的结果比较
中华医学会血液学分会 ^[16]	2021 年	万方	专家共识	造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识
中华医学会血液学分会血栓与止血学组 ^[17]	2023 年	万方	专家共识	促 PLT 生成药物临床应用管理中国专家共识
异基因造血干细胞移植临床输血专家共识起草专家组等 ^[18]	2023 年	中国知网	专家共识	allo-HSCT 临床输血专家共识
CIUREA 等 ^[19]	2020 年	医脉通指南网	专家共识	单倍体造血干细胞移植供体的选择
CROCCHIOLO 等 ^[20]	2024 年	医脉通指南网	专家共识	造血干细胞移植的组织相容性评估
WANG 等 ^[21]	2020 年	PubMed	RCT	单倍体外周血干细胞移植联合单剂量间充质干细胞对 PLT 植入恢复的疗效和安全性分析
LIU 等 ^[22]	2011 年	PubMed	RCT	单倍体造血干细胞移植联合间充质干细胞输注对 PLT 植入恢复的干预效果
WU 等 ^[23]	2013 年	PubMed	RCT	体外扩增的脐带血间充质干细胞对脐血移植后造血功能恢复的干预效果
AHMED 等 ^[24]	2021 年	PubMed	RCT	艾曲泊帕治疗移植后 PLT 减少的效果分析
HAN 等 ^[25]	2015 年	PubMed	RCT	重组人 PLT 生成素促进单倍体造血干细胞移植后 PLT 植入的效果分析
TANG 等 ^[26]	2020 年	PubMed	RCT	重组人 PLT 生成素促进脐带血移植后 PLT 植入的效果分析

表 2 纳入专家共识的质量评价结果

专家共识	①	②	③	④	⑤	⑥
中华医学会血液学分会 ^[16]	是	是	是	是	是	否
中华医学会血液学分会血栓与止血学组 ^[17]	是	是	是	是	是	否
异基因造血干细胞移植临床输血专家共识起草专家组等 ^[18]	是	是	是	是	是	否
CIUREA 等 ^[19]	是	是	是	是	是	不清楚
CROCCHIOLI 等 ^[20]	是	是	是	是	是	不清楚

①:意见是否清晰描述了来源? ②:意见是否来源于该领域有影响力专家? ③:相关人群的利益是否是意见的核心重点? ④:是否说明支持得出该结论的论证过程? ⑤:意见是否参考了现有文献? ⑥:意见是否说明了与既往文献不一致的观点?

表 3 纳入 RCT 的质量评价结果 (n=6)

文献	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬
WANG 等 ^[21]	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是
LIU 等 ^[22]	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是
WU 等 ^[23]	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是
AHMED 等 ^[24]	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
HAN 等 ^[25]	是	是	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是
TANG 等 ^[26]	是	是	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是

①:是否对研究对象真正采用了随机分组的方法? ②:是否做到了分配隐藏? ③:组间基线是否具有可比性? ④:是否对研究对象实施了盲法? ⑤:是否对干预者实施了盲法? ⑥:是否对结果测评者实施了盲法? ⑦:除了要验证的干预措施外,各组接受的其他措施是否相同? ⑧:随访是否完整,如不完整,是否采取措施处理失访? ⑨:是否将所有随机分配的研究对象纳入结果分析? ⑩:是否采用相同的方式对各组研究对象的结局指标进行测评? ⑪:结局指标的测评方法是否可信? ⑫:资料分析方法是否恰当? ⑬:研究设计是否合理? 在实施研究和资料分析过程中是否有不同于标准 RCT 之处?

表 4 PLT 植入延迟预防和管理的最佳证据总结

证据类别	证据内容	证据等级
移植前评估及预防	(1)移植前应对患者进行全面评估,包括患者疾病缓解状态、心肺功能等 ^[10] (2)优先选择 HLA 全相合的供体,PLT 植入率高于单倍体供体 ^[15] (3)单倍体的供体需进行 DSA 检测 ^[19-20] (4)单倍体造血干细胞移植中,DSA 阳性患者 PLT 植入时间晚于 DSA 阴性患者,优先选择无 DSA 的供体 ^[19] (5)如果没有适合移植的无 DSA 抗体的供体,DSA 阳性患者在移植前需进行脱敏治疗,如血浆置换、利妥昔单抗、免疫球蛋白输注等 ^[19] (6)外周血造血干细胞移植后 PLT 植活时间早于骨髓移植和脐带血移植,移植失败风险较高的患者首选外周血移植;临床需综合考虑患者和供者意愿 ^[12] (7)回输的 CD34 ⁺ 细胞数越多,PLT 植活时间越早 ^[12]	2a 2b 2b 2b 5b 2a 1b
	(8)最佳的 CD34 ⁺ 细胞数因移植类型而异;其中,allo-HSCT 推荐干细胞收集最低目标值为 $4 \times 10^6 / \text{kg} \sim 5 \times 10^6 / \text{kg}$ ^[10]	2a
间充质干细胞应用	(9)骨髓间充质干细胞与造血干细胞联合移植,可缩短 PLT 植入时间,降低 GVHD 的风险 ^[14,21-22] (10)骨髓间充质干细胞与造血干细胞联合移植,推荐在单倍体造血干细胞移植的儿童和年轻人中应用,不推荐在全相合造血干细胞移植的成年血液恶性肿瘤患者中使用 ^[14] (11)体外扩增脐带血来源的间充质干细胞联合脐带血移植,可缩短 PLT 植入时间 ^[23]	1b 1b 1c
促 PLT 生成药物管理	(12)推荐使用 rhTPO 及 TPO 受体激动剂(如艾曲泊帕、阿伐曲泊帕)治疗造血干细胞移植后 PLT 植入不良,可减少 PLT 输注 ^[13-17,24-26] (13)rhTPO 需皮下注射,其可能产生针对药物的一过性低滴度抗体,不影响药物疗效;极少数为药物中和抗体,导致 PLT 反应丢失 ^[17] (14)艾曲泊帕建议睡前空腹顿服,且不能用矿泉水送服,最常见的不良反应是肝毒性,肝功能损害的患者慎用 ^[17] (15)阿伐曲泊帕可与餐同服 ^[17]	2b 5b 5b 5b

续表 4 PLT 植入延迟预防和管理的最佳证据总结

证据类别	证据内容	证据等级
	(16)慎用或停用相关抗凝、骨髓抑制及影响 PLT 生成与功能的药物 ^[16]	5b
	(17)治疗前和治疗中需定期进行药物不良反应风险评估及监测 ^[16-17]	5b
PLT 输注管理	(18)掌握 PLT 输注的指针:PLT>50×10 ⁹ /L 时,可不输注;若存在 PLT 功能异常伴有明显出血时,可输注;PLT 为 10×10 ⁹ /L~50×10 ⁹ /L 时,需结合患者出血、预处理方案等,综合评估后考虑是否需输注;PLT≤10×10 ⁹ /L 时,需立即输注 ^[11,18]	1a
	(19)优先选择机器单采浓缩 PLT ^[18]	5b
	(20)PLT 输注前,需进行白细胞滤除,有条件的地区对 PLT 进行辐照处理 ^[18]	5b
	(21)合并 PLT 无效输注时,根据引起无效输注的不同原因进行对因处理 ^[18]	2c
出血等并发症管理	(22)积极控制感染、GVHD 等影响 PLT 植入的相关移植并发症 ^[10,16]	2a
	(23)脏器的出血临床表现各异,需根据出血的严重程度及持续时间进行总体分级,并进行不同的处理 ^[16]	5b
	(24)需做好不同部位出血的护理,必要时协助医生邀请相关科室协助诊治 ^[16]	5b

HLA: 人类白细胞抗原; DSA: 供体特异性抗 HLA 抗体; GVHD: 移植物抗宿主病; rhTPO: 重组人 PLT 生成素; TPO: PLT 生成素。

3 讨 论

3.1 移植前评估是预防或减少 DPE 发的关键

证据 1~8 条总结了 allo-HSCT 患者移植前需综合评估患者、供体选择、干细胞来源、CD34⁺ 细胞回输数量等,以预防或减少 DPE 发生,证据等级较高。首先,针对患者,指南^[10]强调移植前需全面评估其心、肺、肾等重要脏器功能、疾病缓解状态、有无潜在感染灶等,以评估 DPE、非复发性死亡率等移植后并发症的风险,辅助临床决策^[27]。其次,针对供体,多项研究表明人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)全相合供体的 PLT 植入率明显高于半相合(或单倍体)供体^[28-29],这可能与 HLA 半相合移植发生急性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的风险更高有关^[15];再者,供者特异性抗体(donor-specific antibody, DSA)是指受者体内产生的针对供者 HLA 的特异性抗体,可激活补体级联反应,引发同种异体移植排斥,与原发性植入失败密切相关^[30]。同时,研究也显示 DSA 阳性患者的 PLT 植入时间晚于 DSA 阴性患者^[31],EBMT 建议对所有半相合供体候选者进行 DSA 检测^[19-20]。如果没有适合移植的无 DSA 的供体,DSA 阳性患者应在移植前进行脱敏治疗,如血浆置换、利妥昔单抗输注等,以达到抑制抗体产生、去除或中和抗体、阻断补体级联反应等作用^[19]。目前临床已开发了精确检测造血干细胞移植受者体内抗 HLA 抗体的方法,其中免疫磁珠液相芯片技术应用广泛且成熟;但对于 DSA 阳性患者,还没有标准的脱敏策略,治疗方案依据各移植中心的经验而定^[32-33]。未来需联合多学科专家探索 DSA 阳性患者的移植管理策略。

此外,在干细胞来源上,由于外周血干细胞更容易归巢,致使外周血来源的 PLT 植入优于骨髓和脐带血^[12]。最后,在 CD34⁺ 细胞回输数量上,“最佳”细胞数尚不确定。彭英楠等^[34]研究显示,输注>5.0×

10⁶/kg 的 CD34⁺ 细胞可促进 PLT 早期植入。GAUNTNER 等^[35]研究显示回输>7.5×10⁶/kg 的 CD34⁺ 细胞可加快 PLT 植入,减少 DPE 发生。指南^[10]则推荐 CD34⁺ 细胞收集的目标量为 4×10⁶/kg;同时,有研究提示高剂量的 CD34⁺ 干细胞可加快移植后 PLT 植入,但同时会增加移植后 GVHD 等并发症的风险^[36],因此临床需综合考虑回输 CD34⁺ 细胞数量和 GVHD 的预防及监测,以促进 PLT 植入的同时,减少 GVHD 等并发症发生,提高患者的生存质量。

3.2 间充质干细胞联合造血干细胞输注可促进 PLT 植入

证据 9~11 条总结了间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与造血干细胞联合移植在 DPE 预防中的优势,证据等级高(1b~1c)。证据显示,骨髓来源和体外扩增脐带血来源的 MSCs 均可缩短 PLT 植入时间。这可能与 MSCs 具有自我更新和多向分化的能力、低免疫原性及抑制 T 细胞增殖、分泌细胞因子和细胞外基质等特性有关,以实现改善造血微环境,促进 PLT 等造血细胞的植入,降低 GVHD 的发生率^[37]。但不同移植中心在 MSCs 的输注时机、剂量、频率等选择不一致,大部分研究推荐 MSCs 可在干细胞输注前 4~6 h 输注 1 次,剂量为 1×10⁶/kg^[14,38-39]。此外,证据显示, MSCs 与造血干细胞的联合移植策略推荐在半相合造血干细胞移植的儿童和年轻人中使用,不推荐在全相合造血干细胞的成人患者中使用^[14]。这可能与全相合造血干细胞移植患者的排斥反应或 GVHD 发生率明显低于半相合的移植患者,其移植物抗肿瘤(graft-versus-tumor, GVT)效应较弱, MSCs 输注可能会进一步抑制 GVT 效应,从而增加血液恶性肿瘤复发风险有关^[40]。因此, MSCs 联合造血干细胞输注虽可缩短 PLT 植入时间,但需注意患者和供者的选;关于 MSCs 的输注及潜在风

险等,未来仍需开展多中心、高质量的临床研究,以期获得更多临床数据,提供更明确、可靠的推荐意见,使 MSCs 在异基因造血干细胞移植中的应用更加规范化、标准化。

3.3 促 PLT 生成药物管理在 DPE 管理中具有重要作用

证据 12~17 条总结了促 PLT 生成药物在 DPE 应用中的管理要点,证据等级为 2b~5b。促 PLT 生成药物包括重组人 PLT 生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)和 PLT 生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)两类,均通过特异性结合巨核细胞表面的 PLT 生成素(thrombopoietin, TPO)受体,促进巨核细胞增殖、分化与成熟,促进 PLT 生成^[17]。研究显示, rhTPO 和 TPO-RA(如艾曲波帕、阿伐曲波帕)能有效促进 allo-HSCT 患者的 PLT 植入,可减少 PLT 输注需求^[24~26]。在临床实践中, rhTPO 需要皮下注射,可能产生一过性低滴度抗体,其发生率为 3%~10%;绝大多数仅为药物结合抗体,不影响药物疗效;极少数为药物中和抗体,导致 PLT 反应丢失^[17]。TPO-RA 不与内源性 TPO 分子竞争结合位点,与内源性 TPO 有累加效应,因此,也可使用 TPO-RA 促进异基因造血干细胞移植后 PLT 植入^[16]。艾曲波帕是第二代 TPO-RA,与抗酸药或含多价阳离子的药物或食物合用时,会明显降低药物暴露量,降低其吸收率;因此,该药物建议睡前空腹服用,给药前后与食物或部分药品至少间隔 2 h 以上,包括抗酸药、乳制品或含有多价阳离子(如铝、钙、铁、镁、硒、锌)的矿物质补充剂,且不能用矿泉水送服;此外,该药物较常见的不良反应是肝毒性, allo-HSCT 患者需定期进行肝功能监测^[17]。阿伐曲波帕是不具有螯合阳离子或铁的潜力,其给药不受饮食限制,可与餐同服^[17]。

临床医护人员应了解促 PLT 生成药物的药理学特点、临床应用及不良反应的监测等,督促 allo-HSCT 患者遵医嘱正确注射 rhTPO 或服用 TPO-RA,避免随意减停药物,做好用药指导。建议国内学者未来可继续探索 allo-HSCT 移植后 DPE 的关键通路、新机制^[41];继续探索预测 PLT 植入延迟的特异性指标,如血清铁蛋白等^[3],为 allo-HSCT 患者 DPE 的预防和创新性靶向治疗提供证据支持。

3.4 PLT 输注是 DPE 管理的重要支持疗法

证据 18~21 条总结了 PLT 输注管理的内容,证据等级为 1a~5b,临床适用性强。证据显示, allo-HSCT 移植后应根据患者 PLT、凝血功能、出血情况和预处理方案等,综合掌握 PLT 的输注指征。移植患者应优选机器单采浓缩 PLT,以减少 PLT 特异性抗原和抗体产生,减少免疫因素导致的 PLT 输注无效;移植后患者输注的 PLT 均应进行白细胞滤除、辐照处理等,以减少或灭活免疫活性淋巴细胞,减少输血相关 GVHD^[18]。PLT 无效输注,是指患者在连续

两次接受足够剂量的 PLT 输注后,仍处于无反应状态,即临床出血表现未见改善;PLT 未见明显增高或反而下降;输入的 PLT 在体内存活期较短等^[42]。当移植患者合并 PLT 无效输注时,应进行对因处理。对于免疫性因素,建议完善 PLT 抗体筛查、交叉配型和 HLA 分型,遵医嘱采用静脉输注免疫球蛋白、利妥昔单抗、血浆置换等免疫治疗方法;对于非免疫性因素,应积极控制感染、纠正弥散性血管内凝血、控制并发症等^[43]。allo-HSCT 移植后出现 PLT 输注无效时,可输注供者 PLT^[44]。以上研究说明, allo-HSCT 移植后临床护理人员应严密观察,注意 PLT 输注指针、PLT 监测、出血体征、是否出现输注无效等。

3.5 并发症管理是 DPE 预防和管理的重要环节

证据 22~24 条总结了移植相关并发症管理的内容,证据等级为 2a~5b。证据显示,感染、GVHD 等并发症可导致 PLT 植入延迟。allo-HSCT 移植后,环孢素、糖皮质激素等免疫抑制剂的使用抑制了 T 和 B 淋巴细胞的增殖和活化,导致巨细胞病毒、EB 病毒等感染发生率高,可损伤骨髓微环境、诱导巨细胞凋亡等,是 DPE 发生的重要危险因素,影响患者的生存期^[45]。研究显示,Ⅱ~Ⅳ 度急性 GVHD 是 PLT 植入延迟的独立危险因素^[46],其导致 DPE 的具体机制尚不清楚,可能与骨髓微环境的损伤、抑制供体来源的巨核系干细胞生成等有关^[42]。DPE 患者的预后较差,可能与患者暴露在出血风险中有关^[47]。造血干细胞移植后不同脏器的出血临床表现各异,可根据出血的严重程度及持续时间进行分级分层处理^[16]。移植后出血可涉及多系统、多器官,应协助医生邀请相关科室诊治,确保患者得到全面的诊疗和护理。

综上所述,本研究总结了异基因造血干细胞移植患者 PLT 植入延迟管理的证据,形成了移植前评估与预防、MSCs 应用、促 PLT 生成药物管理、PLT 输注及出血等并发症管理 5 个方面共 24 条证据;医护人员需结合国内的临床、医疗机构情况和患者意愿,制订 allo-HSCT 移植后 DPE 个体化管理方案,切实推动证据辅助临床决策。然而,现有的 allo-HSCT 移植后 DPE 管理证据整体等级不高,部分高级别证据主要来源于国外,建议国内学者未来可继续探索 allo-HSCT 移植后 DPE 的关键通路、新机制,以及可预测 DPE 的特异性指标等,为 allo-HSCT 患者 DPE 的精准预防和创新性靶向治疗提供证据支持。

参考文献

- [1] 申彪,庞爱明,姜尔烈.异基因造血干细胞移植后血小板减少发病机制的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2022,44(1):158~164.
- [2] KHARFAN-DABAJA M A, KUMAR A, AYALA E, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft fail-

- ure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the american society for transplantation and cellular therapy [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(8): 642-649.
- [3] 王云婧, 郑雅龄, 王磊, 等. 移植后铁蛋白升高预测异基因造血干细胞移植血小板植入延迟 [J]. *广东医学*, 2023, 44(2): 173-177.
- [4] LIU C, YANG Y, WU D, et al. Inflammation-associated cytokines IGFBP1 and RANTES impair the megakaryocytic potential of HSCs in PT patients after allo-HSCT [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6): 1142-1151.
- [5] HUANG A, ZHAO X, LI M, et al. Suppression of hematopoietic primitive cells in patients with secondary failure of platelet recovery after acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(10): 1840-1854.
- [6] ZHENG X, ZHANG H, GUO W, et al. Herombopag promotes platelet engraftment and decreases platelet transfusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Europ J Haematol*, 2023, 110(5): 527-533.
- [7] BROUWERS M C, KERKVLIET K, SPITHOFF K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines [J]. *BMJ*, 2016, 352:i1152.
- [8] 朱政, 胡雁, 周英凤, 等. 推动证据向临床转化(五)证据临床转化研究中的文献质量评价 [J]. *护士进修杂志*, 2020, 35(11): 996-1000.
- [9] 王春青, 胡雁. JBI 证据预分级及证据推荐级别系统(2014 版) [J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(11): 964-967.
- [10] LOREN A W, MIELCAREK M, BOLAÑOS-MEADE J, et al. Hematopoietic cell transplantation, version 1. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(1): 1-101.
- [11] NEGRIN R S. Hematopoietic support after hematopoietic cell transplantation [EB/OL]. UpToDate. (2023-05-12)[2025-02-08]. https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/hematopoietic-support-after-hematopoietic-cell-transplantation? search = Hematopoietic% 20support% 20after% 20hematopoietic% 20cell% 20transplantation&source = search_result& selectedTitle = 1~150&usage_type = default& display_rank = 1.
- [12] NEGRIN R S. Hematopoietic cell transplantation (HCT): sources of hematopoietic stem/progenitor cells [EB/OL]. UpToDate. (2024-01-19) [2025-02-08]. https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/hematopoietic-cell-transplantation-hct-sources-of-hematopoietic-stem-progenitor-cells? search = Hematopoietic% 20support% 20after% 20hematopoietic% 20cell% 20transplantation&source = search_result& selectedTitle = 5~150&usage_type = default& display_rank = 5.
- [13] YAO Y, TANG Y, QI J, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis and systematic review [J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(11): 1041-1048.
- [14] LI T, LUO C, ZHANG J, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 246.
- [15] CHEN D, ZHOU D, GUO D, et al. Comparison of outcomes in hematological malignancies treated with haploidentical or HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation following myeloablative conditioning: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191955.
- [16] 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.
- [17] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 535-542.
- [18] 异基因造血干细胞移植临床输血专家共识起草专家组, 范召虎, 张印则, 等. 异基因造血干细胞移植临床输血专家共识 [J]. *临床输血与检验*, 2023, 25(5): 586-593.
- [19] CIUREA S O, AL MALKI M M, KONGTIM P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1): 12-24.
- [20] CROCCHIOLO R, FUSCO C, ANDREANI M, et al. Histocompatibility assessment in hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the Italian Society for Immunogenetics and Transplantation Biology (Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti-AIBT) [J]. *Blood Transfus*, 2024, 22(4): 338-349.
- [21] WANG X, ZHANG M, HE P. Pre-infusion sin-

- gle-dose mesenchymal stem cells promote platelet engraftment and decrease severe acute graft versus host disease without relapse in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (5): 300060520920438.
- [22] LIU K, CHEN Y, ZENG Y, et al. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20 (10): 1679-1685.
- [23] WU K H, TSAI C, WU H P, et al. Human application of ex vivo expanded umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: enhance hematopoiesis after cord blood transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(11): 2041-2051.
- [24] AHMED S, BASHIR Q, BASSETT R, et al. Eltrombopag for post-transplantation thrombocytopenia: results of phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(5): 430.
- [25] HAN T T, XU L P, LIU D H, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized controlled trial [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(1): 117-128.
- [26] TANG B, HUANG L, LIU H, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment after umbilical cord blood transplantation [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (16): 3829-3839.
- [27] MO X D, ZHANG X H, XU L P, et al. Disease risk comorbidity index for patients receiving haploidentical allogeneic hematopoietic transplantation [J]. *Engineering*, 2021, 7 (2): 162-169.
- [28] 李淑钰, 宋罔迪, 姚雯, 等. 非血缘脐血移植后血小板植入延迟的高危因素及其对预后的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(3): 344-349.
- [29] YABE T, SATAKE M, ODAJIMA T, et al. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(11): 2737-2746.
- [30] 曹丽芹, 施继敏. 异基因造血干细胞移植植入失败研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2018, 47(6): 651-658.
- [31] LIMA A C M, GETZ J, DO AMARAL G B, et al. Donor-specific HLA antibodies are associated with graft failure and delayed hematologic recovery after unrelated donor hematopoietic cell transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(8): 493.e1-493.e10.
- [32] LA ROCCA U, PERRONE M P, PICIOCCHI A, et al. Donor specific anti-HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. Single center prospective evaluation and desensitization strategies employed [J]. *Blood Transfusion*, 2023, 22(2): 157-165.
- [33] 樊冀鑫, 卢润青, 张银银, 等. 供者特异性 HLA 抗体阳性单倍体造血干细胞移植 5 例并文献复习 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(11): 10-15.
- [34] 彭英楠, 边志磊, 张素平, 等. CD34⁺ 细胞数对单倍体造血干细胞移植治疗恶性血液病的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(1): 1-6.
- [35] GAUNTNER T D, BRUNSTEIN C G, CAO Q, et al. Association of CD34 cell dose with 5-year overall survival after peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with hematologic malignancies [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(2): 88-95.
- [36] YAO D, LI B, CHU X, et al. Association between CD34⁺ and CD3⁺ T-cells in allogeneic grafts and acute graft-versus-host disease in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center study [J]. *Transplant Immunol*, 2023, 77: 101779.
- [37] LIN T, YANG Y, CHEN X. A review of the application of mesenchymal stem cells in the field of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Europ J Med Res*, 2023, 28(1): 268.
- [38] 贺晶, 贺湘玲, 陈可可, 等. 间充质细胞联合利妥昔单抗治疗造血干细胞移植后血小板减少 1 例 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(2): 125-126.
- [39] 张文荟, 裴晓杭, 孔黛, 等. 脐带间充质干细胞替代供者骨髓细胞在单倍体相合造血干细胞移植中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(13): 2042-2046.
- [40] 唐香玲, 张钰, 刘雄昊, 等. 间充质干细胞在肿瘤治疗中的应用 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(10): 1444-1453.
- [41] ZHAO H Y, WEN Q, LYU Z S, et al. M2 Macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis via up-regulating PI3K-AKT pathway [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 234