

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220427.1733.004.html\(2022-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220427.1733.004.html(2022-04-28))

异基因造血干细胞移植后血小板减少的危险因素 及艾曲泊帕治疗效果分析*

罗明青¹, 孙水云¹, 李 燕², 张 燕², 赵 鹏², 李艳菊², 李梦醒², 王季石², 卢英豪^{2△}

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院血液内科/

贵州省造血干细胞移植中心, 贵阳 550001)

[摘要] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后血小板减少的危险因素及使用艾曲泊帕治疗效果分析。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 12 月于贵州医科大学附属医院行 allo-HSCT 后 140 例患者的完整临床资料, 分为血小板减少组及造血重建良好组, 每组 70 例, 其中血小板减少组又分为原发性血小板减少(PT, $n=14$)及继发性血小板减少(SFPR, $n=56$)患者, 分别比较各组临床特征与生存情况, 并分析 14 例血小板减少患者使用艾曲泊帕的治疗疗效。**结果** 多因素分析显示, 移植前疾病未缓解和部分缓解、合并感染、首次确诊到移植时间 >6 个月、ABO 血型不相合、输注单个核细胞数 $\leq 10 \times 10^8/\text{kg}$ 、发生急性移植物抗宿主病(GVHD)、EB 病毒感染、巨细胞病毒(CMV)感染、使用抗病毒药物为 allo-HSCT 后血小板减少的独立危险因素($P<0.05$)。血小板减少组 3 年总生存率(OS)、无进展生存率(PFS)均低于造血重建良好组($P<0.05$), SFPR 患者 3 年 OS、PFS 均低于 PT 患者($P<0.05$)。艾曲泊帕在移植后血小板减少患者中使用治疗有效率为 71.4%, 治疗有效患者停药后血小板计数均在 $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上, 且无药物不良反应。**结论** 可干预危险因素预防 allo-HSCT 后血小板减少, 艾曲泊帕治疗 allo-HSCT 后血小板减少患者的临床疗效较好。

[关键词] 异基因造血干细胞移植; 血小板减少; 危险因素; 艾曲泊帕; 疗效**[中图法分类号]** R551.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3087-08

Risk factors of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and therapeutic effect of eltrombopag*

LUO Mingqing¹, SUN Shuiyun¹, LI Yan², ZHANG Yan², ZHAO Peng², LI Yanju²,LI Mengxing², WANG Jishi², LU Yinghao^{2△}

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China;

2. Department of Hematology, affiliated Hospital of Guizhou Medical University/Guizhou Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and to analyze the therapeutic effect of Eltrombopag. **Methods** The clinical data of 140 patients who underwent allo-HSCT in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from January 2014 to December 2020 were retrospectively analyzed. They were divided into the thrombocytopenia group and the good hematopoietic reconstruction group, with 70 patients in each group. The thrombocytopenia group was divided into primary thrombocytopenia (PT, $n=14$) and secondary thrombocytopenia (SFPR, $n=56$). The clinical characteristics and survival of each group were compared, and the therapeutic effect of Eltrombopag in 14 patients with thrombocytopenia was analyzed. **Results** The multivariate analysis showed that the disease was not completely relieved before transplantation, the infection was complicated, the time from the first diagnosis to the transplantation was more than 6 months, the ABO blood type was not matched, the number of mononuclear cells transfused was less than $10 \times 10^8/\text{kg}$, acute graft-versus-host disease (GVHD), EB virus infection, cytomegalovirus (CMV) infection, and use of antiviral drugs were independent risk factors for thrombocytopenia after allo-HSCT ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate (OS)

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060035); 贵州省卫生健康委员会课题研究项目(gzwmkj2020-1-079)。 作者简介: 罗明青(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事造血干细胞移植研究。 △ 通信作者, E-mail: 547440167@qq.com。

and progression-free survival rate (PFS) of thrombocytopenia group were lower than those of good hematopoietic reconstruction group ($P < 0.05$), and the 3-year OS and PFS of SFPR patients were lower than those of PT patients ($P < 0.05$). The effective rate of Eltrombopag in patients with thrombocytopenia after transplantation was 71.4%, and the platelet counts of patients with effective treatment were all above $50 \times 10^9/L$, and there was no adverse drug reaction. **Conclusion** The risk factors can be intervened to prevent thrombocytopenia after allo-HSCT, and the clinical effect of Eltrombopag on patients with thrombocytopenia after allo-HSCT is good.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; thrombocytopenia; risk factors; eltrombopag; therapeutic effect

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗恶性血液病的重要治疗方法,在中国,每年约有 5 000 例患者行 allo-HSCT 手术^[1]。血小板减少是 allo-HSCT 后的常见并发症,是移植相关死亡率和预后的重要危险因素,国内外多项研究表明,Ⅱ~Ⅳ级急性移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、年龄、CD34⁺细胞输注数量、移植前血小板计数、是否接受过放射治疗、疾病类型、同种异体供者类型的人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)全相合、HLA 半相合、主要 ABO 血型不合、发热和肝静脉闭塞疾病等因素与 allo-HSCT 后血小板减少有关,其中 GVHD、CMV 感染是 allo-HSCT 后血小板减少明显的危险因素^[2-10]。目前,国内外对于 allo-HSCT 后血小板减少症的治疗还没有共识或指南,较新的治疗方式为促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)受体激动剂的应用,艾曲泊帕是一种 TPO 受体激动剂,已被美国食品药品监督管理局批准用于特发性血小板减少性紫癜,目前正在对用于其他病因的血小板减少症进行评估^[11-15]。艾曲泊帕被认为是一种治疗 allo-HSCT 后血小板减少安全和有效的疗法,但临床试验均为小样本量研究,缺乏大样本量前瞻性研究^[12,16]。且艾曲泊帕使用的时间节点、剂量、疗程、疗效评估、不良反应均缺乏统一的共识与指南。因此,本研究通过回顾性分析 allo-HSCT 后血小板减少患者各项临床指标与血小板减少的关系,以及对总生存率(overall survival rate, OS)、无进展生存率(progression-free survival rate, PFS)的影响,探讨 allo-HSCT 后血小板减少的独立危险因素,分析艾曲泊帕的临床疗效,指导临床上造血干细胞移植的预处理方案及预后分析,更好地对患者进行前期干预与处理;进一步寻找 allo-HSCT 后血小板减少患者新的治疗手段,促进规范化治疗与管理,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2020 年 12 月于贵州医科大学附属医院行 allo-HSCT 的 140 例患者完整临床资料,其中移植后血小板减少的 70 例患者作为血小板减少组,其中男 36 例,女 34 例,中位年龄 31(14, 61)岁;从移植后造血重建良好患者中以性别及年龄匹配方式选取 70 例同期移植患者作为造血重建良好组。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

临床资料包括年龄、性别、原发疾病、疾病阶段、合并基础疾病、移植前合并感染情况、预处理方案、ABO 血型匹配情况、HLA 匹配情况、输注 CD34⁺细胞数量、输注单个核细胞数、是否发生急性 GVHD、EB 病毒感染情况、CMV 感染情况、病毒治疗方法等。此外,在 14 例具有完整使用艾曲泊帕临床资料的患者中,收集患者开始使用艾曲泊帕时血小板计数、起始时间、起始剂量、剂量调整时间、调整剂量、停止使用时间、治疗终点、药物不良反应等数据。

1.2.2 血小板减少类型

根据现有文献将 allo-HSCT 后血小板减少组分为原发性血小板减少(PT, $n = 14$)及继发性血小板减少(SFPR, $n = 56$)患者。PT 定义为 allo-HSCT 后血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 或依赖血小板输注时间 > 60 d,且除了血小板计数外所有外周血细胞系均植入成功(中性粒细胞绝对值连续 3 d $> 0.5 \times 10^9/L$,血红蛋白在不需要输血支持下 > 70 g/L)。SFPR 定义为血小板植入成功后血小板计数再次下降到 $< 20 \times 10^9/L$,持续至少 7 d 或 7 d 内需要输注血小板治疗^[3-4,9]。本研究排除移植后因疾病复发死亡及移植后 60 d 内死亡患者。

1.2.3 预处理方案

所有患者均接受清髓性预处理(myeloablative conditioning, MAC)或降低强度预处理方案(reduced intensity conditioning, RIC),MAC 方案包括 Bu/Cy(具体为:白消安 1 mg/kg,移植前第 5~8 天;环磷酰胺 60 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,移植前第 2~3 天)、改良 Bu/Cy(具体为:羟基脲 80 mg/kg,移植前第 10 天;阿糖

胞苷 2 g/m²,移植前第 9 天;白舒菲 0.8 mg·kg⁻¹·6 h⁻¹,移植前第 6~8 天;环磷酰胺 1.8 g·m⁻²·d⁻¹,移植前第 4~5 天;司莫司汀 250 mg/m²,移植前第 3 天)为基础的方案。RIC 方案包括以 FLU+BU (具体为:氟达拉滨 30 mg·m⁻²·d⁻¹,移植前第 2~6 天;白消安 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植前第 3~6 天)为基础的方案。

1.2.4 GVHD 预防

所有移植患者移植前均采用 CSA+MMF+MTX 预防 GVHD,具体为:环孢素 A(cyclosporin, CSA)1.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植前第 9 天开始静脉滴注,能进食后改为口服,根据血药浓度调整剂量,维持血药浓度于 150~250 μg/L,移植后第 15 天后逐渐减量。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)0.5 g,每 12 小时 1 次,于移植日开始口服 28 d。氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)15 mg/m²,移植后第 1 天;10 mg/m²,移植后第 3、6 天。患者 GVHD 参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020 年版)》进行分级^[17]。

1.2.5 造血重建情况

造血干细胞植入标准:受者染色体核型及 ABO 血型转为供者型,患者行造血干细胞移植后持续 3 d 外周血中性粒细胞计数>0.5×10⁹/L 时,第 1 天为中性粒细胞植活时间;无需输注血小板,持续 7 d 血小板计数>20×10⁹/L 时,第 1 天为血小板植入时间。造血重建良好定义为移植后持续 28 d 以上植入成功(中性粒细胞绝对值连续 3 d>0.5×10⁹/L,血小板计数连续 7 d>20×10⁹/L,血红蛋白在没有输血支持的情况下>70 g/L)^[5]。

1.2.6 评价与随访

以 OS 及 PFS 评估生存情况,OS 定义为从疾病确诊时间到任何原因引起的死亡或末次随访时间。PFS 定义为从接受移植开始至观察到疾病进展或发生因为任何原因死亡的时间。随访截止日期为 2021 年 10 月 30 日。对于失访患者,生存期以末次随访时间为准。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,不符合正态分布的计量资料以 M(Q1,Q3)表示,计数资料以频数或率表示,比较采用 χ² 检验,单因素应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存率比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 logistic 回归分析。对于数据匹配,采用倾向评分匹配(PSM)方法,运用 R3.6.0 软件的“MatchIt”包对性别及年龄进行 1:1 匹配,以 P<

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血小板减少组与造血重建良好组临床特征比较

两组疾病阶段、移植前合并感染情况、首次确诊到移植时间、预处理方案、ABO 血型匹配、输注 CD34⁺细胞数、输注单个核细胞数、急性 GVHD、EB 病毒检测、CMV 检测、使用抗病毒药物情况比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 血小板减少组与造血重建良好组临床特征比较
[n=70,n(%)]

项目	血小板 减少组	造血重建 良好组	χ ²	P
原发疾病类型			0.881	0.927
急性髓系白血病	21(30.00)	17(24.29)		
急性淋巴细胞白血病	20(28.57)	21(30.00)		
骨髓增生异常综合征	7(10.00)	8(11.43)		
再生障碍性贫血	13(18.57)	16(22.86)		
其他	9(12.86)	8(11.43)		
疾病阶段			15.672	<0.001
未缓解	2(2.86)	1(1.43)		
部分缓解	15(21.43)	1(1.43)		
完全缓解	53(75.71)	68(97.14)		
合并基础疾病			1.050	0.306
无	43(61.43)	37(52.86)		
有	27(38.57)	33(47.14)		
移植前合并感染			17.143	<0.001
无	30(42.86)	54(77.14)		
有	40(57.14)	16(22.86)		
首次确诊到移植时间			14.247	<0.001
≤6 个月	30(42.86)	52(74.29)		
>6 个月	40(57.14)	18(25.71)		
预处理方案			7.552	0.006
MAC	41(58.57)	56(80.00)		
RIC	29(41.43)	14(20.00)		
ABO 血型匹配			5.909	0.015
相合	36(51.43)	50(71.43)		
不合	34(48.57)	20(28.57)		
移植来源			0.888	0.346
外周血	4(5.71)	7(10.00)		
骨髓+外周血	66(94.29)	63(90.00)		
输注 CD34 ⁺ 细胞数			4.877	0.027
≤5×10 ⁶ /kg	45(64.29)	32(45.71)		
>5×10 ⁶ /kg	25(35.71)	38(54.29)		
输注单个核细胞数			4.341	0.037
≤10×10 ⁸ /kg	33(47.14)	21(30.00)		

续表 1 血小板减少组与造血重建良好组临床特征比较 [<i>n</i> = 70, <i>n</i> (%)]				
项目	血小板减少组	造血重建良好组	χ^2	<i>P</i>
>10×10 ⁸ /kg	37(52. 86)	49(70. 00)		
急性 GVHD			18. 929	<0. 001
无	45(64. 29)	61(87. 14)		
0~Ⅰ级	4(5. 71)	7(10. 00)		
Ⅱ~Ⅳ级	21(30. 00)	2(2. 86)		
EB 病毒检测			7. 964	0. 005
阴性	37(52. 86)	53(75. 71)		
阳性	33(47. 14)	17(24. 29)		
CMV 检测			15. 117	<0. 001
阴性	24(34. 29)	47(67. 14)		
阳性	46(65. 71)	23(32. 86)		
使用抗病毒药物			10. 316	0. 001
否	25(35. 71)	44(62. 86)		
是	45(64. 29)	26(37. 14)		

2.2 PT 和 SFPR 患者临床特征比较

PT 和 SFPR 患者疾病阶段、合并基础疾病、首次确诊到移植时间、预处理方案、输注 CD34⁺ 细胞数、输注单个核细胞数、急性 GVHD、EB 病毒检测、CMV 检测情况比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05), 见表 2。

表 2 PT 和 SFPR 患者临床特征比较[<i>n</i> (%)]				
项目	PT 患者 (<i>n</i> = 14)	SFPR 患者 (<i>n</i> = 56)	χ^2	<i>P</i>
原发疾病类型			2. 553	0. 635
急性髓系白血病	4(28. 57)	17(30. 36)		
急性淋巴细胞白血病	2(14. 29)	18(32. 14)		
骨髓增生异常综合征	2(14. 29)	5(8. 93)		
再生障碍性贫血	4(28. 57)	9(16. 07)		
其他	2(14. 29)	7(12. 50)		
疾病阶段			15. 378	<0. 001
未缓解	2(14. 29)	0		
部分缓解	7(50. 00)	8(14. 29)		
完全缓解	5(35. 71)	48(85. 71)		
合并基础疾病			11. 817	0. 001
有	3(21. 43)	40(71. 43)		
无	11(78. 57)	16(28. 57)		
移植前合并感染			1. 458	0. 227
无	8(57. 14)	22(39. 29)		
有	6(42. 86)	34(60. 71)		
首次确诊到移植时间			9. 115	0. 003

续表 2 PT 和 SFPR 患者临床特征比较[<i>n</i> (%)]				
项目	PT 患者 (<i>n</i> = 14)	SFPR 患者 (<i>n</i> = 56)	χ^2	<i>P</i>
≤6 个月	1(7. 14)	29(51. 79)		
>6 个月	13(92. 86)	27(48. 21)		
预处理方案			5. 313	0. 021
MAC	12(85. 71)	29(51. 79)		
RIC	2(14. 29)	27(48. 21)		
ABO 血型匹配			0. 014	0. 905
相合	7(50. 00)	29(51. 79)		
不合	7(50. 00)	27(48. 21)		
移植物来源			1. 061	0. 577
外周血	0	4(7. 14)		
骨髓+外周血	14(100. 00)	52(92. 86)		
输注 CD34 ⁺ 细胞数			6. 222	0. 013
≤5×10 ⁶ /kg	13(92. 86)	32(57. 14)		
>5×10 ⁶ /kg	1(7. 14)	24(42. 86)		
输注单个核细胞数			4. 142	0. 042
≤10×10 ⁸ /kg	10(71. 43)	23(41. 07)		
>10×10 ⁸ /kg	4(28. 57)	33(58. 93)		
急性 GVHD			25. 047	<0. 001
无	1(7. 14)	44(78. 57)		
0~Ⅰ级	2(14. 29)	2(3. 57)		
Ⅱ~Ⅳ级	11(78. 57)	10(17. 86)		
EB 病毒检测			10. 448	0. 001
阴性	2(14. 29)	35(63. 50)		
阳性	12(85. 71)	21(37. 50)		
CMV 检测			9. 130	0. 003
阴性	0	24(42. 86)		
阳性	14(100. 00)	32(57. 14)		
使用抗病毒药物			1. 556	0. 212
否	3(21. 43)	22(39. 29)		
是	11(78. 57)	34(60. 71)		

2.3 血小板减少组和造血重建良好组的生存期分析

随访 2~93 个月, 中位随访时间为 34 个月。血小板减少组 3 年 OS 及 PFS 分别为 32. 8%、21. 4%, 造血重建良好组为 48. 5%、40. 0%, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05), 见图 1、2。

2.4 PT 和 SFPR 患者的生存期分析

随访患者 2~93 个月, 中位随访时间为 34 个月。PT 患者 3 年 OS 及 PFS 分别为 78. 5%、50. 0%, SF-PR 患者分别为 21. 4%、14. 2%, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05), 见图 3、4。

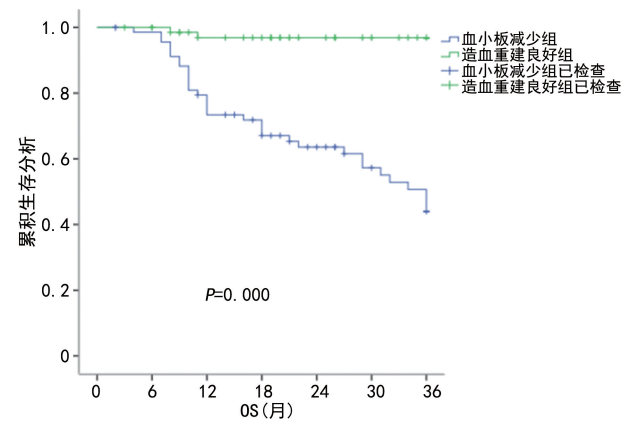


图 1 血小板减少组与造血重建良好组 3 年 OS 分析

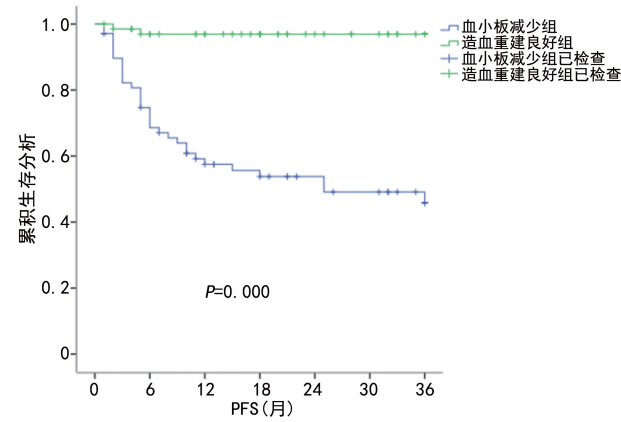


图 2 血小板减少组与造血重建良好组 3 年 PFS 分析

2.5 移植后血小板减少的危险因素分析

将上述差异有统计学意义的指标进行单因素分析,结果显示移植前疾病未缓解、部分缓解、移植前合并感染、首次确诊到移植时间>6 个月、预处理方案、ABO 血型不相合、输注 CD34⁺ 细胞数≤5×10⁶/kg、输注单个核细胞数≤10×10⁸/kg、发生急性 GVHD、EB 病毒感染、CMV 感染、使用抗病毒药物是移植后

血小板减少的危险因素($P<0.05$)。进一步多因素分析显示,疾病未缓解、部分缓解、移植前合并感染、首次确诊到移植时间>6 个月、ABO 血型不相合、输注单个核细胞数≤10×10⁸/kg、发生急性 GVHD、EB 病毒感染、CMV 感染、使用抗病毒药物为移植后血小板减少的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

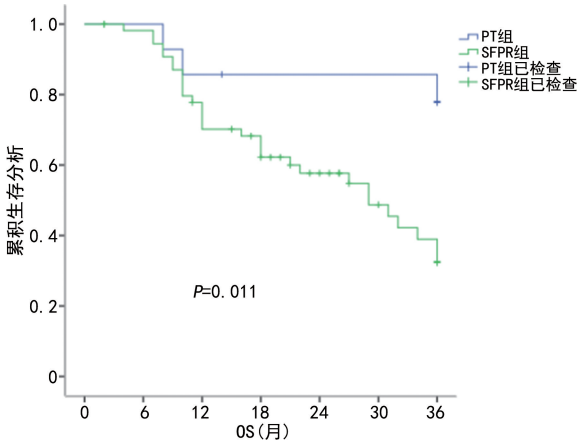


图 3 PT 和 SFPR 患者 3 年 OS 分析

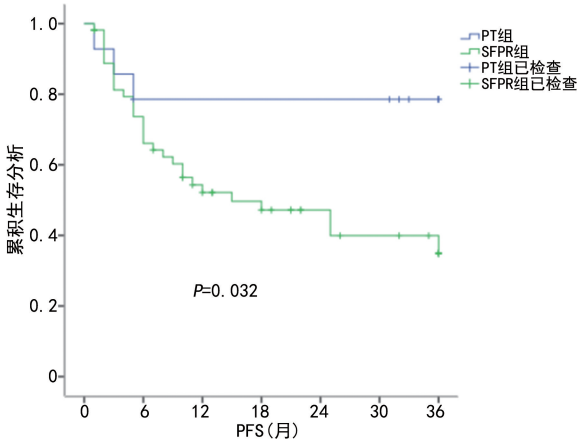


图 4 PT 和 SFPR 患者 3 年 PFS 分析

表 3 移植后血小板减少的危险因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
疾病阶段(未缓解、部分缓解/完全缓解)	5.780	2.651~10.402	<0.001	4.690	2.054~9.875	<0.001
移植前合并感染(无/有)	0.147	0.090~0.240	<0.001	0.014	0.004~0.052	<0.001
首次确诊到移植时间(≤6 个月/>6 个月)	0.283	0.177~0.452	0.010	0.062	0.022~0.172	<0.001
预处理方案(MAC/RIC)	0.396	0.250~0.626	<0.001	0.596	0.198~1.796	0.358
ABO 血型匹配(相合/不相合)	0.417	0.264~0.658	<0.001	0.382	0.161~0.908	0.029
输注 CD34 ⁺ 细胞数(≤5×10 ⁶ /kg/>5×10 ⁶ /kg)	2.129	1.336~3.392	0.001	2.044	0.803~5.204	0.134
输注单个核细胞数(≤10×10 ⁶ /kg/>10×10 ⁸ /kg)	2.375	1.493~3.776	<0.001	4.316	1.585~11.749	0.004
急性 GVHD(无/0~I,II~IV级)	0.296	0.171~0.511	<0.001	0.050	0.016~0.159	<0.001
EB 病毒检测(阴性/阳性)	0.308	0.193~0.493	<0.001	0.220	0.098~0.492	<0.001
CMV 检测(阴性/阳性)	0.468	0.299~0.735	0.001	0.278	0.136~0.377	0.002
使用抗病毒药物(否/是)	0.242	0.151~0.386	<0.001	0.019	0.002~0.150	<0.001

2.6 艾曲泊帕治疗分析

在 allo-HSCT 血小板减少患者中,14 例患者使用艾曲泊帕治疗,其中 PT 患者 5 例,SFPR 患者 9 例,开始艾曲泊帕治疗的中位时间为移植后 65 d,治疗开始时患者的血小板计数中位数为 $12\times10^9/L(1\times10^9/L,28\times10^9/L)$,起始剂量均为 25 mg/d,使用 7 d 后复查血常规,血小板计数较治疗前无明显变化时调整剂量,最大用药剂量为 50 mg/d。治疗有效定义为血小板计数 $>50\times10^9/L$,在不需要输注血小板的情况下,持续时间 $>7\text{ d}^{[3]}$ 。14 例患者中,治疗有效患者 10 例(71.4%),其中 PT 患者 2 例(14.3%),SFPR 患者 8 例(57.1%)。比较患者的临床资料发现,3 例无效 PT 患者均合并严重的消化道出血、出血性膀胱炎,1 例无效 SFPR 患者合并 CMV 复发。所有患者使用中位时间为 58(26,198)d,治疗后获得有效的中位时间为 25(14,39)d。所有患者均定期监测肝肾功能,无患者有相关不良反应报道。截至末次随访时间,所有获得治疗有效患者血小板计数均在 $50\times10^9/L$ 以上。

3 讨论

allo-HSCT 对恶性血液病的疗效是明显的,但 allo-HSCT 后血小板减少患者的生存质量低、死亡率高,其发生的机制可能有:骨髓造血微环境受损^[5]、骨髓免疫微环境异常^[18]、血小板功能异常^[19]等,所有这些均会引起血小板的生成减少、破坏增多。现有研究表明,严重的细菌感染对骨髓造血微环境、免疫微环境产生影响,甚至直接损害血小板,引起血小板生成减少、破坏增多^[20]。EB 病毒感染、CMV 感染可抑制或损伤巨核细胞系,或通过免疫途径产生抗血小板抗体,引起血小板生成减少^[21-22]。而在病毒感染后,使用抗病毒药物更昔洛韦、阿昔洛韦,会导致骨髓抑制,进一步引起血小板减少。GVHD 通过损伤巨核细胞系、免疫途径导致血小板减少^[23]。此外,移植前化疗和放射治疗会对骨髓中的祖细胞,特别是巨核细胞产生细胞毒作用,导致骨髓抑制,增加感染和出血的风险,导致血管损伤和全身炎性反应,从而加速血小板的破坏和消耗过程,引起血小板的减少^[24]。

与现有研究结果一致,本研究证实移植前疾病未缓解和部分缓解、移植前合并感染、首次确诊到移植时间 >6 个月、ABO 血型不相合、输注单个核细胞数 $\leq 10\times10^8/kg$ 、发生 GVHD、EB 病毒感染、CMV 感染、是否使用抗病毒药物是 allo-HSCT 后血小板减少的独立危险因素。分析血小板减少组 PT 与 SFPR 患者临床特征,发现移植前疾病未达完全缓解、合并其他系统疾病、首次确诊到移植时间 ≥ 6 个月、MAC

方案、输注 $CD34^+$ 细胞数 $\leq 5\times10^6/kg$ 、输注单个核细胞数 $\leq 10\times10^8/kg$ 、GVHD、EB 病毒感染、CMV 感染均是 allo-HSCT 后导致 PT 的危险因素。SFPR 患者 3 年 OS、PFS 均低于 PT 患者,提示任何原因导致的血小板再次减少均对移植患者预后产生不良影响。

目前,对于 allo-HSCT 后血小板减少症的治疗,临床上普遍采用激素、免疫球蛋白、脾切除等原来用于特发性血小板减少性紫癜患者的治疗方式,此外就是血小板输注,但输血治疗伴随着相关不良事件,如输液反应、急性肺损伤、病毒传播等,所有这些都会造成沉重的经济负担^[25-26]。目前较新的治疗药物为 TPO 受体激动剂的应用,通过模拟 TPO 的主要结构、功能,与造血干细胞、巨核细胞及巨核细胞祖细胞上的 TPO 受体(c-Mpl)结合,通过激活 JAK2/STAT3 通路、Ras/Raf/MAPK 信号通路及 PI3K/Akt 信号通路促进巨核细胞集落生成细胞(Meg-CFs)和巨核前体细胞生长、发育,以及巨核细胞的多倍体化,最终促进巨核细胞的成熟,增加血小板的产生^[27]。艾曲泊帕是一种小分子 TPO 受体激动剂,已被批准用于特发性血小板减少性紫癜和再生障碍性贫血^[26]。与现有研究一致,本研究表明,在移植后血小板减少患者中使用艾曲泊帕,治疗有效率 $>50\%$,且无相关不良报道,分析无效患者临床资料发现患者合并严重出血性疾病或病毒复发感染,提示艾曲泊帕可作为移植后血小板减少患者的有效治疗方法,预防出血性疾病及病毒感染是药物治疗有效的可能预后因素。

综上所述,移植前疾病未缓解和部分缓解、移植前合并感染、首次确诊到移植时间 >6 个月、ABO 血型不相合、输注单个核细胞数 $\leq 10\times10^8/kg$ 、发生 GVHD、EB 病毒感染、CMV 感染、使用抗病毒药物是 allo-HSCT 后血小板减少的独立危险因素,但血小板减少相关机制仍待研究。TPO 受体激动剂正在被用于治疗 allo-HSCT 后血小板减少患者,且临床疗效较好,可进一步制订规范化指南指导造血干细胞移植后血小板减少患者的治疗。本研究患者样本量较少,随访时间有限,存在一定的局限性,还需要多中心、大样本量的前瞻性研究及更长的随访时间来评估 allo-HSCT 后血小板减少的独立危险因素及艾曲泊帕在血小板减少患者中的治疗效果。

参考文献

[1] XU L,CHEN H,CHEN J,et al. The consensus on

- indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):33.
- [2] AKUTA K, FUKUSHIMA K, NAKATA K, et al. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies[J]. *Int J Hematol*, 2022, 115(3):322-328.
- [3] 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):e65-73.
- [4] BENTO L, CANARO M, BASTIDA JM, et al. Thrombocytopenia and therapeutic strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1364.
- [5] KONG Y, HU Y, ZHANG X H, et al. Association between an impaired bone marrow vascular microenvironment and prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8):1190-1197.
- [6] TANG Y, CHEN J, LIU Q, et al. Low-dose decitabine for refractory prolonged isolated thrombocytopenia after HCT: a randomized multicenter trial[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1250-1258.
- [7] 林志娟, 孔圆, 王昱, 等. 异基因造血干细胞移植术后继发性造血细胞减少的危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1):4-8.
- [8] RAMIREZ P, BRUNSTEIN C G, MILLER B, et al. Delayed platelet recovery after allogeneic transplantation: a predictor of increased treatment-related mortality and poorer survival[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(7):981-986.
- [9] TANG F F, SUN Y Q, MO X D, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary prolonged isolated thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(8):1452-1458.
- [10] 缪文静, 戚嘉乾, 宋宝全, 等. 异基因造血干细胞移植患者血清铁蛋白水平在移植后血小板减少中的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3):869-875.
- [11] 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.
- [12] VASUDEVAN N R, KUMAR R. Eltrombopag: role in cytopenias following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020, 36(2):238-245.
- [13] FU H, ZHANG X, HAN T, et al. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2019, 54(8):1310-1318.
- [14] MAROTTA S, MARANO L, RICCI P, et al. Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(8):1346-1353.
- [15] 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.
- [16] RIVERA D, BASTIDA JM, LOPEZ C L, et al. Usefulness of eltrombopag for treating thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(5):757-761.
- [17] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ):急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7):529-536.
- [18] SONG Y, SHI M M, ZHANG Y Y, et al. Abnormalities of the bone marrow immune microenvironment in patients with prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(6):906-912.

- [19] FU H,ZHAO J,XU L,et al. Reduced beta2-GPI is associated with increased platelet aggregation and activation in patients with prolonged isolated thrombocytopenia after allo-HSCT[J]. *Sci China Life Sci*,2019,62(7):921-929.
- [20] 高延民,刘红云,张驰,等. 感染相关性血小板减少症 273 例临床分析[J]. *血栓与止血学*,2014,20(4):159-163.
- [21] WU Z,ZHOU J,WEI X,et al. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*,2013,18(5):295-299.
- [22] AMER A,KAIDER M,TASHER D,et al. Epstein-Barr virus infection was associated with nephrotic syndrome, severe thrombocytopenia and coombs-positive haemolytic anaemia[J]. *Acta Paediatr*,2018,107(11):2030-2031.
- [23] LIN Y,HU X,CHENG H,et al. Graft-versus-host disease causes broad suppression of hematopoietic primitive cells and blocks megakaryocyte differentiation in a murine model[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2014,20(9):1290-1300.
- [24] ROSHANDEL E,KAVIANI S,HAJIFATHALI A,et al. Pre-transplant thrombocytopenia predicts engraftment time and blood products requirement in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients [J]. *Transfus Apher Sci*,2020,59(4):102810.
- [25] BLUMBERG N,HEAL J M,PHILLIPS G L,et al. Platelets:to transfuse or not to transfuse [J]. *Lancet*,2012,380(9850):1287-1289.
- [26] 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.
- [27] GILL H,WONG R S M,KWONG Y L. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia:recent insights into the evolution of eltrombopag [J]. *Ther Adv Hematol*,2017,8(5):159-174.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-03-20)

(上接第 3086 页)

- et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2018,37(1):279.
- [10] ZHU,J W,FAN Y K,LING X,et al. Prognostic and clinicopathological value of long non-coding RNA XIST in cancer[J]. *Clin Chim Acta*,2018,479:43-47.
- [11] HASAN R,ZHOU G L. The cytoskeletal protein cyclase-associated protein 1 (CAP1) in breast cancer:context-dependent role s in both the invasiveness and proliferation of cancer cells and underlying cell signals[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(11):2653.
- [12] HOU P F,JIANG T,CHEN F,et al. KIF4A facilitates cell proliferation via induction of p21-mediated cell cycle progression and promote s metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(5):477.
- [13] ZHANG W,WANG H,SUN M,et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target[J]. *Cancer Commun (Lond)*,2020,40(2):69-80.
- [14] 刘诗光,赵敬坤,陆爱国,等. 趋化因子 CXCL5 和程序性死亡配体 1 在结肠直肠癌组织的表达与患者预后的关系[J]. *外科理论与实践*,2021,26(6):543-549.
- [15] 阮鹏,谭爱丽. 趋化因子 CXCL5 通过调控 ERK/MAPK 信号通路抑制肿瘤免疫促进鼻咽癌恶化的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*,2020,36(21):2613-2618.
- [16] 徐勇超,任莹坤,唐礼恭,等. 趋化因子 CXCL5 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*,2015,32(5):1159-1161.

(收稿日期:2021-11-23 修回日期:2022-03-05)