

艾曲泊帕在成人原发性免疫性血小板减少症中的治疗进展

李赖林, 娄世锋*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是以孤立性外周血血小板计数减少为主要特点的一种自身免疫性疾病,患者出血风险高,严重影响患者生存质量,且该病暂无根治的治疗方法,故ITP的治疗应以提高血小板计数为目标,从而减少出血风险,减少与治疗相关的不良事件。目前成人原发性血小板减少的治疗取得了一定进展,其中艾曲泊帕作为第二代血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)是一种可靠的二线免疫性血小板减少症(ITP)治疗药物,不仅协同TPO生成血小板,还可增强造血干细胞增殖,另外还具有调节免疫功能,为了更有效地治疗ITP患者,目前有许多研究提出了艾曲泊帕联合其他用药的新攻略,本文就艾曲泊帕在成人ITP的治疗中的进展作一综述。

关键词

原发性免疫性血小板减少症, 艾曲泊帕, 联合用药

Progress in the Treatment of Eltrombopag for Adult Primary Immune Thrombocytopenia

Lailin Li, Shifeng Lou*

Department of Hematopathology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

Abstract

Primary Immune thrombocytopenia (ITP) is a prevalent autoimmune disorder characterized by
*通讯作者。

isolated thrombocytopenia. Patients with ITP are at high risk for bleeding events, which severely affect the long-term survival of patients. There is no curative treatment available to date, so ITP treatment should aim at raising the platelet count, thereby reducing bleeding and other treatment-related adverse events. Currently, progress has been made in improving the treatment of adult ITP. The second-generation thrombopoietin receptor agonist eltrombopag is approved for second-line use in ITP, which synergizes with TPO to generate platelet, enhances proliferation of hematopoietic stem cells and regulates immune functions. Therefore, numerous studies have proposed a novel therapeutic strategy to effectively treat ITP through combined use of eltrombopag with other drugs. Here, we review the research progress of eltrombopag toward the treatment of ITP.

Keywords

Primary Immune Thrombocytopenia, Eltrombopag, Drug Combination

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,由免疫介导的血小板生成受损及血小板破坏引起,大约每10万人中就有2至5人受到影响;对于对一线治疗无效的患者(如皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白)或依赖皮质类固醇的患者,可以选择一些二线和三线治疗方案,包括脾切除术、利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂(TPO-RAS)及其他药物[1]。而TPO-RAS时代的到来改变了ITP的二线治疗模式[2],与抑制或调节免疫系统以减少对血小板破坏的传统治疗方法不同,血小板生成素受体激动剂(TPO-RAS)是一种独特的ITP治疗方法,即通过激活血小板生成素途径来促进血小板的生成[3]。血小板的前体细胞为巨核细胞,而巨核细胞系造血不仅受到骨髓巨核细胞、血小板数量及对血小板需求的影响,也受到若干生成调节因子水平的影响[2],其中血小板生成素(TPO及其受体c-mpl被认为是最主要的巨核细胞系的正调节因子[4],TPO通过与TPO受体[TPO-R,由骨髓增殖性白血病病毒癌基因(c-MPL)编码]结合,引导巨核细胞(MK)祖细胞的扩增和分化,而引起下游信号和基因表达的变化,并增加血小板的产生[5],还可以通过调节Tregs和Bregs调节免疫系统,削弱对血小板的自身免疫反应,从而改善患者的生活质量[6][7],研究表明,TPO-RAS治疗成人ITP的总有效率约为80%[8],现临床上较为常用的血小板生成素(thrombopoietin, TPO)受体激动剂包括艾曲泊帕(EP)和罗米司亭,其中艾曲泊帕作为一种口服制剂大大提高了患者的依从性。且艾曲泊帕不竞争内源性TPO的结合位点,还可协同TPO发挥作用,能有效提升血小板计数[9];多项研究表明艾曲泊帕对下游信号通路的活化能力优于罗米司亭[10];为了更好的治疗ITP患者,现不少研究提出了联合用药的新策略。多种药物作用于不同的靶点,产生协同效应,较单药相比,提高疾病完全缓解率、总有效率的同时降低复发率且安全性高[11]。而血小板生成素受体激动剂(TPO-RAS)是唯一可解决血小板生成不足的ITP的治疗选择,其中eltrombopag在ITP的联合治疗方法中发挥着核心作用[12]。

2. 艾曲泊帕

2.1. 艾曲泊帕的作用机制

Eltrombopag (EP)是第二代人工合成的小分子口服联苯TPO-RA,相对分子质量:564.65,与天然的

TPO 结合到 TPO-R 的胞外区不同的是 eltrombopag 与 TPO-R 的跨膜区相互作用从而启动 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路刺激巨核细胞增殖、分化, 从而增加血小板数量, 而没有检测到自身抗体的产生[13]。EP 还能通过刺激 T 和 B 调节细胞的活性和促进巨噬细胞从促炎表型向抗炎表型的转换而具有免疫调节特性, 同时还表现出铁的螯合特性。铁是许多生理过程中的关键元素, 但在细胞内的积累决定了细胞的损伤。故 EP 通过调节铁代谢, 直接恢复在调节免疫和炎症过程、发挥免疫抑制和抗炎作用方面发挥着重要作用的间充质基质细胞(MSCs)的存活和活性, 间接促进间充质基质细胞存活和增殖的能力[14]。并且 EP 不影响激动剂诱导的血小板聚集或激活, 其口服生物利用度极好; 口服给药后 2~6 小时出现血液循环高峰。在肝脏中通过细胞色素 P450 同工酶 CYP1A、CYP2C8 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶进行代谢, EP 的药物代动力学呈线性且与剂量相关[5] [15] [16]。EP 在血细胞中的药物浓度是血浆浓度的 50%到 79%, 并且药物与蛋白质的结合率很高(0.99%)。正常人血浆消除半衰期为 21~32 小时, ITP 患者为 26~35 小时[17]。由于艾曲波帕可螯合金属离子而影响其吸收。因此应空腹服用, 在进食含阳离子食物(如铁, 钙, 牛奶或其他乳制品)后 4 小时或前 2 小时服用 EP [18]。艾曲波帕常见的不良反应包括恶心、呕吐、肌肉痛、月经过多、结膜出血、ALT/AST 升高、上呼吸道感染、乏力、腹泻等, 长期使用可致缺铁性贫血[19], 但成人服用艾曲波帕研究未发现显著增加血栓形成、骨髓纤维化和白内障形成的临床发生率[18]。本文就艾曲波帕在成人原发性血小板减少症疾病中的治疗进展作一综述。

2.2. 单用艾曲波帕

对于一线治疗无效的患者, 常见的治疗选择中包含 TPO-RAS [7], 其中 ELTROMBOP 已被批准在 80 多个国家和地区使用[20]。一项针对中国慢性 ITP 患者的多中心、双盲、随机、安慰剂对照 III 期临床研究表明, 艾曲波帕组的治疗在统计学上显著优于安慰剂组, 包括血小板计数升高的终点、应答率、反应时间和反应持续时间等方面。与安慰剂相比, 艾曲波帕组还将需要抢救治疗的可能性降低了 87%, 出血的机率降低 72% [21], 孙慧平等的研究也表明, 病程 12 个月以上且接受过一线以上方案治疗的成人慢性 ITP 患者, 相对于安慰剂组, 艾曲波帕治疗成人慢性 I T P 有效率高, 患者长期应用耐受性良好。在试验 42 天时艾曲波帕组的受试者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的比例更高[22]。多项国外随机对照试验中, 也证实了 ELTROMBOP 可以安全、持久地增加患有难治性 ITP 的成人和儿童的血小板计数[23] [24]。Masaki Iino 等人的研究报道, 27 例新诊断患者获得 CR 并停用艾曲波帕。所有 ITP 患者的总有效率和停药率分别为 79.2%和 41.6%。初诊患者停用 TPO-RAS 后, 2 年总有效率为 66.4%, 累积 CR 丢失率为 46.7%, 有效率为 34.0% [25], 接受 ELTROMBOG 治疗长达 8.8 年的患者的临床证据支持艾曲波帕在长期连续使用的情况下仍具有其安全性和有效性[26]。许多患者需持续使用艾曲波帕维持疗效, 其中约 30%的患者可以使疾病缓解并停药[7], 但是目前尚无共识指导艾曲波帕治疗持续时间及停药, 也无法评估哪些患者在停药后会复发[27]。有必要对与艾曲波帕相关的事件进行更长时间的评估。

3. 艾曲波帕联合其他药物

3.1. 艾曲波帕联合糖皮质激素

即使糖皮质激素有一系列令人不适的副作用且停药后易复发, 现依旧是 ITP 患者首选[28], 为了提高一线治疗的有效性和持久性, 大量的临床试验开始采取联合用药, 有研究将艾曲波帕联合糖皮质激素治疗, 通过多靶点互补, 降低了疾病复发率获得了更高的反应率且不会显著增加不良反应, 耐受性较好, 还可预防疾病复发[29]。另有一项 110 例 ITP 患者的随机对照研究证实艾曲波帕与大剂量地塞米松总有效率显著高于对照组, 可有效改善 ITP 患者出血症状, 明显缩短了血小板计数恢复正常时间、达到峰值时间以及住院时间($P < 0.05$), 研究组不仅能改善患者 T 淋巴细胞亚群水平, 调节免疫功能, 且药物安全性

较高[30]。在一项类似的研究中, 6个月时血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的患者的比例为75%, 仅使用地塞米松的患者比例为37%, 这种组合耐受性良好, 没有不良事件、骨髓纤维化或血栓的报告[31]。在治疗后的1年内, 艾曲泊帕联合大剂量的地塞米松组起效快, 有效率高, 患者病情的复发率低于地塞米松组患者[32][33], 同时艾曲泊帕联合大剂量的地塞米松也是治疗ITP一种可行的一线治疗方法[31]。一项多中心、单臂、开放的初步研究, 艾曲泊帕联合地塞米松作为一线治疗可为新诊断的成人ITP提供持久的非治疗反应(在12周治疗结束后不接受任何ITP治疗的情况下保持血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 至少6个月)[34]。早期使用艾曲泊帕能减少糖皮质激素的使用, 可能缩短ITP的病程, 值得临床推广[11]。

3.2. 艾曲泊帕联合利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种针对表达CD20的B细胞的嵌合单抗, 通过清除B淋巴细胞、减少血小板抗体的产生而减少血小板破坏, 近20年来, 它一直被广泛用于ITP的非标签治疗[35]。在2020版中国指南中被列为治疗ITP的二线药物, 由于利妥昔单抗几乎只作用于B细胞, 而不直接影响免疫系统的其他细胞(特别是T细胞和浆细胞)的活动, 因此与其他具有不同作用模式的药物相结合看起来很有吸引力[36], 其与艾曲泊帕的作用机制互补, 有效率较高, 可以缩短治疗起效时间并可更好获得停药后的长期缓解[37]。白浩成等研究显示, 艾曲泊帕联合利妥昔单抗有效率显著高于单用艾曲泊帕[75.0% vs 41.7%, OR = 4.2, 95%CI (0.74, 23.90), P < 0.05], 但二者不良事件发生率差异无统计学意义[38]。Gómez-Almaguer等人也公布了一项单中心研究, 以评估eltrombopg、小剂量利妥昔单抗和地塞米松联合用药在13名新诊断的ITP患者的安全性和有效性。12个月时ORR为100%, CR率为92%, 无复发生存率接近80% [39]。综上, 艾曲泊帕与利妥昔单抗联合用药可以充分发挥机制互补的优势, 不仅促进血小板生成, 也能减少血小板的过度破坏。但目前关于艾曲泊帕和利妥昔单抗联合治疗成人ITP的研究样本量还很少, 需更多大样本量、多中心、随机的研究进一步验证其安全性及有效性[37]。

3.3. 艾曲泊帕联合重组人血小板生成素

血小板生成素(TPO)是c-MPL的配体, 是巨核细胞生长和血小板生成的有效刺激因素[40], 而通过基因重组技术得到的重组人血小板生成素跟内源性血小板生成素有类似的药理作用。且为目前在巨核细胞生长和调节血小板生成的细胞因子中作用最为显著的。故两者联合用药在一定程度上可以增强巨核细胞增殖分化、提升血小板计数[41]。有一项64例ITP患者的随机对照试验, 用药14天后显示试验组的总有效率、血小板计数、PT、aPTT均高于对照组。且试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为15.63%和12.50%, 差异无统计学意义(P > 0.05) [42]。该方案不仅可调节机体免疫功能加速症状恢复, 还不损害肝肾功能, 安全性更高[43], 顾小慧等人的研究结果也表明观察组患者治疗效果明显优于对照组, 不良反应未见明显升高, 证实此联合用药治疗方式具有确切的安全性与有效性[41], 具有一定临床应用价值与研究价值, 可作为临床中供选择的治疗方案之一。

3.4. 艾曲泊帕联合其他免疫抑制剂

现基于ITP的发病机制, 越来越多的研究者倾向于多药联合治疗, 一方面促进血小板生成, 一方面调节和抑制ITP的异常免疫。而单用TPO-RAs并不能使ITP患IFN- γ , IL-4, IL-2和IL-17A的血浆水平和转录水平有明显的改变[44], 故而有联合免疫抑制剂弥补这一缺点的必要性, 现除了作为ITP的二线治疗方案利妥昔单抗外, 其他免疫抑制剂如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、长春新碱等由于价格实惠、服用方便的特点受到患者的青睐, 近年来也有许多相关临床研究为治疗难治性ITP提供新策略, 为患者提供个性化选择。其中CsA是选择性作用于T淋巴细胞, 可抑制细胞毒性T淋巴细胞和辅助性T细胞活性, 从而抑制ITP患者异常的细胞免疫和体液免疫[45]。周荣等人研究将艾曲泊帕联合环孢素治疗39例难治

性 ITP 患者, 治疗 9 个月后, 试验组(联合用药组)总有效率为 62.50%为对照组(单用环孢素)总有效率为 34.78%的 2 倍, 用药过程中重点监测了肝功能, 及时予以了对症处理, 仅少数患者有头痛症状, 提示该治疗方案总体安全性较高, 能够明显提高难治性 ITP 患者的血小板计数, 且两药均为口服药, 患者依从性高[46]。另一项回顾性研究分析 13 例糖皮质激素治疗无效、不耐受或复发的 ITP 患者在使用艾曲泊帕联合 CsA 方案治疗后总有效率较高, 有 12 例(92.31%)有效, 且起效时间比单用 CsA 的起效时间明显缩短, 与艾曲泊帕的起效时间接近, 且长期疗效可能比 CsA 联合 rhTPO 更好, 用药过程中的不良反应也可耐受, 并且这些患者单用艾曲泊帕时均复发或无效, 证实了艾曲泊帕联合 CsA 的必要性[47]。可用于难治性 ITP 的治疗, 可能为 ITP 的二线优选方案, 值得在临床中推广, 但目前探讨这一联合方案的研究文献甚少, 需要大样本的随机对照研究来提供其安全性和有效性的直接证据以及探索联合方案的具体用药疗程和剂量。

硫唑嘌呤是一种细胞毒性药物, 通过抑制脱氧核糖核酸的合成而抑制淋巴细胞的增殖生长[45], 单用 CsA 治疗难治性 ITP 由于药物量大毒副作用大, 与艾曲泊帕联用治疗 ITP 疗效确, 能够减少 CsA 用量, 增加疗效的同时降低了药物毒副作用, 在提高血小板数量、快速缓解症状等方面具有显著效果, 对接受糖皮质激素、人血丙种球蛋白或脾切除等治疗后无效的患者使用环孢素 A 联合硫唑嘌呤治疗方案后结果显示良好, 是一种安全有效的联合方案[48]。此方案减少了难治性 ITP 患者的不良反应, 有利于提高治疗效果及舒适度[49]。罗洪强等人的研究也证实了艾曲泊帕联合硫唑嘌呤治疗难治性 ITP 的安全性及有效性, 患者耐受性好; 推断该联合治疗方案可能是通过调节外周 h1/Th2 平衡偏移、下调 B1 淋巴细胞的表达达到细胞免疫系统的平衡, 从而发挥治疗作用[50], 也有研究表明其治疗机制还可能与改善患者氧化应激状态有关[51]。但硫唑嘌呤不宜作为首选药物, 可在其他治疗方案效果不理想时考虑硫唑嘌呤联合其他药物的治疗方案[52]。现艾曲泊帕联合环磷酰胺、长春新碱等药物的研究甚少, 即使艾曲泊帕联合免疫抑制剂治疗 ITP 的作用机制是合理的, 但缺乏直接的研究数据验证这类联合用药的有效性和安全性[11]。

4. 小结

ITP 是一种复杂的异质性疾病, 易复发, 严重影响了患者的生活质量, 近年来, 众多新药的研发逐渐改变了 ITP 的治疗模式, 艾曲泊帕作为可以改善 ITP 患者血小板生成的药物, TPO-RAS, 治疗成人慢性 ITP 疗效确切。随着对 ITP 发病机制的深入了解, 现在绝大多数新药的靶点均为免疫系统, 所以联合用药方案中, 艾曲泊帕及其他新型血小板生成素受体激动剂将占据主要地位。目前研究表明 eltrombopag 联合治疗可能为新诊断或高度难治的患者减少疾病复发、提高长期缓解率。但还缺乏更大样本的随机双盲试验为其有效率及长远效益提供临床证据, 未来的研究需要根据致病机制确定治疗方法, 找出联合用药的最佳方案。

参考文献

- [1] Neunert, C., Terrell, D., Arnold, D., *et al.* (2019) American Society of Hematology 2019 Guidelines for Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **3**, 3829-3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- [2] 任丹薇, 刘文君. 巨核细胞发育和血小板生成的调控[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 1876-1880.
- [3] Gudbrandsdottir, S., Ghanima, W., Nielsen, C., *et al.* (2017) Effect of Thrombopoietin-Receptor Agonists on Circulating Cytokine and Chemokine Levels in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). *Platelets*, **28**, 478-483. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1235691>
- [4] Sunohara, M., Sato, I. and Morikawa, S. (2017) Promoter Motifs Required for c-mpl Gene Expression Induced by Thrombopoietin in CMK Cells. *Cellular and Molecular Biology*, **63**, 119-123. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.11.21>
- [5] Kao, Y.R., Chen, J.H., Narayanagari, S., *et al.* (2018) Thrombopoietin Receptor-Independent Stimulation of Hematopoietic Stem Cells by Eltrombopag. *Science Translational Medicine*, **10**, eaas9563.

- <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aas9563>
- [6] Vishnu, P. and Aboulafia, D. (2016) Long-Term Safety and Efficacy of Romiplostim for Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Journal of Blood Medicine*, **7**, 99-106. <https://doi.org/10.2147/JBM.S80646>
- [7] Gómez-Almaguer, D. (2018) Eltrombopag-Based Combination Treatment for Immune Thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*, **9**, 309-317. <https://doi.org/10.1177/2040620718798798>
- [8] Bussel, J., Kulasekararaj, A., Cooper, N., et al. (2019) Mechanisms and Therapeutic Prospects of Thrombopoietin Receptor Agonists. *Seminars in Hematology*, **56**, 262-278. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2019.09.001>
- [9] 杨默, 邱明慧. 血小板生成素的发现及应用[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4): 217-219.
- [10] 刘建新, 江滨. 艾曲波帕在血小板减少中的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(8): 724-727.
- [11] 胡星月, 赵彤, 张思源, 乐丽霞, 宋朋飞, 李洁. 联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症[J]. 中国医药科学, 2023, 13(14): 45-48, 85.
- [12] Ashok, R. (2017) Immune Thrombocytopenia: Pathogenesis and Treatment Approaches. *Journal of Hematology & Transfusion*, **5**, Article 1056.
- [13] Erickson-Miller, C., DeLorme, E., Tian, S., et al. (2005) Discovery and Characterization of a Selective, Nonpeptidyl Thrombopoietin Receptor Agonist. *Experimental Hematology*, **33**, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2004.09.006>
- [14] Di Paola, A., Palumbo, G., Tortora, C., et al. (2022) Eltrombopag in Paediatric Immune Thrombocytopenia: Iron Metabolism Modulation in Mesenchymal Stromal Cells. *British Journal of Haematology*, **197**, 110-119. <https://doi.org/10.1111/bjh.18012>
- [15] U.S. Food and Drug Administration (2015) FDA Extends Use of Promacta in Young Children with Rare Blood Disorder. <https://www.fda.gov/news-events/fda-newsroom/press-announcements>
- [16] Cheng, G. (2012) Eltrombopag, a Thrombopoietinreceptor Agonist in the Treatment of Adult Chronic Immune Thrombocytopenia: A Review of the Efficacy and Safety Profile. *Therapeutic Advances in Hematology*, **3**, 155-164. <https://doi.org/10.1177/2040620712442525>
- [17] Kim, T., Despotovic, J. and Lambert, M. (2018) Eltrombopag for Use in Children with Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **2**, 454-461. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010660>
- [18] 刘锋, 房洪英, 谢冉, 等. 儿童原发性免疫性血小板减少症的二线治疗药物新选择: 艾曲波帕与罗米司亭[J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(11): 56-60.
- [19] Young, J., Fan, X., Groarke, E., et al. (2022) Long-Term Eltrombopag for Bone Marrow Failure Depletes Iron. *American Journal of Hematology*, **97**, 791-801. <https://doi.org/10.1002/ajh.26543>
- [20] Ghanima, W., Godeau, B., Cines, D. and Bussel, J.B. (2012) How I Treat Immune Thrombocytopenia: The Choice between Splenectomy or a Medical Therapy as a Second-Line Treatment. *Blood*, **120**, 960-969. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-309153>
- [21] Yang, R., Li, J., Jin, J., et al. (2017) Multicentre, Randomised Phase III Study of the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Chinese Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **76**, 101-110. <https://doi.org/10.1111/bjh.14380>
- [22] 孙慧平, 范青叶, 游建华, 等. 艾曲波帕长期治疗成人慢性免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1): 39-43.
- [23] Boyers, D., Jia, X., Crowther, M., et al. (2011) Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombo-Cytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*, **357**, 2237-2247.
- [24] Grainger, J., Locatelli, F., Chots, T., et al. (2015) Eltrombopag for Children with Chronic Immune Thrombocytopenia (PETIT2): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **2**, e315-e325.
- [25] Iino, M., Sakamoto, Y. and Sato, T. (2020) Treatment-Free Remission after Thrombopoietin Receptor Agonist Discontinuation in Patients with Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: An Observational Retrospective Analysis in Real-World Clinical Practice. *International Journal of Hematology*, **112**, 159-168. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02893-y>
- [26] Wong, R., Saleh, M., Khelif, A., et al. (2017) Safety and Efficacy of Long-Term Treatment of Chronic/Persistent ITP with Eltrombopag: Final Results of the EXTEND Study. *Blood*, **130**, 2527-2536. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707>
- [27] 张紫婵, 毛琳, 周鹭. 艾曲波帕在血小板减少症中的治疗进展[J]. 交通医学, 2023, 37(2): 142-145.
- [28] Bolton-Maggs, P. and George, J. (2021) Immune Thrombocytopenia Treatment. *New England Journal of Medicine*, **385**, 948-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2110953>

- [29] 张义霞, 蔡亚云, 周敏. 艾曲波帕联合激素治疗成人原发免疫性血小板减少症有效性及安全性分析[J]. 世界复合医学, 2022, 8(2): 22-25, 30.
- [30] 杜桂贤. 艾曲波帕与大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症患者的临床疗效及安全性评价[J]. 甘肃科技, 2023, 39(2): 132-134.
- [31] Gómez-Almaguer, D., Herrera-Rojas, M., Jaime-Pérez, J., *et al.* (2014) Eltrombopag and High-Dose Dexamethasone as Frontline Treatment of Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Adults. *Blood*, **123**, 3906-3908. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549360>
- [32] 汤虎成. 艾曲波帕联合大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症的效果及安全性分析[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(6): 105-106.
- [33] 洪攀, 傅佳萍, 封蔚莹, 等. 艾曲波帕联合大剂量地塞米松治疗 ITP 疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(7): 1025-1027.
- [34] Zhang, L.Q., Zhang, M.J., Du, X., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Eltrombopag plus Pulsed Dexamethasone as First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **189**, 369-378. <https://doi.org/10.1111/bjh.16327>
- [35] Liu, X.G., Hou, Y. and Hou, M. (2023) How We Treat Primary Immune Thrombocytopenia in Adults. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01401-z>
- [36] Lucchini, E., Zaja, F. and Bussel, J. (2019) Rituximab in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: What Is the Role of This Agent in 2019? *Haematologica*, **104**, 1124-1135. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.218883>
- [37] 樊凤娇, 何继祥, 黄月婷, 等. 小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素无效/复发成人原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(11): 773-775.
- [38] 白浩成, 冯静, 袁忠涛, 等. 小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素耐药性 ITP 的临床疗效[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 121-124.
- [39] Gómez-Almaguer, D., Colugna-Pedraza, P., Gómez-De, L., *et al.* (2019) Eltrombopag, Lowdose Rituximab, and Dexamethasone Combination as Frontline Treatment of Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **184**, 288-290. <https://doi.org/10.1111/bjh.15070>
- [40] Kuter, D. and Begley, C. (2002) Recombinant Human Thrombopoietin: Basic Biology and Evaluation of Clinical Studies. *Blood*, **100**, 3457-3469. <https://doi.org/10.1182/blood.V100.10.3457>
- [41] 顾小慧, 赵凤晓, 尹淑荣. 艾曲波帕联合重组人血小板生成素治疗难治性血小板减少性紫癜的疗效分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(2): 101-103.
- [42] 李蒲, 胡锦涛. 艾曲波帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素注射液治疗血小板减少症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 750-752.
- [43] 安博文. 艾曲波帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素注射液治疗原发免疫性血小板减少症患者的效果和安全性分析[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(14): 1717-1720.
- [44] 刘雪娜. TPO 受体激动剂治疗原发免疫性血小板减少症的相关研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017. <https://doi.org/10.7666/d.Y3238702>
- [45] Kahan, B. (1989) Cyclosporine. *New England Journal of Medicine*, **321**, 1725-1738. <https://doi.org/10.1056/NEJM198912213212507>
- [46] 周茉, 邵钰, 单学赞, 等. 艾曲波帕联合环孢素治疗难治性免疫性血小板减少症的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(10): 51-53.
- [47] 曹利红, 潘琦, 范翠华, 等. 艾曲波帕联合环孢素 A 治疗免疫性血小板减少症的效果观察[J]. 浙江医学, 2021, 43(9): 996-998, 1002.
- [48] 张浩, 薛阿利, 冯爱梅, 等. 环孢素 A 联合硫唑嘌呤治疗对糖皮质激素或脾切除无效的免疫性血小板减少症[J]. 浙江临床医学, 2014(10): 1625-1626.
- [49] 马永华, 罗达似, 夏天, 等. 艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗难治性 ITP 的效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(24): 101-103.
- [50] 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(21): 2588-2592.
- [51] 徐露露, 黄建尧, 蔡露青, 等. 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的疗效及其作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 911-914.
- [52] 曹新甜, 胡晓梅, 孙妍, 等. 艾曲波帕联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症的有效性及其安全性系统评价[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(7): 495-501.