

促血小板生成素受体激动剂治疗骨髓增生异常综合征伴血小板减少一例并文献复习

张 奇*, 赵春亭#

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年11月5日; 录用日期: 2022年11月29日; 发布日期: 2022年12月7日

摘 要

目的: 提供血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin receptor agonists, TPO-RA)治疗较低危骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)患者伴血小板减少的临床经验, 提供更多治疗选择。方法: 回顾1例应用TPO-RA的MDS伴血小板减少患者的临床资料, 分析其临床特点并复习相关文献。结果: 患者应用去甲基化及海曲泊帕治疗无效改用阿伐曲泊帕取得血小板反应。结论: 对于既往TPO-RA治疗无效的MDS患者, TPO-RAs转换可能具有潜在价值。

关键词

骨髓增生异常综合征, 血小板减少, 阿伐曲泊帕, 海曲泊帕

One Case of Thrombopoietin Receptor Agonist in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome with Thrombocytopenia and Literature Review

Qi Zhang*, Chunting Zhao#

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 5th, 2022; accepted: Nov. 29th, 2022; published: Dec. 7th, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: ctzhao-006@medmail.com.cn

文章引用: 张奇, 赵春亭. 促血小板生成素受体激动剂治疗骨髓增生异常综合征伴血小板减少一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11001-11006. DOI: 10.12677/acm.2022.12121584

Abstract

Objective: To summarize the clinical experience of TPO-RA in the treatment of lower-risk MDS patients with thrombocytopenia, expanding treatment options. **Methods:** The clinical data of a patient with MDS and thrombocytopenia treated with TPO-RA were retrospectively analyzed, and the related literature was reviewed. **Results:** The patient failed to respond to hypomethylating agent and herombopag and then received avatrombopag to achieve platelet response. **Conclusion:** For MDS patients ineffective with prior TPO-RA therapy, the TPO-RAs transformation may have potential value.

Keywords

Myelodysplastic Syndromes, Thrombocytopenia, Avatrombopag, Herombopag

Copyright © 2022 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

骨髓增生异常综合征(MDS)是克隆性髓系恶性肿瘤,其特征是无效的造血导致外周血细胞减少,有进展为急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的风险。患者主要是老年人,首次诊断为MDS的患者中,约85%的患者年龄超过60岁[1]。国际预后评分系统(The international prognostic scoring system, IPSS)将新诊断的患者分为以下四组:低危、中-1、中-2和高危,较高危MDS(中-2和高危)的治疗目的主要是改变病程,而较低危MDS(低危和中危-1)的治疗主要是纠正细胞减少。采用促血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)类似物治疗MDS可能会扩大治疗范围,目前FDA批准的促血小板生成素受体激动剂主要包括艾曲泊帕、罗米司亭和阿伐曲泊帕,海曲泊帕是我国首个自主研发的获国家药品监督管理局批准的TPO-RA。

2. 病例报告

患者,男性,63岁,2021年3月因“查体发现血红蛋白、血小板减少10天”至青岛大学附属医院就诊,既往体健,入院查体:T:36.5℃,P:98次/分,R:18次/分,BP:143/89 mmHg。查体:贫血面容,全身黏膜未见瘀点瘀斑,浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,肝脾肋下未触及。心肺查体无特殊,双下肢无水肿。实验室检查结果:血常规:白细胞计数 $3.27 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.46 \times 10^9/L$,血红蛋白91 g/L,血小板 $15 \times 10^9/L$,网织红细胞百分率2.06%,铁蛋白493.50 ng/mL,肝肾功、电解质、肝炎全套等未见明显异常。心电图:窦性心律,消化系统超声:脂肪肝(轻度)。骨髓象:增生骨髓象,粒红比减低,G/E=1.76/1,巨核数少,血小板少见。骨髓活检:骨髓细胞容积10%,粒红比例减小,粒系细胞各阶段可见,以中幼及以下阶段细胞为主,红系以中晚幼红多见,未见明确巨核细胞。小巨核酶标:全片细胞8个,正常巨核细胞7个,大单元核小巨核细胞1个。特殊染色结果:苏木素-姬姆萨-酸性品红(Haematoxylin-eosin-fuchsin, HGF)染色:粒系(+),网状纤维(骨髓纤维化(Myelofibrosis, MF)等级:0级),普鲁士蓝(-)。染色体:46;XY(20),MDS基因突变(DNMT3A、NPM1、IDH2、SF3B1、SRSF2)

为阴性。免疫分型：成熟淋巴细胞群 11.04%，髓系原始细胞群 0.16%。幼稚及成熟粒细胞群 58.18%，幼稚红细胞群 20.09%，B 组细胞群 0.48%；髓系原始细胞比例不高，表型未见明显异常；粒系以中幼粒细胞及以后阶段为主，未见分化抗原表达异常，部分细胞表达 CD56；单核细胞比例稍高，占有核细胞的 9.41%，表达 CD56，其中 CD14-CD13-CD11b^{dim} 幼稚单核细胞占有核细胞的 3.49%，抗原发育继续；红系和淋巴细胞未见异常表型。该患者诊断为骨髓增生异常综合征(MDS-MLD, IPSS 0.5 分, 中危-1), 给予口服维血宁颗粒和达那唑治疗 3 月, 因转氨酶升高停用达那唑, 谷丙转氨酶为 58 U/L, 谷草转氨酶及胆红素未见明显异常, 2021 年 7 月查血常规: 白细胞计数 $2.99 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $1.57 \times 10^9/L$, 血红蛋白 83 g/L, 血小板 $15 \times 10^9/L$ 。复查骨髓穿刺: 此部位增生低下骨髓象, 粒红两系增生不良, 巨核未见, 血小板少见。于 2021-08-03 给予第一周期地西他滨 25 mg d1-5 治疗, 出现化疗后骨髓抑制, 多次输注血小板、红细胞及新瑞白、赛博尔刺激造血治疗, 患者血小板及红细胞输注依赖。于 2021 年 10 月查血常规: 红细胞计数 $2.25 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 69 g/L, 血小板 $11 \times 10^9/L$ 。复查骨髓穿刺: 增生骨髓象, 粒系增生可, 红系增生尚可, 巨核数可, 血小板少见。骨髓活检: 少许骨髓组织, 出血著, 细胞容积 20%, 粒红比例增高, 粒系细胞各阶段可见, 以中幼及以下阶段细胞为主, 红系以中晚幼红多见, 巨核细胞少见, 呈分叶核。特殊染色结果: HGF 粒系(+), 网状纤维(MF: 0 级), 普鲁士蓝(++). MDS 相关基因突变筛查检测报告(45 基因)示: SRSF2 突变 1%, KMT2D 突变 49.7%, 排除化疗禁忌, 于 21-9-29 给予第二周期予阿扎胞苷 100 mg d1-7 化疗, 2021-10-13 患者因全身皮肤黏膜出血散在出血点、皮下血肿, 左侧球结膜出血, 伴痰中带血, 呈鲜红色、咖啡色或黑色血块, 再次就诊于我院, 查血常规: 白细胞计数 $3.00 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $1.92 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 62 g/L, 血小板 $3 \times 10^9/L$ 。给予成分输血对症治疗, 海曲波帕 5 mgqd 联合环孢素治疗, 治疗 4 周血象变化情况, 见图 1。

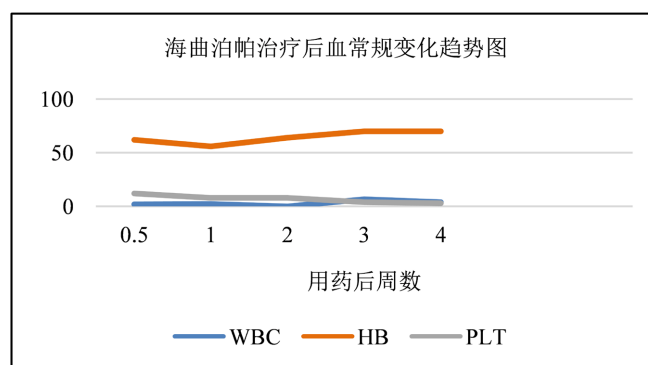


Figure 1. Changes in blood routine after 4 weeks of treatment with herombopag

图 1. 海曲波帕治疗后 4 周血常规变化情况

2021 年 11 月复查, 血常规: 白细胞计数 $3.95 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $1.13 \times 10^9/L$, 血红蛋白 70 g/L, 血小板 3×10^9 , 铁蛋白 3024 ng/ml, 尿液分析: 隐血 3+, 血小板 HPA/HLA 抗体阳性, 血糖、血脂、肝功、肾功、电解质未见明显异常。

复查骨髓穿刺及活检示: 此部位增生低下骨髓象, 粒红两系增生不良, 巨核未见, 血小板少见。基因: DNMT3A-ZNF、DNMT3A-MTase、U2AF1 (突变)、SRSF2 (Exon1) (突变)、SF3B1 (K700E) (突变)、IDH2-EXON4、-IDH1-EXON4、NPM1 均为阴性, 给予免疫抑制剂他克莫司治疗, 更换海曲波帕为阿伐曲波帕 60 mgqd, 辅以促造血及成分输血治疗。治疗 8 周血象变化情况, 见图 2。患者门诊继续阿伐曲波帕联合他克莫司治疗至今, 血小板处于正常范围。

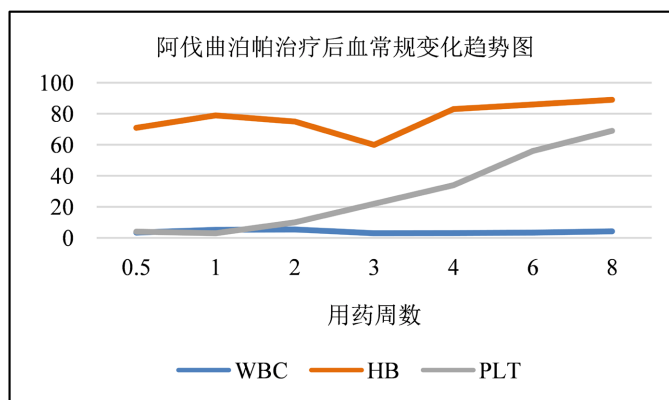


Figure 2. Changes in blood routine after 8 weeks of treatment with avatrombopag

图 2. 应用阿伐曲泊帕治疗 8 周血常规变化情况

3. 讨论及文献复习

大约一半的较低危 MDS 患者出现血小板减少, 血小板减少症是病程中一种危及生命的并发症, 血小板输注以外的其他治疗方案有限, 尽管输注血小板能有效增加血小板数量, 但容易发生血小板输注无效, 发生率 5%到 15% [2]。

促血小板生成素是重要的内源性血小板生成调节因子, 其受体位于巨核系祖细胞(Hemopoietic progenitor cell, HPC)上, 通过刺激一系列转导信号促进巨核细胞增殖、成熟以及血小板释放[3]。TPO-RA 是一类人工合成的 TPO 类似物, 通过激活 TPO 受体而诱导 Janus 蛋白激酶 2 (Janus kinases, JAK2)和酪氨酸激酶 2 (Tyrosinekinase2, TYK2)磷酸化, 进而导致信号转导和转录激活因子 5 (Signal transducers and activators of transcription, STAT5)、磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)和有丝分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)的活化, 从而刺激巨核细胞复制并分化为血小板[4]。

海曲泊帕为一种新型的、口服活性的 TPO-RA, 能够激活 TPO 特异性信号转导, 刺激增殖和分化, 并防止 TPO-R 阳性细胞凋亡[5], 海曲泊帕治疗免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)患者时患者首次反应中位时间为 2.1 周, 平均有效率 59.5% [6]。阿伐曲泊帕治疗成人慢性肝病(Chronic liver disease, CLD)相关血小板减少症时, 在起始治疗 3~5 d 可观察到血小板计数的显著增加, 10~13 d 血小板计数达峰值, 随后逐渐下降[7]。对美国四个三级 ITP 转诊中心的 44 例从艾曲波帕或罗非洛星转为阿伐曲泊帕治疗的患者进行了回顾性观察性研究, 41/44 名患者(93%)达到血小板反应($\geq 50 \times 10^9/l$)和 38/44 名患者(86%)达到完全缓解($\geq 100 \times 10^9/l$), 提示当先前的 TPO-RA 不能提供足够的有效性时, 在 TPO-RA 之间切换是可行的, 不存在交叉耐药性[8], 该患者应用海曲泊帕治疗 4 周, 未达血小板反应, 改用阿伐曲泊帕治疗, 2 周血小板计数逐渐增加, 3 周达血小板反应。

关于海曲泊帕治疗 MDS 的临床资料相对较少, 有临床研究评估艾曲波帕在 MDS 中的临床应用, 一项艾曲波帕与安慰剂治疗低危骨髓增生异常综合征伴血小板减少症(Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia, EQoL-MDS)的研究评估了血小板 $<30 \times 10^9/L$ 的低危或中危-1 MDS 患者使用艾曲泊帕(50~300 mg)与安慰剂的对比, 药物诱导 47%的反应[9]。而在血小板 $<25 \times 10^9/L$ 的中-2/高危 MDS/AML 患者中, 艾曲泊帕 100~300 mg 的疗效较低(23.5%) [10]。同样, 在血小板 $<30 \times 10^9/L$ 或血小板输注依赖的晚期 MDS 患者中, 艾曲泊帕与安慰剂的疗效有限(降低 3 级出血、血小板输注依赖和提高中位总生存期) [11]。表明在 MDS 中艾曲波帕疗效适用于 IPSS 风险较低、血小板基线较高的一组患者。该患者应用海曲泊帕治疗失败, 可能于患者初治时血小板 $<25 \times 10^9/L$, 且血小板

输注依赖有关。

应用 TPO-RA 治疗期间发生率 $\geq 3\%$ 的副作用是发热、恶心、疲乏、腹痛、头痛和外周水肿[12] [13], 丙氨酸氨基转移酶升高的发生率为 12.7% [14]患者服用海曲泊帕期间出现丙氨酸氨基转移酶升高, 这也是患者未应用艾曲波帕, 改用阿伐曲泊帕的原因。

研究表明,应用 TPO-RA 艾曲波帕治疗 MDS 患者 31% 的患者进展为 AML, 中位时间为 0.9 个月[15], 但 Svensson T 等人证明了艾曲波帕可以抑制人白血病细胞系的生长, 患者体内 CD34+、CD38-、HSPCs 或 CD34+、CD38+ 祖细胞没有增加, 提示艾曲波帕对原始骨髓细胞无刺激作用[16]。原始细胞数量的增加可能是由于对 MDS 克隆的短暂刺激效应或骨髓动员, 而不是真正的白血病转化[15], 这些患者中绝大多数在基线时具有较高的危险评分, 并且已经具有进展为 AML 的高风险, 因此艾曲波帕在这些事件中的作用尚不清楚。在进行 EXTEND 研究分析时, 115 例接受艾曲泊帕治疗达 5.5 年的患者中, 有 113 例 (98%) 网状纤维无或轻度升高, 但是并不表明艾曲波帕治疗与骨髓中网状蛋白沉积增加的临床相关性[15] [17]。本研究的患者治疗期间多次复查骨髓, 无原始细胞和网状纤维增加。

TPO-RA 是一种强大的铁螯合剂, 它可动员铁和铁蛋白, 降低铁诱导的活性氧(Reactive oxygen species, ROS), 降低细胞内铁和铁蛋白总量, 与临床可用的铁螯合剂联合使用时, 增强细胞铁螯合作用[18] [19]。患者铁蛋白升高, 可能于红细胞输注依赖有关, 治疗后血红蛋白恢复正常, 未去铁治疗。

海曲泊帕与阿伐曲泊帕都结合到受体的跨膜区域并激活许多相同的信号转导通路, 海曲泊帕在药效学上甚至比阿伐曲泊帕更好[5] [20], 但该患者海曲泊帕治疗失败, 可能原因如下, 海曲泊帕要求空腹给药, 食物影响海曲泊帕的药代动力学和影响生物利用度[21], 与食物一起给药对阿伐曲泊帕的吸收速率或程度没有任何影响[12]。海曲泊帕具有强大而快速的铁螯合作用, 患者服药后铁蛋白无反应可能印证了患者体内药物浓度低, 反之, 患者铁蛋白升高是否会影响血小板反应也需要进一步的研究, 另外, 海曲泊帕临床相关数据少、药物产地差异等原因都可能影响血小板反应。

综上所述, 低/中 1 风险 MDS 患者血小板减少发生率高, TPO-RA 为患者提供了新的治疗选择, 且当先前的 TPO-RA 不能提供足够的有效性时, 可更换另一种 TPO-RA, 两者不存在交叉耐药性。阿伐曲泊帕比海曲泊帕有更小的肝脏损害, 不良反应更小, 用药期间需要注意药物不良反应, 避免不可逆的损害。

参考文献

- [1] Goldberg, S.L., Chen, E., Corral, M., *et al.* (2010) Incidence and Clinical Complications of Myelodysplastic Syndromes among United States Medicare Beneficiaries. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2847-2852. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395>
- [2] Rebutta, P. (2005) A Mini-Review on Platelet Refractoriness. *Haematologica*, **90**, 247-253.
- [3] Kaushansky, K. (2005) The Molecular Mechanisms That Control Thrombopoiesis. *The Journal of Clinical Investigation*, **115**, 3339-3347. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [4] Mitchell, W.B. and Bussel, J.B. (2015) Thrombopoietin Receptor Agonists: A Critical Review. *Seminars in Hematology*, **52**, 46-52. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [5] Xie, C., Zhao, H., Bao, X., Fu, H. and Lou, L. (2018) Pharmacological Characterization of Hetrombopag, a Novel Orally Active Human thrombopoietin Receptor Agonist. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 5367-5377. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [6] Mei, H., Chen, X., Zhou, J., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Hetrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Single-Arm, Open-Label, Multi-Center Phase 1 Study. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 30. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [7] Terrault, N., Chen, Y.C., Izumi, N., *et al.* (2018) Avatrombopag before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients with Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*, **155**, 705-718. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)

- [8] Al-Samkari, H., Jiang, D., Gernsheimer, T., *et al.* (2022) Adults with Immune Thrombocytopenia Who Switched to Avatrombopag Following Prior Treatment with Eltrombopag or Romiplostim: A Multicentre US Study. *British Journal of Haematology*, **197**, 359-366. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [9] Oliva, E.N., Alati, C., Santini, V., *et al.* (2017) 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. *The Lancet Haematology*, **4**, e127-e136. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30012-1)
- [10] Mittelman, M., Platzbecker, U., Afanasyev, B., *et al.* (2018) Eltrombopag for Advanced Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukaemia and Severe Thrombocytopenia (ASPIRE): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **5**, e34-e43. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30228-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30228-4)
- [11] Platzbecker, U., Wong, R.S., Verma, A., *et al.* (2015) 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. *The Lancet Haematology*, **2**, e417-e426. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00149-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00149-0)
- [12] Nomoto, M., Pastino, G., Rege, B., *et al.* (2018) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pharmacogenomics, Safety, and Tolerability of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **7**, 188-195. <https://doi.org/10.1002/cpdd.349>
- [13] Al-Samkari, H. (2018) Avatrombopag Maleate for the Treatment of Periprocedural Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease. *Drugs of Today*, **54**, 647-655. <https://doi.org/10.1177/20406207221085197>
- [14] Peng, G., He, G., Chang, H., *et al.* (2022) A Multicenter Phase II Study on the Efficacy and Safety of Hetrombopag in Patients with Severe Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy. *Therapeutic Advances in Hematology*, **13**. <https://doi.org/10.1177/20406207221085197>
- [15] Duong, V.H., Al Ali, N., Zhang, L., *et al.* (2020) A Sequential Two-Stage Dose Escalation Study of Eltrombopag in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Thrombocytopenia after Hypomethylating Agent Failure. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 1901-1907. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1751841>
- [16] Svensson, T., Chowdhury, O., Garelius, H., *et al.* (2014) A Pilot Phase I Dose Finding Safety Study of the Thrombopoietin-Receptor Agonist, Eltrombopag, in Patients with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *European Journal of Haematology*, **93**, 439-445. <https://doi.org/10.1002/ajh.24011>
- [17] Brynes, R.K., Orazi, A., Theodore, D., *et al.* (2015) Evaluation of Bone Marrow Reticulin in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with Eltrombopag: Data from the EXTEND Study. *American Journal of Hematology*, **90**, 598-601. <https://doi.org/10.1002/ajh.24011>
- [18] Vlachodimitropoulou, E., Chen, Y.L., Garbowski, M., *et al.* (2017) Eltrombopag: A Powerful Chelator of Cellular or Extracellular Iron(III) Alone or Combined with a Second Chelator. *Blood*, **130**, 1923-1933. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-740241>
- [19] Yang, W., Zhao, X., He, G., *et al.* (2022) Iron Chelation of Hetrombopag in Aplastic Anemia: A Post Hoc Analysis of a Phase II Study. *Annals of Hematology*, **101**, 2611-2616. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.04.020>
- [20] Fukushima-Shintani, M., Suzuki, K., Iwatsuki, Y., *et al.* (2008) AKR-501 (YM477) in Combination with Thrombopoietin Enhances Human Megakaryocytopoiesis. *Experimental Hematology*, **36**, 1337-1342. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.04.020>
- [21] Yang, G., Huang, R., Yang, S., *et al.* (2020) Effect of Postdose Fasting Duration on Hetrombopag Olamine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **86**, 1528-1536. <https://doi.org/10.1111/bcp.14259>