

# 肿瘤治疗相关血小板减少症的治疗：海曲泊帕联合特比澳的病例系列和文献综述

张馨月<sup>1,2</sup>, 刘 倩<sup>3</sup>, 洪誉鹏<sup>2</sup>, 陈晓晨<sup>2</sup>, 陈哲灵<sup>2</sup>, 杨 柳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院, 肿瘤内科, 肿瘤中心, 浙江 杭州

<sup>3</sup>锦州医科大学临床医学研究生院, 辽宁 锦州

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

肿瘤治疗引发的血小板减少症(CTIT)常见于临床, 主要导致出血、治疗推迟和生存率降低。通常治疗采用注射型重组人血小板生成素特比澳(rhTPO)。新一代口服药物海曲泊帕, 一种血小板生成素受体激动剂, 在中国获批用于治疗成人原发性免疫性血小板减少症(ITP)和重型再生障碍性贫血(SAA)。相较于特比澳, 海曲泊帕的口服形式更适合CTIT的院外管理和二级预防。但是, 海曲泊帕与特比澳联合治疗CTIT的文献评估尚缺。因此, 治疗决策取决于医疗服务提供者的判断。特别地, 该联合治疗使得血小板计数显著提高, 尤其是在13天内从 $26 \times 10^9/L$ 增至 $121 \times 10^9/L$ , 文中的病例将为肿瘤患者血小板减少症管理提供了新的视角。总之, 本研究通过四例获益于特比澳与海曲泊帕联合治疗的病例提出了CTIT治疗的新策略, 此外全面的文献回顾深化了对不同治疗方式引发血小板减少症复杂机制的理解, 为研究海曲泊帕与rhTPO协同效应奠定了基础。从广义上看, 本研究突显了癌症治疗中新型联合疗法的重要性, 并强调了血液学和肿瘤学领域需进一步研究与探索。这些发现有望提升癌症患者的生活质量与治疗效果, 对医学界产生广泛影响。

## 关键词

肿瘤治疗相关血小板减少症, rhTPO, 海曲泊帕, 化疗, 靶向治疗

# Hetrombopag Combined with TPIAO<sup>®</sup> for Treating Cancer Therapy-Related Thrombocytopenia: A Case Series and Literature Review

\*通讯作者。

文章引用: 张馨月, 刘倩, 洪誉鹏, 陈晓晨, 陈哲灵, 杨柳. 肿瘤治疗相关血小板减少症的治疗: 海曲泊帕联合特比澳的病例系列和文献综述[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2477-2485. DOI: 10.12677/acm.2024.1441317

Xinyue Zhang<sup>1,2</sup>, Qian Liu<sup>3</sup>, Yupeng Hong<sup>2</sup>, Xiaochen Chen<sup>2</sup>, Zheling Chen<sup>2</sup>, Liu Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, The Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Cancer Center, Department of Medical Oncology, Hangzhou Medical College Affiliated People's Hospital, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

<sup>3</sup>Graduate School of Clinical Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Cancer therapy-induced thrombocytopenia (CTIT), a common clinical challenge, often results in bleeding, treatment postponements, and decreased survival rates. The standard approach involves administering recombinant human thrombopoietin (rhTPO) via injection. Eltrombopag, an orally administered thrombopoietin receptor agonist, recently approved in China, offers treatment for adult primary immune thrombocytopenia (ITP) and severe aplastic anemia (SAA). This oral medication presents a preferable option for the outpatient management and secondary prevention of CTIT compared to rhTPO. Nonetheless, there is a scarcity of literature on the efficacy of combining Eltrombopag and rhTPO in treating CTIT, making treatment decisions dependent on the discretion of healthcare providers. Remarkably, this combination therapy has significantly elevated platelet counts, with a notable increase from  $26 \times 10^9/L$  to  $121 \times 10^9/L$  within 13 days, providing a fresh outlook on managing thrombocytopenia in cancer patients. This study proposes a novel CTIT management strategy, evidenced by four cases benefiting from the combined use of Eltrombopag and rhTPO. A thorough literature review has enhanced the understanding of the intricate mechanisms of thrombocytopenia caused by various treatments, setting the stage for future research on the synergistic effects of Eltrombopag and rhTPO. Overall, this research highlights the importance of innovative combined therapies in cancer care and underscores the necessity for further studies in hematology and oncology. The findings suggest a potential for significantly improving life quality and treatment outcomes for cancer patients, thereby impacting the medical field profoundly.

## Keywords

Cancer Therapy-Related Thrombocytopenia, rhTPO, Hetrombopag, Chemotherapy, Targeted Therapy

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

肿瘤治疗诱导的血小板减少症(CTIT)特征为抗癌治疗导致的血小板生成减少和/或破坏增加。CTIT患者常出现疲劳、血尿和瘀斑等症状。鉴于血小板在血液凝固中的核心作用, CTIT可能引发严重出血,进而中断或推迟癌症治疗。CTIT相关的症状,如容易瘀斑和出血,显著影响患者生活质量。医疗团队可依据患者血小板计数及病情严重程度调整抗癌药剂量和治疗方案[1]。因此,在癌症治疗期间密切监测和管理CTIT是至关重要的。

临床上,外周血血小板计数低于  $100 \times 10^9/L$  时诊断为CTIT [2]。根据美国临床数据,在215,508名

接受化疗的癌症患者中，环磷酰胺方案下 CIT 发生率为 6.1% (5.9~6.3)，吉西他滨方案下为 13.5% (12.7~14.3)，总体发生率为 9.7% (95% CI: 9.6~9.8)。具体来说，2.7% (2.6~2.8)的患者在前两个化疗周期内出现 CTIT，随后周期的发生率略升至 2.9% (2.9~3.0)。累积化疗剂量引起的逐渐骨髓抑制可能加剧治疗期间的 CTIT。此情况通常在化疗后 3 至 4 天显现，源于血小板生成不足和过度破坏。此外，靶向药物，如阿帕替尼、贝伐珠单抗和 PARP 抑制剂，可引起不同程度的血小板减少[3]。这些因素通过抑制血小板生成、干扰血小板功能和促进巨核细胞凋亡等机制促成 CTIT。

CTIT 管理是癌症综合治疗的重要组成部分。尽管特比澳(rhTPO)是 CTIT 的主要治疗策略，但其作为单一疗法的有效性受门诊注射不便、患者反应差异及起效延迟限制[4]。鉴于 CTIT 治疗格局的不断变化，越来越多的研究关注将海曲泊帕作为另一种治疗选项，这一趋势得到流行病学数据支持。

海曲泊帕是一种新型 TPO 受体激动剂，已证实可提升成人 ITP 患者的血小板计数并降低出血风险[5]。本研究通过提供接受联合治疗的 CTIT 病例和综述海曲泊帕与 TPO 联合使用的文献，旨在提供更多临床指导。病例报告和文献综述探讨了这两种治疗方法联合使用的机制及其潜在临床价值。

## 2. 病例报告

本研究涉及 4 名接受抗肿瘤治疗后出现血小板减少症的患者，他们在治疗中使用了海曲泊帕和特比澳。研究已经过机构伦理委员会审批(QT2022151)，所有参与者均签署了知情同意书。

### 2.1. 病例 1

59 岁女性 FMF 被诊断患有卵巢癌。2021 年 4 月至 8 月，她接受白蛋白紫杉醇和顺铂联合治疗。基于基因检测和对铂类药物的敏感性，她自 2021 年 8 月起接受尼拉帕利维持治疗。11 月 19 日，血小板计数降至  $69 \times 10^9/L$ 。考虑到 COVID-19 疫情和居家用药的便利性，她开始接受海曲泊帕治疗，血小板计数随后升至  $79 \times 10^9/L$  (两天后)和  $90 \times 10^9/L$  (11 月 23 日)。

### 2.2. 病例 2

61 岁女性 DAZ 因乙状结肠癌接受辅助化疗后横结肠造口术。免疫组化显示 pMMR，基因检测发现 KRAS 和罕见 BRAF 突变。2021 年 8 月至 10 月，她完成了 2 个周期的 XELOX 和贝伐珠单抗治疗。治疗期间频繁出现骨髓抑制，导致治疗推迟。11 月 9 日，血小板计数下降至  $80 \times 10^9/L$ ，次日降至  $56 \times 10^9/L$ 。从 11 月 11 日起，她连续 8 天接受特比澳治疗，并使用海曲泊帕。血小板计数在隔日检查中分别为  $64 \times 10^9/L$ 、 $62 \times 10^9/L$  和  $95 \times 10^9/L$ 。

### 2.3. 病例 3

66 岁女性 HMD 被诊断患卵巢恶性肿瘤 7 个月后，于 2021 年 3 月至 9 月接受紫杉醇蛋白结合物和顺铂治疗。治疗期间出现 3 度骨髓抑制和高烧(体温  $38.6^\circ C$ )。11 月 18 日，血小板计数降至  $78 \times 10^9/L$ ，当天开始接受特比澳治疗，并于三天后因血小板进一步降至  $64 \times 10^9/L$  而使用海曲泊帕。至 11 月 26 日，血小板计数恢复至  $103 \times 10^9/L$ ，并于 12 月 2 日增至  $208 \times 10^9/L$ 。

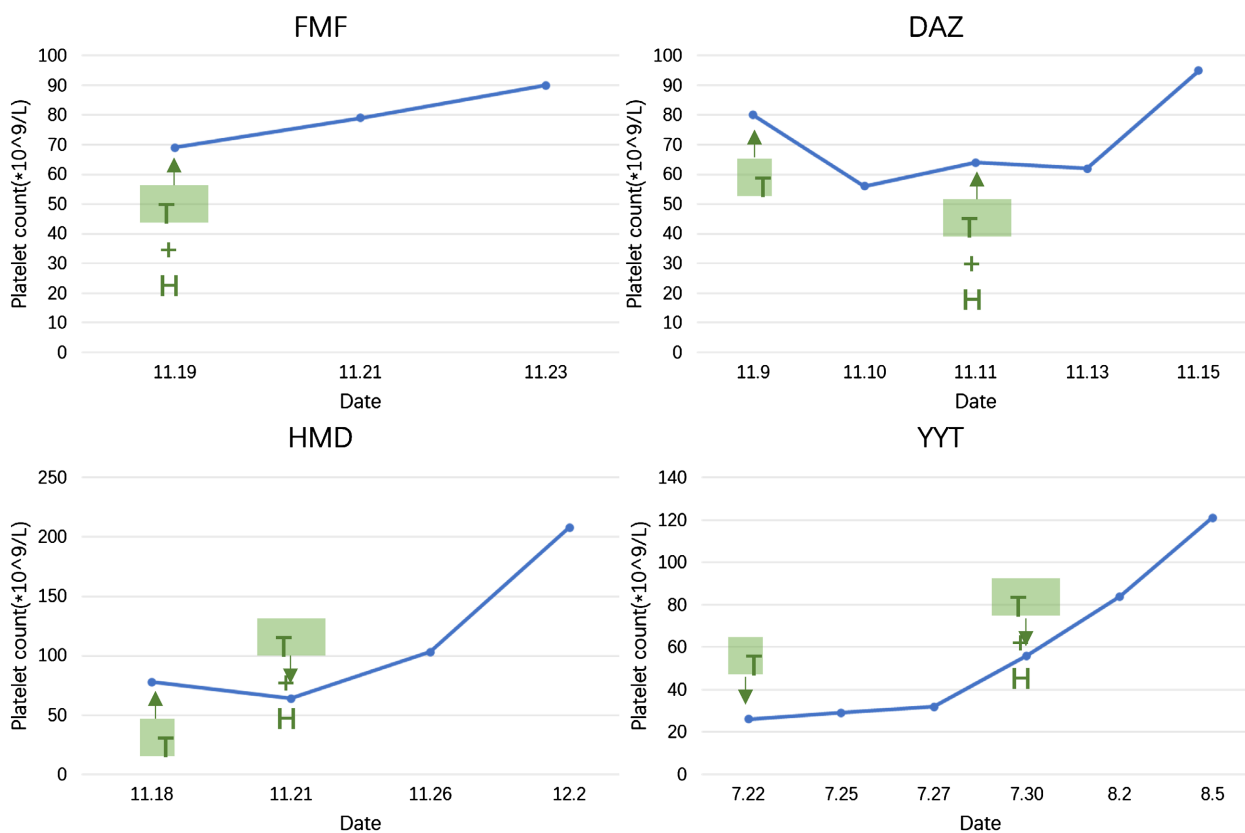
### 2.4. 病例 4

78 岁男性 YYT 被诊断患有转移性胃小细胞(神经内分泌)癌。他先后接受 EP 方案(2020 年 7 月至 9 月)和 AS 方案治疗(2020 年 10 月至 2021 年 3 月)，并从 2020 年 4 月至 2021 年 6 月单独使用 S-1 进行维持化疗。2021 年 6 月，因腹胀接受顺铂腹腔灌注治疗并口服阿帕替尼。7 月 22 日，血小板计数降至  $26 \times 10^9/L$ ，随即开始特比澳治疗。血小板计数至 7 月 27 日缓慢升至  $32 \times 10^9/L$ ，于 7 月 29 日至 8 月 2 日加

用海曲泊帕。三天后，血小板计数升至  $84 \times 10^9/L$ ，并于 8 月 5 日达到  $121 \times 10^9/L$ 。

我们收集并分析了患者在整个治疗过程中血小板计数的常规血液记录。结果绘制成线性图表(图 1)，并标记了特比澳和海曲泊帕给药的时间点。

我们从另外 5 名在抗肿瘤治疗后出现血小板减少症并仅用特比澳治疗的患者中收集了一组数据(表 1)。结果显示血小板恢复的影响最小。



**Figure 1.** Platelet changes before and after treatment. A~D represents the platelet changes in Case 1~4. T, Recombinant Human Thrombopoietin (TPO); H, HMPA

**图 1.** 治疗前后的血小板变化。A~D 代表第 1~4 病例的血小板变化。T, 重组人血小板生成素(TPO); H, 海曲泊帕

**Table 1.** Clinical characteristics of the patients

**表 1.** 仅用特比澳的患者临床特征

患者	年龄	抗肿瘤治疗方案	特比澳使用时间	治疗前血小板计数	血小板最低值	治疗后血小板计数
WSH	55	Albumin-bound Paclitaxel	2021.3.7~3.15	$59 \times 10^9/L$	$46 \times 10^9/L$	$69 \times 10^9/L$
QJ	64	Xeloda	2023.11.29~11.30	$72 \times 10^9/L$	$57 \times 10^9/L$	$57 \times 10^9/L$
JXX	81	Carboplatin + Srullimab	2023.11.27~12.2	$65 \times 10^9/L$	$63 \times 10^9/L$	$79 \times 10^9/L$
QML	68	Srullimab + cetuximab + Raltitrexed	2023.8.9~8.14	$60 \times 10^9/L$	$60 \times 10^9/L$	$26 \times 10^9/L$
HXW	77	Albumin-bound Paclitaxel	2023.12.6~12.8	$64 \times 10^9/L$	$47 \times 10^9/L$	$47 \times 10^9/L$

### 3. 结果

表 2 全面总结了每位患者的临床特征，包括抗癌治疗详情、治疗持续时间、给药方案、特比澳及海

曲泊帕治疗前后的血小板计数等相关参数。如图 1 所示，特比澳和海曲泊帕联合治疗后，患者的血小板计数与基线相比有显著和统计学上的提升。数据显示，当采用海曲泊帕和特比澳联合方案治疗时，患者的血小板计算很快恢复。

**Table 2.** Clinical characteristics of the patients using TPIAO alone

**表 2.** 患者临床特征

患者	年龄	抗肿瘤治疗方案	特比澳使用时间	海曲泊帕使用时间	治疗前 血小板计数	血小板 最低值	治疗后 血小板计数
FMF	59	Niraparib	2021.11.19~11.23	2021.11.19~11.23	$69 \times 10^9/L$	$69 \times 10^9/L$	$90 \times 10^9/L$
DAZ	61	XELOX + Bevacizumab	2021.11.9~11.15	2021.11.11~11.15	$80 \times 10^9/L$	$56 \times 10^9/L$	$95 \times 10^9/L$
HMD	66	Nab-paclitaxel + Cis-platinum	2021.11.18~11.26	2021.11.21~11.26	$78 \times 10^9/L$	$64 \times 10^9/L$	$208 \times 10^9/L$
YYT	78	Cisplatin + Apatinib	2021.7.22~8.2	2021.7.29~8.2	$32 \times 10^9/L$	$32 \times 10^9/L$	$120 \times 10^9/L$

## 4. 讨论

本研究全面分析了海曲泊帕和特比澳®联合治疗肿瘤相关血小板减少症的疗效及贡献因素。肿瘤治疗相关血小板减少症常在化疗和靶向治疗期间发生。病例 1 中，患者仅接受 PARP 抑制剂治疗，而其他患者采用基于铂的药物治疗，这些方案普遍伴有血液毒性[2]。本研究探讨了化疗和靶向治疗引发血小板减少症的机制，明确了 TPO 的作用模式，并研究了 TPO 与海曲泊帕的协同效应。

### 4.1. 化疗背景下的血小板减少症机制

化疗相关血小板减少症在癌症治疗中普遍存在，因此本综述的编写显得尤为必要。本综述意在明确化疗相关血小板减少症的发病机制及其重要性。化疗药物的细胞毒性效应缺乏选择性，既影响肿瘤细胞也损害正常造血成分，导致血细胞减少。某些广泛用于治疗多种癌症的铂类药物，如顺铂(Cisplatin)和卡铂(Carboplatin)，它们通过形成 DNA 交联来阻断 DNA 的复制和转录，从而抑制肿瘤细胞的增殖。然而，这种作用同时也会影响到骨髓中的造血干细胞，这些细胞负责生成血小板。化疗相关血小板减少症的主要机制包括血小板生成减少、血小板破坏增加以及血小板分布异常。化疗药物通过多种方式影响血小板生成，包括抑制造血干细胞及巨核细胞前体的增殖和血小板的生成及释放，详见图 2 [6]。此外，化疗药物可诱发药物诱导的免疫性血小板减少症(DITP)。之前的研究表明，奥沙利铂的重复使用可引发并维持免疫反应，导致免疫性血小板减少症[7]。其特征是患者血液中存在血小板抗体，加速血小板破坏并损害血小板生成。此外，化疗药物也可能导致肝毒性。肝窦内皮细胞损伤和脱落可引起肝窦阻塞，进而引发门静脉高压和脾功能亢进[8]。因此，更多血小板在脾脏被截留和消除，导致外周血小板计数降低。病例 2 中治疗采用奥沙利铂，而病例 1、3 和 4 中使用顺铂。含铂化疗方案可能导致肝功能障碍和脾肿大，这些是铂基化疗导致持续性血小板减少的潜在原因。

### 4.2. 靶向治疗背景下的血小板减少症机制

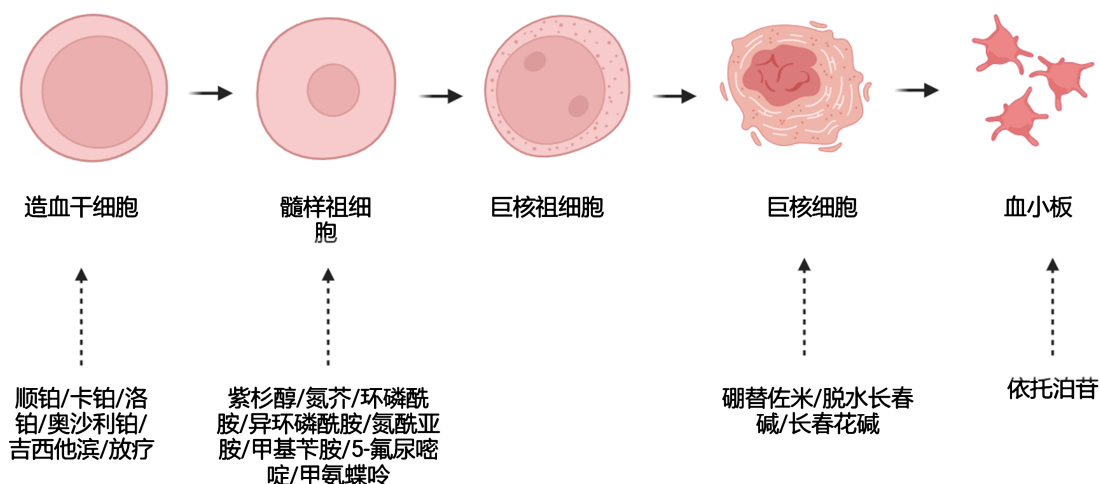
除化疗诱导外，癌症患者还常因靶向药物，尤其是 PARP 抑制剂，遭受血小板减少症[1]。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和抗体-药物偶联物(ADCs)常导致血小板减少症这一不良反应。在此过程中，负责释放血小板的巨核细胞起着关键作用。巨核细胞系中的 PARP1 对造血干细胞有调控作用，PARP 抑制剂通过抑制 PARP1 减少血小板形成[9]。

此外，TKIs 通过阻碍血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的酪氨酸激酶活性，扰乱 PDGF/PDGFR 途



径。该扰动触发下游信号反应，如磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3-K/Akt)的磷酸化。继而导致细胞色素 C 释放，增强半胱氨酸天冬酰胺酶-3 (caspase-3) 激活，促使额外凋亡体生成，抵消 PDGF 抗凋亡作用，引发巨核细胞凋亡及血小板减少[10]。

### 不同的化疗药物作用于血小板产生的不同阶段



**Figure 2.** The pathogenesis of thrombocytopenia (CIT) induced by chemotherapy and different chemotherapy agents  
**图 2.** 化疗诱导的血小板减少症(CIT)的发病机制及不同化疗药物

AGS-16C3F 和 T-DM1 等抗体-药物偶联物的作用机制相似，涉及代谢产物 Cys-mcMMAF 的激活，该物质抑制巨核细胞分化。尽管研究表明 FcγRIIA 独立的微囊吞噬作用对 T-DM1 在成熟巨核细胞中的内化起主要作用，但其依赖性的争论仍未解决[11]。

病例 1 中，患者在长期含铂化疗后接受尼拉帕利维持治疗，这些治疗机制的相互作用可能导致更显著的血液毒性。

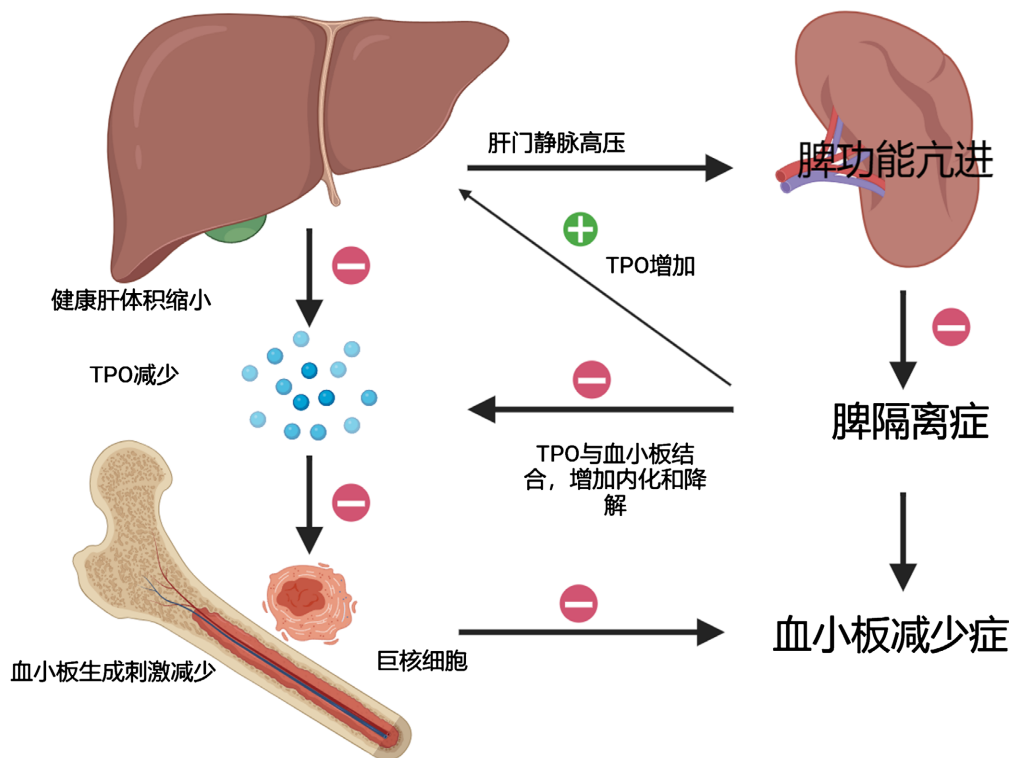
### 4.3. 血小板生成素(TPO)的机制

化疗相关血小板减少症(CTIT)的主要治疗方法包括血小板输血和常规药物方案，如重组人血小板生成素(rhTPO)与重组人白细胞介素-11 (rhIL-11)。然而，血小板输血的有效性会随输血频率增加而降低，并存在感染 HIV、乙型肝炎和丙型肝炎的风险。此外，使用 rhIL-11 可能引发严重不良反应[2]。血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)为 CTIT 患者提供了新的治疗选择。在这里，我们讨论血小板生成素(TPO)的机制以及 TPO-RA 和 TPO 的互补机制。

TPO 的生物学功能是通过与其专用受体 Mpl 结合来启动的。TPO 在引导巨核细胞增殖、分化、成熟及转化为完全功能性血小板的整个事件级联中起关键作用。作为细胞因子，TPO 因其对巨核细胞系的特异性而格外独特。这种协同作用涉及多种因子，包括红细胞生成素、干细胞因子、白细胞介素-3 和粒细胞集落刺激因子等，它们共同促进红细胞和粒细胞祖细胞的增殖，进而激活干细胞增殖周期。

血小板计数的复杂调节由 TPO 控制的负反馈机制控制。外周血血小板水平增加时，循环系统中 TPO 的浓度相应减少。相反，TPO 水平升高会刺激巨核细胞增殖，进而增加血小板产生[6] (图 3)。

临床上，血小板计数通常在化疗开始后约一周开始下降。此期间内源性 TPO 水平逐渐增加，血小板恢复需 5 至 7 天。不幸的是，这一时期可能因出血和其他严重问题而变得复杂，从而大大阻碍有效肿瘤治疗，甚至可能危及患者生命。有趣的是，患者在化疗或放疗后的两到三天内通常不会出现血小板计数



**Figure 3.** The mechanism of platelet decline caused by injury of chemotherapeutic drugs to hematopoietic organs (liver, bone marrow)

**图 3.** 化疗药物对造血器官(肝脏、骨髓)损伤引起的血小板下降机制

下降[12]。这一阶段 TPO 保持较低水平，反映了其对受体的强烈亲和力。

外源性 TPO 的最佳补充时机应当与血小板计数尚未下降的时期及基线 TPO 浓度水平一致。采用这种策略有潜力显著增强破骨细胞功能的恢复。

#### 4.4. 海曲泊帕与 TPO 的互补机制

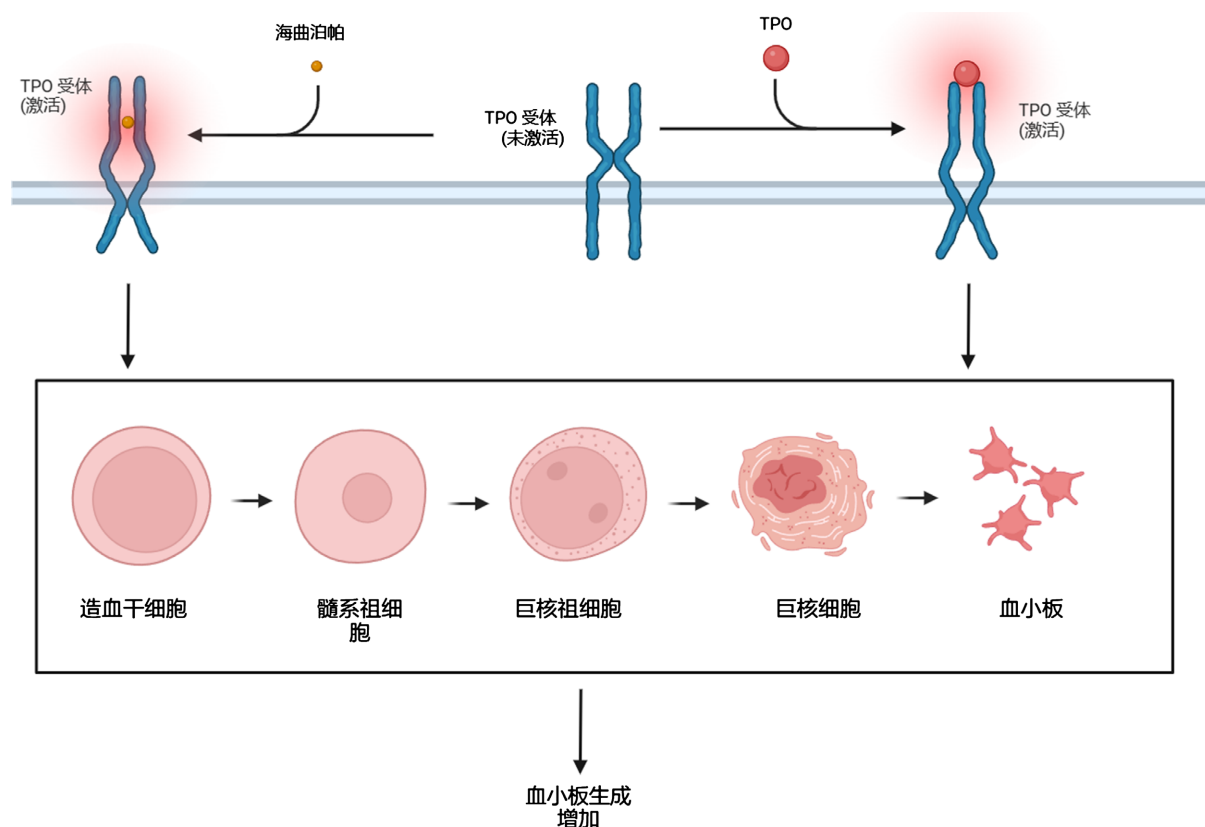
巨核细胞和血小板生成的核心调控途径为 TPO/TPOR 信号传导，通过恢复细胞周期正常进程和抑制凋亡来协调这些过程。海曲泊帕，一种新型 TPO 受体激动剂，具有口服生物利用度高和低免疫原性等独特优势。海曲泊帕通过特异性结合人巨核细胞祖细胞上的 TPOR 跨膜域，从而促进血小板生成。关键在于，海曲泊帕与跨膜域的结合是补充天然 TPO 在 TPOR 外细胞域的作用，而非竞争。这种互补机制使海曲泊帕和 TPO 能协同作用，为治疗提供了有希望的新途径[13] (图 4)。

临床上，仅依靠特比澳促进血小板生成尤其对接受抗癌治疗且患有白细胞减少症的患者来说具有挑战性。多线化疗会抑制骨髓造血功能并增加对药物的抗性。此外，特比澳的作用通常有延迟，影响了其效果。此外，市面上的大多数特比澳为注射剂，不具备口服给药的便利性。鼓舞人心的发现是，研究显示特比澳和海曲泊帕作用时间相似，联合使用可能增强协同效果。

本综述旨在探讨海曲泊帕与特比澳联合应用在治疗肿瘤相关血小板减少症中的显著疗效及其贡献因素。血小板减少症是一种以血小板计数低为特征的常见并发症，尤其在化疗和靶向治疗中更为常见。本文阐释了化疗和靶向治疗导致血小板减少症的机制，TPO 在血小板调节中的角色，以及海曲泊帕与特比澳联合应用的协同益处。综合这些信息，本综述为管理癌症患者的血小板减少症提供了一定见解。

2022 年美国血液学会年会提交的研究显示，在患有 CTIT 和实体瘤、血小板计数  $\leq 50 \times 10^9/L$  的患

者中, 海曲泊帕每天 5 mg 与 rhTPO 联合使用 7 天内的响应率显著优于单独使用 rhTPO (75.0% 比 30.0%,



**Figure 4.** Schematic diagram of synergistic mechanism of eltrombopag and TPO

**图 4.** 海曲泊帕与 TPO 协同作用机制示意图

$P < 0.05$ ) [14]。此外, 观察到两组的中位治疗持续时间存在显著差异(6.5 天比 9.5 天,  $P < 0.0001$ )。然而, 两者在不良事件发生率上无统计学显著差异。这说明海曲泊帕与 rhTPO 联合使用能更快而有效提升血小板水平, 且不增加安全风险。然而在中国, 针对实体瘤 CTIT 患者使用海曲泊帕与 rhTPO 联合的临床研究尚未明确。我们的中国案例系列提供新证据, 支持海曲泊帕与 rhTPO 联合使用为实体瘤 CTIT 患者的有效、安全且便捷治疗选择。

本报告讨论的研究为使用海曲泊帕与特比澳联合治疗 CTIT 提供宝贵见解。然而, 需承认其局限性: 小样本量(仅四个病例)限制了所观察到的血小板计数增加的普遍性。此外, 缺乏对照组和研究的回顾性限制了建立因果关系。尽管如此, 血小板计数的显著改善值得在更大规模、对照研究中进一步调查。未来研究应涵盖更大样本的患者群体, 深入研究机制, 并进行长期安全评估。进行随机对照试验对于有效性评估至关重要。总之, 尽管此研究受规模和设计限制, 但为 CTIT 管理提供了有一定参考。

## 5. 结论

血液毒性是多种抗肿瘤药物的重要关注点。癌症治疗引起的血小板减少症是一个挑战, 其恢复过程缓慢且常常不充分。值得注意的是, 单独使用特比澳的一些患者, 并未见到血小板计数显著增加。然而, 海曲泊帕与特比澳联合使用在改善 CTIT 方面显示出有希望的结果, 得益于它们的相互补充性。这些发现强调了需进行严格随机研究, 以探索海曲泊帕 - 特比澳组合在 CTIT 管理中的潜在有效性。目前, 海



曲泊帕在中国正通过多项临床试验评估其用于抗癌治疗引起的血小板减少症的效果, 包括注册编号 NCT03976882、ChiCTR2100054710 等多个试验。这种协同治疗方法作为解决 CTIT 的未来潜在的治疗策略, 展现出极大的希望。

## 基金项目

该工作得到了浙江省自然科学基金重点项目(项目编号: LZ23H160007)、浙江省教育厅基础科研项目(项目编号: KYYB202212 和 KYQN202125)以及浙江省教育厅综合研究项目(项目编号: Y202249311)的支持。

## 参考文献

- [1] LaFargue, C.J., Dal Molin, G.Z., Sood, A.K., *et al.* (2019) Exploring and Comparing Adverse Events between PARP Inhibitors. *The Lancet Oncology*, **20**, e15-e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30786-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30786-1)
- [2] Shen, Z., Wang, L., Yu, W., *et al.* (2021) Consensus on Clinical Management of Cancer-Therapy Thrombocytopenia. *TUMOR*, **41**, 812.
- [3] Dy, G.K. and Adjei, A.A. (2013) Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies: Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**, 249-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21184>
- [4] Weycker, D., Hatfield, M., Grossman, A., *et al.* (2019) Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in US Clinical Practice. *BMC Cancer*, **19**, Article Number: 151. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5354-5>
- [5] Mei, H., Liu, X., Li, Y., *et al.* (2021) A Multicenter, Randomized Phase III Trial of Hetrombopag: A Novel Thrombopoietin Receptor Agonist for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article Number: 37. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01047-9>
- [6] Machlus, K.R., Thon, J.N. and Italiano, J.E. (2014) Interpreting the Developmental Dance of the Megakaryocyte: A Review of the Cellular and Molecular Processes Mediating Platelet Formation. *British Journal of Haematology*, **165**, 227-236. <https://doi.org/10.1111/bjh.12758>
- [7] Beg, M.S., Komrokji, R.S., Ahmed, K., *et al.* (2008) Oxaliplatin-Induced Immune Mediated Thrombocytopenia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **62**, 925-927. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0675-5>
- [8] Zorzi, D., Laurent, A., Pawlik, T.M., *et al.* (2007) Chemotherapy-Associated Hepatotoxicity and Surgery for Colorectal Liver Metastases. *British Journal of Surgery*, **94**, 274-286. <https://doi.org/10.1002/bjs.5719>
- [9] de Botton, S. (2002) Platelet Formation Is the Consequence of Caspase Activation within Megakaryocytes. *Blood*, **100**, 1310-1317. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0686>
- [10] Ye, J.Y., Chan, G.C.F., Qiao, L., *et al.* (2010) Platelet-Derived Growth Factor Enhances Platelet Recovery in a Murine Model of Radiation-Induced Thrombocytopenia and Reduces Apoptosis in Megakaryocytes via Its Receptors and the PI3-k/Akt Pathway. *Haematologica*, **95**, 1745-1753. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.020958>
- [11] Zhao, H., Gulesserian, S., Ganesan, S.K., *et al.* (2017) Inhibition of Megakaryocyte Differentiation by Antibody-Drug Conjugates (ADCs) Is Mediated by Macropinocytosis: Implications for ADC-Induced Thrombocytopenia. *Molecular Cancer Therapeutics*, **16**, 1877-1886. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0710>
- [12] Xu, R., Shi, Y., Feng, J., *et al.* (2020) Consensus on the Clinical Diagnosis, Treatment, and Prevention of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in China (2019 Version). *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, **12**, 51-58.
- [13] Xie, C., Zhao, H., Bao, X., *et al.* (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/10.1111/jcmm.13809>
- [14] Yan, D., Yang, J., Gao, Y., *et al.* (2022) Combination of Thrombopoietin Receptor Agonist and Recombinant Human Thrombopoietin for Treating Cancer Therapy Induced Thrombopenia. *Blood*, **140**, 8420-8421. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-164490>