

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.022

综述

罗普司亭在血小板减少症中的应用研究进展

孙慧,闫理想,贾亚楠综述 史哲新审校



基金项目:国家自然科学基金项目(82104618);天津市教委科研计划项目(2021KJ145);史哲新天津市名中医传承工作室(tjmzy2406);国家中医针灸临床医学研究中心开放课题(NCRCOP2024009)

作者单位:300381 天津,天津中医药大学第一附属医院/国家医学中心/国家中医针灸临床医学研究中心

通信作者:史哲新,E-mail:shzhx0604@163.com

【摘要】 罗普司亭是一种血小板生成素(TPO)受体激动剂,在美国、澳大利亚及欧洲、非洲和亚洲的一些国家被批准用于原发免疫性血小板减少症(ITP)患者。在日本和韩国,罗普司亭主要用于ITP患者,同时在再生障碍性贫血(AA)方面也有研究。罗普司亭结合并激活巨核细胞前体上的TPO受体,促进细胞增殖,使血小板的生成增加。通过这一机制,罗普司亭减少了对其他治疗方式的依赖,并减少了血小板减少症患者的出血事件。现就罗普司亭的作用机制、药效学、药动学及临床应用研究进展作一综述。

【关键词】 罗普司亭;血小板减少症;血小板生成素;疗效

【中图分类号】 R558^{+.2};R453 **【文献标识码】** A

Research progress of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia Sun Hui, Yan Lixiang, Jia Yanan, Shi Zhixin.

The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Centre of Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82104618); Tianjin Education Commission Research Project (2021KJ145); Shi Zhixin Tianjin Famous Traditional Chinese Medicine Master's Transmission Studio (tjmzy2406); Open Project of National Clinical Research Center for Traditional Chinese Medicine Acupuncture (NCRCOP2024009)

Corresponding author: Shi Zhixin, E-mail: shzhx0604@163.com

【Abstract】 Romiplostim, as a thrombopoietin receptor agonist, is approved for use in patients with immune thrombocytopenia (ITP) in the United States, Australia, and several countries in Europe, Africa and Asia, and in patients with refractory aplastic anemia (AA) in Japan and South Korea. Romiplostim binds to and activates TPO receptors on megakaryocyte precursors, promoting cell proliferation and viability, leading to increased platelet production. Through this mechanism, Romiplostim reduces the reliance for other treatments and reduces bleeding events in patients with thrombocytopenia. This article reviews the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical application research progress of romiplostim.

【Key words】 Romiplostim; Thrombocytopenia; Thrombopoietin; Therapeutic effect

罗普司亭(romiplostim)是一种血小板生成素(thrombopoietin,TPO)受体激动剂,于2022年1月在我国上市^[1]。血小板减少症可由多种原因引起,包括自身免疫性疾病、骨髓疾病、严重再生障碍性贫血相关的血液系统疾病及化疗、放疗、造血干细胞移植等。TPO受体激动剂通过增加血小板生成,可减少其他治疗或血小板输注的需要^[2-3]。目前正在研究罗普司亭对原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)、再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)、化疗诱导的血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia,CIT)等疾病的疗效,文章对罗普司亭的作用机制、药效学、药动学、临床应用研究等进行综述。

1 TPO信号传导及其作用机制

TPO是一种包含353个氨基酸的前体蛋白,主要在肝脏中

合成^[4]。TPO已被证明是血小板生成最重要的生长因子,几乎参与了从干细胞到成熟巨核细胞再到血小板生成的全过程^[5-7]。TPO浓度随着血小板质量的下降而增加,尤其是当巨核细胞数量减少时。当血小板水平升高时,TPO与骨髓巨核细胞中的骨髓增殖性白血病病毒(MPL)受体结合^[8]。TPO可增加巨核细胞的大小、数量并促进血小板特异性标志物的表达。与其他生长因子联合使用时,TPO对骨髓样蛋白和红细胞的生长具有协同作用,在难治性AA中单独使用时,可产生血小板、红细胞和中性粒细胞应答(即三系应答)^[9]。在造血干细胞中,刺激TPO受体可产生影响巨核细胞祖细胞静止、更新、增殖和分化的信号。TPO通过细胞外信号调节激酶(ERK)和核因子κB(NF-κB)介导即刻早期反应基因-1(Iex-1)激活,促进DNA蛋白激酶依赖的非同源末端连接修复、线粒体代谢及造血干细

胞中潜在的铁代谢,从而影响基因组稳定性^[10]。此外,TPO 通过代谢调节改变造血干细胞谱系分化,可能影响造血干细胞中 TPO-MPL 信号转导的结果。随着血小板生成的增加,也会短暂地延长其循环寿命,可能通过蛋白激酶 B(AKT)通路的信号传导降低对凋亡刺激的敏感性^[11]。

罗普司亭是一种包含 4 个 TPO 受体和 1 个 Fc 载体结构域的肽体,对 TPO 受体具有高亲和力,与内源性 TPO 为无序列同源性^[12]。罗普司亭结合并激活骨髓中巨核细胞前体上的 TPO 受体,以与内源性 TPO 相同的方式结合,并能将 TPO 从其受体中取代^[13]。罗普司亭激活了许多与 TPO 相同的途径,使患者血小板计数持续改善^[14]。一项小鼠研究表明,罗普司亭不仅能显著提高血小板计数,还能降低抗血小板抗体水平^[15]。

1.1 JAK2-STAT 信号通路 TPO 激活血小板生成素受体(c-MPL),诱导细胞质蛋白中的次级酪氨酸激酶活性,聚集细胞质中的 Janus 激酶-2(Janus kinase-2, JAK-2),导致 TPO 受体上特定酪氨酸残基的磷酸化。TPO 通过激活心脏中的 JAK-2 起作用,在给药后几分钟内激活转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3),表明 TPO 刺激的信号通路能够将信号传导到细胞核^[16-17]。

1.2 MAPK 信号通路 TPO 保护的信号通路部分由 p42/44 有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 KATP 通道组成。在再灌注过程中,TPO 增加 p44 MAPK 的磷酸化,但不增加 p42 MAPK 的磷酸化,TPO 产生的心脏保护作用可被 p42/44 MAPK 抑制剂所消除。p42/44 MAPK 的激活可减少心脏缺血/再灌注损伤,上调抗凋亡基因 BCL 家族^[16]。

2 罗普司亭的药效学、药动学

在健康志愿者中,血小板计数在罗普司亭静脉给药后 1~3 d 增加,在皮下给药后 4~9 d 增加,在第 12~16 d 达到峰值。罗普司亭在体内的代谢、吸收、分布和排泄与给药剂量之间呈非线性关系,其消除速率、半衰期等依赖于给药剂量和基线血小板计数。将 32 例接受单次静脉注射(0.3、1.0、10.0 μg/kg)或皮下注射(0.1、0.3、1.0、2.0 μg/kg)的受试者血清中平均罗普司亭浓度(药动学数据)和平均血小板计数(药效学数据),拟合到基于药效学介导的药物处置和前体池寿命概念的机械药动学-药效学模型中,将受体介导的内吞作用和线性机制作为平行的消除途径。受体的最大浓度(假设与血小板计数呈正比)、平衡解离常数和药物-受体复合物内吞作用的一级内化速率分别为 0.022 fg/血小板、0.131 μg/L 和 0.173/h。前体细胞和血小板的估计寿命分别为 5.9 d 和 10.5 d。皮下给药剂量范围为 3~15 μg/kg,罗普司亭的血清浓度峰值出现在治疗后 7~50 h,半衰期为 1~34 d^[18-19]。

罗普司亭能改善慢性 ITP 患者体外调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的功能。虽然 Tregs 正常化的机制尚不清楚,但推测是由于血小板生成增加导致血小板周转加快,从而使血浆转化生长因子-β 水平升高所致^[20]。模型表明,罗普司亭的活性是由血小板和巨核细胞上受体占用的饱和度而不是血清浓度驱动的^[21-22]。

3 罗普司亭临床应用研究

3.1 ITP 在 ITP 的早期阶段,患者有适应性免疫应答,自身免

疫是可逆的(促炎细胞因子的产生增加),自身反应性 B 细胞克隆可能增加。这一时期可鼓励无治疗缓解(即在无治疗的情况下至少 6 个月血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$),而晚期或进行性 ITP 通常与不可逆的自身免疫有关,其特征是持续的细胞因子失衡、免疫耐受丧失^[23]。较短的 ITP 病程(≤ 1 年)已被证明是治疗后缓解的积极预后因素,较低的罗普司亭峰值剂量是无治疗缓解的独立预测因素。

一项回顾性、长期、多中心随访研究,对 121 例接受 TPO 受体激动剂治疗的 ITP 成年患者评估了与无治疗缓解相关的因素。仅接受罗普司亭的患者实现无治疗缓解的概率是仅接受艾曲泊帕患者的 3.2 倍($P < 0.05$)。51.3% 接受罗普司亭治疗的患者能够停止治疗,接受艾曲泊帕治疗的患者只有 24.4% 能够停止治疗。在 12 例仅接受罗普司亭治疗的新诊断或持续性 ITP 患者中,8 例实现无治疗缓解^[23]。有可能单 Fc 结构域对罗普司亭实现无治疗缓解的速率有作用,Fc 结构域通过诱导 Treg 细胞驱动免疫耐受的可能性还需进一步研究^[24]。

一项共纳入 9 个随机对照试验的 Meta 分析显示,罗普司亭组总血小板应答率及远期血小板应答率均显著高于安慰剂组($P < 0.05$),2 组不良反应、严重不良反应、出血事件及严重出血事件的差异均无统计学意义($P > 0.05$)^[25]。96 例(新诊断、持续性、慢性 ITP 患者分别为 18、25、53 例)使用罗普司亭治疗的患者,随访 2~24 周,所有患者的总体血小板应答达到高峰。在 2 年的随访期间,各组有 24.0%~35.8% 的患者出现不良反应。2 例慢性 ITP 患者仅出现骨髓不良反应,无其他不良反应发生^[26]。一项Ⅲ期、单臂、多中心研究显示,每周皮下注射罗普司亭(1~10 μg/kg)的 ITP 患者(1~18 岁),血小板计数维持在 $(50 \sim 200) \times 10^9/L$ 。主要终点为治疗前 6 个月血小板($\geq 50 \times 10^9/L$)应答时间百分比。长期使用罗普司亭可实现持续的治疗期血小板应答,总体安全性与先前的研究一致^[27]。

3.2 AA 罗普司亭可促进 AA 患者的残余干细胞和祖细胞的增殖^[28]。罗普司亭已被证明在 AA 患者中可增加三系应答^[29]。一项多中心Ⅱ期研究采用随机、平行的方法,剂量寻找期为 8 周,随后进行了长期开放标签延长。在 35 例患者中,10 例接受罗普司亭 10 μg/kg 治疗的患者在前 8 周均出现血小板应答,其中 30% 出现红细胞应答,60% 出现中性粒细胞应答。在第 9 周,33 例患者中有 10 例出现血小板应答,且似乎是剂量依赖性的。10 例接受罗普司亭 3~20 μg/kg 每周 1 次治疗的患者,在第 105 周和第 157 周实现血小板应答,分别在 9 例和 5 例患者中观察到红细胞和中性粒细胞应答;在第 53、105 和 157 周,5 例患者实现三系应答;在第 53~157 周期间,血小板应答稳定的患者用药剂量逐渐减少,3 例患者分别在第 56、483 和 490 d 停止使用罗普司亭。骨髓细胞测定显示血小板计数的改善与祖细胞的增加有关。集落实验表明,罗普司亭影响了原始造血干细胞(CD34⁺ 和 CD38⁻)的刺激,并增强了原始造血干细胞向晚期祖细胞的分化^[11]。

一项多中心、Ⅱ/Ⅲ期、开放标签的研究显示,在 31 例进行免疫抑制治疗的 AA 患者中,84% 和 81% 的患者在第 27 周和第 53 周分别实现了所有的血液学应答,第 53 周的三系应答率为

39%, 75% 的患者在第 53 周达到了输血-融合的独立性。最常见的治疗相关不良事件(AE)是鼻咽炎(42%), 其他 AE 包括上呼吸道感染、发热、头痛、腹泻和肌肉痉挛, 3 例与药物引起肝功能异常相关。2 例患者出现细胞遗传学异常, 其中 1 例在最后一次随访中恢复正常核型^[28]。研究发现, AA 患者由艾曲泊帕改用罗普司亭后, 其血小板计数、中性粒细胞、网织红细胞逐渐改善, 治疗后 1 年无需输血^[30]。另一项开放标签、Ⅱ/Ⅲ 期的研究表明, 对于未接受过免疫抑制治疗的 AA 患者, 罗普司亭联合环孢素 A 治疗有效且耐受性良好^[31]。

3.3 CIT CIT 损害骨髓, 消耗干细胞和祖细胞, 减少血液的生成, 是化疗常见的不良反应^[32]。化疗药物以不同的方式影响巨核细胞和血小板的生成途径, 如影响多能干细胞或巨核细胞祖细胞, 通过降低 Bcl-xL 活性增加血小板破坏率, 或通过免疫机制增强血小板的清除^[33]。化疗延迟和减少化疗药物剂量通常用于控制 CIT, 导致剂量强度降低, 降低了化疗方案的疗效^[34]。治疗 CIT 的一种潜在方法是增加血小板计数, 以维持化疗剂量强度和治疗计划^[35]。

一项Ⅱ期试验研究了罗普司亭在实体瘤患者中的疗效, 在 CIT 的治疗中, 罗普司亭的最佳给药方案可能取决于所采用的化疗方案、血小板预期抑制程度及血小板的恢复时间^[36]。一项多中心研究发现, 罗普司亭可用于治疗实体瘤和淋巴恶性肿瘤患者的 CIT, 整个队列的中位优化剂量为 3 μg/kg。在接受各种化疗方案的实体肿瘤患者中, 罗普司亭对 CIT 的管理有效^[37]。

一项研究发现, 在 42 例尤文氏肉瘤患者中, 27 例出现单独的 CIT, 每例患者延迟 1~4 个化疗周期。10 例接受罗普司亭治疗的患者, 起始剂量中位数为 3 μg/kg(1~5 μg/kg), 剂量每周增加 1~2 μg/kg 直至 4~10 μg/kg, 并在整个化疗过程中持续使用。使用罗普司亭剂量越高, 平均血小板计数相对于基线的变化越大。除轻微头痛外, 未发现与罗普司亭相关的不良反应^[38]。在另一项单中心回顾性队列研究中, 纳入 24 例实体瘤患儿, 中位化疗 5 个月后开始使用罗普司亭, 中位最大剂量为 6.5 μg/kg。30% 患儿实现化疗周期延迟率降低, 13% 患儿实现剂量下调, 所有患儿均未出现不良反应, 表明罗普司亭在实体瘤患儿中安全性良好^[39]。

在选择血小板生成素受体激动剂时应考虑给药途径, 需每周皮下注射罗普司亭可能是其临床应用的一个缺点^[40]。当患者开始使用罗普司亭治疗时, 需更频繁就诊, 直至血小板计数稳定。家庭自我注射可能是一些患者的选择。另外, 应逐步停用罗普司亭, 突然停止治疗可致血小板减少症患者有反弹性治疗反应^[41]。应至少每周监测 1 次血小板计数, 停药后至少每 2 周监测 1 次。如有需要, 应额外治疗。若患者血小板计数降至 <50×10⁹/L 或出现症状时, 则应每周增加 1 μg/kg 罗普司亭。

4 结论与展望

罗普司亭是一种重要的血小板生成素受体激动剂, 对血小板减少症患者而言, 是一种新的治疗选择。罗普司亭用于 ITP、AA、CIT 患者, 可安全有效地增加血小板计数, 避免血小板输注带来的潜在风险, 并可缓解血源紧张问题, 为此类患者带来新的治疗希望。国内对罗普司亭的报道相对较少, 其适用范围值

得进一步扩展, 给药途径也需进一步改进, 以增强患者的依从性。下一步将继续评估其用于 CIT 及其他原因引起的血小板减少症的临床疗效及安全性。

参考文献

- [1] 邵鑫,蒋先虹,尤俊,等.基于 FAERS 的罗米司亭和艾曲泊帕 ADE 信号挖掘与分析[J].中国药房,2023,34(19):2391-2395. DOI: CNKI:SUN:ZGYA.0.2023-19-015.
- [2] Wang X, Li Y, Zhuang W. Safety analysis of romiplostim, eltrombopag, and avatrombopag post-market approval: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1): 46. DOI: 10.1186/s40360-025-00873-8.
- [3] Zoubi I, Warwar A, Perek S, et al. Daratumumab and romiplostim combined therapy for a long-standing refractory primary immune thrombocytopenia-case report[J]. Immunotargets Ther, 2025, 14: 1-5. DOI: 10.2147/ITT.S487895.
- [4] Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies[J]. Blood, 2002, 100(10): 3457-3469. DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457.
- [5] Nakamura-Ishizu A, Suda T. Multifaceted roles of thrombopoietin in hematopoietic stem cell regulation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 466(1): 51-58. DOI: 10.1111/nyas.14169.
- [6] Semple JW, Schifferli A, Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia: Pathophysiology and impacts of Romiplostim treatment [J]. Blood Rev, 2024, 67: 101222. DOI: 10.1016/j.blre.2024.101222.
- [7] Nelson VS, Amini SN, Netelenbos T, et al. The 'stop TPO-RA in ITP patients' study: Clinical and immune modulatory effects of romiplostim tapering [J]. Br J Haematol, 2025, 206(6): 1743-1753. DOI: 10.1111/bjh.20100.
- [8] 房丽君,郭旭彪,高红旭,等.基于 JAK2-STAT 信号通路探讨升血小板胶囊通过巨核细胞对 ITP 的治疗作用[J].南开大学学报:自然科学版, 2023, 56(5): 16-22, 42. DOI: CNKI: SUN: NKDZ.0.2023-05-003.
- [9] Lee JW, Lee SE, Jung CW, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(11): e562-e572. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30153-X.
- [10] De Laval B, Pawlikowska P, Barbieri D, et al. Thrombopoietin promotes NHEJ DNA repair in hematopoietic stem cells through specific activation of Erk and NF-κB pathways and their target, IEX-1 [J]. Blood, 2014, 123(4): 509-519. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515874.
- [11] Mitchell WB, Pinheiro MP, Boulad N, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2014, 89(12): E228-234. DOI: 10.1002/ajh.23832.
- [12] De Oliveira FL, Sequeira FS, Garanito MP. Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with Immune thrombocytopenia: A systematic review[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2023, 45(1): 83-89. DOI: 10.1016/j.hctc.2022.09.1275.
- [13] Sharathkumar A, Carr J, Claassen D, et al. Romiplostim for treatment of children and young adults with severe aplastic anemia and myelodysplastic syndrome[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2024,

- 46(5):252-261. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002891.
- [14] Bussel JB, Sofi G, Balduzzi A, et al. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:2243-2268. DOI: 10.2147/DDDT.S299591.
- [15] Kapur R, Aslam R, Speck ER, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Platelets, 2020, 31(3): 399-402. DOI: 10.1080/09537104.2019.1624709.
- [16] Baker JE, Su J, Hsu A, et al. Human thrombopoietin reduces myocardial infarct size, apoptosis, and stunning following ischaemia/reperfusion in rats[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(1):44-53. DOI: 10.1093/cvr/cvm026.
- [17] Solimando AG, Desantis V, Palumbo C, et al. STAT1 overexpression triggers aplastic anemia: a pilot study unravelling novel pathogenetic insights in bone marrow failure[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6): 2687-2694. DOI: 10.1007/s10238-023-01017-0.
- [18] Wang YM, Krzyzanski W, Doshi S, et al. Pharmacodynamics-mediated drug disposition (PDMDD) and precursor pool lifespan model for single dose of romiplostim in healthy subjects[J]. AAPS J, 2010, 12(4):729-740. DOI: 10.1208/s12248-010-9234-9.
- [19] Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(6):628-638. DOI: 10.1016/j.cpt.2004.08.010.
- [20] Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents[J]. Blood, 2010, 116(22):4639-4645. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281717.
- [21] Krzyzanski W, Sutjandra L, Perez-Ruix JJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of romiplostim in animals[J]. Pharm Res, 2013, 30(3):655-669. DOI: 10.1007/s11095-012-0894-2.
- [22] Hashemzaei M, Ghoshoon MB, Jamshidi M, et al. A review on romiplostim mechanism of action and the expressive approach in E.coli[J]. Recent Pat Biotechnol, 2024, 18(2): 95-109. DOI: 10.2174/1872208317666230503094451.
- [23] Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16680. DOI: 10.1038/s41598-021-95732-x.
- [24] Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up[J]. Am J Hematol, 2018, 93(6):751-759. DOI: 10.1002/ajh.25086.
- [25] He X, Ran N, Wang T, et al. Efficacy and quality of life of Romiplostim in adults and children with immune thrombocytopenia: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(50):e32345. DOI: 10.1097/MD.00000000000032345
- [26] Reiser M, Josten KM, Dietzelbinger H, et al. Romiplostim for primary immune thrombocytopenia in routine clinical practice: Results from a multicentre observational study in Germany[J]. Acta Haematol, 2022, 145(4):394-403. DOI: 10.1159/000521689.
- [27] Grainger J, Bussel J, Tarantino M, et al. A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2023, 7(3):396-405. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006014.
- [28] Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, et al. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study[J]. Br J Haematol, 2021, 192(1):190-199. DOI: 10.1111/bjh.17482.
- [29] 李洋洋,高明洁,田飞,等.罗普司亭治疗再生障碍性贫血的机制与临床应用研究进展[J].疑难病杂志,2024,23(4):504-508. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.024.
- [30] Shimizu Y, Nishikii H, Itsuka T, et al. Hematopoietic recovery by ASXL1-mutated clones after immune suppressive therapy in a patient with severe aplastic anemia[J]. Rinsho Ketsueki, 2023, 64(1):49-53. DOI: 10.11406/rinketsu.64.49.
- [31] Lee JW, Jang JH, Chiba S, et al. Romiplostim with cyclosporin A in patients with aplastic anaemia naive to immunosuppressive therapy: A phase 2/3 study[J]. Br J Haematol, 2025, 207(2):582-590. DOI: 10.1111/bjh.20206.
- [32] Song AB, Al-Samkari H. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: modern diagnosis and treatment[J]. Br J Haematol, 2025, 206(4): 1062-1066. DOI: 10.1111/bjh.20037.
- [33] Al-Samkari H. Optimal management of chemotherapy-induced thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists[J]. Blood Rev, 2024, 63:101139. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101139.
- [34] Denduluri N, Patt DA, Wang Y, et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11):1383-1393. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0166.
- [35] Sofi GA, Al-Samkari H, Leader A, et al. Romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A review of the literature[J]. Cancer Med, 2024, 13(15):e7429. DOI: 10.1002/cam4.7429.
- [36] Sofi GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(31):2892-2898. DOI: 10.1200/JCO.18.01931.
- [37] Al-Samkari H, Parnes AD, Goodarzi K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2021, 106(4):1148-1157. DOI: 10.3324/haematol.2020.251900.
- [38] Merjaneh N, Young J, Mangoli A, et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia in Ewing sarcoma: Implications and potential for romiplostim supportive care[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(7):e29548. DOI: 10.1002/pbc.29548.
- [39] Gorfinkel L, Harris EM, Wall CB, et al. Romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A case cohort assessment of safety, efficacy, and proposed future study in pediatric patients with solid tumors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2025, 72(11):e32011. DOI: 10.1002/pbc.32011.
- [40] 陈灿,张其坤,许青.新型血小板生成素受体激动剂:阿伐曲泊帕[J].中国新药与临床杂志,2020,39(11):652-656. DOI: 10.14109/j.cnki.yxlc.2020.11.03.
- [41] Kuter DJ, Tarantino MD, Lawrence T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia[J]. Blood Rev, 2021, 49:100811. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100811.

(收稿日期:2025-08-01)