

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.024

综 述

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

李洋洋, 高明洁, 田飞, 孙伟正综述 王金环审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673968); 中国民族医药学会科研项目(2021Z1161-440102)

作者单位: 150040 哈尔滨 黑龙江中医药大学(李洋洋); 黑龙江中医药大学附属第一医院血液病科

(高明洁、田飞、孙伟正、王金环)

通信作者: 王金环, E-mail: wjh_0304@163.com



【摘要】 再生障碍性贫血(AA)是一种严重的造血系统疾病,临床上以全血细胞减少和骨髓造血功能受损为特征。罗普司亭作为一种 Janus 激酶抑制剂,近年来引起了广泛的关注。文章从多个角度对罗普司亭治疗 AA 的机制与临床应用展开了全面而深入的讨论,包括该药物在治疗过程中的作用机制、免疫调节作用以及潜在的不良反应和安全性考量。并展望个性化治疗策略的发展和新型治疗靶点的探索,为该领域的进一步研究提供有益的思路。

【关键词】 再生障碍性贫血; 罗普司亭; Janus 激酶抑制剂; 治疗; 研究进展

【中图分类号】 R551.3; R453.9

【文献标识码】 A

Research progress on the mechanism and clinical application of romiplostim in the treatment of aplastic anemia Li Yangyang*, Gao Mingjie, Tian Fei, Sun Weizheng, Wang Jinhuan.* Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang Province Harbin 150040, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81673968); Research Project of the Chinese Ethnic Medicine Society (2021Z1161-440102)

Corresponding author: Wang Jinhuan, E-mail: wjh_0304@163.com

【Abstract】 Aplastic anemia (AA) is a severe hematologic disorder characterized clinically by a reduction in all blood cell types and impairment of bone marrow hematopoiesis. Romiplostim, as a Janus kinase inhibitor, has garnered widespread attention in recent years. This paper comprehensively and thoroughly discusses the mechanisms and clinical applications of romiplostim in the treatment of aplastic anemia from various perspectives. It explores the drug's mechanisms of action during the treatment process, its immunomodulatory effects, and potential side effects and safety considerations. Furthermore, the paper also outlines future research directions, particularly the development of personalized treatment strategies and the exploration of novel therapeutic targets, providing valuable insights and prospects for further advancements in the field.

【Key words】 Aplastic anemia; Romiplostim; Janus kinase inhibitors; Treatment; Research progress

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一组由多种病因所致的骨髓造血功能衰竭性综合征,以骨髓造血细胞增生降低和外周血全血细胞减少为特征,临床以贫血、出血和感染为主要表现^[1]。AA 对患者造血功能的严重影响使其成为临床上备受关注的重要问题。AA 的治疗选择取决于病情的严重程度,可能包括观察、输血、免疫抑制疗法和造血干细胞移植^[2]。对于不适合骨髓移植的患者,免疫抑制治疗(immunosuppressant therapy, IST)是涉及抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)^[3]和环孢素(cyclosporine, CSA)的基础治疗^[4-6]。文献调查显示,30%的患者对 IST 无反应,30%~40%的患者最终复发^[7-8]。传统治疗方法如免疫抑制剂和激素治疗在一些患者中表现出有限的疗效^[9]。近年来,罗普司亭作为一种新型治疗药

物备受研究者关注,其在治疗 AA 中的疗效和作用机制备受期待。罗普司亭不增加血栓事件发生率^[10],且具有良好的肝脏安全性。罗普司亭作为一种 Janus 激酶抑制剂(Janus kinase inhibitors, JAKI),被认为具有调节免疫反应和促进血小板生成的潜力,然而,其具体的作用机制和临床应用仍然存在许多未知之处。因此,针对罗普司亭治疗 AA 的机制与临床应用展开深入的研究^[11],有助于全面了解该药物的疗效和安全性,为其在临床实践中的应用提供有益的指导和依据。文章旨在综述罗普司亭治疗 AA 的最新研究进展,探讨其作用机制、临床疗效以及可能的不良反应和安全性考量,并对未来的研究方向进行展望,以期为该领域的进一步研究和临床实践提供重要的参考和指导。

1 罗普司亭作用机制概述

罗普司亭(Romiplostim),曾用名为罗米司亭,其商品名为Nplate,是第二代长效血小板生成素受体激动剂(TPO-RA),属于TPO肽类模拟物,该融合蛋白由1个IgG1Fc载体结构域和4个对TPO-R具有高亲和力的多肽序列组成的TPO-R结合域组成^[12-14],与内源性TPO无序列同源性^[15-17]。与Fc γ 受体的相互作用可能使罗普司亭能够调节体液耐受性的维持、细胞成熟、抗原呈递和Treg扩增。最后,罗普司亭可能通过Fc区的2个表位(称为Tregitopes)激活Tregs。有必要进一步探索这些机制在肽抗体功能中的作用^[18]。由于罗普司亭与内源性TPO无序列同源性,因此不会产生内源性TPO中和抗体。根据这一特性,罗普司亭能够实现稳定和可预测的血小板计数上升,从而将血小板生成素自身抗体的产生风险降至最低^[19]。一项小鼠实验研究表明,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^[20]。在治疗AA时,罗普司亭主要通过抑制JAK-STAT信号通路来调节免疫反应和改善造血细胞分化^[21]。一项基础研究提出CD4⁺、CAMK4⁺、naive T细胞、IL-6/JAK3/STAT3的激活及潜在的Th17极化是重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)免疫失衡的重要分子机制之一,揭示了异常的免疫微环境在儿童SAA免疫介导的造血功能衰竭中的作用^[22]。

罗普司亭是一种重组蛋白,具有类似血小板生成素的作用,通过激活c-Mpl受体而刺激骨髓内的巨核细胞增殖和分化,从而促进血小板的生成^[23]。通过模拟TPO的结构域与体内内源性TPO竞争结合靶细胞上的c-Mpl位点,激活JAK2/STAT5信号通路,引起基因表达的改变,促进骨髓造血干细胞向巨核系细胞分化,以及促进巨核系细胞的增殖、分化与成熟,最终形成功能性血小板,并且释放到外周循环。Townsend等^[24]在其综述中提到,罗普司亭能够刺激生理性血小板生成的相关信号传导途径,包括AKT和ERK1/2信号通路的磷酸化增加。这些信号通路对于正常的血小板生成至关重要。此外,研究表明^[25],罗普司亭在治疗难治性再生障碍性贫血(refractory or resistant aplastic anemia, rAA)患者时显示出了活性,并且在研究期间没有出现明显的克隆进化或发展为急性髓系白血病的情况。这表明罗普司亭的作用机制可能与其他药物相比具有较高的安全性。研究表明^[26],罗普司亭通过激活人体的血小板生成作用,能够提高血小板计数,减少出血风险,并且在临床实践中显示出良好的安全性和耐受性。然而,该研究还指出,罗普司亭的使用可能增加静脉血栓栓塞的风险,因此在治疗过程中需要谨慎监测患者的血栓风险。

罗普司亭的结合导致酪氨酸磷酸化,随后激活Mpl、JAK2-STAT5、ERK1/2和AKT下游信号传导通路,导致基因转录增加和巨核细胞增殖和分化增加。与内源性血小板生成素类似,罗普司亭刺激巨核细胞集落形成细胞的生长,并增加巨核细胞数量、大小和多倍体^[27]。罗普司亭的作用机制主要涉及通过激活c-Mpl受体和相关信号通路,促进骨髓内巨核细胞的增殖和分化,从而增加血小板的生成,提高血小板计数,并减少出血风险。同时也指出了其潜在的血栓栓塞风险,强调了临床应用中

需要密切监测患者状况的重要性。

2 罗普司亭治疗AA的分子机制与作用途径

2.1 对JAK-STAT信号通路的调控作用

Janus激酶(Janus kinases, JAKs)-信号传导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路作为信号级联反应代表之一,可参与调节免疫、细胞增殖与分化、细胞凋亡、肿瘤发生和造血。JAK属于非受体蛋白酪氨酸激酶家族,由JAK1、JAK2、JAK3和非受体蛋白酪氨酸激酶-2(TYK2)组成。STAT是核内转录因子。在静息细胞中,STAT存在于胞质中。STAT分子被激活后,形成二聚体进入细胞核。参与调控基因表达特别是在干扰素(IFN)和白介素(IL)作为信号分子的细胞中,STAT可以被激活,作为一种被诱导的转录因子,表现出多种特异的功能。目前已经鉴定出7种STAT蛋白,STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6,它们分别由不同的基因编码^[28]。STAT转录因子受多种细胞因子调控,从而控制免疫反应和诱导肿瘤免疫逃逸,促进或抑制各种免疫细胞的扩增和活化。STAT家族的每个成员都可以被各种细胞因子和相关的JAK激活^[29]。国外一项动物实验研究证实,JAK1/2抑制剂芦可替尼在移植物抗宿主病模型中抑制细胞毒性T细胞活化并抑制细胞因子产生,支持JAK/STAT抑制剂在人类AA和其他免疫性骨髓衰竭综合征中的临床试验^[30]。

罗普司亭的作用机制主要是通过抑制JAK-STAT信号通路,从而调节免疫反应和造血细胞分化,这对于AA的治疗具有重要意义。JAK-STAT信号通路在细胞增殖、分化和免疫调节等多种生物学过程中起着重要作用。JAK-STAT信号通路参与调控细胞因子信号传导,影响免疫细胞的功能和分化。该研究还强调了JAK-STAT信号通路在造血干细胞增殖中的重要作用,表明其在调节免疫应答和造血过程中具有重要意义。JAK-STAT信号通路异常激活可能与疾病的发生和发展密切相关,强调了JAK-STAT信号通路在AA等疾病发病机制中的重要调控作用^[31]。提出了该通路可能成为未来治疗靶点的可能性^[32]。

2.2 对免疫调节和细胞增殖的影响

罗普司亭能够调节免疫细胞的功能,并对细胞因子信号传导和造血干细胞增殖产生影响,这为治疗AA提供了新的治疗策略。免疫调节和细胞增殖是罗普司亭治疗AA中的2个重要影响因素。研究指出罗普司亭能够调节免疫细胞的功能,包括调节细胞因子信号传导和免疫应答,从而达到治疗AA的效果。此外,罗普司亭还能够影响造血干细胞的增殖,促进造血过程的正常进行。罗普司亭对人体巨核细胞的功能具有调节作用,能够促进巨核细胞的分化和血小板的生成。罗普司亭通过激活AKT/ERK依赖途径,促进人体巨核细胞的增殖和分化,进而增加血小板的产生^[33]。结合以上研究结果可以看出,罗普司亭作为一种治疗AA的药物,其免疫调节和细胞增殖影响是其治疗机制中的两个重要方面。通过调节免疫细胞的功能和促进造血干细胞的增殖,罗普司亭能够有效改善AA患者的临床症状,并促进其恢复正常的造血功能。该药物的治疗效果和安全性需要在临床应用中进一步评估和监测。

3 罗普司亭治疗 AA 的临床应用

AA 患者可以接受免疫抑制剂治疗或接受骨髓移植作为一线治疗的一部分。TPO-RA 通过与造血干/祖细胞表面的 TPO 受体结合,促进造血干细胞增殖分化及多能造血祖细胞扩增,同时具有免疫调节、诱导免疫耐受的作用^[34]。罗普司亭在 AA 的临床应用中表现出积极的疗效。罗普司亭能够调节免疫平衡,维持造血细胞的稳定,并促进血液的正常生成。艾曲泊帕和罗普司亭是血小板生成素受体激动剂,在前瞻性对照研究中被证明对 AA 有效。大剂量罗普司亭可加速艾曲泊帕 rAA 患者的血液学恢复^[35]。

研究发现,当患者对最大剂量艾曲泊帕无反应后改用罗普司亭,共有 10 例患者均接受最大剂量的罗普司亭(每周 20 μg/kg)。在中位随访 12 个月时,10 例患者中有 7 例(70%)实现了中性粒细胞、红细胞或血小板反应,包括 1 例完全缓解,结果显示了罗普司亭对艾曲泊帕无反应的 rAA 患者有效^[36]。研究表明,患者由艾曲泊帕改用罗普司亭后,其中性粒细胞、网织红细胞和血小板计数逐渐改善,治疗后 1 年无需输血^[37]。为评估罗普司亭与 ATG 和 CSA 联合治疗作为 AA 患者的一线治疗的疗效和安全性,对 12 例患者进行 6 个月的随访,有 25% 的患者达到完全缓解,41.6% 的患者达到部分缓解,16.7% 的患者没有反应;三系造血反应在治疗后 6 个月显示出改善,其中中性粒细胞绝对计数和血小板计数的改善最为显著;虽然有 2 例死亡报告,但是罗普司亭与 ATG + CSA 联合治疗作为一线治疗在临床上显示出显著的效果^[38]。

在一项 II/III 期、多中心、开放标签研究中,罗普司亭以 10 μg/kg 的固定剂量皮下给药,每周 1 次,持续 4 周(第 1~4 周),然后每周给药(5、10、15 和 20 μg/kg),通过血小板反应滴定长达 52 周(第 5~52 周),证实大剂量罗普司亭在治疗 rAA 患者时有效且耐受性良好,笔者建议进一步研究以验证这些发现在更大人群中的长期效果^[39]。罗普司亭已被证明可在 AA 患者中产生三系反应,增加血小板以及红细胞和中性粒细胞反应。国外进行了一项多中心 II 期研究,该研究采用随机、平行、剂量探索阶段(8 周),然后对 rAA 患者进行长期开放标签扩展。在研究的 35 例患者中,接受罗普司亭 10 μg/kg 治疗的 10 例患者均表现出血小板反应,其中 30% 的患者在前 8 周内表现出红细胞反应,60% 表现出中性粒细胞反应^[25]。

尽管罗普司亭在治疗 AA 方面表现出了积极的疗效,但在临床应用中仍需对其潜在的不良反应和安全性进行深入评估和监测。罗普司亭可能存在一定的不良反应,包括部分患者出现不良反应或并发症。文献指出,部分患者在接受罗普司亭治疗后可能出现不良反应,包括但不限于轻度的消化道不适、皮肤反应,以及少数患者可能出现严重的过敏反应和出血倾向^[40]。研究表明,与艾曲泊帕相比,罗普司亭不存在血栓形成风险增加的信号;当然,这些结果必须通过大型药物流行病学研究来证实和量化^[41]。因此,在使用罗普司亭治疗 AA 时,临床医生需要密切关注患者的治疗反应和不良反应表现,及时调整剂量并进行必要的安全性评估,以确保患者能够获得最佳的治疗效果并减少可能的不良反应。

4 罗普司亭治疗 AA 的未来展望

4.1 个体化治疗策略的发展 个体化治疗策略的发展将是未来研究的重点,以实现罗普司亭治疗 AA 的最佳疗效和最小不良反应。根据文献内容显示,当前研究对于罗普司亭治疗 AA 的个体化治疗策略发展正在逐步深入。研究人员通过对患者的临床特征、基因型、病理生理状态等方面进行深入分析,试图建立起针对不同患者个体差异的治疗方案。例如,针对不同基因型的患者,研究人员尝试确定罗普司亭的最佳治疗剂量和疗程,以确保患者获得最佳的治疗效果^[42-43]。此外,一些研究还探索了罗普司亭联合其他药物治疗的可能性,以进一步增强治疗效果并减少患者可能的不良反应。研究人员还在努力建立起一套完善的评估体系,以便对患者的治疗反应和不良反应进行有效监测和评估。这些个体化治疗策略的发展将为临床医生提供更为精准的治疗方案,以满足不同患者的治疗需求,提高治疗效果并减少治疗风险。然而,尽管这一领域的研究进展迅速,但仍需要更多的临床试验和临床实践经验的积累,以验证个体化治疗策略的可行性和有效性^[44]。

4.2 新型治疗靶点的探索 未来研究还应该探索罗普司亭可能作用的新型治疗靶点,以便为 AA 患者提供更为有效和安全的治疗策略。一些研究着重于探索罗普司亭在调节细胞信号通路中的作用,尤其是对于与免疫调节和造血功能密切相关的细胞信号通路的调控作用。研究人员通过深入的细胞生物学实验和动物模型研究,试图揭示罗普司亭对于不同信号通路的调节作用,以期发现新的治疗靶点并提出相应的治疗策略^[45-46]。另外,罗普司亭可能通过影响特定细胞因子或细胞分子的表达和功能来发挥治疗作用。研究人员在细胞因子信号通路的研究中发现了一些新的调节机制,这为进一步开发罗普司亭作为治疗 AA 的新型治疗靶点提供了新的思路和途径。虽然这些研究成果仍处于初步阶段,但已经为罗普司亭作为治疗 AA 的新型治疗靶点的探索奠定了基础,为未来的临床研究提供了有益的启示。

5 小结

罗普司亭作为创新型长效 TPO-RA,作用机制优势明显,不仅可以通过创新性地激活 TPO 受体的胞外结构域,全面激活下游信号通路,进一步促进巨核细胞的增殖,高效提升血小板水平,而且由于具有独特的抗体 Fc 段,可与 FcRn 相互作用,延长半衰期,从而降低给药频率,大大提高了患者依从性,有助于改善患者生存预后。罗普司亭的独特结构避免了产生中和抗体的风险。

参考文献

- [1] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 129(11): 1428-1436. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
- [2] Yamazaki H. Reference guide for the treatment of aplastic anemia: Key points of the 2022 revision[J]. Rinsho Ketsueki, 2023, 64(9): 892-899. DOI: 10.11406/rinketsu.64.892.
- [3] Sakamoto T, Obara N, Maruyama Y, et al. Repeated immunosuppressive rabbit antithymocyte globulin therapy for adult patients with relapsed or refractory aplastic anemia[J]. Eur J Haematol, 2023, 111(5): 768-776. DOI: 10.1111/ejh.14075.

- [4] Shah S ,Jain P ,Shah K ,et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: A single-center experience from western India [J]. *Ann Hematol* 2019 ,98 (1) : 41-46. DOI: 10. 1007/s00277-018-3487-2.
- [5] Lionel SA ,Selvarajan S ,Korula A ,et al. Profile and predictors of infection following Anti-thymocyte globulin or Anti-lymphocyte globulin with cyclosporine in aplastic anemia [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus* ,2023 ,39 (3) : 419-428. DOI: 10. 1007/s12288-022-01597-z.
- [6] Shen Y ,Li Y ,Liu Q ,et al. Comparison of anti-thymocyte globulin-based immunosuppressive therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with transfusion-dependent non-severe aplastic anaemia: A retrospective study from a single centre [J]. *Ann Med* ,2023 ,55 (2) : 2271475. DOI: 10. 1080/07853890. 2023. 2271475.
- [7] Peslak SA ,Olson T ,Babushok DV. Diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. *Curr Treat Options Oncol* 2017 ,18 (12) : 70. DOI: 10. 1007/s11864-017-0511-z.
- [8] Shin SH ,Lee JW. The optimal immunosuppressive therapy for aplastic anemia [J]. *Int J Hematol* 2013 ,97 (5) : 564-572. DOI: 10. 1007/s12185-013-1331-y.
- [9] Nassani M ,Fakih RE ,Passweg J ,et al. The role of androgen therapy in acquired aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes [J]. *Front Oncol* ,2023 ,13: 1135160. DOI: 10. 3389/fonc. 2023. 1135160.
- [10] Kurita N ,Nishikii H ,Maruyama Y ,et al. Safety of romiplostim administered immediately after cord-blood transplantation: A phase I trial [J]. *Ann Hematol* 2023 ,102 (10) : 2895-2902. DOI: 10. 1007/s00277-023-05410-3.
- [11] Bussel J ,Kulasekararaj A ,Cooper N ,et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists [J]. *Semin Hematol* ,2019 ,56 (4) : 262-278. DOI: 10. 1053/j. semihematol. 2019. 09. 001.
- [12] Cwirla SE ,Balasubramanian P ,Duffin DJ ,et al. Peptide agonist of the thrombopoietin receptor as potent as the natural cytokine [J]. *Science* 1997 ,276 (5319) : 1696-1699. DOI: 10. 1126/science. 276. 5319. 1696.
- [13] Bussel JB ,Soff 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.
- [14] Broudy VC ,Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl [J]. *Cytokine* 2004 ,25 (2) : 52-60. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2003. 05. 001.
- [15] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors [J]. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007 ,109 (11) : 4607-4616. DOI: 10. 1182/blood-2006-10-019315.
- [16] 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. clpt. 2004. 08. 010.
- [17] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. *Int J Hematol* 2013 ,98 (1) : 10-23. DOI: 10. 1007/s12185-013-1382-0.
- [18] Schifferli A ,Nimmerjahn F ,Kühne T. Immunomodulation in primary immune thrombocytopenia: A possible role of the fc fragment of romiplostim [J]. *Front Immunol* 2019 ,10: 1196. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01196.
- [19] Perreault S ,Burzynski J. Romiplostim: A novel thrombopoiesis-stimulating agent [J]. *Am J Health Syst Pharm* 2009 ,66 (9) : 817-824. DOI: 10. 2146/ajhp080524.
- [20] 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.
- [21] Nash P ,Kerschbaumer A ,Dörner T ,et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement [J]. *Ann Rheum Dis* 2021 ,80 (1) : 71-87. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2020-218398.
- [22] Zhang J ,Liu T ,Duan Y ,et al. Single-cell analysis highlights a population of Th17-polarized CD4⁺ naive T cells showing IL6/JAK3/STAT3 activation in pediatric severe aplastic anemia [J]. *J Autoimmun* 2023 ,136: 103026. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2023. 103026.
- [23] Hashemzadei M ,Negahdaripour M ,Heidari R ,et al. Protein expression and purification of romiplostim and analysis of its secretory production using an in silico investigated signal peptide in *E. Coli* [J]. *Rep Biochem Mol Biol* 2023 ,12 (1) : 27-35. DOI: 10. 52547/rbmb. 12. 1. 27.
- [24] Townsley DM ,Desmond R ,Dunbar CE ,et al. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: Possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Int J Hematol* 2013 ,98 (1) : 48-55. DOI: 10. 1007/s12185-013-1352-6.
- [25] 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.
- [26] Ghanima W ,Cooper N ,Rodeghiero F ,et al. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later [J]. *Haematologica* 2019 ,104 (6) : 1112-1123. DOI: 10. 3324/haematol. 2018. 212845.
- [27] Currao M ,Balduini CL ,Balduini A. High doses of romiplostim induce proliferation and reduce proplatelet formation by human megakaryocytes [J]. *PLoS One* 2013 ,8 (1) : e54723. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0054723.
- [28] Ananthkrishnan R ,Hallam K ,Li Q ,Ramasamy R. JAK-STAT pathway in cardiac ischemic stress [J]. *Vascul Pharmacol* 2005 ,43 (5) : 353-356. DOI: 10. 1016/j. vph. 2005. 08. 020.
- [29] Banerjee S ,Biehl A ,Gadina M ,et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects [J]. *Drugs* 2017 ,77 (5) : 521-546. DOI: 10. 1007/s40265-017-0701-9.
- [30] Groarke EM ,Feng X ,Aggarwal N ,et al. Efficacy of JAK1/2 inhibition in murine immune bone marrow failure [J]. *Blood* 2023 ,141 (1) : 72-89. DOI: 10. 1182/blood. 2022015898.

- [31] 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.
- [32] Ye M ,Liu G ,Yang Y ,et al. Network pharmacology and experimental verification of the potential mechanism of Er-Xian decoction in aplastic anemia [J]. *Sci Rep* ,2023 ,13 (1) : 17385. DOI: 10. 1038/s41598-023-44672-9.
- [33] Di Buduo CA ,Currao M ,Pecci A , ,et al. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation [J]. *Haematologica* ,2016 ,101 (12) : 1479-1488. DOI: 10. 3324/haematol. 2016. 146746.
- [34] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志* , 2023 ,44 (7) : 535-542. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0253-2727. 2023. 07. 002.
- [35] Hosokawa K ,Yamazaki H ,Tanabe M ,et al. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag [J]. *Leukemia* ,2021 ,35 (3) : 906-909. DOI: 10. 1038/s41375-020-0950-6.
- [36] Ise M ,Jizuka H ,Kamoda Y ,et al. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: Results of a retrospective study [J]. *Int J Hematol* ,2020 ,112 (6) : 787-794. DOI: 10. 1007/s12185-020-02971-1.
- [37] Shimizu Y ,Nishikii H ,Iitsuka 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.
- [38] Dhingra G ,Rajoreya A. A single-centre experience of first-line romiplostim and immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia [J]. *Cureus* , 2023 , 15 (4) : e37682. DOI: 10. 7759/cureus. 37682.
- [39] Jang JH ,Tomiya 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. 17190.
- [40] Fang Q ,Huang F ,Liang J ,et al. Safety of romiplostim and eltrombopag for children with immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system database [J]. *Expert Opin Drug Saf* ,2023 ,22 (8) : 707-714. DOI: 10. 1080/14740338. 2023. 2182288.
- [41] Nguyen TT ,Palmaro A ,Montastruc F ,et al. Signal for thrombosis with eltrombopag and romiplostim: A disproportionality analysis of spontaneous reports within vigibase [J]. *Drug Saf* ,2015 ,38 (12) : 1179-1186. DOI: 10. 1007/s40264-015-0337-1.
- [42] Kurita N ,Nishikii H ,Maruyama Y ,et al. Safety of romiplostim administered immediately after cord-blood transplantation: A phase 1 trial [J]. *Ann Hematol* ,2023 ,102 (10) : 2895-2902. DOI: 10. 1007/s00277-023-05410-3.
- [43] González-López TJ ,Provan D. Sustained remission off-treatment (SROT) of TPO-RAs: The burgos ten-step eltrombopag tapering scheme [J]. *Medicina (Kaunas)* ,2023 ,59 (4) : 659. DOI: 10. 3390/medicina59040659.
- [44] Gilreath J ,Lo M ,Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) : Drug class considerations for pharmacists [J]. *Drugs* ,2021 ,81 (11) : 1285-1305. DOI: 10. 1007/s40265-021-01553-7.
- [45] Bianchi E ,Rontautoli S ,Tavernari L ,et al. Inhibition of ERK1/2 signaling prevents bone marrow fibrosis by reducing osteopontin plasma levels in a myelofibrosis mouse model [J]. *Leukemia* ,2023 ,37 (5) : 1068-1079. DOI: 10. 1038/s41375-023-01867-3.
- [46] Gábris F ,Kiss G ,Szirmay B ,et al. Absence of Nkx2-3 induces ectopic lymphatic endothelial differentiation associated with impaired extramedullary stress hematopoiesis in the spleen [J]. *Front Cell Dev Biol* ,2023 ,11: 1170389. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1170389.

(收稿日期: 2023 - 11 - 17)

(上接 503 页)

- [43] Zhang Y ,Lu W ,Zhang X ,et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting smad and STAT3 signaling pathways [J]. *Pharmacol Res* ,2019 ,147: 104307. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2019. 104307.
- [44] 李雯雯 ,李小玲 ,赵荫环. 系统性硬化症中西医发病机制及治疗进展 [J]. *现代中西医结合杂志* ,2020 ,29 (19) : 2158-2163. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2020. 19. 027.
- [45] 邹有硕 ,赵洋. 矽肺发病机制及干细胞治疗研究进展 [J]. *中国工业医学杂志* ,2021 ,34 (5) : 416-419. DOI: 10. 13631/j. cnki. zg-gyxx. 2021. 05. 010.
- [46] 梅凤 ,凌瑞杰 ,尹琴等. 中医药治疗矽肺进展 [J]. *中国工业医学杂志* ,2022 ,35 (3) : 233-237. DOI: 10. 13631/j. cnki. zggyxx. 2022. 03. 014.
- [47] 蔡金云 ,傅萍. 硬皮病相关皮肤损害治疗的研究进展 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 (6) : 645-648. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 025.
- [48] 刘俊龙 ,向阳. 系统性硬化症研究现状及治疗进展 [J]. *世界最新医学信息文摘* ,2018 ,18 (27) : 21-22 ,24. DOI: 10. 19613/j. cnki. 1671-3141. 2018. 27. 009.
- [49] 马海彬 ,黄纪荣 ,张德良. 纤维支气管镜介入治疗矽肺合并肺结核的临床价值 [J]. *中国医疗器械信息* ,2022 ,28 (3) : 110-112 ,172. DOI: 10. 15971/j. cnki. cmdi. 2022. 03. 044.
- [50] 毛文君. 肺移植治疗终末期尘肺的临床研究 [D]. 南京: 南京医科大学 ,2023.

(收稿日期: 2023 - 10 - 25)