

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.020

综 述

罗普司亭在肿瘤治疗所致血小板减少症中的应用进展

常云舒 陈奕妃 王梓旭综述 张莹审校

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2025ZD061); 河北省中医药管理局科研计划项目(T2026091); 北京微爱公益基金会仁心
医学科研课题项目(RXYS2025-0200630118)

作者单位: 300381 天津中医药大学第一附属医院血液科/中医国家临床医学研究中心

通信作者: 张莹 E-mail: zhangyingzhongyi@163.com



【摘 要】 肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT) 因发生率较高、病程迁延、治疗困难, 并可能导致化疗延迟或剂量下调、出血风险增加等严重后果, 日益受到临床关注。作为第二代血小板生成素受体激动剂, 罗普司亭在 CTIT 治疗中的应用前景受到广泛重视。文章就罗普司亭的药物结构、作用机制及在 CTIT 中的应用进展进行系统综述。并从临床实践角度出发, 探讨其应用剂量选择与调整策略, 多维度评价其安全性。同时, 总结现有研究的不足之处, 包括血液系统肿瘤及儿童患者群体中临床证据有限、剂量递减策略研究不足, 以及其对长期临床结局的影响仍待进一步验证等, 以期罗普司亭在 CTIT 中的规范化应用和后续研究提供参考。

【关键词】 罗普司亭; 肿瘤治疗所致血小板减少症; 血小板生成素受体激动剂; 作用机制; 临床应用

【中图分类号】 R558⁺.2; R453

【文献标识码】 A

The application progress of romiplostim in cancer treatment-induced thrombocytopenia Chang Yunshu, Chen Yifei, Wang Zixu, Zhang Ying. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Funding program: Research Project of Tianjin Municipal Education Commission (2025ZD061); Research Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (T2026091); Research Project on Medical Ethics and Technology of Beijing Weilai Public Welfare Foundation (RXYS2025-0200630118)

Corresponding author: Zhang Ying, E-mail: zhangyingzhongyi@163.com

【Abstract】 Cancer treatment-induced thrombocytopenia (CTIT) has attracted significant clinical attention due to its high incidence, refractory and prolonged course, and potential for serious consequences. As a second-generation thrombopoietin receptor agonist, romiplostim has shown broad prospects for clinical application. This review systematically summarizes the progress of romiplostim in the treatment of CTIT, including its drug structure, specific mechanisms of action, and current status of clinical use. From a clinical perspective, it further explores dosing patterns, evaluates the safety of romiplostim from multiple angles, and highlights existing limitations in current research, such as the lack of clinical evidence in hematologic malignancies and pediatric populations, insufficient studies on dose reduction, and unclear timing for drug discontinuation.

【Key words】 Romiplostim; Cancer treatment-induced thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Mechanism; Clinical application

罗普司亭(romiplostim) 作为一种肽体结构的血小板生成素(thrombopoietin, TPO) 受体激动剂, 与第一代小分子 TPO 受体激动剂(如艾曲波帕、海曲波帕、阿伐曲波帕) 在结构上存在显著差异。在肿瘤治疗所致血小板减少症(cancer treatment-induced thrombocytopenia, CTIT) 的应用中, 罗普司亭已显示出较为突出的疗效。除 CTIT 之外, 罗普司亭的适应证还包括原发性免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA) 等^[1]。与 ITP、AA 等不同的是, CTIT 具有明确的诱发因素, 即各类抗肿瘤治疗导致的骨髓损伤, 这不仅提示其发病机制更为复杂, 同时也使其对抗肿瘤治

疗方案的制定与调整产生重要影响。本文将重点综述罗普司亭在 CTIT 临床管理中的应用进展, 探讨其潜在治疗领域的拓展, 并对其药物结构、药代动力学及作用机制等方面进行系统阐述。

1 肿瘤治疗所致血小板减少症概述

CTIT 是恶性肿瘤患者常见的血液学治疗相关不良反应, 其特征为血小板计数(PLT) $<100 \times 10^9 / L$, 通常发生于骨髓抑制或细胞毒性治疗后(包括化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗)^[2]。

1.1 CTIT 的发生机制、发生率 由于抗肿瘤治疗方式的不同, CTIT 的发生通常涉及多种机制。烷化剂与铂类化合物可通过影响 DNA 合成或修复, 抑制巨核细胞和血小板生成^[3]; 蒽环类

药物可通过激活 BCL-2 相关 X 蛋白、促进细胞色素 C 及半胱天冬蛋白酶-3 活化,从而诱导细胞凋亡^[4];奥妥珠单抗则可能通过激活免疫系统和/或补体系统,直接破坏血小板,同时与体内可溶性 CD20 抗原过早形成免疫复合物,导致血小板降解^[5]。CTIT 可发生于实体肿瘤及血液肿瘤患者,其发生率因肿瘤类型和治疗方案不同而差异较大。在实体肿瘤患者中,吉西他滨或含铂方案治疗相关的 3~4 级血小板减少症发生率较高,可达 10.6%,化疗相关血小板减少症总体发生率约为 34.0%。在血液系统肿瘤患者中,治疗相关血小板减少症的发生率更高,为 28.2%~87.2%;相比之下,免疫治疗相关血小板减少症的发生率较低,为 1.7%~1.8%^[6-9]。此外,有研究表明,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗方案可使血小板减少的发生风险增加 6%,且与较差的总生存期相关^[10]。

1.2 CTIT 的临床特征、预后及管理策略 CTIT 患者的血小板计数一般在治疗后第 7 天开始下降,并于第 14 天左右达到最低值。一些患者的血小板计数可以在达到最低点后 14~20 d 逐渐恢复到基线水平,并且通常在后续治疗周期中不再复发,即低谷期 CTIT^[11]。研究表明,大多数低谷期 CTIT 无需临床干预^[12]。然而,若发生持续性 CTIT(即停止化疗后 1 周或更长时间内血小板计数未能有效缓解),即可能会影响下一周期化疗的实施,其主要风险为化疗相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)的降低。一项纳入晚期非小细胞肺癌患者($n=3\ 866$)的回顾性研究表明,剂量延迟 ≥ 7 d 或 RDI $<85\%$ 均与生存率降低显著相关^[13];此外,在一项针对 HER2 阴性晚期乳腺癌患者的前瞻性研究中,间歇性化疗给药与死亡风险增加 38% 相关^[14]。因此,持续 CTIT 的发生可能通过降低治疗强度而间接增加肿瘤患者的死亡风险。当血小板计数下降到一定的阈值时,相应的出血风险显著增加。例如,PLT $<50\times 10^9/L$ 时,外伤或手术相关出血风险增加;PLT $<30\times 10^9/L$ 时,皮下瘀斑及紫癜发生率增加;PLT $<10\times 10^9/L$ 时,则通常需要预防性血小板输注^[11]。除由于严重血小板减少或出血而进行的输血等对症支持治疗外,当前 CTIT 的管理策略还包括应用重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)及重组人白细胞介素 11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)等药物,同时 TPO 受体激动剂(TPO receptor agonists, TPO-RA),包括罗普司亭、海曲波帕及阿伐曲波帕等,正逐步展现出在 CTIT 治疗中的潜在价值,相关临床研究正在开展^[15]。

2 罗普司亭的药物结构

rhTPO 在人体内存在诱导抗 TPO 抗体产生的风险,这一问题推动了 TPO-RA 的研发,并为相关药物设计提供了新的思路。作为最早开发的 TPO-RA 之一,罗普司亭为一种利用重组 DNA 技术制成的 60 kDa 肽体分子,由大肠杆菌表达系统生产。与 rhTPO 不同,罗普司亭不含内源性 TPO 的氨基酸序列,而是由 4 个 TPO 受体结合域与 Fc 结构域连接而成,因此可避免与内源性 TPO 竞争受体的情况,也降低了诱导交叉反应性抗 TPO 抗体产生的可能性^[16]。临床研究显示,罗普司亭的免疫原性较低,一项纳入 280 例 ITP 患儿的研究表明,罗普司亭治疗后免疫原性事件发生率较低,并未影响患儿血小板应答^[17]。此外,罗

普司亭所含 Fc 结构域有助于延长其体内半衰期,但其药代动力学可因给药途径不同而有所差异。动物实验显示,静脉注射罗普司亭后的半衰期为 10~14 h^[18]。皮下注射后,罗普司亭的血清浓度达峰时间中位数为 14 h,中位半衰期为 3.5 d;PLT 在给药后 4~9 d 开始增加,并在第 12~16 天达到峰值^[19]。基于上述药代动力学和药效学特征,罗普司亭通常以皮下注射的方式给药,频率为每周 1 次。

3 罗普司亭治疗化疗所致血小板减少症(CIT)的机制

血小板的生成主要依赖于巨核细胞的增殖、分化和成熟,而 TPO 是调控巨核细胞生成和血小板产生的关键生长因子。TPO 受体又称骨髓增殖性白血病病毒癌基因产物(myeloproliferative leukemia virus oncogene, MPL/c-Mpl),主要表达于造血干细胞、巨核细胞和血小板中,是一种由人骨髓增殖性白血病病毒基因编码的同源二聚体受体^[20]。相关研究表明,罗普司亭可在血小板生成过程中发挥多阶段调控作用。在信号传导阶段,罗普司亭通过与 MPL 结合,诱导 c-Mpl 酪氨酸磷酸化,随后激活 JAK2-STAT5、ERK1/2 和 PI3K-AKT 等下游信号通路,引发相关基因转录^[21],从而参与巨核细胞增殖、分化及血小板生成过程。现有研究显示,罗普司亭对上述信号通路并未展现出明显的选择性偏向;但在高浓度条件下,其诱导的磷酸化强度可降低 4~5 倍,这可能与罗普司亭结合后 MPL 发生更快速的内化有关^[22]。此外,有研究表明,罗普司亭对于 AKT 途径的激活作用可能强于 STAT 和 ERK 途径,因此其诱导未成熟巨核细胞增殖的作用可能较促进终末血小板生成的作用更为显著^[23-25]。在细胞生成阶段,罗普司亭可刺激造血干细胞的增殖,并促进其向巨核细胞谱系的分化,最终增加巨核细胞数量并促进血小板生成^[26]。

4 罗普司亭应用进展

罗普司亭于 2008 年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 ITP 治疗,此后, TPO-RA 用于 CIT 的 III 期临床试验历经较长时间方有结果发表^[27]。罗普司亭目前已获批的适应证包括 ITP、AA,以及急性放射综合征导致的造血综合征,但尚未获 FDA 或欧洲药品管理局批准用于 CTIT 治疗。尽管如此,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南支持将罗普司亭作为 CIT 患者的一种选择^[28]。我国《肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识》指出,对于 rhTPO 或 rhIL-11 疗效不佳或不耐受的患者,可以考虑使用罗普司亭等 TPO-RA 类药物^[29]。基于现有循证数据,在充分权衡获益与风险的前提下,合理、审慎地超说明书使用罗普司亭可能有助于促进血小板恢复、减少抗肿瘤治疗中断,实现临床治疗目标^[30]。在一系列 TPO-RA 治疗 CIT 的研究中,目前仅罗普司亭相关研究取得了较为积极的结果^[31]。一项纳入 348 例患者的 Meta 分析比较了罗普司亭与非罗普司亭类 TPO-RA(包括阿伐曲波帕和艾曲波帕)在 CIT 患者中的应用效果,结果显示,罗普司亭能够使血小板减少程度较重的患者获益更多,最终有助于其血小板计数恢复至更加接近正常范围的水平^[32]。另一项纳入 62 例患者的回顾性研究亦提示,将罗普司亭作为肿瘤治疗全过程中的支持性措施,可能使部分患

者获益,并有助于减轻 CTIT 对治疗连续性的影响^[33]。值得注意的是,上述研究多针对成年患者,因此目前罗普司亭用于 CTIT 的超说明书使用主要限于成人患者^[34]。

4.1 影响罗普司亭应答的因素 对于既往化疗暴露较少、仅在化疗后出现低谷期血小板减少且未持续至下一周期开始前的患者,通常无需接受罗普司亭等 TPO 受体激动剂治疗。相较之下,对于暂停化疗 1 周以上 PLT 仍未恢复的持续性 CTIT 患者,罗普司亭可能具有更明确的应用价值,并可能成为重要的支持治疗选择。此外,一项针对难治性 CIT 的研究显示,即使患者既往对其他血小板生成药物应答不佳,罗普司亭仍可能获得较好的治疗效果^[35]。不同患者群体对罗普司亭的治疗反应存在差异。有研究表明,基线 PLT 较低的患者发生血小板延迟恢复的风险更高。一项回顾性研究显示,在儿童肉瘤患者中,初治患者接受罗普司亭治疗的效果优于复发阶段患者^[33]。针对女性肿瘤患者的一项研究提示,罗普司亭治疗失败并未与某一特定抗肿瘤治疗方案明确相关,但该研究样本量较小,结论仍需进一步验证^[36]。此外,研究表明,实体瘤患者若存在广泛骨髓浸润、既往盆腔放疗或替莫唑胺治疗史等高危因素,其对罗普司亭的应答率较低,部分研究报道应答率低于 10%^[37]。一项针对妇科肿瘤患者的回顾性研究显示,147 例患者中,72.8% 被认为对罗普司亭治疗具有良好应答^[38]。另一项研究则显示,罗普司亭可使 64% 的 CIT 患者恢复抗癌治疗,但该血小板纠正率低于部分纳入不同性别患者的研究结果^[36]。这一现象提示,性别或肿瘤类型可能是影响罗普司亭治疗反应的潜在因素,但仍需更大样本研究进一步证实。

4.2 罗普司亭的应用剂量

4.2.1 罗普司亭的起始应用剂量: 关于罗普司亭治疗 CTIT 的起始剂量,目前不同研究和指南推荐略有差异。一项针对儿童实体瘤患者的研究中,罗普司亭起始剂量为 1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,其中多数患者使用的初始剂量为 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[33]。目前,NCCN 指南建议 CIT 患者应从每周 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量起始,并根据血小板反应每周递增 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量为每周 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$),以达到理想的血小板应答。现有研究中,罗普司亭的常用起始剂量多设定为 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。对于化疗周期第 1 天基线 PLT 高于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 的患者,建议起始剂量为 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$;对于基线 PLT 低于该阈值的患者,可以考虑以 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为起始剂量,并采用根据 PLT 变化每周增减 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的调整策略^[29]。当单次 CIT 事件导致化疗延迟时,适当增加罗普司亭剂量可能有助于改善血小板恢复并减少后续治疗延误^[39]。一项针对尤文肉瘤患者的研究同样提示,罗普司亭治疗 CIT 时可能存在剂量依赖性效应,较高剂量与基线平均 PLT 变化幅度较大呈正相关^[34]。罗普司亭给药的最大剂量通常参考指南推荐设定为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,但实际临床应用中仍存在一定差异,多数研究报道范围为 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[33]。对于存在骨髓实体瘤浸润、既往盆腔照射、既往替莫唑胺暴露或骨髓淋巴系统恶性肿瘤等高危因素的患者,罗普司亭支持治疗的反应可能欠佳^[40]。Al-Samkari 等^[31]认为,此类患者可考虑以 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为起始剂量;若初始剂量未能产生足够的血小板应答,则应尽早增加剂量,例如在第 2 次给药时

调整至 8~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。在给药节律方面,罗普司亭每周给药方案在实现更高中位 PLT 方面可能优于按化疗周期内特定时间给药,且可与化疗同步实施,不受化疗周期限制^[40]。目前已发表研究主要聚焦于标准每周给药策略,其他给药模式尚缺乏充分探索。基于动物实验和临床研究结果,在化疗当天给予罗普司亭与化疗周期其他时间给药的疗效相近^[11,28,31,40]。此外,治疗前检测基线内源性 TPO 水平可作为预测 CIT 患者对罗普司亭治疗反应概率的辅助指标,并可能为起始剂量设定提供一定参考,较低的内源性 TPO 水平可能预示患者具有更高的应答概率和更好的治疗反应^[34,41]。

4.2.2 罗普司亭停药指征: 在治疗方案确定后,若患者对罗普司亭应答良好,通常可持续使用至患者停止接受骨髓抑制性或细胞毒性治疗。若患者计划在化疗结束后短期内接受手术,可适当延长罗普司亭支持治疗,以降低血小板减少复发所致手术延迟的风险。否则,可考虑在末次化疗周期结束前 1 周给予最后一次罗普司亭剂量。若罗普司亭剂量已递增至每周最大剂量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 PLT 仍无明显改善,则可判定为治疗失败。对于应用最大剂量治疗 2~4 周后仍未获得显著血小板应答的患者,应考虑终止罗普司亭治疗^[34]。

4.2.3 罗普司亭临床疗效: 一项纳入 173 例患者的回顾性分析显示,71% 的实体肿瘤患者对罗普司亭治疗应答良好,79% 的患者避免了化疗减量或延迟,89% 患者避免了血小板输注^[40]。一项关于罗普司亭治疗 CIT 的 II 期试验共纳入 15 例患者,结果显示,罗普司亭治疗组 3 周内 PLT 恢复率为 93%,显著高于对照组的 12.5%^[31];随后的单臂研究共纳入 52 例接受罗普司亭治疗的患者,其中 44 例通过血小板纠正后得以按时正常化疗,只有 3 例(6.8%) 因 CIT 导致化疗减量或延迟。此外,Wilkins 等^[39]对长期使用罗普司亭的疗效进行了探讨,在使用罗普司亭超过 1 年的 21 例患者中,70% 患者未再发生 CIT。

4.3 应用罗普司亭的安全性 总体而言,罗普司亭的安全性相对可控。其常见不良反应主要包括头痛、鼻咽炎和疲乏等,多数为轻中度,并可以通过相应的对症治疗缓解^[42]。值得注意的是,罗普司亭可能与听力损伤相关,临床应用过程中应对此予以关注^[43]。在肿瘤安全性方面,研究显示,罗普司亭在体外和体内均未刺激 LA-7 癌细胞生长及侵袭,也未影响卡铂诱导的肿瘤细胞毒性^[26]。妊娠期间使用罗普司亭的证据则较为有限。欧盟相关文件指出,除非绝对必要,妊娠期不应使用罗普司亭;美国处方信息则允许在母亲获益显著且临床理由充分的情况下使用。对于肾功能或肝功能不全患者,欧盟产品特征概要建议肾功能不全患者慎用罗普司亭,中重度肝功能不全患者禁用;美国处方信息则建议肾功能或肝功能不全患者均应谨慎用药^[18]。

4.4 罗普司亭的应用与抗凝治疗 肿瘤患者本身常处于高凝状态,且细胞毒性药物治疗、促造血药物应用、手术干预及活动减少等客观因素均可增加血栓形成风险。因此,CTIT 患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)的风险不容忽视^[44]。Khorana 等^[45]报道,随着新型全身抗肿瘤治疗的逐步应用,近年来癌症患者 VTE 发生率呈上升趋势,总体发生率约为 15%。在罗普司亭治疗 CTIT 的相关研究中,VTE 发生率并未表

现出显著升高趋势。例如, Soff 等^[11] 研究中 12 个月 VTE 发生概率为 10.2% ,Wilkins 等^[39] 长期随访研究也显示,患者使用罗普司亭超过 1 年后血栓风险未见明显增加,上述结果与既往研究中“罗普司亭不会显著影响血小板聚集或导致自发性血小板高反应性”的结论相一致^[46]。罗普司亭治疗后发生血小板增多症的情况较为罕见,且通常可通过减少剂量得到缓解^[29]。因此,对于发生 VTE 的 CTIT 患者,应根据血栓事件本身给予充分的抗血栓治疗,而不应仅因为合并罗普司亭治疗而改变抗凝原则^[47-48]。然而一项针对 ITP 患者使用 TPO 受体激动剂的 Meta 分析显示,TPO-RA 组的血栓栓塞风险可能更高。尽管目前尚无明确证据表明该风险与血小板绝对计数直接相关,但当患者 PLT 高于 $200 \times 10^9 / L$,或合并既往 VTE 史、抗磷脂抗体阳性综合征、动脉栓塞史等高凝危险因素时,应考虑减少罗普司亭使用剂量或暂停治疗^[49-50]。

4.5 罗普司亭治疗靶向治疗或免疫治疗相关血小板减少症在接受靶向抗肿瘤治疗的患者中,罗普司亭可能有助于维持血小板计数,但目前相关数据仍有限。安全性方面,Cheloff 等^[51] 研究显示,在治疗期间,未观察到患者因血小板减少出现出血、血栓形成或 RDI 降低。有关罗普司亭应用于肿瘤免疫治疗相关血小板减少症的报道较少。有限的病例资料提示,罗普司亭可能帮助患者减少对血小板输注挽救治疗的依赖,并有助于稳定血小板计数^[52]。因此,对于免疫治疗、放疗或其他抗肿瘤治疗相关血小板减少症,罗普司亭的应用价值仍需更多临床证据支持。

4.6 罗普司亭联合用药的临床价值和局限性 对于持续性 CTIT 患者,在抗肿瘤治疗周期中联合使用罗普司亭的主要目的在于减少治疗的延迟与剂量下调,并降低出血风险。最新 III 期随机、对照、双盲试验以维持 RDI 的患者比例为主要研究终点,结果显示,联合罗普司亭可提高 RDI,但其是否足以进一步改善肿瘤治疗反应或生存结局,仍缺乏充分证据^[53];一项单中心回顾性研究显示,罗普司亭联合 rhTPO 治疗 CIT 较 rhTPO 单药可能具有更好的疗效,并可减轻炎症反应^[54]。对于单独使用罗普司亭疗效不佳的患者,联用第一代 TPO-RA 可能是一种潜在选择;一项研究显示,该策略可提高血小板恢复率^[55]。然而,需要警惕的是,多种促血小板生成药物联合使用可能增加血小板过度升高的风险,停药后也可能因为药物依赖性而发生 PLT 急剧下降。此外,联合用药可能增加患者经济负担和心理压力,而现有研究对此关注不足。

4.7 罗普司亭治疗血液肿瘤 CTIT 的探索 国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)指南不建议在临床试验之外使用罗普司亭等 TPO-RA 治疗血液系统恶性肿瘤患者的 CTIT,包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、高风险骨髓增生异常综合征或淋巴瘤等^[56]。有研究显示,淋巴瘤或骨髓瘤患者对罗普司亭的治疗应答率低于 10%^[40]。此外,罗普司亭可能刺激网硬蛋白增生并导致骨髓网硬蛋白纤维化。动物研究表明,该过程可能与局部 TPO 水平相关;在 AML 患者中,TPO 治疗可能增加骨髓纤维化风险。然而,在多项针对 CTIT 患者长期随访研究中,并未观察到骨髓纤维化或继发性血液系统恶性肿瘤发生,这一结果可能与现有

研究样本较少、研究对象多为非血液系统肿瘤患者相关^[57]。因此,总体而言,罗普司亭应用于血液肿瘤相关 CTIT 的有效性和安全性证据仍不足,尚需进一步临床研究加以验证。

5 总结与展望

罗普司亭作为第二代血小板生成素受体激动剂,可通过非 TPO 同源结构特异性激活 MPL 受体,在多个阶段促进造血干细胞及巨核细胞的增殖与分化,从而有效提升 PLT。现有真实世界研究和临床试验证据表明,罗普司亭治疗 CIT 具有较为明确的疗效,可提高血小板恢复率、减少化疗延迟、剂量下调及血小板输注需求,有助于维持化疗 RDI,保障抗肿瘤治疗的连续性,同时,罗普司亭总体安全性较为可控。然而,从长期获益角度来看,TPO-RA 类药物的使用能否改善癌症患者的远期临床结局仍有待明确。一项 II 期研究显示,在恢复化疗并继续每周服用罗普司亭的 44 例患者中,21 例(47.7%) 在 12 个月时仍存活,12 例(27.3%) 在 24 个月时仍存活。然而,罗普司亭支持下的全剂量化疗能否进一步转化为无进展生存期和总生存期获益,仍需更多前瞻性研究加以验证^[36]。此外,长期应用罗普司亭也可能增加患者经济成本,并对生活质量产生一定影响^[34]。对于儿童患者,罗普司亭用于 CTIT 的研究证据仍有限,目前主要来自单中心回顾性研究。一项回顾性研究共纳入 18 例应用罗普司亭治疗的 CTIT 患儿,其中 12 例被判定为治疗应答者。研究结果提示,罗普司亭减少了患儿化疗剂量调整和延迟的次数^[58]。提示其在儿童 CTIT 支持治疗中可能具有一定的应用价值。另一项纳入 24 例实体瘤患儿的队列研究显示,罗普司亭总体耐受性良好,但仅部分患儿实现了化疗周期延迟减少(30%) 或化疗剂量下调减少(13%)^[59]。因此,罗普司亭在儿童 CTIT 中的应用价值仍需更大样本、多中心和前瞻性研究进一步评估。总体而言,尽管罗普司亭在 CTIT 治疗中的应用仍面临一定挑战和争议,但其在促进血小板恢复、减少化疗中断和维持抗肿瘤治疗强度方面的潜在优势较为突出。未来仍需积累更多高质量真实世界数据和前瞻性临床研究证据,以进一步明确其不同肿瘤类型、不同年龄群体及不同 CTIT 风险分层患者中的应用价值。同时,罗普司亭治疗 CTIT 的最佳启动时机、起始剂量选择、剂量递减策略、停药指征,以及其对肿瘤患者长期临床结局的影响,仍是未来研究需要重点关注的问题。

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: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.15.
- [2] Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies [J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243. DOI: 10.3324/haematol.2021.279512.
- [3] Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YAS, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia [J]. Annals of oncology, 2012, 23(8): 1937-1942. DOI: 10.1093/annonc/mds074.
- [4] De Silva E, Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis [J]. Chemico-Biological Interactions, 2018, 284: 1-11. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.01.015.
- [5] 陈垚池,邹东梅,胡蓉华,等. 奥妥珠单抗注射液联合化疗致急性

- 重度血小板减少症 1 例分析[J].中国药物警戒,2025,22(12): 1427-1430.DOI: 10.19803/j.1672-8629.20250309.
- [6] Shaw JL, Nielson CM, Park JK, et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies[J]. European Journal of Haematology, 2021, 106(5): 662-672.DOI: 10.1111/ejh.13595.
- [7] Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: Results from an online survey of patients with solid tumors[J]. Advances in Therapy, 2020, 37(8): 3606-3618. DOI: 10.1007/s12325-020-01419-6.
- [8] Petrelli F, Ardito R, Borronovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. European Journal of Cancer, 2018, 103: 7-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.129.
- [9] Haddad TC, Zhao S, Li M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: Incidence, risk factors and effect on survival[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2022, 71(5): 1157-1165.DOI: 10.1007/s00262-021-03068-2.
- [10] Sui JD, Wang Y, Wan Y, et al. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of current studies[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2018, 12: 1645-1657.DOI: 10.2147/DDDT.S167077.
- [11] Soff GA, Al-Samkari H, Leader A, et al. Romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A review of the literature[J]. Cancer medicine, 2024, 13(15): e7429.DOI: 10.1002/cam4.7429.
- [12] Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. The Lancet Haematology, 2022, 9(3): e179-e189.DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00001-1.
- [13] Crawford J, Denduluri N, Patt D, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Supportive Care in Cancer, 2020, 28(2): 925-932.DOI: 10.1007/s00520-019-04875-1.
- [14] Claessens AKM, Bos MEMM, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: The Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2018, 172(2): 413-423.DOI: 10.1007/s10549-018-4906-8.
- [15] 王理伟.《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》述评[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 828-831. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2112-0945.
- [16] de Oliveira FL, Sequeira FS, Garanito MP. Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with immune thrombocytopenia: A systematic review [J]. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2023, 45(1): 83-89.DOI: 10.1016/j.htct.2022.09.1275.
- [17] Bowers C, Mytych DT, Lawrence T, et al. Assessment of romiplostim immunogenicity in pediatric patients in clinical trials and in a global postmarketing registry[J]. Blood Advances, 2021, 5(23): 4969-4979.DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005105.
- [18] Hashemzaei M, Ghoshoon MB, Jamshidi M, et al. A review on romiplostim mechanism of action and the expressive approach in E. coli [J]. Recent Patents on Biotechnology, 2024, 18(2): 95-109.DOI: 10.2174/1872208317666230503094451.
- [19] 孙慧, 闫理想, 贾亚楠, 等. 罗普司亭在血小板减少症中的应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(12): 1520-1523. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.022.
- [20] Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents [J]. Seminars in Hematology, 2010, 47(3): 243-248. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.02.005.
- [21] Bussell JB, Soff G, Balducci A, et al. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 2243-2268.DOI: 10.2147/DDDT.S299591.
- [22] Rommel MGE, Hoerster K, Milde C, et al. Signaling properties of murine MPL and MPL mutants after stimulation with thrombopoietin and romiplostim [J]. Experimental Hematology, 2020, 85: 33-46. e6.DOI: 10.1016/j.exphem.2020.04.006.
- [23] 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.
- [24] 曾茜敏, 李明, 张豪, 等. 罗普司亭治疗化疗相关性血小板减少症 4 例暨文献复习[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(3): 231-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2025.03.008.
- [25] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later [J]. Haematologica, 2019, 104(6): 1112.DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.
- [26] Fan X, Krzyzanski W, Wong RSM, et al. Novel combination of erythropoietin and romiplostim to treat chemotherapy-induced anemia and thrombocytopenia via pharmacodynamic interaction on hematopoietic stem and progenitor cells [J]. ACS Pharmacology & Translational Science, 2023, 6(12): 1884-1897.DOI: 10.1021/acspsci.3c00194.
- [27] Al-Samkari H. Should thrombopoietin receptor agonists be used for chemotherapy-induced thrombocytopenia? [J]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2025, 9(5): 102980.DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102980.
- [28] Soff G, Leader A, Al-Samkari H, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: Guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2024, 22(1): 53-60.DOI: 10.1016/j.jtha.2023.09.031.
- [29] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579-2590. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575.
- [30] Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(31): 2892-2898.DOI: 10.1200/JCO.18.01931.
- [31] Al-Samkari H. Optimal management of chemotherapy-induced thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists [J]. Blood Reviews, 2024, 63: 101139.DOI: 10.1016/j.blre.2023.101139.
- [32] Gurumurthy G, Kisiel F, Gurumurthy S, et al. Role of thrombopoietin receptor agonists in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A meta-analysis [J]. Journal of Oncology Pharmacy

- Practice , 2025 , 31(1) : 4-41.DOI: 10.1177/10781552231219003.
- [33] Degliuomini MD , Armstrong K , Curry M , et al. A single institutional experience using romiplostim to treat therapy-related thrombocytopenia in pediatric solid tumor patients [J]. *Pediatric Blood & Cancer* , 2025 , 72(11) : e31977.DOI: 10.1002/pbc.31977.
- [34] Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A new solution for an old problem [J]. *Hematology* , 2022 , 2022(1) : 286-295.DOI: 10.1182/hematology.2022000374.
- [35] 邱萍 戴宇翎.罗普司亭用于消化系统肿瘤难治性化疗相关血小板减少的疗效与安全性分析[J/OL].*医药导报* , 1-15 [2026-05-14].
- [36] Moufarrij S , O'Cearbhaill RE , Zhou Q , et al. Use of romiplostim for antineoplastic therapy-induced thrombocytopenia in gynecologic and breast cancers [J]. *Gynecologic Oncology Reports* , 2024 , 53: 101399.DOI: 10.1016/j.gore.2024.101399.
- [37] Al-Samkari H , Marshall AL , Goodarzi K , et al. The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors [J]. *Haematologica* , 2018 , 103(4) : e169.DOI: 10.3324/haematol.2017.180166.
- [38] Tewari S , Koelker-Wolfe E , Pelletier A , et al. The impact of romiplostim use for chemotherapy induced thrombocytopenia on immediate and long-term outcomes in gynecologic malignancies [J]. *Gynecologic Oncology* , 2025 , 203: 53-58.DOI: 10.1016/j.ygyno.2025.10.016.
- [39] Wilkins CR , Ortiz J , Gilbert LJ , et al. Romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia: Efficacy and safety of extended use [J]. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* , 2022 , 6(3) : e12701.DOI: 10.1002/rth2.12701.
- [40] 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* , 2020 , 106(4) : 1148.DOI: 10.3324/haematol.2020.251900.
- [41] Song AB , Goodarzi K , Karp Leaf R , et al. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *American Journal of Hematology* , 2021 , 96(12) : 1563-1568.DOI: 10.1002/ajh.26338.
- [42] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 淋巴瘤专家委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO) 白血病专家委员会.罗普司亭临床合理应用专家共识(2024 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤* , 2024 , 33(9) : 519-527. DOI: 10.3760/ema.j.cn115356-20240614-00090.
- [43] 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 Pharmacology and Toxicology* , 2025 , 26(1) : 46. DOI: 10.1186/s40360-025-00873-8.
- [44] Fernandes CJ , Morinaga LTK , Alves JL Jr , et al. Cancer-associated thrombosis: The when , how and why [J]. *European Respiratory Review* , 2019 , 28(151) : 180119.DOI: 10.1183/16000617.0119-2018.
- [45] Khorana AA , Mackman N , Falanga A , et al. Cancer-associated venous thromboembolism [J]. *Nature Reviews Disease Primers* , 2022 , 8(1) : 11.DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y.
- [46] Al-Samkari H , Van Cott EM , Kuter DJ. Platelet aggregation response in immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim [J]. *Annals of Hematology* , 2019 , 98(3) : 581-588. DOI: 10.1007/s00277-018-3556-6.
- [47] Al-Samkari H , Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis , bleeding , and anticoagulation in patients with malignancy [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* , 2019 , 2019(1) : 71-79. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000369.
- [48] Song AB , Rosovsky RP , Connors JM , et al. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients [J]. *Vascular Health and Risk Management* , 2019 , 15: 175-186.DOI: 10.2147/VHRM.S132556.
- [49] Tjepkema M , Amini S , Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 2022 , 171: 103581.DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103581.
- [50] Wong A , Ahuja T , Cirrone F , et al. Antithrombotic and hemostatic stewardship: Evaluation of romiplostim for treatment of thrombocytopenia at a large academic medical center [J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* , 2024 , 30(2) : 246-250.DOI: 10.1177/10781552231173138.
- [51] Cheloff AZ , Al-Samkari H. Romiplostim for PARP inhibitor-induced thrombocytopenia in solid tumor malignancies [J]. *Platelets* , 2022 , 33(8) : 1312-1313.DOI: 10.1080/09537104.2022.2117293.
- [52] Fernández-Sánchez A , García-Jaén P , Puerta-Vázquez C , et al. Immune thrombocytopenia triggered by dostarlimab in a patient with endometrial carcinoma: First reported case [J]. *Platelets* , 2026 , 37(1) : 2601056.DOI: 10.1080/09537104.2025.2601056.
- [53] Al-Samkari H , Munoz C , Geredeli C , et al. Romiplostim versus placebo for chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *New England Journal of Medicine* , 2026 , 394(11) : 1061-1073.DOI: 10.1056/NEJMoa2511882.
- [54] 彭荣 梁劲波 黎小兵.罗普司亭联合重组人血小板生成素治疗 CIT 的效果 [J]. *中华养生保健* , 2025 , 43(24) : 44-47.
- [55] 徐海源 计张奕 徐燕.罗普司亭 N01 在肿瘤治疗所致血小板减少症中的疗效和安全性分析 [J]. *临床肿瘤学杂志* , 2025 , 30(5) : 493-497. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2025.05.012.
- [56] Mei J , Jiao F , Li Y , et al. Application of thrombopoietic agents in cancer therapy-induced thrombocytopenia: A comprehensive review [J]. *Blood Reviews* , 2025 , 70: 101257. DOI: 10.1016/j.blre.2025.101257.
- [57] Merjane N , Young J , Mangoli A , et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia in Ewing sarcoma: Implications and potential for romiplostim supportive care [J]. *Pediatric Blood & Cancer* , 2022 , 69(7) : e29548.DOI: 10.1002/pbc.29548.
- [58] Tonti E , Sabus A , Smolik S , et al. Safety and efficacy of romiplostim in maintaining chemotherapy interval and dose intensity in pediatric patients with solid tumors and chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Pediatric Blood & Cancer* , 2026 , 73(7) : e70337.DOI: 10.1002/1545-5017.70337.
- [59] 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]. *Pediatric Blood & Cancer* , 2025 , 72(11) : e32011. DOI: 10.1002/pbc.32011.

(收稿日期: 2026-03-09)