doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.09.004

❖临床医学研究❖

TPO 受体激动剂对比白细胞介素-11 治疗血液肿瘤化疗后血小板减少症的单中心数据分析

万九超,管圣文,徐秋萍,王萧雅,赵攀
(川北医学院附属医院血液内科,四川 南充 637000)

【摘要】目的:比较促血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)与重组人白细胞介素-11(rhIL-11)治疗血液肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的疗效、安全性及药物经济学差异。**方法**:纳入 87 例血液肿瘤 CIT 患者为研究对象,按用药方案不同将患者分为 TPO-RAs 组($n=43$)和 rhIL-11 组($n=44$)。比较两组患者血小板恢复时间、应答率、不良事件发生情况及治疗成本。**结果**:两组患者血小板计数均随治疗时间增加($P<0.05$),但组间无统计学差异($P>0.05$)。治疗后各时间点两组血小板计数差异均无统计学意义($P>0.05$)。TPO-RAs 组血小板恢复至$>50\times10^9$/L、$>75\times10^9$/L 及$>100\times10^9$/L 的达标率分别为 83.7%、76.7%及 60.5%,rhIL-11 组分别为 75.0%、65.9%及 52.3%,两组达标率及中位恢复时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,基线血小板水平是血小板恢复的独立影响因素($P<0.05$),治疗组别未显示出与血小板恢复的统计学差异($P>0.05$)。TPO-RAs 组不良事件发生率低于 rhIL-11 组($P<0.05$)。成本分析中,两组总成本无统计学差异($P>0.05$),但艾曲泊帕亚组总成本在数值上最低。**结论**:TPO-RAs 与 rhIL-11 治疗血液肿瘤 CIT 疗效相当,但 TPO-RAs 安全性更优。艾曲泊帕在成本数值上具有一定优势。基线血小板水平可作为评估恢复潜力的参考指标。

【关键词】化疗所致血小板减少;促血小板生成素受体激动剂;重组人白细胞介素-11;疗效;安全性;药物经济学分析
【中图分类号】R558+.2;R446.11 **【文献标志码】**A

A single-center data analysis comparing thrombopoietin receptor agonists with interleukin-11 for chemotherapy-induced thrombocytopenia in hematologic malignancies

WAN Jiu-chao, GUAN Sheng-wen, XU Qiu-ping, WANG Xiao-ya, ZHAO Pan
(*Department of Hematology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong* 637000, *Sichuan, China*)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy, safety, and pharmacoeconomic profiles of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) versus recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in patients with hematologic malignancies. **Methods**: A total of 87 patients with CIT secondary to hematologic malignancies were retrospectively enrolled and divided into a TPO-RAs group ($n=43$) and an rhIL-11 group ($n=44$) according to treatment regimen. Platelet recovery time, response rate, adverse events, and treatment costs were compared between the two groups. **Results**: Platelet counts increased with treatment time in both groups, and there was no statistically significant difference in the trend of change between the groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in platelet counts between the two groups at each time point after treatment ($P>0.05$). The attainment rates of platelet count recovery to$>50\times10^9$/L, $>75\times10^9$/L, and$>100\times10^9$/L in the TPO-RAs group were 83.7%, 76.7%, and 60.5%, respectively, while those in the rhIL-11 group were 75.0%, 65.9%, and 52.3%, respectively. There was no statistically significant difference in attainment rate and median recovery time between the two groups ($P>0.05$). Multivariate Cox regression showed that baseline platelet level was an independent influencing factor for platelet recovery ($P<0.05$), while treatment group did not show statistical significance with platelet recovery ($P>0.05$). The incidence of adverse events in the TPO-RAs group was lower than that in the rhIL-11 group ($P<0.05$). In the cost analysis, there was no statistically significant difference in total cost between the two groups ($P>0.05$), but the total cost of the eltrombopag subgroup was the lowest in value. **Conclusion**: TPO-RAs and rhIL-11 demonstrate comparable efficacy in treating CIT in hematologic malignancies, whereas TPO-RAs offer a superior safety profile. Eltrombopag shows a numerical advantage in treatment cost. Baseline platelet level may serve as a reference indicator for assessing recovery potential.

基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1416)
作者简介:万九超(1997—),男,硕士,住院医师。E-mail:2747469281@qq.com
通讯作者:赵攀,博士。E-mail:66716897@qq.com

【Key words】 Chemotherapy-induced thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Recombinant human interleukin-11; Efficacy; Safety; Pharmacoeconomic analysis

化疗所致血小板减少症（chemotherapy-induced thrombocytopenia，CIT）是血液肿瘤治疗中常见的剂量限制性毒性反应，可增加出血风险、导致化疗延迟并影响抗肿瘤疗效[1]。目前CIT管理主要依赖血小板输注和促血小板生成药物。输注虽起效迅速，但存在感染风险、免疫反应及资源限制[2]。重组人白细胞介素-11（rhIL-11）临床应用广泛，但其不良反应（水肿、心悸、乏力）常限制使用[3]。促血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonists，TPO-RAs）通过模拟内源性TPO激活JAK/STAT等通路，高效促进血小板生成[4]，已在免疫性血小板减少症及实体瘤CIT中展现潜力[5-7]，但在血液肿瘤CIT中的研究仍较匮乏。血液肿瘤患者骨髓抑制更重，3～4级CIT发生率约为28%[8]，对促血小板生成药物的需求更为迫切。药物经济学方面，TPO-RAs与rhIL-11在CIT中的评价尚无定论。现有研究[9-11]多聚焦rhTPO与rhIL-11的比较，结论因CIT严重程度而异。针对新型口服TPO-RAs（海曲泊帕、艾曲泊帕）与rhIL-11在血液肿瘤CIT中的药物经济学研究，尚缺乏高质量直接证据。因此，本研究基于真实世界数据，系统评价TPO-RAs对比rhIL-11治疗血液肿瘤CIT的疗效、安全性及药物经济学差异，以期为临床合理用药提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入2022年8月至2025年7月川北医学院附属医院收治并确诊为血液系统恶性肿瘤、接受化疗并发生CIT的87例患者为研究对象。按用药方案分为TPO-RAs组（$n=43$）和rhIL-11组（$n=44$）。入组患者均单独接受TPO-RAs或rhIL-11治疗。本研究用药获川北医学院附属医院超说明书使用备案且在用药前签署患者知情同意书，研究方案已获得川北医学院附属医院伦理委员会的审查与批准（2025ER724-1）。纳入标准：（1）经本院病理及MICM综合确诊、并接受规范化疗的血液系统恶性肿瘤患者（急性白血病及骨髓增生异常综合征患者须处于巩固/强化治疗阶段，淋巴瘤须处于一线或挽救化疗阶段）；（2）化疗前血小板计数≥100×10^9/L，且为同一患者首次因该周期CIT接受升血小板治疗；（3）若同一患者在后续化疗周期再次出现CIT，仅采集其首次使用TPO-RA或rhIL-11的临床资料。排除标准：（1）基础疾病致血小板减少；（2）化疗周期内联合其他治疗；（3）合并严重肝、肾功能异常（ALT/AST＞5×正常上限，或肌酐清除率＜30 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}）；（4）既往有动/静脉血栓病史、心房颤动等严重心血管疾病；（5）关键临床或实验室资料缺失。

1.2　分组

将符合CIT诊断标准并接受升血小板治疗的患者分为两组：TPO-RAs组接受艾曲泊帕（50 mg/d）或海曲泊帕（5 mg/d）口服治疗；rhIL-11组接受重组人白细胞介素-11（3 mg/d）皮下注射。

1.3　观察指标

疗效指标：于治疗后第0、3、5、7、10、14天，两组患者的血小板计数、血小板计数＜50×10^9/L的持续天数，及血小板计数恢复至＞50×10^9/L、＞75×10^9/L、＞100×10^9/L所需时间；支持治疗：住院期间的单采血小板输注总量；安全性指标：治疗前后的血常规与肝肾功能变化，并记录出血事件及药物相关不良反应的发生情况；经济学指标：升血小板药物的治疗费用及血小板输注费用。

1.4　统计学分析

采用SPSS 27.0软件分析数据。偏态分布的计量资料以[M（IQR）]表示，组间比较行Mann-Whitney U或Kruskal-Wallis H检验，组内比较采用Wilcoxon符号秩和检验；计数资料以[n（%）]表示，组间比较行独立样本χ^2检验或Fisher精确检验。血小板动态变化行重复测量方差分析；恢复时间行Kaplan-Meier及Log-rank检验，并采用多因素Cox回归校正混杂因素。影响因素行多因素Logistic回归分析。药物经济学行成本-效果分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者一般资料比较

两组患者在性别、身高、体重、疾病分类、化疗周期及治疗前血小板计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、肝功能、肾功能等指标上比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。TPO-RAs组中位年龄高于rhIL-11组（$P<0.05$），且接受非强化疗的比例更高（$P<0.05$）。见表1。

2.2　疗效比较

2.2.1　*血小板计数的动态变化*　TPO-RAs组和rhIL-11组患者血小板计数均随用药时间推移逐渐上升（时间主效应，$F=74.84$，$P<0.001$），但组间主效应（$F=2.27$，$P=0.135$）及时间与组别交互作

用($F=0.89$,$P=0.454$)无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。治疗后各个时间点,TPO-RAs 组血小板中位数与 rhIL-11 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 3 及图 1)。结果提示:尽管 TPO-RAs 组在多个时间点呈现数值优势,但从整个观察期的动态变化轨迹来看,两种药物的升血小板效应相似。

表 1　TPO-RA 组与 rhIL-11 组一般资料比较[$M(IQR)$,n(%)]

资料	TPO-RA 组($n=43$)	rhIL-11 组($n=44$)	χ^2/Z 值	P 值
性别			0.019	0.891
男	27(62.8)	27(61.4)		
女	16(37.2)	17(38.6)		
疾病分类			1.638	0.201
急性白血病	29(67.4)	35(79.5)		
淋巴瘤及其他	14(32.6)	9(20.5)		
化疗强度			5.175	0.023
强化疗	14(32.6)	25(56.8)		
非强化疗	29(67.4)	19(43.2)		
年龄(岁)	59.00(50.00,69.00)	51.00(35.50,56.00)	2.855	0.004
身高(cm)	163.00(156.00,169.00)	165.00(158.50,169.75)	0.716	0.474
体质量(kg)	60.00(55.00,69.00)	63.50(55.75,67.75)	1.293	0.196
化疗周期(个)	2.00(1.00,6.00)	2.00(1.00,4.00)	0.877	0.380
治疗前 PLT($\times10^9$/L)	29.00(11.00,57.00)	34.00(6.25,88.75)	0.255	0.799
治疗前 ANC($\times10^9$/L)	0.90(0.32,3.40)	1.10(0.34,3.07)	0.314	0.753
治疗前 Hb(g/L)	80.00(66.00,107.00)	79.50(59.25,95.75)	0.781	0.435
治疗前 ALT(U/L)	18.00(11.00,32.00)	16.50(10.00,28.00)	0.522	0.601
治疗前 AST(U/L)	20.00(14.00,27.00)	16.00(12.25,26.00)	0.812	0.417
治疗前 TBIL(μmol/L)	13.00(8.10,19.00)	12.00(9.35,16.60)	1.096	0.273
治疗前 Cr(μmol/L)	62.00(52.00,82.00)	60.00(51.00,68.18)	1.142	0.253

表 2　血小板计数重复测量方差分析结果

效应	F 值	df	P 值
时间主效应	74.84	3.152,267.932	<0.001
组别主效应	2.27	1,85	0.135
时间×组别交互作用	0.89	3.152,267.932	0.454

采用重复测量方差分析对自然对数转换后的血小板计数进行分析。Mauchly 检验提示违反球形假设($W=0.190$,$P<0.001$),因此对涉及时间效应的自由度采用 Greenhouse-Geisser 法进行校正($\varepsilon=0.630$)。

表 3　不同时间点两组患者血小板计数比较[$M(IQR)$,$\times10^9$/L]

组别	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
TPO-RA 组($n=43$)	18.00(7.00,38.00)	26.00(15.00,41.00)	42.00(22.00,60.00)
rhIL-11 组($n=44$)	13.50(6.00,25.75)	24.00(10.00,36.75)	38.50(23.25,74.00)
Z 值	1.525	0.781	0.459
P 值	0.127	0.435	0.646

续表 3

组别	治疗后 10 d	治疗后 14 d	血小板最低值
TPO-RA 组($n=43$)	70.00(25.00,154.00)	135.00(76.00,235.00)	9.00(3.00,23.00)
rhIL-11 组($n=44$)	68.00(30.25,137.50)	98.50(43.75,171.75)	6.00(3.00,17.00)
Z 值	0.110	1.605	1.484
P 值	0.912	0.109	0.138

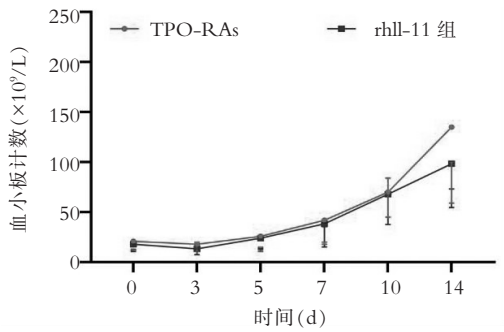


图 1　TPO-RA 组与 rhIL-11 组治疗期间血小板计数中位数变化

数据以中位数及四分位距表示。图中线为中位数,误差线表示第一四分位数至第三四分位数的范围。本图对应的具体数值数据见表 3。

2.2.2　血小板恢复时间　进一步分析两组患者血小板恢复至不同阈值(>50×10^9/L、>75×10^9/L 及>100×10^9/L)的时间,结果显示:在血小板恢复至这三个时间节点,TPO-RAs 组达标率分别为 83.7%(36/43)、76.7%(33/43)、60.5%(26/43),中位恢复时间分别为 10.0 d(95% CI:8.390～11.610)、14.0 d(95% CI:12.480～15.520)及 14.0 d(95% CI:12.066～15.934)。rhIL-11 组达标率分别为 75.0%(33/44)、65.9%(29/44)、52.3%(23/44),中位恢复时间分别为 10.0 d(95% CI:8.679～11.321)、10.0 d(95% CI:7.475～12.525)及无法估算(超过 50%的患者未达到)。TPO-RAs 组与 rhIL-11 组达标率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 2。

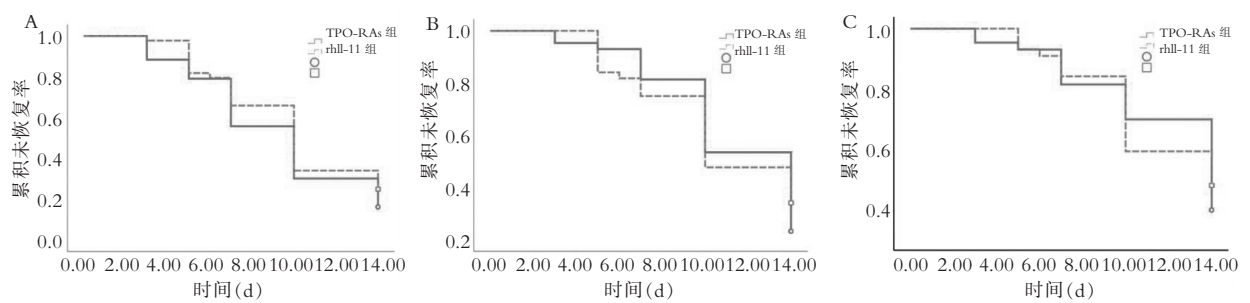


图 2　两组患者血小板恢复时间的 Kaplan-Meier 曲线比较

A. 恢复至>50×10^9/L;B. 恢复至>75×10^9/L;C. 恢复至>100×10^9/L。曲线描绘了患者未达到特定血小板恢复阈值的累积概率。图中的短竖线标记表示删失数据。

2.2.3　影响血小板恢复的因素　采用多变量 Cox 比例风险回归模型评估血小板恢复至三个临床关键阈值时间的独立影响因素。模型同时校正了年龄、性别、基线血小板计数、疾病类型及化疗强度，根据骨髓抑制强度，将化疗方案分为强化疗：通常指包含中高剂量阿糖胞苷、蒽环类（如 IDA、柔红霉素）、铂类等化疗方案；非强化疗：通常包含去甲基化药物（阿扎胞苷、地西他滨）、靶向药、低剂量阿糖胞苷、免疫调节剂以及淋巴瘤标准方案（如 R-CHOP）等。结果显示：年龄、性别、化疗强度及治疗组别并非血小板恢复时间的独立影响因素（$P>0.05$）。然而，较高的基线血小板计数与更快的血小板恢复相关，其每增加 1×10^9/L，恢复至 $>50\times10^9$/L、$>75\times10^9$/L 和 $>100\times10^9$/L 的风险比（*HR*）分别为 1.007（95% *CI*：1.001～1.013，$P=0.022$）、1.009（95% *CI*：1.003～1.015，$P=0.004$）和 1.012（95% *CI*：1.005～1.018，$P<0.001$）。与此同时，疾病类型是恢复至 $>50\times10^9$/L 时间的独立影响因素：与淋巴瘤及其他组相比，急性白血病患者的恢复速度更慢（$HR=0.490$，95% *CI*：0.283～0.849，$P=0.011$），而对恢复至更高阈值（>75 及 $>100\times10^9$/L）的时间无影响（$P>0.05$）。见表 4。

表 4　血小板恢复时间的多因素 Cox 比例风险回归分析［*HR*(95%*CI*)］

变量	恢复至 $>50\times10^9$/L	恢复至 $>75\times10^9$/L	恢复至 $>100\times10^9$/L
rhIL-11 *vs*. TPO-RA	0.740(0.447～1.225)	0.873(0.516～1.477)	0.806(0.449～1.444)
P 值	0.242	0.612	0.468
年龄	0.998(0.981～1.015)	0.996(0.978～1.014)	0.998(0.978～1.019)
P 值	0.840	0.685	0.853
女性 *vs*. 男性	1.211(0.740～1.982)	1.047(0.620～1.770)	1.193(0.662～2.150)
P 值	0.447	0.863	0.558
基线血小板	1.007(1.001～1.013)	1.009(1.003～1.015)	1.012(1.005～1.018)
P 值	0.022	0.004	<0.001
急性白血病 *vs*. 淋巴瘤及其他	0.490(0.283～0.849)	0.688(0.390～1.215)	0.812(0.418～1.579)
P 值	0.011	0.198	0.540
非强化疗 *vs*. 强化疗	0.626(0.374～1.048)	0.731(0.419～1.275)	0.593(0.317～1.109)
P 值	0.075	0.270	0.102

上述 Cox 回归分析明确各临床因素对血小板恢复至不同阈值速度快慢的独立影响，而在临床实践中，“特定时间节点是否达到安全血小板水平”与“恢复速度”是评估疗效的两个互补核心维度。因此，进一步采用多变量 Logistic 回归模型，聚焦治疗第 7 天这一临床重点关注的时间点，分析影响血小板恢复至 $>50\times10^9$/L 的独立预测因素，以更全面地解析血小板恢复的疗效特征。结果显示，治疗组别、年龄、性别、基线血小板计数及化疗强度在该模型中均为非预测因素（$P>0.05$）。而疾病类型是第 7 天恢复至 $>50\times10^9$/L 的强预测因素：相较于淋巴瘤及其他疾病组，急性白血病组在第 7 d 恢复的优势比更低（$OR=0.194$，95% *CI*：0.065～0.579，$P=0.003$），与 Cox 回归分析中急性白血病患者恢复速度更慢的结果吻合。见表 5。

表 5　治疗后 7 d 血小板恢复至 $>50\times10^3$/L 的多因素 Logistic 回归分析

变量	*β* 值	*OR* 值	95% *CI*	*P* 值
治疗组（IL-11 *vs*. TPO-RA）	−0.500	0.607	0.217～1.692	0.340
年龄（每增加 1 岁）	−0.025	0.976	0.941～1.011	0.180
性别（女 *vs*. 男）	0.053	1.055	0.388～2.865	0.917
基线血小板计数（每增加 1×10^9/L）	0.010	1.010	0.999～1.022	0.072
疾病类型（急性白血病 *vs*. 淋巴瘤及其他）	−1.639	0.194	0.065～0.579	0.003
化疗强度（非强化疗 *vs*. 强化疗）	−0.307	0.736	0.263～2.059	0.559

2.3　两组患者安全性比较

安全性分析显示：rhIL-11 组总体不良事件发生率（63.6%）高于 TPO-RAs 组（4.7%）（$\chi^2=33.491$，$P<0.001$）。以腹胀、水肿、乏力及注射部位瘀斑等为主要表现，均为 1-2 级。TPO-RAs 组仅报告个别腹泻与皮疹病例。两组患者均未观察到血栓形成及肝肾功能损害等严重不良事件。见表 6 及表 7。

表 6　两组患者治疗相关不良事件比较［*n*(%)］

不良事件	rhIL-11 组（$n=44$）	TPO-RA 组（$n=43$）
任何不良事件	28(63.64)	2(4.65)
腹泻	3(6.82)	1(2.33)
腹痛	3(6.82)	0(0.00)
腹胀	8(18.18)	0(0.00)
便秘	2 (4.55)	0(0.00)
注射部位瘀斑	3(6.82)	0(0.00)
乏力	3(6.82)	0(0.00)
水肿	4(9.09)	0(0.00)
低热	2(4.55)	0(0.00)
皮疹	0(0.00)	1(2.33)

表 7　两组患者治疗前后实验室参数比较［*M*(*IQR*)］

组别	中性粒计数（$\times10^9$/L）		血红蛋白（g/L）		ALT（U/L）	
	治疗前	出院前	治疗前	出院前	治疗前	出院前
TPO-RA 组（$n=43$）	0.90(0.32,3.40)	1.80(0.38,4.50)	80.0(66.0,107.0)	72.0(56.0,96.0)	18.0(11.0,32.0)	17.0(10.0,32.0)
rhIL-11 组（$n=44$）	1.10(0.34,3.07)	1.70(0.43,6.95)	79.5(59.3,95.8)	70.5(57.5,82.8)	16.5(10.0,28.0)	15.0(8.0,25.0)
Z 值	0.314	0.280	0.781	0.900	0.522	0.952
P 值	0.753	0.779	0.435	0.368	0.601	0.341

续表 7

组别	AST (U/L)		总胆红素 (μmol/L)		血肌酐 (μmol/L)	
	治疗前	出院前	治疗前	出院前	治疗前	出院前
TPO-RA 组(n=43)	20.0(14.0,27.0)	18.0(14.0,25.0)	13.0(8.1,19.0)	9.4(6.8,14.0)	62.0(52.0,82.0)	62.0(48.0,78.0)
rhIL-11 组(n=44)	16.0(12.3,26.0)	16.0(12.0,28.3)	12.0(9.4,16.6)	8.2(5.9,11.0)	60.0(51.0,68.2)	55.5(47.3,67.5)
Z 值	0.812	1.041	1.096	1.415	1.142	1.219
P 值	0.417	0.298	0.273	0.157	0.253	0.223

2.4 药物经济学分析

三种方案成本-效果分析显示,三种方案避免血小板输注率、总成本和治疗天数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 8。但描述性分析显示,艾曲泊帕组平均总成本(2 686 元)在数值上低于 rhIL-11 组(3 309 元)与海曲泊帕组(4 150 元)。增量分析表明,艾曲泊帕在等效前提下成本更低;海曲泊帕增量成本效果比为 84 100 元/每额外避免 1 例输注,经济性欠佳。上述成本差异未达统计学差异,需大样本研究验证。见表 8。

表 8 三种血小板提升方案的成本与效果比较[$M((P_{25},P_{75}),n(\%)$]

项目	rhIL-11 组	艾曲泊帕组	海曲泊帕组	χ^2/H 值	P 值
避免输注	18(40.9)	7(41.2)	11(42.3)	0.014	0.993
治疗天数(d)	8.50(6.00,10.00)	8.00(6.00,14.00)	8.50(7.00,11.00)	1.646	0.439
药品费用(元)△	1 089(726,1 210)	728(500.5,1 274)	1 683(1 386,2 178)	31.751	<0.001
输注成本(元)	1 480(0,2 960)	1 480(0,2 960)	1 480(0,3 330)	0.092	0.955
总费用(元)	2 206(1089,4 799.5)	2 208(637,3506)	2 866(1 584.5,5 458.5)	4.035	0.133
总费用(均值)	3 309	2 686	4 150	—	—
日均费用(元/天)*	121(121,295.72)	225.55(91,348.24)	372.72(198,494)	7.117	0.028

△药品费用=单位成本 × 实际治疗天数(个体数据);* 日均费用=个体总费用/个体治疗天数。

3 讨论

CIT 是血液肿瘤治疗中常见的剂量限制性毒性反应,目前用于 CIT 治疗的药物主要包括 rhIL-11、rhTPO 和 TPO-RAs[12]。针对 TPO-RAs 与 rhIL-11 两类药物在血液肿瘤 CIT 中疗效对比的真实世界研究数据有限,本研究旨在比较两者疗效、安全性及药物经济学差异,以期为临床合理用药提供数据支撑。

疗效方面,本研究显示 TPO-RAs 与 rhIL-11 在促进血小板恢复的总体效率上相当。TPO-RAs 组各时间点血小板计数及恢复达标率虽有数值优势,但组间差异无统计学意义。表明两种药物疗效相当,与既往研究[13]数据一致。多因素分析显示,较高的基线血小板计数与更快的血小板恢复速度相关,提示患者初始的骨髓储备功能可能是决定化疗所致血小板减少症恢复进程的关键因素之一。亚组分析显示,与淋巴瘤及其他组相比,急性白血病患者的血小板早期恢复速度更慢,这一发现符合临床预期—急性白血病患者通常接受更强化的化疗,骨髓抑制更重,恢复更慢。此外,接受非强化疗患者的血小板恢复速度有慢于接受强化疗患者的趋势,可能与强化疗后骨髓代偿性增生、接受强化疗的患者有更好骨髓储备功能、选择偏倚等因素有关[14]。关于基线 TPO-RAs 组患者年龄更高、非强化疗比例更高,考虑与临床实践中对老年患者倾向选择口服便捷药物的偏好有关,但该基线差异经多因素校正后核心结论保持稳健。

安全性方面,本研究发现两种治疗方案均表现出良好的耐受性,不良反应普遍为 1-2 级,与既往研究结论一致。rhIL-11 组的总不良反应发生率高于 TPO-RAs 组,以水肿、腹胀、乏力等为主。TPO-RAs 因其药理机制存在潜在的血栓形成风险,但在本研究的观察期内未发生相应事件,这一安全性特征与多数短期 CIT 治疗研究[15-17]报道相符。

药物经济学方面,疗效相当前提下,艾曲泊帕平均总成本在数值上最低,海曲泊帕最高。由于成本差异未达统计学差异,尚不能断言艾曲泊帕具有确切的成本-效果优势,但数值趋势提示其可能为经济性更优的选择,需大样本研究验证。此外,TPO-RA 类药物口服给药的便利性可能进一步转化为间接经济收益[18-21]。综上,TPO-RAs 兼具安全性及给药便捷性优势,经济性评价需结合具体临床路径综合判断。

本研究存在一定局限性。首先,相对有限的样本量可能降低了对组间微小疗效差异的统计学探测效力,并且回顾性的短随访时间可能无法全面评估 TPO-RAs 潜在的长期安全性信号(如血栓形成风

险）。其次，本研究人群包含了具有不同生物学特性及治疗强度的多种血液肿瘤，尽管我们已将疾病大类纳入模型进行校正，但各大类内部的异质性（例如不同亚型的淋巴瘤）仍可能是影响血小板恢复动力学的残余混杂因素。

综上，TPO-RAs（艾曲泊帕、海曲泊帕）与rhIL-11治疗血液肿瘤化疗所致血小板减少症疗效相当，但TPO-RAs在安全性方面具有一定优势。艾曲泊帕在药物经济学分析中显示出最低的平均成本，其可能是兼顾疗效、安全性与经济性的优选方案。

参考文献

[1] Gong FM, Liu FY, Ma X, *et al*. Effectiveness and economic evaluation of rhTPO and rhIL-11 in the treatment of cancer therapy induced thrombocytopenia based on real-world research[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1288964.

[2] 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.

[3] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟，中国临床肿瘤学会抗白血病联盟，中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会，等. 重组人白介素-11防治血小板减少症临床应用中国专家共识（2021年版）[J]. 临床肿瘤学杂志，2020，25(12)：1129－1137.

[4] Hu R, Guo S, Liu M. Knowledge map of thrombopoietin receptor agonists: a bibliometric analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e24051.

[5] 李红梅，余文熙，彭志刚，等. 阿伐曲泊帕治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效及安全性的回顾性研究[J]. 肿瘤，2021，41(12)：832－839.

[6] Qin SK, Wang YS, Yao J, *et al*. Hetrombopag for the management of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2024, 16: 17588359241260985.

[7] Song AB, Al-Samkari H. Emerging data on thrombopoietin receptor agonists for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Expert Review of Hematology, 2023, 16(5): 365－375.

[8] 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.

[9] 朱飞，魏宇峰，王增，等. 吉西他滨相关血小板减少对晚期非小细胞肺癌患者生存时间的影响[J]. 中国药师，2018(3)：429－431.

[10] 陈莉，林澜澜，林珅，等. rhTPO与IL-11治疗化疗相关血小板减少症的成本效果分析[J]. 中国现代应用药学，2019，36(19)：2445－2449.

[11] Zhang JJ, Zhao R, Xia F, *et al*. Cost-effectiveness analysis of rhTPO and rhIL-11 in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in hematological tumors based on real-world data [J]. Annals of Palliative Medicine, 2022, 11 (8): 2709－2719.

[12] 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.

[13] Yuan Y, Tong Q, Liu JH, *et al*. Efficacy and safety of hetrombopag in the treatment of chemotherapy-related thrombocytopenia in solid tumors: a retrospective study[J]. Frontiers in Oncology, 2025, 15: 1670029.

[14] Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, *et al*. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study[J]. The Lancet Haematology, 2022, 9(2): e98－e110.

[15] Xia X, Zhou H, Zhang H, *et al*. Hetrombopag plus recombinant human thrombopoietin for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors[J]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2023, 7(7): 102231.

[16] Zhu Q, Yang S, Zeng W, *et al*. A real-world observation of eltrombopag and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in lymphoma patients with chemotherapy induced thrombocytopenia[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 701539.

[17] Marinoff AE, Thrall A, Aaronson K, *et al*. Thrombopoietin receptor agonists for thrombocytopenia in pediatric hematologic malignancies[J]. Pediatric Blood & Cancer, 2025, 72(3): e31528.

[18] Xu X, Yang R, Jia Y, *et al*. Comparison of thrombopoietin receptor agonists plus recombinant human thrombopoietin versus recombinant human thrombopoietin alone for hematopoietic reconstruction in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplantation and Cellular Therapy, 2025, 31 (2): 84. e1－84. e8.

[19] Luo F, Luo Z, Luo Y, *et al*. Herombopag versus rhTPO in stem cell transplantation: a comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness [J]. Transplantation and Cellular Therapy, 2025, 31(9): 666. e1－666. e4.

[20] Huang A, Sun G, Tang B, *et al*. Efficacy and safety of avatrombopag in the treatment of thrombocytopenia after umbilical cord blood transplantation[J]. Chinese Medical Journal, 2025, 138(9): 1072－1083.

[21] 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.

（收稿日期：2026－03－11　　**修回日期：**2026－05－22）