

rhTPO 联合异基因造血干细胞移植 对 AML 患者血小板恢复的影响*

朱鸿燕 谭鹰 王清松 周莉 阳梅

(四川大学华西医院血液内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨重组人血小板生成素(rhTPO)联合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)对急性髓系白血病(AML)患者血小板恢复的影响。方法 选取2020年1月—2021年12月本院收治的74例AML患者为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组37例。对照组予以allo-HSCT治疗,观察组予以rhTPO联合allo-HSCT治疗。比较治疗后两组血小板重建时间和血小板恢复时间、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白(FIB)、部分凝血活酶时间(APTT)]、炎症因子指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)]、血管指标[血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子C(VEGF-C)]以及治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组血小板重建时间和血小板恢复时间均短于对照组($P < 0.05$);观察组APTT和PT水平低于对照组,FIB水平高于对照组(均 $P < 0.05$);观察组PCT、CRP及IL-6水平低于对照组($P < 0.05$);观察组VEGF和VEGF-C水平高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,对照组不良反应总发生率低于观察组($P > 0.05$)。结论 rhTPO联合造血干细胞移植治疗AML可以缩短血小板重建时间和血小板恢复时间,增强凝血功能,缓解炎症反应,提高造血微环境的血流供应,安全性好。

【关键词】 重组人血小板生成素;造血干细胞移植;急性髓系白血病;血小板

【中图分类号】 R556.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.010

Effects of rhTPO combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on platelet recovery in patients with acute myeloid leukemia

ZHU Hongyan, TAN Ying, WANG Qingsong, ZHOU Li, YANG Mei

(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) on platelet recovery in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 74 patients with AML admitted to the hospital were enrolled as the research objects from January 2020 to December 2021. They were randomly divided into control group (37 cases, allo-HSCT) and observation group (37 cases, rhTPO combined with allo-HSCT). After treatment, platelet reconstruction and recovery time, coagulation function indexes [prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT)], inflammatory factors [procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] and vascular indexes [vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial growth factor C (VEGF-C)], and occurrence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, platelet reconstruction and recovery time in observation group were shorter than those in control group ($P < 0.05$). The levels of APTT and PT were lower in observation group than control group, while FIB was higher in observation group ($P < 0.05$). The levels of PCT, CRP and IL-6 were lower in observation group than control group ($P < 0.05$), while levels of VEGF and VEGF-C were higher in observation group ($P < 0.05$). During treatment, total incidence of adverse reactions was lower in control group than observation group ($P > 0.05$). **Conclusion** The rhTPO combined with hematopoietic stem cell transplantation can shorten platelet reconstruction and recovery time, enhance coagulation function, relieve inflammation response

基金项目:四川省卫生厅科研项目(150115)

引用本文:朱鸿燕,谭鹰,王清松,等.rhTPO联合异基因造血干细胞移植对AML患者血小板恢复的影响[J].西部医学,2023,35(10):1465-1468.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.010

and improve blood supply of hematopoietic micro-environment in AML, with good safety.

【Key words】 Recombinant human thrombopoietin; Hematopoietic stem cell transplantation; Acute myeloid leukemia; Platelet

急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 是在多种因素的作用下髓系原始细胞恶性增殖, 导致骨髓造血功能异常的恶性克隆性疾病, 患者多表现为贫血等症状^[1]。大多数 AML 患者病情凶险, 若是治疗不当会威胁生命。既往治疗 AML 多采用化疗, 虽可延长生存期, 但是化疗后会引起骨髓抑制等多种并发症^[2-3]。随着移植技术的发展, 异基因造血干细胞移植 (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 成为治疗 AML 最为有效的方法, 使得 AML 的根治成为可能^[4]。但是, allo-HSCT 治疗 AML 后, 患者血小板会减少, 而多次输注血小板会增加病毒感染的风险, 进而导致患者出血甚至死亡^[5-6]。重组人血小板生成素 (Recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 能缩短血小板恢复时间, 减少血小板输注, 对于治疗血小板减少症疗效显著^[7]。但 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗 AML 的疗效尚不明确。因此, 本研究以 AML 患者为对象, 探讨 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗对血小板恢复的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在本院就诊的 74 例 AML 患者为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组 37 例。纳入标准: ①符合 AML 的诊断标准^[8]。②18 岁 < 年龄 < 65 岁。③接受 allo-HSCT。排除标准: ①心肝肾肺功能障碍患者。②合并其他血液系统疾病患者。③存在出血或感染患者。④本研究药物不耐受患者。⑤其他原因导致的小血小板减少患者。⑥近 3 个月使用免疫抑制剂等对血小板有影响的药物。⑦妊娠期或哺乳期妇女。本研究通过医院伦理委员会审批, 所有患者或者家属均签署知情同意书。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	n	性别		平均年龄 (岁)	平均病程 (月)	配型结果	
		男	女			全相合	半相合
对照组	37	23	14	43.35 ± 8.24	28.40 ± 5.75	20	17
观察组	37	21	16	42.52 ± 8.17	28.81 ± 5.64	24	13
χ^2/t		0.318		0.435	0.310		1.273
P		0.573		0.665	0.758		0.259

1.2 干预方法 两组患者术前均接受预处理: BFA + ATG 方案: 1~3 d, 给予白消安 (浙江大家制药有限公司, 国药准字 J20171051) 60 mg/kg; 1~4 d, 给予氟

达拉滨 50 mg (广东岭南制药有限公司, 国药准字 H20065121); 1~4 d 阿糖胞苷 (ActavisItaly S. p. a. 批准文号: H20100594) 3 g/m²; 2~8 d, 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (福建科瑞药业有限公司, 国药准字 H10930026) 2.5 mg/kg · d。对照组予以 allo-HSCT 治疗: 先予以供者粒细胞集落刺激因子, 皮下注射, 每天 (5~10) μg/kg, 治疗 5 d 后, 下一天使用血细胞分离机, 分离供者外周血造血干细胞输注给患者, 输注量根据患者体重, (4~8) × 10⁸/kg。观察组予以 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗。allo-HSCT 治疗方法同对照组, rhTPO 治疗: 在干细胞植入后第 3 d 皮下注射 rhTPO 注射液 (商品名特比澳, 沈阳三生制药有限责任公司, 国药准字 S20050048), 1500 U/d, 血小板 > 50 × 10⁹/L 或治疗十天后停药。两组患者在血小板 < 20 × 10⁹/L 时均输注新鲜单采血小板, 每次 1 个治疗量。

1.3 观察指标 ①血小板恢复指标: 于干细胞输注后进行血常规检查, 每天一次, 记录血小板重建时间以及血小板恢复时间。造血重建标准: 停止输注血小板后, 血小板 > 20 × 10⁹/L, 并持续 5 d, 将血小板 > 20 × 10⁹/L 的第 1 d 作为血小板重建起始时间。以及血小板恢复时间: 从开始治疗到血小板 > 50 × 10⁹/L 的时间。检查均由本院实验医学科完成。②凝血恢复指标: 于治疗前后测定部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白 (FIB) 水平、凝血酶原时间 (PT)。检查均由本院实验医学科完成。③炎症指标: 于治疗前后测定 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 及降钙素原 (PCT)。检查均由本院实验医学科完成。④血管指标: 于治疗前后测定血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血管内皮生长因子 C (Vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)。检查均由本院实验医学科完成。⑤治疗相关不良反应: 记录治疗开始至治疗完成期间, 两组患者主观感受到的发热、头晕、感染、出血、恶心呕吐和肌肉酸痛情况。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示并以 χ^2 进行检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血小板恢复情况比较 治疗后, 观察组血小板重建时间以及血小板恢复时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组血小板重建时间和血小板恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of platelet reconstitution time and platelet recovery time between the two groups

组别	血小板重建时间(d)	血小板恢复时间(d)
对照组($n=37$)	14.76±2.71	17.58±4.39
观察组($n=37$)	10.52±2.15	12.27±3.26
<i>t</i>	7.456	5.907
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.2 两组患者凝血功能指标比较 与治疗前相比,治疗后两组 APTT 和 PT 水平更低, FIB 水平更高,且观察组 APTT 和 PT 水平低于对照组, FIB 水平高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of coagulation function indexes between the two groups

组别	时间	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
对照组($n=37$)	治疗前	27.62±4.33	14.71±2.48	1.21±0.10
	治疗后	25.36±3.14 ^①	11.51±2.17 ^①	2.19±0.36 ^①
观察组($n=37$)	治疗前	27.30±4.21	14.79±2.25	1.25±0.18
	治疗后	23.75±3.23 ^{①②}	9.45±1.62 ^{①②}	2.76±0.50 ^{①②}

注:与治疗前相比,① $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,② $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者炎症指标比较 与治疗前相比,治疗后两组 PCT、CRP 及 IL-6 水平更低,且观察组 PCT、

CRP 及 IL-6 水平低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory indicators between the two groups

组别	时间	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
对照组($n=37$)	治疗前	8.15±1.52	82.38±14.75	123.62±15.78
	治疗后	0.89±0.13 ^①	6.73±1.07 ^①	7.04±1.32 ^①
观察组($n=37$)	治疗前	7.96±1.30	82.21±15.22	120.28±15.43
	治疗后	0.21±0.03 ^{①②}	4.08±0.51 ^{①②}	3.57±0.45 ^{①②}

注:与治疗前相比,① $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者血管指标比较 与治疗前相比,治疗后两组 VEGF 和 VEGF-C 水平更高,且观察组 VEGF 和 VEGF-C 水平高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组血管指标比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 5 Comparison of vascular indicators between the two groups

组别	时间	VEGF	VEGF-C
对照组($n=37$)	治疗前	67.15±15.41	55.32±6.36
	治疗后	93.84±19.74 ^①	87.23±11.35 ^①
观察组($n=37$)	治疗前	69.31±15.39	54.95±6.24
	治疗后	125.51±22.26 ^{①②}	103.14±13.23 ^{①②}

注:与治疗前相比,① $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,② $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应情况比较 治疗期间,对照组不良反应总发生率低于观察组($P > 0.05$),见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较[$n(\times 10^{-2})$]

Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别	发热	头晕	感染	出血	恶心呕吐	肌肉酸痛	总发生率
对照组($n=37$)	1(2.70)	0(0.00)	2(5.41)	1(2.70)	2(5.41)	0(0.00)	6(16.22)
观察组($n=37$)	2(5.41)	1(2.70)	3(8.11)	0(0.00)	1(2.70)	1(2.70)	8(21.62)
χ^2							0.352
<i>P</i>							0.553

3 讨论

AML 病因尚未明确,有学者认为,其发病原因可能与病毒感染、化学药物刺激和放射性辐射有关,该病男性多于女性^[9-10]。临床上多采用 allo-HSCT 治疗 AML,由于造血干细胞移植前会对患者进行预处理,破坏了原有的造血功能,allo-HSCT 治疗的患者中,均会出现血小板减少^[11-13]。临床主要通过血小板输注为 AML 患者补充血小板,而这种治疗方式也会带来一系列的负面影响,比如患者体内产生血小板抗体,使输注的血小板并不能发挥效果,反而由于液体容量超负荷造成心肌损伤^[14-16]。rhTPO 初始只应用于癌症患者经化疗后体内血小板减少的治疗,后来开始推广,有研究^[17]报道, rhTPO 治疗脓毒症后血小板减少症疗效显著,但在 AML 中的探究不足。

本研究结果提示 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗可以缩短血小板重建时间和血小板恢复时间。杨金乐等^[18]研究发现, rhTPO 可以促进 allo-HSCT 治疗后血小板的恢复,减少血小板输注量。allo-HSCT 移植

后,患者体内血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)的表达受到抑制,影响下游信号通路,致使血小板减少^[19]。rhTPO 与天然的 TPO 结构相似,具有相同的生理功能,可以激活 TPO 受体,经过一系列生化反应后,诱导血小板生成,进而提高血小板水平。因此, rhTPO 可以促进血小板重建和恢复。

APTT、PT 及 FIB 均是常见的凝血功能指标,在凝血系统疾病中具有重要应用^[20]。本研究结果显示,治疗后观察组 APTT 和 PT 水平低于对照组, FIB 水平高于对照组,说明在 allo-HSCT 治疗的基础上使用 rhTPO 能提高凝血功能。rhTPO 可以加快巨噬细胞和造血干细胞分化,提高血小板水平,并促进血小板集聚,从而促进 FIB 和相关凝血因子表达,降低 APTT 和 PT 水平,进而增强凝血功能。治疗后观察组 PCT、CRP 及 IL-6 水平低于对照组,提示 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗可以降低炎症反应。陶红等^[21]研究指出, rhTPO 对炎症因子具有调控作用,本研究结论与其一致。VEGF 和 VEGF-C 与血管生成密切

相关,是重要的血管调控因子^[22]。本研究结果提示 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗可以改善造血微环境。造血微环境损伤,会引起骨髓中血管密度下降,血管生成数量和通透性降低,部分区域会出现缺血、缺氧,致使造血组织功能下降,严重影响正常的生理造血^[23]。rhTPO 可以提高血小板的水平,进而修补血管内皮细胞,促进 VEGF 和 VEGF-C 的表达,致使新生血管数量增加,提高造血微环境的血流供应,从而改善造血微环境^[24]。治疗期间,对照组不良反应总发生率低于观察组,说明 rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗安全性好。

4 结论

rhTPO 联合 allo-HSCT 治疗 AML 可以缩短血小板重建时间和血小板恢复时间,增强凝血功能,缓解炎症反应,提高造血微环境的血流供应,安全性好。

【参考文献】

- [1] SAUSSELE S, HAVERKAMP W, LANG F, *et al.* Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(3):217-231.
- [2] NIU X, ROTHE K, CHEN M, *et al.* Targeting AXL kinase sensitizes leukemic stem and progenitor cells to venetoclax treatment in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2021, 137(26):3641-3655.
- [3] HE H, WANG C, LIU G, *et al.* Isobavachalcone inhibits acute myeloid leukemia: Potential role for ROS-dependent mitochondrial apoptosis and differentiation[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(6):3337-3350.
- [4] RETTIG AR, IHORST G, BERTZ H, *et al.* Donor lymphocyte infusions after first allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a single-center landmark analysis[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(9):2339-2350.
- [5] CHIEN SH, YAO M, LI CC, *et al.* Charlson comorbidity index predicts outcomes of elderly after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(12):2144-2152.
- [6] NAJIMA Y, SADATO D, HARADA Y, *et al.* Prognostic impact of TP53 mutation, monosomal karyotype, and prior myeloid disorder in nonremission acute myeloid leukemia at allo-HSCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(2):334-346.
- [7] CAN C, DING L, TAN Y, *et al.* Recombinant Human Thrombopoietin in the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Blood*, 2020, 136(1):21-21.
- [8] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5):451-454.
- [9] 兰坚, 杨蜀锦, 李妮, 等. 成人急性髓系白血病血清 HA、LN、PCIII 表达水平与预后的关系[J]. *西部医学*, 2021, 33(10):1478-1481.
- [10] 张健, 李芝帆, 郭婧, 等. 中剂量阿糖胞苷联合米托蒽醌及依托泊甙巩固治疗对难治复发性 AML 患儿的疗效及安全性[J]. *西部医学*, 2019, 31(5):762-765, 769.
- [11] 周美佳, 张桂芳, 文丽君, 等. 急性髓性白血病异基因造血干细胞移植后的免疫逃逸及新的治疗策略[J]. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(2):115-120.
- [12] 王青云, 董玉君, 梁颀隐, 等. 异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(4):1105-1114.
- [13] 费新红, 张书芹, 杨帆, 等. 伴 MLL 基因重排的急性髓性白血病 allo-HSCT 治疗 50 例疗效分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(8):464-467.
- [14] WEI Y, XIONG X, LI X, *et al.* Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9):3636-3644.
- [15] ZHANG Y, ZHANG Y, CHEN Q, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation improves the survival of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients aged less than 60 years[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(4):997-1007.
- [16] NGANTHAVEE V, PHUTTHASAKDA W, ATIPAS K, *et al.* High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(9):3613-3622.
- [17] 董方杰, 马宁, 常思远, 等. 重组人血小板生成素在脓毒症伴血小板减少症患者中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(12):1445-1449.
- [18] 杨金乐, 王庆海, 徐瑾, 等. rhTPO 辅助造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血对 VEGF-C 表达及氧化应激反应的影响[J]. *药物生物技术*, 2019, 26(2):145-148.
- [19] KE P, ZHANG X, LIU S, *et al.* The time-dependent effects of early-onset Epstein-Barr viremia on adult acute leukemia patients following allo-HSCT with ATG-containing MAC regimen[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(7):1879-1889.
- [20] 郝淑娟, 韩建存, 常晓丹. 胎盘早剥新生儿的纤维蛋白原、D-D、APTT、PT 水平指标变化对患儿凝血功能的早期监测价值研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(17):3990-3993.
- [21] 陶红, 何正梅, 史文婷, 等. 重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症的效果分析及对炎症因子的调控作用研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(8):780-783.
- [22] 陈芬, 郭凌燕, 李羽, 等. VEGF-A、VEGF-C 在口腔疣状癌和口腔鳞状细胞癌中的表达[J]. *实用临床医学*, 2019, 20(5):44-47, 107.
- [23] RAMSEY H E, GREENWOOD D, ZHANG S, *et al.* BET Inhibition Enhances the Antileukemic Activity of Low-dose Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(2):598-607.
- [24] 李敬东, 韩效林, 杨翠, 等. 再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗前后外周血 VEGF、TNF- α 和 IFN- γ 表达变化及临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(1):14-17.

(收稿日期:2022-12-21;修回日期:2023-03-20;编辑:王小菊)