

- with slow progression [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(7): 13-17.
- [27] DOIMO M, TREVISSON E, AIRIK R, et al. Effect of vanillic acid on *COQ6* mutants identified in patients with coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(1): 1-6.
- [28] MCCARTHY H J, BIERZYNSKA A, WHERLOCK M, et al. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(6): 37-48.
- [29] LAGIER-TOURENNE C, SCHUELKE M, SALVIATI L, et al. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ₁₀ deficiency [J]. *FASEB*, 2010, 24(37): 33-43.
- [30] TREVISSON E, CLEMENTI M, SALVIATI L. Is there a link between *COQ6* and schwannomatosis? [J]. *Genet Med*, 2018, 17(19): 312-318.
- [31] ASHRAF S, GEE H Y, WOERNER S, et al. *ADCK4* mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ₁₀ biosynthesis disruption [J]. *Clin Invest*, 2013, 123(27): 79-89.
- [32] HARGREAVES I P. Coenzyme Q₁₀ as a therapy for mitochondrial disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49(13): 105-114.
- [33] GERARDS M, VAN DEN BOSCH B, CALIS C, et al. Nonsense mutations in *CABC1/ADCK3* cause progressive cerebellar ataxia and atrophy [J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(11): 510-518.
- [34] JEON B S, FARRER M J, BORTNICK S F. Mutant *COQ2* in multiple-system atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(14): 80-92.
- [35] SCALAIS E, CHAFAI R, VAN COSTER R, et al. Early myoclonic epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy and subsequently a nephrotic syndrome in a patient with CoQ₁₀ deficiency caused by mutations in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (*COQ2*) [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 17(7): 25-35.
- [36] SCHOTTLAENDER L V, HOULDEN H. Mutant *COQ2* in multiple-system atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 81-87.
- [37] STEFELY J A, REIDENBACH A G, ULBRICH A, et al. Mitochondrial *ADCK3* employs an atypical protein kinase-like fold to enable coenzyme Q biosynthesis [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(15): 83-94.
- [38] TREVISSON E, DIMAURO S, NAVAS P, et al. Coenzyme Q deficiency in muscle [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 24(5): 49-56.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-07-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.016

· 综述 ·

儿童原发性免疫性血小板减少症的二线治疗药物新选择:艾曲波帕与罗米司亭

刘锋¹, 房洪英¹, 谢冉¹, 徐玉国¹, 张宏莲² (1. 淄博市中西医结合医院, 山东淄博 255026; 2. 齐齐哈尔医学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

[中图分类号] R973.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0056-05

New Options for Second-Line Treatment of Pediatric Primary Immune Thrombocytopenia in Children: Eltrombopag and Romiplostim

Liu Feng¹, Fang Hongying¹, Xie Ran¹, Xu Yuguo¹, Zhang Honglian² (1. Zibo Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shandong Zibo 255026, China; 2. Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161006, China)

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是儿童中最常见的自身免疫性血细胞减少症,特征为无明确诱因的孤立性外周血小板计数减少(PLT<100×10⁹/L),大多数儿童无明显的出血症状,并且会在诊断后12个月内出现自发性PLT减少缓解,然而高达25%的患儿会发展为慢性ITP,部分患儿会伴随出血症状或出血风险的增加,需要持续治疗^[1]。与成人慢性和难以治疗的ITP不同,儿童ITP通常是良性和自限性的,发病率为5/100 000~10/100 000,目前认为ITP的发生

与自身反应性抗体破坏内源性PLT、细胞免疫的改变以及巨核细胞和PLT的生成能力受损有关,治疗目标集中在预防和停止出血^[2]。与ITP相关的症状包括斑疹、紫癜和黏膜出血以及致命性的颅内出血^[3]。

体内血液循环中PLT的数量,在稳态条件下主要取决于PLT产生的数量、进入血液循环PLT数量、被破坏的PLT数量^[4]。促进PLT生成和阻止PLT过度破坏已成为治疗儿童ITP中不可或缺的重要方面。目前我国指南推荐的一线治疗药物为肾上腺糖皮质激素和静脉

作者简介:刘锋(1989-),男,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: Melodyfengab@163.com。

通信作者:张宏莲(1984-),女,博士,讲师,主要从事药物效应学研究,E-mail: zhanghonglian_2006@163.com。

注射人免疫球蛋白(IVIG),然而部分患儿需要接受以促血小板生成类药物[重组人血小板生成素、艾曲波帕(eltrombopag, EP)和罗米司亭(romiplostim, RP)]、抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)、脾切除等为基础的二线治疗^[5]。ITP患者接受二线治疗的原因可能包括难治性疾病、出血症状/风险、生活质量差、围手术期管理、缓解病情^[6]。随着儿童ITP治疗方法的进展,最佳二线治疗药物的选择仍然具有挑战性^[7]。

1 PLT生成素(TPO)受体激动剂

TPO是刺激巨核细胞和PLT产生的主要生长因子,第一代重组人TPO和聚乙二醇改性变体虽均能提高受

试患者的PLT,后因与内源性TPO(eTPO)交叉反应,产生中和抗体,导致PLT减少而终止^[8-9]。TPO受体(TPO-R)是一个含有635个氨基酸的长链蛋白,包含细胞外、跨膜和细胞内的结构域,在巨核细胞、PLT、成血管细胞和造血干细胞表面表达^[10]。第二代的小血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)如EP和RP,在不同的位点与TPO-R结合,通过类似于eTPO作用机制刺激PLT的生成,是一种较新的二线疗法,在儿童ITP中显示较好的疗效和安全性^[11]。TPO-RAs是一类用于治疗儿童和成人ITP的PLT生长因子,目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的用于治疗儿童ITP的TPO-RAs药物包括EP和RP^[12],见表1。

表1 在ITP治疗中使用TPO-RAs药物情况比较^[12-14]

特征	艾曲波帕(EP)	罗米司亭(RP)
分子结构	小分子	多肽
TPO受体结合位点	跨膜结构域	胞外结构域
给药方式	口服	皮下注射
给药频次	每日	每周
与食物相互作用	是	不适用
临床试验观察到肝毒性	是	否
适应证	持续性ITP(儿童)>6个月;慢性ITP(儿童和成人);与丙型肝炎相关的PLT减少症;重型再生障碍性贫血	新诊断的ITP(成人);慢性ITP(儿童和成人);持续性ITP(儿童和成人)>6个月
儿童ITP批准时间	2015年6月11日美国FDA批准了EP用于年龄≥6岁儿童慢性ITP,2015年8月24日批准用于年龄≥1岁儿童慢性ITP,该批准基于美国FDA对两项随机试验的审查,包括159例对皮质类固醇、免疫球蛋白或脾切除术反应不足慢性ITP患儿 ^[13]	2018年12月,美国FDA批准RP用于治疗1岁及以上,ITP持续至少6个月,且对皮质类固醇、免疫球蛋白或脾切除术应答不足的儿童 ^[14]
研究中的适应证	急性ITP(一线设置);遗传性PLT减少症	化疗诱导的PLT减少症;围手术期PLT减少症

1.1 艾曲波帕

EP是一种小分子口服联苯胺,与eTPO结构不同,在跨膜区域内非竞争性的激动TPO受体,启动信号级联(JAK/STAT、AKT、MAPK通路),导致巨核细胞的增殖与分化和PLT数量的增加^[1]。EP的药代动力学呈线性且与剂量相关,消除半衰期为21~32h^[8]。两项(PETIT和PETIT2)多中心、双盲、安慰剂儿童ITP对照临床试验入组标准为^[1]:(1)1~17岁ITP患儿病程持续≥6个月,PLT<30×10⁹/L,既往至少接受过1次ITP治疗。(2)正在接受稳定剂量治疗的慢性ITP患儿被允许继续伴随治疗,研究结果为无补救性治疗(伴随治疗剂量的增加、需要额外的治疗、PLT输注或脾切除术)的情况下获得PLT≥50×10⁹/L,EP有效地提高了患者PLT、减少出血的严重程度,并停止或减少ITP的伴随治疗,常见不良反应包括头痛、上呼吸道感染、鼻咽炎、腹泻和转氨酶水平升高。儿童长期的安全应用数据有限,成人的研究表明未发现血栓、骨髓纤维化和白内障形成的临床发生率的显著增加^[1]。

体外研究发现,EP为有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)、有机阴离子转运多肽2B1(OATP2B1)、有机阳离子转运蛋白1(OCT1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物^[15]。吉非贝齐、利福平、环孢素与OATP1B1介导的肝脏吸收药物(包含EP)有明显的药物相互作用,OATP1B1识别的底物还包括羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(HMG-CoA)和降糖药物如瑞格列奈、那格列奈^[16]。洛匹那韦/利托那韦可致EP血浆AUC_{inf}平均减少17%,

但不会使PLT减少到目标阈值以下^[17]。Aslanis V等^[18]认为,环孢素为BCRP抑制剂,能够降低EP无临床相关的暴露量,联用时无需调整EP起始剂量。临床研究^[19]显示,39例健康志愿者服用EP(75mg,qd,5d),增加血浆瑞舒伐他汀(10mg单剂量)AUC_{inf}(55%)和C_{max}(103%),联用时建议降低HMG-CoA用量。

EP口服吸收给药2~6h达到峰值,血浆蛋白结合率>99%,健康个体的血浆半衰期为21~32h,ITP患者为26~35h,可结合二价阳离子(钙、铁、镁),从而显著降低其吸收。因此,EP应空腹服用(饭前1h或饭后2h),在服用其他药物、富含钙的食物(如乳制品和钙强化果汁)或其他补充剂(特别是铁、硒、锌或镁)前后间隔时间至少4h^[1,20-21],这可能与EP螯合金属离子有关^[22]。国内指南^[5]建议1~5岁或体质量<27kg的ITP患儿,每天给予1次EP,1.5mg/kg;6~17岁ITP患儿,体质量≥27kg,每天1次,50mg,体质量<27kg,1.5mg/kg,每天1次。

铁螯合疗法通常用于治疗地中海贫血、镰状细胞病、骨髓增生异常综合征中的输血性铁超载,以及非输血性铁超载^[22]。临床已批准使用的铁螯合剂(去铁酮、去铁胺、地拉罗司)作用缓慢,易受高剂量毒性限制,因此,通常需要联用增强螯合作用^[22]。有研究表明^[22],EP是一种强大的铁螯合剂,不但能够动员肝细胞、心肌细胞和胰腺细胞内的铁和铁蛋白,迅速降低细胞内的活性氧簇水平,还能恢复胰腺细胞分泌胰岛素的功能;此外,EP与其他铁螯合剂联用时能增强细胞铁的螯合作用,

这为输血性铁过载患者的临床治疗提供了可能。EP 在结构上类似于参与铁螯合的药物,能够螯合细胞内外的铁,有研究表明 EP 能增加慢性 ITP 患儿缺铁风险,若出现缺铁且未发现其他原因,可给予补铁^[1]。

目前 EP 对比标准一线药物治疗新诊断儿童 ITP 的Ⅲ期开放标签、多中心、随机临床试验正在开展,这将为新诊断的儿童 ITP 治疗提供有价值的信息,该研究结果预计将于 2023 年公布^[23]。BCL-2 家族蛋白 BAX 在细胞凋亡的线粒体调控中起重要作用,最新的研究^[24]表明,EP 为 BAX 直接抑制剂,可抑制细胞毒性刺激物诱导的 BAX 介导的细胞凋亡,将可能扩大其在无法控制的细胞死亡性疾病中的应用。

1.2 罗米司亭

RP 为 TPO 多肽类模拟物,类似于 ϵ TPO 与胞质外的结构域相结合激活 TPO-R,RP 虽以低于 TPO 15 倍亲和力和竞争性的结合 TPO-R,但一旦结合将迅速产生 TPO-R 的磷酸化,激活 JAK2 和 STAT5 通路^[8]。RP 因与 TPO 无同源序列,避免了第一代重组 TPO 产生的中和抗体导致的一些健康受试者和化疗患者的 PLT 减少^[25]。RP 药代动力学和药效学取决于给药剂量,皮下给药 3~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,到达血药浓度峰值中位时间约为 14(7~50)h,中位半衰期为 3.5(1~35)d^[26]。RP 没有临床已知显著的药物相互作用,可以安全地与其他 ITP 疗法联用如皮质类固醇或 IVIG^[12]。常见不良事件包括挫伤、鼻出血、头痛和上呼吸道感染^[27]。随机研究^[28]显示,与安慰剂相比,RP 没有增加 ITP 患者静脉或动脉血栓的风险。

在对 5 项临床试验的综合分析^[29]中,共纳入 ITP 儿童 RP 治疗组(262 例),安慰剂组(24 例),中位年龄 10 岁,基线 PLT $14.3 \times 10^9/\text{L}$ 。治疗组 RP 的中位持续治疗时间为 65(8~471)周,中位剂量为每周皮下 6.6(0.1~9.7) $\mu\text{g}/\text{kg}$,89% 的 ITP 患儿出现 PLT 反应($\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$),7% 的患儿在停止所有 ITP 治疗期间持续反应 > 6 个月,3.4 级出血不良事件的发生率分别为 10% 和 < 1%。另一项 65 例接受 RP 治疗的 ITP 儿童被纳入 RP 长期拓展研究^[30],中位基线年龄 11(3~18)岁,治疗时间 2.6(0.1~7.0)年,PLT $28 \times 10^9/\text{L}$ ($2 \times 10^9/\text{L} \sim 458 \times 10^9/\text{L}$),RP 每周皮下注射的中位剂量为 4.8(0.1~10.0) $\mu\text{g}/\text{kg}$,从第 2 周开始,中位 PLT 保持 $> 50 \times 10^9/\text{L}$ 。94% 的患儿至少出现一次 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$,停药后 15 例 ITP 患儿出现持续无治疗缓解($\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$,至少 6 个月无 ITP 的治疗),未出现严重的治疗相关不良反应。证据表明,部分 ITP 儿童停用 RP 治疗后可出现持续的 PLT 反应,RP 的停药指征尚需进一步研究。

部分患儿接受 RP 治疗后开始有效,随后趋于无效,可能与机体中和抗体的产生有关,需进一步证实^[7]。在 ITP 成人(131 例)和儿童(67 例)前瞻性骨髓研究^[26]中,虽然 0.4% 的成人和 2.5% 的儿童产生了 RP 中和抗体,但没有与 ϵ TPO 交叉反应或影响 PLT 反应。而另一项针对 282 例 ITP 儿童的临床研究^[12]显示,分别有 8% 和 3% 的患儿产生了非中和性抗 RP 抗体和中和性抗 RP 抗体,建议对于 PLT 持续反应后趋于不佳患者应考虑中和

性抗 RP 抗体的产生。此外,RP 抗体与 ϵ TPO 交叉中和反应尚未见相关报道^[31]。

化疗引起的 PLT 减少(CIT)会导致癌症治疗的延迟或减量,目前缺乏标准的治疗策略。一项前瞻性试验评估了 RP 在成人 CIT 中的应用,证据表明 RP 可以有效纠正 CIT,维持治疗可以使大多数接受化疗患者未再发生 CIT^[32]。尽管国内外文献报道有限且样本量较小,尚未批准 TPO-RAs 药物用于 CIT 适应证,但鉴于 CIT 的难治性,对于白细胞介素 11 和 TPO 反应不佳者,可考虑使用 EP 和 RP^[32]。TPO-RAs 在儿童 CIT 中的应用正在研究中。

2 TPO-RAs 停药指征

20%~30% 的 ITP 成人患者在接受 TPO-RAs 药物治疗停药后获得持续缓解^[33]。10%~15% 接受 RP 治疗的成人患者突然停药,出现反弹性 PLT 减少,逐渐减量可消除 PLT 减少相关的出血风险^[12]。TPO-RAs(EP 或 RP)治疗后长期缓解的相关机制与原因尚不清楚,可能与以下因素有关^[34]:(1)促进 Tregs 细胞的功能的改善;(2)免疫调节,抑制机体炎症反应;(3)单核细胞表面抑制性 Fc γ R II B 表达的上调。目前国内 ITP 儿童的临床停药研究经验有限,2019 年最新的儿童 ITP 中国指南也未给出与相关 TPO-RAs 的指导建议,尚需要更多的临床实践为总结停药指征提供证据。

3 横向对比

EP 主要经肝脏代谢和清除,RAISE 随机Ⅲ期临床试验^[35]显示,4% 的患者出现高间接胆红素血症,黑框警告 EP 可能增加出现严重和潜在威胁生命的肝毒性的风险,停药后恢复正常^[1]。然而,RP 促进 PLT 的生成不受肝功能改变的影响,无需调整剂量^[12]。一项针对 120 例 1~17 岁 ITP 儿童观察性研究^[6]中,分析使用二线治疗 EP、RP、口服免疫抑制剂(硫嘌呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、西罗莫司)、脾切除、氨苯砜在 PLT、出血症状和生活质量上的影响,治疗 1 个月后,只有接受 RP 或利妥昔单抗患儿皮肤和非皮肤相关的出血症状显著减少;虽然所有治疗均能提高 PLT,但在治疗 6 个月时,RP 改善 PLT 最为显著;所有的治疗均能明显改善 ITP 儿童生活质量。

一项 EP 和 RP 治疗持续或慢性儿童 ITP 间接性比较荟萃分析发现^[36],尽管两者在有效性和安全性上相似,但 EP 在降低 ITP 患儿出血风险上更佳。而另一项纳入 261 例 1~17 岁儿童 ITP 的 Meta 分析显示^[37],EP 和 RP 的有效率分别为 62%、77%,RP 的有效率高于 EP,两者不良反应轻微,安全性和有效性较高,可成为治疗儿童慢性 ITP 新选择。成人的累积研究显示^[38],初始接受 RP 治疗失败的患者转换到 EP 治疗和初始接受 EP 治疗失败的患者转换到 RP 治疗的应答率分别为 74% 和 88%,序贯治疗较高的应答率表明两药缺乏交叉抗药性,这可能与其药物代谢动力学和 TPO 受体的结合位点有关。因此,TPO-RAs 药物的切换治疗是一种有效的选择,对于 TPO-RAs 药物治疗无效的患者,需要过渡到其他治疗策略。

4 结语

ITP 是一种获得性疾病,以产生针对 PLT 和巨核细胞的特异性抗体为特征,导致 PLT 降解增加、生成不足以及 TPO 相对缺乏^[39]。ITP 通常临床表现为出血、疲劳、血栓形成以及引起继发性 ITP 疾病相关的症状如系统性狼疮、丙型肝炎、感染和淋巴恶性肿瘤^[40]。脾切除术曾一直被作为二线 ITP 治疗选择,但近年来因 TPO-RAs 等药物治疗选择的增加而有所下降^[41]。目前的 ITP 治疗指南表明,药物治疗优先于手术治疗,支持发病 3 个月后尽早使用 TPO-RAs^[26]。虽然 EP 和 RP 之间没有直接的相互比较,但在成人 ITP 中的有效率相似^[26]。2019 年,美国血液学会专家小组推荐 TPO-RAs 用于无黏膜出血和(或)健康相关生命质量降低且对一线治疗无效的 ITP 患儿,而非利妥昔单抗或脾切除,但就利妥昔单抗与脾切除相比,基于脾切除较高的相关风险更倾向于利妥昔单抗^[42]。TPO-RAs 的不良反应显著优于其他可供选择的治疗策略如类固醇、利妥昔单抗、免疫调节药物或脾切除术等,然而治疗成本也是需要考虑的因素之一^[1]。早期使用 TPO-RAs 药物治疗可能会避免 ITP 儿童因 IVIG 和皮质类固醇而重复、长期住院,需进一步评估成本效益^[39]。EP 作为口服药物,儿童用药依从性优于注射剂 RP,然而对于需要摄入乳制品或不能吞咽药品的幼儿可能无法接受 EP。提高对患者的理解,加强用药监护(给药、滴定、教育等)有助于改善接受 TPO-RAs 治疗 ITP 儿童的依从性和长期预后。目前一线治疗联合 TPO-RAs 在改善患者初始反应和改变长期 ITP 进展正在研究中^[43]。

参考文献:

- [1] KIM T O, DESPOTOVIC J, LAMBERT M P. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia [J]. Blood advances, 2018, 2(4): 454-461.
- [2] DESPOTOVIC J M, GRIMES A B. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018 (1): 405-411. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.405.
- [3] ZUFFEREY A, KAPUR R, SEMPLE J W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 16.
- [4] GREENBERG E M. Thrombocytopenia: a destruction of platelets [J]. J Infus Nurs, 2017, 40(1): 41-50.
- [5] 国家卫生健康委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12): 1059-1062.
- [6] GRACE R F, SHIMANO K A, BHAT R, et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes [J]. Am J Hematol, 2019, 94(7): 741-750.
- [7] NEUNERT C, DESPOTOVIC J, HALEY K, et al. Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(8): 1407-1413.
- [8] KUTER D J. Biology and chemistry of thrombopoietic agents [J]. Semin Hematol, 2010, 47(3): 243-248.
- [9] LI J, YANG C, XIA Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin [J]. Blood, 2001, 98(12): 3241-3248.
- [10] AGARWAL N, MANGLA A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review [J]. Ther Adv Hematol, 2021(12): 20406207211001139.
- [11] KUTER D J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview [J]. Br J Haematol, 2014, 165(2): 248-258.
- [12] AL-SAMKARI H, GRACE R F, KUTER D J. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia [J]. Ther Adv Hematol, 2020(11): 2040620720912992.
- [13] EHRLICH L A, KWITKOWSKI V E, REAMAN G, et al. US Food and Drug Administration approval summary: eltrombopag for the treatment of pediatric patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia [J]. Pediatric blood & cancer, 2017, 64(12): e26657.
- [14] NEUNERT C E, ROSE M J. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice [J]. Blood Adv, 2019, 3(12): 1907-1915.
- [15] CARTER S J, CHOUHAN B, SHARMA P, et al. Prediction of clinical transporter-mediated drug-drug interactions via comeasurement of pitavastatin and eltrombopag in human hepatocyte models [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2020, 9(4): 211-221.
- [16] TAKEUCHI K, SUGIURA T, MATSUBARA K, et al. Interaction of novel platelet-increasing agent eltrombopag with rosuvastatin via breast cancer resistance protein in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4): 726-734.
- [17] WIRE M B, MCLEAN H B, PENDRY C, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 2846-2851.
- [18] ASLANIS V, ZHANG J, LOMELI B, et al. Effect of cyclosporine coadministration on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy volunteers [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(5): 847-855.
- [19] ALLRED A J, BOWEN C J, PARK J W, et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(2): 321-329.
- [20] BUSSEL J B, DE MIGUEL P G, DESPOTOVIC J M, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(8): e315-e325.
- [21] BUSSEL J B, CHENG G, SALEH M N, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. N Engl J Med, 2007, 357(22): 2237-2247.
- [22] VLACHODIMITROPOULOU E, CHEN Y L, GARBOWSKI M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron (III) alone or combined with a second chelator [J]. Blood, 2017, 130(17): 1923-1933.
- [23] SHIMANO K A, GRACE R F, DESPOTOVIC J M, et al. Phase 3 randomised trial of eltrombopag versus standard first-line pharmacological management for newly diagnosed immune thrombocytopenia (ITP) in children: study protocol [J]. BMJ Open, 2021, 11(8): 1-10.
- [24] SPITZ A Z, ZACHARIOUDAKIS E, REYNA D E, et al. Eltrombopag directly inhibits BAX and prevents cell death [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1134.

- [25] MYTYCH D T, PARK J K, KIM J, et al. Assessment of romiplostim immunogenicity in adult patients in clinical trials and in a global postmarketing registry [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 923-932.
- [26] KUTER D J, TARANTINO M D, LAWRENCE T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Blood Rev*, 2021; 100811. doi: 10.1016/j.blre.2021.100811.
- [27] TARANTINO M D, BUSSEL J B, BLANCHETTE V S, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia; a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 45-54.
- [28] CINES D B, WASSER J, RODEGHIERO F, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): 1342-1351.
- [29] TARANTINO M D, DESPOTOVIC J, ROY J, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia; results of an integrated database of five clinical trials [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28630.
- [30] TARANTINO M D, BUSSEL J B, BLANCHETTE V S, et al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2283-2291.
- [31] SOFF G A, MIAO Y, BENDHEIM G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2892-2898.
- [32] 徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版) [J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 51-58.
- [33] MAHÉVAS M, FAIN O, EBBO M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 865-869.
- [34] 杨雅景, 孙春艳, 王雅丹. 免疫性血小板减少症患者血小板生成素受体激动剂的停药研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3): 210-215.
- [35] CHENG G, SALEH M N, MARCHER C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9763): 393-402.
- [36] ZHANG J, LIANG Y, AI Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia; a systematic review incorporating an indirect-comparison Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 576.
- [37] 李豪. 艾曲波帕与罗米司亭治疗儿童慢性 ITP 疗效的 Meta 分析[D]. 西南医科大学, 2019.
- [38] GONZÁLEZ K J, ZULUAGA S O, DAROS C V, et al. Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(3): 507-508.
- [39] GRUHN B, EHRSNERGER A, WILLY C, et al. Successful use of eltrombopag in a young child with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12723.
- [40] LIM H J, LIM Y T, HAH J O, et al. Delayed treatment-free response after romiplostim discontinuation in pediatric chronic immune thrombocytopenia [J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2021, 38(2): 165-168.
- [41] MCGRATH L J, KILPATRICK K, OVERMAN R A, et al. Treatment patterns among adults with primary immune thrombocytopenia diagnosed in hematology clinics in the United States [J]. *Clin Epidemiol*, 2020(12): 435-445. doi: 10.2147/CLEP.S229266.
- [42] 徐雨婷, 胡群. 《2019 年美国血液学会免疫性血小板减少症指南》儿童部分解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(2): 81-85.
- [43] YU Y, WANG M, HOU Y, et al. High-dose dexamethasone plus recombinant human thrombopoietin vs high-dose dexamethasone alone as frontline treatment for newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia; a prospective, multicenter, randomized trial [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1542-1552.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-04-26 修回日期:2021-07-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.017

· 综述 ·

脑脊液生物标志物辅助诊断新生儿化脓性脑膜炎研究进展

刘佳 综述, 李禄全 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0060-05

Progress of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Auxiliary Diagnosis of Neonatal Purulent Meningitis

Liu Jia, Li Luquan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)