

阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗 老年难治性重型再生障碍性贫血 1 例报告

方宝枝, 周一飞, 沈秋丹, 袁慕知, 余 晓, 王 鹏, 吕明恩

(南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院 血液科, 江苏 苏州, 215002)

摘要: **目的** 总结阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗老年难治性重型再生障碍性贫血的临床疗效和不良反应。**方法** 报道 1 例阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗老年难治性重型再生障碍性贫血患者, 并针对阿伐曲泊帕、他克莫司作用机制及安全性进行文献复习。**结果** 患者经环孢素、十一酸睾酮、艾曲泊帕联合治疗 6 个月无效, 并出现肝肾功能损伤, 停药并予以阿伐曲泊帕 (20 mg, 每日 1 次) 联合他克莫司 (1 mg, 每日 2 次) 治疗 9 个月后, 患者血小板升至 $54 \times 10^9/L$, 血红蛋白升至 124 g/L, 白细胞升至 $8.23 \times 10^9/L$, 肝肾功能也均恢复到正常, 未观察到血栓事件等其他不良反应, 且治疗后 CD4/CD8 下降, CD8⁺ T 细胞增多, Treg 细胞比例增多。**结论** 阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗老年难治性再生障碍性贫血有效且耐受性良好, 今后仍需长期追踪观察及继续积累病例。

关键词: 难治性再生障碍性贫血; 老年患者; 阿伐曲泊帕; 他克莫司; 艾曲泊帕

中图分类号: R 556.5; R 453.9; R 392.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)03-105-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232344

A case report of elderly patient with refractory severe aplastic anemia by treatment of avatrombopag in combination with tacrolimus

FANG Baozhi, ZHOU Yifei, SHEN Qiudan, YUAN Muzhi, YU Xiao,
WANG Peng, LYU Ming'en

(Department of Hematology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou
Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215002)

Abstract: **Objective** To summarize the clinical effect and adverse reactions of avatrombopag combined with tacrolimus in the treatment of elderly patient with refractory severe aplastic anemia. **Methods** An elderly patient with refractory severe aplastic anemia was treated with avatrombopag and tacrolimus, and the literature review on the mechanism of action and safety of avatrombopag and tacrolimus was conducted. **Results** The patient was treated with a combination of cyclosporine, testosterone undecanoate, and itraconazole for 6 months without success, and developed liver and kidney dysfunction. The medication was discontinued, and the patient was treated with a combination of avatrombopag (20 mg, once per day) and tacrolimus (1 mg, twice per day). After 9 months of treatment, the patient's platelet count increased to $54 \times 10^9/L$, the hemoglobin increased to 124 g/L, the white blood cells increased to $8.23 \times 10^9/L$, liver and kidney function also returned to normal level, and no other adverse reactions such as thrombotic events were observed. After treatment, CD4/CD8 decreased, CD8⁺ T cells increased, and the proportion of Treg cells increased as well. **Conclusion** The combination of avatrombopag and tacrolimus is effective and well tolerated in the treatment of elderly patient with refractory aplastic anemia, but the long-term follow-up observation and continued accumulation of cases are still needed in the future.

Key words: refractory aplastic anemia; elderly patients; avatrombopag; tacrolimus; eltrombopag

收稿日期: 2023-07-24 修回日期: 2023-09-18

基金项目: 国家青年自然科学基金(81700111); 江苏省苏州市科技发展计划项目(SKJYD2021119, SKY2022189)

通信作者: 吕明恩, E-mail: lvme1sky@163.com

再生障碍性贫血(AA)是自身反应性T细胞介导的全血细胞减少和骨髓造血功能衰竭症^[1]。目前,重型再生障碍性贫血(SAA)和输血依赖非重型再生障碍性贫血(TD-NSAA)的一线疗法是造血干细胞移植和强化免疫抑制疗法(IST)^[2-3],但仍有部分患者无法获得较好的疗效。他克莫司是一种免疫抑制剂,与环孢素(CsA)有相同的作用途径,可抑制T淋巴细胞激活,抑制T淋巴细胞与其他免疫细胞间的相互作用,可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)和白细胞介素-2(IL-2)的释放,抑制CD8⁺T细胞增殖,最终抑制免疫反应^[4]。血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)与造血干/祖细胞膜受体结合可促进其增殖分化,从而扩增体内残存造血干细胞(HSC),同时兼具免疫调节、诱导免疫耐受及螯合祛铁作用^[5]。TPO受体激动剂包括口服药物艾曲泊帕、海曲泊帕和阿伐曲泊帕,以及皮下注射药物罗米司亭^[6-9]。艾曲泊帕治疗难治性AA,能促进一系甚至多系造血^[10],可使44%的患者获得至少一系血液学反应(HR)^[11];而与一线标准IST联合使用,AA的HR率明显提升至90%左右^[12]。但艾曲泊帕有较强的肝毒性,也有一定的肾毒性,可引起血尿素、肌酐升高^[13]。阿伐曲泊帕也是一种小分子口服TPO-RA,最先批准的适应证是慢性肝病围术期血小板减少患者,随后被批准用于慢性免疫性血小板减少症(ITP)。且据当前文献报道,未发现阿伐曲泊帕有显著的肝肾毒性,而且口服给药的时间更灵活,可以和钙、镁、铁等多价阳离子同服。本文报道1例老年难治性AA患者阿伐曲泊帕联合他克莫司的治疗情况。

1 病例资料

患者男,73岁,因“反复头晕乏力6个月”入院,6个月前查血常规示:白细胞计数(WBC) $1.35 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值(NE) $0.38 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $1.16 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 38 g/L,血小板计数(PLT) $4 \times 10^9/L$ 。叶酸、维生素B₁₂、铁蛋白在正常范围内,肝炎系列、免疫系列、甲功未见异常。胸腹部CT未发现显著异常。既往有高血压,无冠心病、糖尿病病史。外周血淋巴细胞亚群:CD4⁺/CD8⁺细胞 6.25, CD4⁺细胞 52.6%, CD8⁺细胞 8.4%, CD4⁺CD25⁺细胞 4.8%。骨髓形态示有核细胞增生活

跃低水平,淋巴细胞比例相对增高,粒、红、巨三系增生减低,血小板减少。骨髓活检示:骨髓增生减低(10%~20%),粒红巨三系细胞均少见,淋巴细胞、浆细胞多见。染色体示:46,XY[20]。基因检测报告:检测到BCOR、MED12基因突变,突变比例分别为13.8%、9.1%。肝功能显示:谷丙转氨酶(ALT) 6 U/L,谷草转氨酶(AST) 6 U/L,总胆红素(T-BIL) 13.2 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(D-BIL) 6.6 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(I-BIL) 6.6 $\mu\text{mol/L}$ 。肾功能显示:血尿素(BUN) 6.34 mmol/L,肌酐(Cr) 75 $\mu\text{mol/L}$ 。入院开始十一酸睾酮软胶囊 160 mg/d,环孢素 250 mg/d,艾曲泊帕 75 mg/d,此后每周输注悬浮红细胞 2 U、血小板 10 U。治疗6个月后血常规显示:WBC $1.63 \times 10^9/L$, NE $0.63 \times 10^9/L$, RBC $1.48 \times 10^{12}/L$, Hb 47 g/L, PLT $3 \times 10^9/L$ 。肝功能显示:ALT 6 U/L, AST 11 U/L, T-BIL 56.3 $\mu\text{mol/L}$, D-BIL 9.9 $\mu\text{mol/L}$, I-BIL 46.4 $\mu\text{mol/L}$ 。肾功能显示: BUN 10.01 mmol/L, Cr 112.4 mmol/L。外周血淋巴细胞亚群:CD4⁺/CD8⁺细胞 8.51, CD4⁺细胞 47.7%, CD8⁺细胞 5.6%, CD4⁺CD25⁺细胞 2.3%。复查骨髓形态:有核细胞增生明显活跃,骨髓活检:骨髓增生减低(10%~20%),红系比例略增高,未见巨核细胞。染色体:47,XY,+Y[2]/46,XY[18]。基因检测报告:检测到ASXL1、BCOR、DNMT3A、CSMD1基因突变,突变比例分别为2.0%、27.8%、4.2%和5.3%。遂停用环孢素、艾曲泊帕。2021年1月1日开始予阿伐曲泊帕 20 mg/d,他克莫司 1 mg 每日2次治疗。治疗3个月后复查血常规示:WBC $4.99 \times 10^9/L$, NE $2.02 \times 10^9/L$, RBC $3.43 \times 10^{12}/L$, Hb 104 g/L, PLT $20 \times 10^9/L$ 。肝功能显示:ALT 13 U/L, AST 15 U/L, T-BIL 11.7 $\mu\text{mol/L}$, D-BIL 4.2 $\mu\text{mol/L}$, I-BIL 7.5 $\mu\text{mol/L}$ 。肾功能显示: BUN 6.96 mmol/L, Cr 88 $\mu\text{mol/L}$ 。外周血淋巴细胞亚群:CD4⁺/CD8⁺细胞 4.04, CD4⁺细胞 47.3%, CD8⁺细胞 11.7%, CD4⁺CD25⁺细胞 5.3%。治疗6个月后复查血常规:WBC $5.41 \times 10^9/L$, NE $2.37 \times 10^9/L$, RBC $3.35 \times 10^{12}/L$, Hb 82 g/L, PLT $31 \times 10^9/L$ 。肝功能:ALT 12 U/L, AST 14 U/L, T-BIL 9.2 $\mu\text{mol/L}$, D-BIL 2.4 $\mu\text{mol/L}$, I-BIL 6.8 $\mu\text{mol/L}$ 。肾功能显示: BUN 6.45 mmol/L, Cr 99.7 $\mu\text{mol/L}$ 。治疗9个月后复查血常规显示:WBC $8.23 \times 10^9/L$, NE $6.28 \times 10^9/L$, RBC $5.01 \times 10^{12}/L$, Hb 124 g/L,

PLT $54 \times 10^9/L$ 。肝功能显示: ALT 13 U/L, AST 14 U/L, T-BIL $12.3 \mu\text{mol/L}$, D-BIL $5.4 \mu\text{mol/L}$, I-BIL $6.9 \mu\text{mol/L}$ 。肾功能显示: BUN 4.52 mmol/L , Cr $100 \mu\text{mol/L}$ 。外周血淋巴细胞亚群: $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$

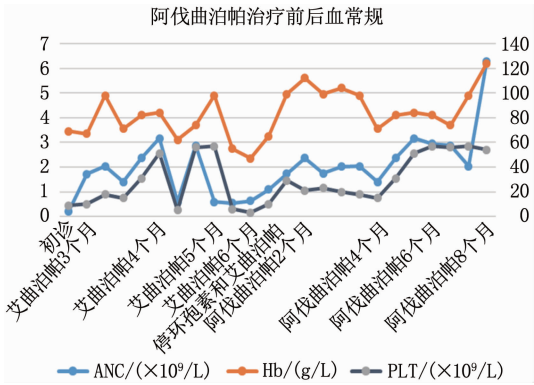


图1 阿伐曲泊帕治疗前后血常规

细胞 4.39 , CD4^+ 细胞 45.3% , CD8^+ 细胞 10.3% , $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ 细胞 4% 。治疗期间血常规变化和淋巴细胞亚群变化见图1、图2。患者因其他疾病停止用药而失访。

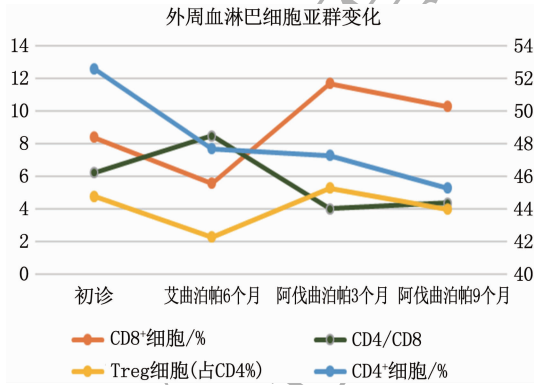


图2 阿伐曲泊帕治疗前后淋巴细胞亚群

2 讨论

SAA 的一线治疗为免疫抑制治疗 (IST), IST 主要包括抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)、抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) 或 ATG/ALG 联合 CsA 治疗, 但仍有 30% 的 SAA 患者在 IST 后无效。虽然艾曲泊帕和 IST 联合可以显著提高 AA 患者的有效率, 且对难治/复发 AA 也有很好的疗效。但对于艾曲泊帕和 IST 治疗无效, 或者出现肝肾功能损伤, 无法继续艾曲泊帕和 IST 治疗的 AA 患者, 仍需积极探寻进一步的治疗方案。

他克莫司对 IL-2 的转录抑制作用是 CsA 的 50 ~ 100 倍, 而作用浓度是 CsA 的 $1/200 \sim 1/40$ ^[14], 由于治疗剂量减少, 其不良反应也显著降低, 目前他克莫司已广泛应用于自身免疫性疾病。有报道^[15] 他克莫司对 CsA 不耐受的 NSAA 总有效率为 38.6%。因此对这例 CsA 治疗无效且合并肝肾功能异常的老年 SAA 患者换用他克莫司免疫抑制治疗。

阿伐曲泊帕和艾曲泊帕类似, 是第二代口服 TPO-R 激动剂, 通过作用于造血干细胞上的 c-MPL, 激活 JAK-STAT 和 Shc-Ras-Raf-ERK 信号通路, 诱导信号转导, 进而刺激巨核细胞增殖、分化和血小板生成^[16-17]。艾曲泊帕代谢需要尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 和 UGT1A3 参与, 可导致肝功能损害。阿伐曲泊帕经 CYP450、CYP3A4 酶代谢, 不需要 UGT1A1 和 UGT1A3 参与, 无显著肝毒性。

研究^[18-19] 发现阿伐曲泊帕可显著提高慢性

ITP 患者血小板计数, 治疗后第 8 天, 阿伐曲泊帕组血小板反应率达 65.63%。目前阿伐曲泊帕常见的不良反应有发热、腹痛、头痛、疲劳和水肿, 发生率 10% 左右, 且大部分不良反应较轻微, 更重要的是未发现其有显著的肝脏毒性和肾脏毒性^[8, 15]。鉴于阿伐曲泊帕在慢性 ITP 患者中的疗效及安全性, 刘晓庆等^[20] 使用阿伐曲泊帕治疗 8 例不耐受艾曲泊帕的 SAA 患者, 结果除 1 例患者因治疗时间短未纳入疗效评估外, 1 例完全缓解, 3 例部分缓解, 2 例血红蛋白及血小板改善, 1 例获得中性粒细胞及血小板改善, 中位起效时间 68.5 d。在整个阿伐曲泊帕的治疗过程中, 没有发生血栓或肝肾功能异常等不良事件。

本研究 1 例老年难治性 SAA 患者接受环孢素、十一酸睾酮和艾曲泊帕联合治疗 6 个月, 血象无改善, 未脱离血制品输注, 且出现了肝肾功能的异常, 并进行性加重。鉴于阿伐曲泊帕在慢性肝病相关血小板减少症, ITP 以及 SAA 中的效果, 尝试对这 1 例老年难治性 SAA 患者使用阿伐曲泊帕和他克莫司联合治疗, 并取得了较好的结果。治疗 3 个月, 患者三系均稳步提升, 脱离输血达到部分缓解, 且治疗后患者外周血 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 细胞比例恢复到正常。安全性方面, 该患者 CsA 联合艾曲泊帕治疗后均出现了不同程度的肝肾功能损伤, 但阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗后, 肝肾功能均恢复正常, 也未观察到其他的不良反应。虽然临床研究中也报道了阿伐曲泊帕使用后出现肠系膜血栓、中风、血栓性静脉炎、心肌梗死和视网膜动脉血栓事件, 血栓事件发生率 6% 左右, 而 ITP

患者停药后 14% 的患者血小板再次下降至 $10 \times 10^9/L$ ^[17], 但这例患者未发现血栓事件, 只是随访时间尚短, 还需进一步观察。另外, 关于后续阿伐曲泊帕和他克莫司何时停药, 尚需进一步研究。

研究^[21]发现艾曲泊帕可以通过直接或间接的方式促进调节性 T 细胞 (Treg) 和 B 细胞的增殖, 抑制树突状细胞分化, 促进转化生长因子- β 的分泌, 减少 IFN- γ 和 TNF- α 的释放。在 AA 老鼠模型中还发现艾曲泊帕可增加 AA 老鼠 Treg 细胞数量, 促进 Treg 细胞分泌 IL-10, 抑制 CD8⁺ T 细胞分泌 INF- γ , 下调 Th1 细胞因子, 上调 Th2 细胞因子^[22]。目前虽然有阿伐曲泊帕在 AA 患者中治疗的报道, 但尚未有学者报道其具有免疫调节功能。本例患者在艾曲泊帕和 CsA 治疗后 CD4/CD8 升高, Treg 细胞比例下降, 但阿伐曲泊帕联合他克莫司治疗后, CD4/CD8 下降, CD8⁺ T 细胞增多, Treg 细胞比例增加。

参考文献

[1] 付蓉, 王婷. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南 (2022 年版) 解读 [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44 (3): 188 - 192.

[2] KILLICK S B, BOWN N, CAVENAGH J, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 172 (2): 187 - 207.

[3] IFTIKHAR R, CHAUDHRY Q U N, ANWER F, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies [J]. Blood Rev, 2021, 47: 100772.

[4] 任悦, 李杨, 刘春燕, 等. 他克莫司在治疗重型再生障碍性贫血中的免疫调节作用 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (24): 1929 - 1934.

[5] SCHEINBERG P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018 (1): 450 - 456.

[6] NOMOTO H, MORIMOTO N, MIURA K, *et al.* Lusutrombopag is effective and safe in patients with chronic liver disease and severe thrombocytopenia: a multicenter retrospective study [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20 (1): 427.

[7] KULASEKARARAJ A G, MARSH J C W. Romiplostim in aplastic anaemia - another tool in the armamentarium [J]. Br J Haematol, 2021, 192 (1): 15 - 16.

[8] SHIRLEY M. Avatrombopag: first global approval [J]. Drugs, 2018, 78 (11): 1163 - 1168.

[9] QUINTINO DE OLIVEIRA B, CATTO L F B, SANTANA B A, *et al.* Eltrombopag preferentially expands haematopoietic multipotent progenitors in human aplastic anaemia [J]. Br J

Haematol, 2021, 193 (2): 410 - 414.

[10] DESMOND R, TOWNSLEY D M, DUMITRIU B, *et al.* Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug [J]. Blood, 2014, 123 (12): 1818 - 1825.

[11] OLNES M J, SCHEINBERG P, CALVO K R, *et al.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic Anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (1): 11 - 19.

[12] TOWNSLEY D M, SCHEINBERG P, WINKLER T, *et al.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic Anemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (16): 1540 - 1550.

[13] GONZALEZ-PORRAS J R, BASTIDA J M. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety [J]. Ther Adv Drug Saf, 2018, 9 (6): 263 - 285.

[14] LEE J T, WHITSON B A, KELLY R F, *et al.* Calcineurin inhibitors and Clostridium difficile infection in adult lung transplant recipients: the effect of cyclosporine versus tacrolimus [J]. J Surg Res, 2013, 184 (1): 599 - 604.

[15] DU Y L, HUANG Y Z, ZHOU W Z, *et al.* Effective tacrolimus treatment for patients with non-severe aplastic Anemia that is refractory/intolerant to cyclosporine A: a retrospective study [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5711 - 5719.

[16] ABDELA J. Current advance in thrombopoietin receptor agonists in the management of thrombocytopenia associated with chronic liver disease: focus on avatrombopag [J]. Clin Med Insights Blood Disord, 2019, 12: 1179545X19875105.

[17] FUKUSHIMA-SHINTANI M, SUZUKI K I, IWATSUKI Y, *et al.* AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist [J]. Eur J Haematol, 2009, 82 (4): 247 - 254.

[18] BUSSEL J B, KUTER D J, ALEDORT L M, *et al.* A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2014, 123 (25): 3887 - 3894.

[19] JURCZAK W, CHOJNOWSKI K, MAYER J, *et al.* Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2018, 183 (3): 479 - 490.

[20] 刘晓庆, 杨慧, 李瑞鑫, 等. 阿伐曲泊帕治疗肝肾功能异常的严重型再生障碍性贫血 8 例分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41 (10): 863 - 866, 889.

[21] 杨洁茹, 王化泉, 邵宗鸿. 艾曲泊帕治疗再生障碍性贫血作用机制的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (32): 2557 - 2560.

[22] DING S X, LIANG X W, ZHANG T, *et al.* The effectiveness of rapamycin combined with eltrombopag in murine models of immune-mediated bone marrow failure [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 1798795.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)