艾曲泊帕联合标准免疫抑制对再生障碍性贫血的临床疗效及对 GATA-3、TGF-β 及 sFas 的影响

王 聪[1]，张玉霞[1]，郭发慧[2]，李 倩[1]，马文秀[1]，韩雪萍[1]
（1. 甘肃省武威肿瘤医院血液科，甘肃武威 733000；2. 甘肃省武威肿瘤医院血液病实验室，甘肃武威 733000）

摘要：目的 探讨艾曲泊帕联合标准免疫抑制治疗再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）的临床效果及对 GATA 结合蛋白（GATA binding protein，GATA）-3、转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 及可溶性 Fas 分子（soluble Fas，sFas）水平的影响。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2023 年 12 月我院 AA 患者 175 例，将其分为观察组（n = 88）和对照组（n = 87）。对照组予标准免疫抑制治疗，观察组在对照组治疗基础上加用艾曲泊帕。比较两组疗效、GATA-3、TGF-β、sFas、血小板计数（platelet count，PLT）、白细胞（white blood cell，WBC）、免疫功能及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（92.05% *vs* 81.61%，P < 0.05）。两组血清 GATA-3、TGF-β、sFas 水平较前明显降低（P < 0.05），且观察组低于对照组（P < 0.05）。两组 PLT、WBC 水平较前明显升高（P < 0.05），且观察组高于对照组（P < 0.05）。两组白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）4^+、$CD4^+/CD8^+$较前明显降低（P < 0.05），且观察组低于对照组（P < 0.05），$CD8^+$较前明显升高（P < 0.05），且观察组高于对照组（P < 0.05）。治疗期间，两组不良反应情况无显著差异（P > 0.05）。**结论** 在 AA 患者中予艾曲泊帕联合标准免疫抑制治疗效果较佳，可改善患者血清 GATA-3、TGF-β 及 sFas 水平。

关键词： 艾曲泊帕；标准免疫抑制；再生障碍性贫血；GATA 结合蛋白 -3；转化生长因子 -β；可溶性 Fas 分子
中图分类号： R556.5 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188(2024)12-1276-005
引用： 王聪, 张玉霞, 郭发慧, 等. 艾曲泊帕联合标准免疫抑制对再生障碍性贫血的临床疗效及对GATA-3、TGF-β及sFas的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1276-1280. DOI：10.13683/j.wph. 2024.12.010

Clinical effect of eltrombopagcombined with standard immunosuppression in the treatment of aplastic anemia and its influence on GATA-3, TGF-β and sFas

WANG Cong[1], ZHANG Yuxia[1], GUO Fahui[2], LI Qian[1], MA Wenxiu[1], HAN Xueping[1]
(*1. Department of Hematology, Gansu Wuwei Tumour Hospital, Gansu Province Wuwei Academy of Medical Sciences, Wuwei 733000, Gansu Province, China; 2. Laboratory of Hematology, Gansu Wuwei Tumour Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical effect of eltrombopag combined with standard immunosuppression in the treatment of aplastic anemia(AA) and its effect on GATA binding protein(GATA)-3, transforming growth factor(TGF)-β and soluble Fas(sFas) level. ***Methods*** A total of 175 patients with AA in our hospital from January 2020 to December 2023 were selected and divided into observation group(n=88) and control group(n=87). The control group was treated with standard immunosuppressive therapy, and the observation group was treated with eltrombopag on the basis of the control group. The clinical efficacy, GATA-3, TGF-β, sFas, platelet count(PLT), white blood cell(WBC), immune function and adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of observation group was higher than that of control group(92.05% *vs* 81.61%, P<0.05). Serum levels of GATA-3, TGF-β and sFas in both groups were significantly decreased(P<0.05), and the observation group was lower than the control group(P<0.05). The levels of PLT and WBC in both groups were significantly higher than before(P<0.05), and the observation group was higher than the control group(P<0.05). The cluster of differentiation(CD)$4^+$and $CD4^+/$

收稿日期：2024-08-03；**修回日期：**2024-10-12
作者简介：王聪，硕士，主治医师，研究方向：血液疾病诊治。

$CD8^+$ in both groups were significantly decreased than before ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$), while $CD8^+$ was significantly increased than before ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). During treatment, there was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Eltrombopag combined with standard immunosuppressive therapy in AA is more effective, and can improve the serum levels of GATA-3, TGF-β and sFas.

Key words: eltrombopag; standard immunosuppression; aplastic anemia; GATA binding protein-3; transforming growth factor-β; soluble Fas molecule

再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）是一种以全血细胞减少为特征的骨髓衰竭性疾病，青年群体多发，男性发病率高于女性。近年来，全球 AA 发病率呈上升趋势，我国 AA 患病率高达 7.4/10 万[1]。AA 可致体内多种细胞因子水平发生变化。其中，GATA 结合蛋白（GATA binding protein，GATA）-3 是辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）2 分化的主要调节因子，可控制细胞增殖；转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 是常见免疫抑制因子，可抑制骨髓造血；可溶性 Fas 分子（soluble Fas，sFas）为 TGF 相关受体和神经生长因子受体家族成员，参与 AA 发生发展[4—5]。

标准免疫抑制可通过药物等手段对机体免疫系统进行抑制，是治疗 AA 的常用方法，但免疫力超常可能对机体造成损害，影响疗效[2]。艾曲泊帕是一种口服促血小板生成素受体激动剂，可避开干扰素 -γ 干扰，刺激造血干细胞生成，改善骨髓造血功能[3]。现探讨艾曲泊帕联合标准免疫抑制治疗 AA 的效果，分析其对 GATA-3、TGF-β 及 sFas 水平的影响，为临床提供一定参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2020 年 1 月至 2023 年 12 月于我院接受治疗的 AA 患者 175 例作为研究对象。本研究经我院伦理委员会批准（2020- 伦理审查 -18），经所有患者知情同意。

根据临床有效率计算样本量，采用率计算公式 $n=[p_1\times(1-p_1)]+[p_2\times(1-p_2)]/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预试验中观察组有效率为 92%，对照组为 72%，$n=[(0.92\times0.08)+(0.72\times0.28)]\times(1.96+1.28)^2/(0.92-0.72)^2$，计算得 $n=72$，两组最少共 144 例，考虑 20% 脱落率，最后实际共入组 175 例。

纳入标准：①符合 AA 诊断标准[6]，确诊要点为血红蛋白（hemoglobin，Hb）、红细胞明显减少，网织红细胞（reticulocyte，RET）比例减少，白细胞（white blood cell，WBC）$<2.0\times10^9$/L，中性粒细胞绝对值 $<1.0\times10^9$/L，淋巴细胞比例相对增多，多部位骨髓穿刺等。②年龄＞ 18 岁。③首次确诊。④临床资料完整。排除标准：①恶性肿瘤。②患其他引起全血细胞减少的疾病。③精神异常、认知障碍。④合并其他血液系统疾病。⑤有心、肝、肺、肾等器官功能不全等。

1.2 方法

采用简单随机化法、以随机数表法将所有患者分为 2 组，对照组予标准免疫抑制治疗，予抗人胸腺细胞免疫球蛋白（5 ml/ 瓶，Fresenius Biotech GmbH，20191114），一日 3.5 mg/kg，12 ～ 18 h 维持；环孢素 A（10 mg，Novartis Pharma GmbH，20191208），初始剂量为一日 3 mg/kg，分两次口服。观察组在对照组治疗基础上加用艾曲泊帕（25 mg，北京诺华，20191022），初始剂量为一日 25 mg。每 2 周增加剂量一日 50 mg，直至剂量达一日 150 mg。

1.3 观察指标

观察病例治疗期间各项指标，内容包括：①

主要指标：临床有效率。显效为贫血情况有较大好转，随访 3 个月无复发；有效为贫血情况逐渐好转，随访 3 个月后病情稳定；无效为以上标准均未达到。总有效率 =（显效＋有效）×100%。②次要指标：GATA-3、TGF-β、sFas、血常规指标、免疫功能指标及安全性。抽取患者晨空腹肘部 5 ml 静脉血，离心处理后应用酶联免疫吸附试验检测 GATA-3、TGF-β、sFas 指标含量，试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司。采用全自动分析仪检测（瑞士 Roche 公司，东芝 GA800 生化分析仪）检测血小板计数（platelet count，PLT）、WBC。采用流式细胞仪检测白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）4^+、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平。观察并记录两组不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理数据，计量资料数据经检验均为正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较使用独立样本 t 检验，组内比较使用配对 t 检验，计数资料以 n(%) 表示，组间比较 χ^2 检验，$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组 88 例，男 53 例，女 35 例，年龄 18 ～ 71 岁，病程 5 ～ 28 个月；对照组 87 例，男 58 例，女 29 例，年龄 19 ～ 70 岁，病程 6 ～ 29 个月。两组基线情况无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效比较

观察组显效 32 例（36.36%），有效 49 例（55.68%），无效 7 例（7.95%），总有效 81 例（92.05%）；对照组显效 27 例（31.03%），有效 44 例（50.57%），无效 16 例（18.39%），总有效 71 例（81.61%）。观察组总有效率高于对照组，差异显著（$\chi^2=4.174$，$P<0.05$）。

2.3 两组 GATA-3、TGF-β、sFas 比较

治疗后，两组血清 GATA-3、TGF-β、sFas 水平明显降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 2。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	体质量指数/$kg\cdot m^{-2}$	病程/个月	Hb/$g\cdot L^{-1}$	RET/$\times 10^9\cdot L^{-1}$
观察组（n=88）	53（60.23）/35（39.77）	50.46±17.72	22.35±2.12	19.24±1.15	56.41±10.12	19.05±4.52
对照组（n=87）	32（66.67）/29（33.33）	50.44±17.71	22.39±2.07	19.26±1.17	56.37±10.11	18.98±4.66
χ^2/t值	0.782	0.007	0.126	0.114	0.026	0.101
P值	0.377	0.994	0.899	0.909	0.979	0.919

表 2 两组 GATA-3、TGF-β 及 sFas 比较

Table 2 Comparison of GATA-3, TGF-β and sFas between the two groups

组别	GATA-3/%		TGF-β/$ng\cdot L^{-1}$		sFas/$ng\cdot ml^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=88）	36.86±2.77	33.03±2.56*	21.29±5.18	8.41±2.97*	6.67±1.93	5.12±1.26*
对照组（n=87）	36.81±2.68	35.11±2.62*	21.50±5.22	11.94±4.97*	6.64±1.33	5.83±1.15*
t值	0.121	5.312	0.267	5.711	0.119	3.892
P值	0.904	0.000	0.789	0.000	0.905	0.000

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.4 两组血常规指标比较

治疗后，两组 PLT、WBC 水平明显升高（$P < 0.05$），且观察组高于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

表 3 两组血常规指标比较

Table 3 Comparison of blood routine indexes between the two groups

组别	PLT/×10⁹·L⁻¹		WBC/×10⁹·L⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=88）	23.32±5.23	58.44±5.02*	2.17±0.35	4.74±0.32*
对照组（n=87）	23.28±5.17	50.31±5.73*	2.20±0.31	3.13±0.51*
t值	0.051	9.987	0.599	25.045
P值	0.959	0.000	0.549	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.5 两组免疫功能比较

治疗后，两组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较前明显降低（$P < 0.05$），且观察组低于对照组（$P < 0.05$），$CD8^+$较前明显升高，且观察组高于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间，观察组发生 2 例血压升高，1 例毛发增生，1 例肝功能异常，不良反应发生率为 4.55%（4/88）；对照组 1 例血压升高，1 例毛发增生，1 例肝功能异常，不良反应发生率为 3.45%（3/87）。两组不良反应发生情况差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.137$，$P > 0.05$）。

3 讨论

AA 是一种骨髓造血功能衰竭疾病，不仅影响血细胞生成，还可导致贫血、感染及出血等严重并发症，对患者生命健康构成重大威胁[7—8]。临床根据 AA 临床表现将其分为重型和非重型，以及慢性和急性。其中重型 AA 起病急、进展迅速，可引起难以控制的感染、严重出血等，危及生命[9—10]。骨髓造血微环境损伤、各细胞因子及细胞间相互调节机制的异常与 AA 发生有关[11]。

目前，临床对于 AA 尚无完全治愈方法，多采用药物治疗以缓解临床症状为主。其中，免疫抑制治疗主要包括抗胸腺细胞免疫球蛋白、环抱菌素，有一定疗效，但可能存在患者自身骨髓恢复慢、部分发生免疫功能障碍等情况[12]。艾曲泊帕是一种非肽类小分子药物，属于促凝血药物，可直接作用于血小板生成素受体，促进巨核细胞增殖和分化，增加血小板生成，还存在免疫调节作用，有利于造血微环境恢复[7]。本研究中，联合治疗组有效率高于对照组，且 PLT、WBC 水平明显高于对照组，$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$明显低于对照组，$CD8^+$明显高于对照组。提示艾曲泊帕联合标准免疫抑制可改善 AA 患者血常规指标，帮助恢复免疫功能。结合既往研究，推测可能是因艾曲泊帕可促进骨髓造血干细胞增殖和分化，改善造血功能，与标准免疫抑制联合共同改善患者免疫功能，提高疗效。

GATA-3 是 Th1 细胞分化的主要调节因子，可分

表 4 两组免疫功能比较

Table 4 Comparison of immune function between the two groups

组别	$CD4^+$/%		$CD8^+$/%		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=88）	32.12±6.60	24.76±4.34*	28.03±4.35	31.02±3.21*	1.75±0.05	0.79±0.11*
对照组（n=87）	32.19±6.71	29.75±4.01*	28.10±4.39	29.54±3.18*	1.74±0.07	1.01±0.15*
t值	0.069	7.897	0.106	3.064	1.088	11.073
P值	0.945	0.000	0.916	0.003	0.278	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

泌大量细胞因子，抑制 Th1 增殖，增强自然杀伤细胞杀伤力，异常激活免疫系统，加速 AA 发展[13—14]。TGF-β 由 T 淋巴细胞产生，与机体免疫调节密切相关，可抑制聚合细胞增殖，维持 T 细胞稳定性，参与骨髓造血过程[15]。SFas 能通过促进 Fas 分子聚合，诱导细胞凋亡，在 AA 中呈高表达，与免疫性疾病、血管疾病发病机制密切相关[16]。故而，笔者选择观察 AA 患者 GATA-3、TGF-β、sFas 水平变化情况，了解疾病严重程度与进展。本研究中，两组血清 GATA-3、TGF-β、sFas 水平明显降低，且观察组低于对照组。结合既往研究，推测可能是 GATA-3、TGF-β 与机体免疫功能相关，而艾曲泊帕可直接刺激造血干细胞，诱导 AA 患者恢复血细胞生成，改善免疫系统，达到降低 GATA-3、TGF-β 及 sFas 水平的目的[17]，但具体意义尚需深入探究。治疗期间，两组不良反应发生情况差异无统计学意义，进一步说明艾曲泊帕联合标准免疫抑制安全性较高。

4 结论

综上所述，在 AA 患者中予艾曲泊帕联合标准免疫抑制治疗效果较佳，可改善患者血清 GATA-3、TGF-β 及 sFas 水平。

参考文献：

[1] 李芮, 丁宇斌, 王文儒, 等. 补肾生血方治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效及对T细胞亚群、T-bet与GATA3表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 94-101.

[2] 蒋佩珍, 丁宇斌, 李芮, 等. 补肾生血法与益气养血法为主治疗再生障碍性贫血的T淋巴细胞亚群变化及疗效的临床预测模型构建[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1209-1215.

[3] 宫跃敏, 马永超, 陈小玉, 等. 抗人T细胞猪免疫球蛋白联合艾曲泊帕治疗初发重型再生障碍性贫血疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(7): 482-487.

[4] Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, *et al*. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(1): 11-23.

[5] 柯福彬, 谢晓恬, 乔晓红. 再生障碍性贫血患儿骨髓T-bet, GATA3蛋白和外周血细胞因子表达及意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2021, 42(1): 80-84.

[6] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5

[7] 孙玉梅. 环孢素A联合艾曲波帕口服治疗重型再生障碍性贫血临床效果观察[J]. 山东医药, 2023, 63(34): 88-90.

[8] Patel BA, Groarke EM, Lotter J, *et al*. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study[J]. Blood, 2022, 139(1): 34-43.

[9] 陈好, 查蔷, 黄菲, 等.艾曲泊帕联合环孢素A治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血疗效分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(4): 3.

[10] 焦雯静, 刘立民, 周惠芬, 等. 艾曲波帕联合环孢素A治疗重型再生障碍性贫血疗效及安全性观察[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(7): 573-576.

[11] 林莺, 张荣东, 林赠华, 等. 艾曲泊帕对输血依赖的非重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3): 823-829.

[12] 柴星星, 李瑞鑫, 杜晓鹏, 等. 艾曲泊帕联合强化免疫治疗老年重型再生障碍性贫血35例分析[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 301-305.

[13] Yoshida N. Recent advances in the diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2024, 119(3): 240-247.

[14] 李三喜, 颜保松, 徐玲, 等. 血速升颗粒联合环孢素A对非重型再生障碍性贫血的疗效及对GATA-3、G-CSF水平的影响[J]. 世界临床药物, 2023, 44(11): 1179-1184.

[15] 顾姗姗, 刘洋, 王建芳, 等. 血清TGF-β、TPO在再生障碍性贫血患者中的表达分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(12): 846-851.

[16] 杜桂贤, 黄学芹, 李宝林. 血清血小板生成素和可溶性Fas水平与再生障碍性贫血免疫抑制疗效的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(4): 355-358.

[17] 高婧宸, 温贤浩. 艾曲泊帕治疗儿童再生障碍性贫血的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(3): 224-226.

（编辑：虞 瑛）