艾曲泊帕联合免疫抑制治疗对重型再生障碍性贫血的疗效和安全性的Meta分析Δ

李碧云[1*]，韩亚辉[2]，殷楚云[1]，杜伟闯[1]，李远方[1]，王　叨[1#]（1.郑州大学第一附属医院儿童血液肿瘤科，郑州 450052；2.郑州大学第一附属医院小儿外科，郑州　450052）

中图分类号　R556.5；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）15-1891-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.19

摘　要　目的　系统评价艾曲泊帕联合免疫抑制治疗（IST）对重型再生障碍性贫血（SAA）的疗效和安全性，为临床治疗SAA提供循证依据。**方法**　系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、维普网、中国知网、万方数据库，检索时限为建库至2023年5月。收集艾曲泊帕联合IST（试验组）对比单纯IST（对照组）的随机对照试验（RCT）和队列研究，对纳入研究进行资料提取、质量评价（Cochrane手册5.1.0）后，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、亚组分析、敏感性分析和发表偏倚分析。**结果**　共纳入12项研究，共计1 344例患者。与对照组相比，试验组患者3个月时的客观缓解率（ORR）（RR＝1.34，95%CI为1.06～1.69，P＝0.01）及完全缓解率（CRR）（RR＝1.88，95%CI为1.31～2.71，P＝0.000 6）、6个月时的ORR（RR＝1.33，95%CI为1.23～1.43，P＜0.000 01）及CRR（RR＝1.88，95%CI为1.57～2.25，P＜0.000 01）均显著升高；而2组患者12个月时的ORR（RR＝0.99，95%CI为0.82～1.18，P＝0.88）、12个月时的CRR（RR＝1.02，95%CI为0.78～1.34，P＝0.87）、2年总生存率（HR＝0.61，95%CI为0.31～1.22，P＝0.17）、2年无事件生存率（HR＝0.81，95%CI为0.61～1.07，P＝0.14）、克隆进化率（RR＝1.01，95%CI为0.51～2.00，P＝0.98）和肝/肾功能不全、皮疹等不良反应的发生率比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。亚组分析结果显示，RCT和队列研究亚组中，试验组患者6个月时的ORR、6个月时的CRR均显著高于对照组（P＜0.05），而试验组患者的2年总生存率、2年无事件生存率、克隆进化率与对照组比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示，本研究所得结果基本稳定且存在发表偏倚的可能性较小。**结论**　在SAA的IST方案中添加艾曲泊帕可以提高患者早期血液学缓解率，对短期生存无明显影响，且不会增加不良反应和克隆进化的发生。

关键词　再生障碍性贫血；艾曲泊帕；免疫抑制治疗；不良反应

Efficacy and safety of eltrombopag combined with immunosuppressive therapy in the treatment of severe aplastic anemia：a meta-analysis

LI Biyun[1], HAN Yahui[2], YIN Chuyun[1], DU Weichuang[1], LI Yuanfang[1], WANG Dao[1]（1. Dept. of Children's Hematology and Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of eltrombopag combined with immunosuppressive therapy (IST) for severe aplastic anemia (SAA), and to provide evidence-based basis for clinical treatment of SAA. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, VIP, CNKI and Wanfang data, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies about eltrombopag combined with IST (trial group) versus IST alone (control group) were collected from the inception to May 2023. After data extraction and quality evaluation (Cochrane manual 5.1.0) of included studies, meta-analysis, subgroup analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis were performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 12 studies were screened, including 1 344 patients. Compared with control group, objective remission rate (ORR) (RR＝1.34, 95%CI was 1.06-1.69, P＝0.01) and complete response rate (CRR) (RR＝1.88, 95%CI was 1.31-2.71, P＝0.000 6) at 3 months, ORR (RR＝1.33, 95%CI was 1.23-1.43, P＜0.000 01) and CRR (RR＝1.88, 95%CI was 1.57-2.25, P＜0.000 01) at 6 months were significantly increased in trial group. There was no statistically significant difference between the two groups in ORR (RR＝0.99, 95%CI was 0.82-1.18, P＝0.88) and CRR (RR＝1.02, 95%CI was 0.78-1.34,

Δ **基金项目**　河南省高等学校重点科研项目资助计划（No. 22A320050）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：儿童血液肿瘤。E-mail：lby9616@yeah.net

＃**通信作者**　主任医师，教授，硕士生导师，博士。研究方向：儿童血液肿瘤。E-mail：deai315@163.com

P=0.87) at 12 months, two-year overall survival (OS) rate (HR=0.61, 95%CI was 0.31-1.22, P=0.17), two-year event-free survival (EFS) rate (HR=0.81, 95%CI was 0.61-1.07, P=0.14), clone evolution rate (RR=1.01, 95%CI was 0.51-2.00, P=0.98) or the incidence of adverse drug reactions such as liver/renal insufficiency, rash (P>0.05). Results of subgroup analysis showed that ORR and CRR of trial group at 6 months were higher than those of the control group in RCT and the cohort study subgroups (P<0.05). There was no statistically significant difference in the two-year OS rate, two-year EFS rate or clone evolution rate between trial group and control group in the two subgroups (P>0.05). The results of sensitivity analysis and publication bias analysis showed that the results of this study were robust and the possibility of publication bias was small. **CONCLUSIONS** The addition of eltrombopag in the IST regimen of SAA can improve the early hematological remission rate of patients, has no significant impact on short-term survival, and will not increase the occurrence of adverse drug reactions and clonal evolution.

KEYWORDS severe aplastic anemia; eltrombopag; immunosuppressive therapy; adverse reaction

再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）是一种免疫介导的骨髓造血功能衰竭性疾病，以外周血全血细胞减少和骨髓低增生为主要临床特点，主要致病机制为T淋巴细胞的异常活化和功能亢进。目前，重型再生障碍性贫血（severe aplastic anaemia，SAA）的治疗方法包括免疫抑制治疗（immunosuppressive therapy，IST）和造血干细胞移植（haematopoietic stem cell transplant，HSCT）[1]。因缺乏人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）完全匹配的同胞供者或患者年龄＞35岁，大部分SAA患者接受IST方案治疗。标准的IST方案为抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin，ATG）联合环孢素A（cyclosporine A，CsA），患者的血液学应答率可达70%[2]。近30年来，学者对IST方案优化的一系列研究结果显示，无论是在标准方案中添加第3种免疫抑制剂（如霉酚酸酯或西罗莫司），或是使用阿仑单抗、大剂量环磷酰胺代替ATG，均未能有效改善患者的血液学缓解率[3-5]。骨髓造血干祖细胞缺乏可能是限制IST疗效的因素。艾曲泊帕（eltrombopag）是一种血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonist，TPO-RA），可通过刺激骨髓巨核细胞成熟来促进患者血小板生成，最初用于免疫性血小板减少症的治疗[6]。体外实验发现，血小板生成素（thrombopoietin，TPO）受体在骨髓造血干细胞中表达，提示TPO-RA可在促进骨髓残存干细胞增殖中发挥作用[7]。自21世纪初，艾曲泊帕开始被尝试用于AA的治疗，Townsley等[8]的Ⅰ/Ⅱ期临床试验显示，在IST中添加艾曲泊帕可使SAA患者6个月时的客观缓解率（objective response rate，ORR）提升至80%，疗效优于历史队列研究，为SAA的治疗带来了新的希望。在SAA患者中，早期祖细胞和造血干细胞大大减少，其病死率、并发症和生活质量与血细胞减少的程度和持续时间相关[9]。一项针对197例成人患者的多中心Ⅲ期临床研究证实，在标准IST方案中添加艾曲泊帕可增加SAA患者血液反应的速度与强度[10]，艾曲泊帕的加入或许降低了患者并发症的发生风险。近些年，还有一些回顾性比较单纯IST与艾曲泊帕联合IST的研究，这些研究虽倾向于加用艾曲泊帕，但大多数结果缺乏统计学意义，且艾曲泊帕的安全性仍不明确[11-12]。基于此，本研究拟通过Meta分析的方法，系统评价艾曲泊帕联合IST对比单纯IST治疗SAA的疗效与安全性，为临床更加合理、安全地应用艾曲泊帕提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

本研究已在PROSPERO网站（https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/）注册，编号为CRD42022367701。本研究的纳入标准包括：（1）国内外公开发表的关于艾曲泊帕治疗SAA的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）或队列研究，语种限定为中文和英文。（2）根据Camitta标准[13]诊断为SAA的患者，对年龄及性别不作限制。（3）试验组患者接受艾曲泊帕联合IST治疗，对照组接受单纯IST治疗，IST药物种类不限。（4）涉及ORR、完全缓解率（complete response rate，CRR）、2年总生存（overall survival，OS）率、2年无事件生存（event-free survival，EFS）率、克隆进化率、不良反应发生率等结局指标。其中，客观缓解被定义为血细胞计数不再符合SAA Camitta标准3条[网织红细胞绝对值（absolute reticulocyte count，ARC）≥60×10^9 L^{-1}，血小板计数≥20×10^9 L^{-1}，中性粒细胞绝对值（absolute neutrophil count，ANC）≥0.5×10^9 L^{-1}]中的任意2条。完全缓解符合血红蛋白≥100 g/L，血小板计数≥100×10^9 L^{-1}，ANC≥1×10^9 L^{-1}，且患者不再依赖血制品和生长因子输注。克隆进化定义为出现新的骨髓增生异常综合征相关的克隆细胞遗传学异常或发展为继发性急性髓性白血病。

本研究的排除标准包括：（1）无可利用的结局指标；（2）干预措施不明确，或使用其他类型的TPO-RA制剂；（3）研究设计并未分组，或研究方向为护理相关。

1.2 文献检索

系统检索国内外相关文献，检索的数据库包括PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、维普网、中国知网、万方数据库，检索时限均为各数据库建库至2023年5月。英文数据库的检索词包括“ane-

mia”“aplastic”“AA”“aplastic anemia”“eltrombopag”“SB497115”“promacta”；中文数据库的检索词包括“再生障碍性贫血”“艾曲泊帕”“艾曲波帕”。

以PubMed为例，检索式为：((((((((Anemia, Aplastic[MeSH Terms]) OR (Aplastic Anemias[Title/Abstract])) OR (Aplastic Anemia[Title/Abstract])) OR (Aplastic Anaemia[Title/Abstract])) OR (Anaemia, Aplastic[Title/Abstract])) OR (Aplastic Anaemias[Title/Abstract])) OR (Anemia, Hypoplastic[Title/Abstract])) OR (Hypoplastic Anemia[Title/Abstract])) OR (Hypoplastic Anemias[Title/Abstract])) AND ((((((eltrombopag) OR (Promacta)) OR (SB-497115)) OR (SB497115)) OR (SB-497-115)) OR (Revolade))。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立进行文献检索和筛选，若筛选结果存在分歧则在本课题组内讨论解决。明确纳入文献后，采用预先制定的Excel表格对其原始数据进行资料提取，包括作者、发表年份、样本量、干预措施、药物剂量、随访时间、结局指标等。对于结局指标中的2年EFS率和2年OS率，若文献并未进行文字叙述，则利用周支瑞等[14]报道的生存曲线数据提取方式提取数据，并采用Tierney等[15]开发的方法计算风险比（hazard ratio，HR）和相应的标准误。对于包含重复资料的文献，则纳入样本量较大的1篇。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane手册5.1.0版推荐的风险偏倚评估工具对纳入的RCT进行质量评价，并采用RevMan 5.4软件绘制偏倚风险图。评价条目包括随机方法、分配隐藏、盲法实施、数据完整性、选择性报告和其他偏倚，每个条目均采用“低度偏倚风险”“偏倚不确定性”“高度偏倚风险”进行判定[16]。采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）对纳入的队列研究进行质量评价，具体包括研究对象选择（0～4分）、组间可比性（0～2分）、结果测量（0～3分）；总分1～3分为低质量研究，4～9分为高质量研究[17]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行统计学分析。二分类变量资料采用相对危险度（relative risk，RR）结合95%置信区间（confidence interval，CI）进行描述，生存分析资料采用HR结合95%CI表示。利用χ^2检验评估各研究之间的异质性，若I^2＜50%且P＞0.1，则认为研究间异质性较小，采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析。针对可能出现的异质性进行亚组分析，绘制漏斗图并应用Egger检测进行发表偏倚分析（若Egger法的P＞0.05，则提示无显著发表偏倚）。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检共获得相关文献629篇，剔除重复文献后获得476篇，经阅读标题、摘要后剔除不符合要求的文献428篇，阅读全文后，最终纳入12篇文献[10-12,18-26]，其中试验组595例、对照组749例，共计1 344例患者。文献筛选流程图见图1，纳入研究的基本信息见表1。

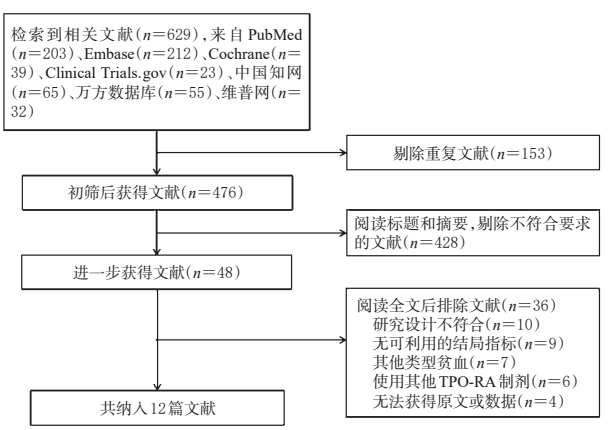


图1 文献筛选流程图

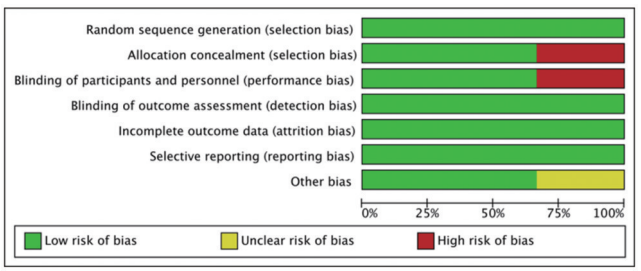
表1 纳入研究基本信息

第一作者	发表年份	研究类型	艾曲泊帕剂量	总例数	研究例数		性别（男/女）/例		中位随访时间（范围）/月		中位年龄（范围）/岁		结局指标
					试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Peffault[10]	2022	RCT	150 mg/d	197	96	101	56/40	52/49	23(19～24)	24(23～24)	55(15～77)	52(15～81)	①②③④⑤⑥
Assi[11]	2018	队列研究	50～125 mg/d	38	21	17	11/10	8/9	21(3～49)		60(19～84)	53(24～80)	①②③⑤⑥
Goronkova[12]	2023	RCT	2.5 mg/kg	98	49	49	35/14	30/19	26(1～55)		10.5(2～17.7)	8.7(2.1～16.8)	①②③④⑤⑥
Fang[18]	2021	队列研究	12.5～50 mg/d	57	18	39	10/8	21/18	31(19～40)	69(41～103)	6.5(1.3～12.5)	7(1.6～13.5)	①②③⑥
Groarke[19]	2021	队列研究	50～150 mg/d[a]	127	40	87	23/17	51/36	47	80	13(3～17)	11(2～17)	①②④⑤
Jie[20]	2021	队列研究	75 mg/d[a]	42	14	28	8/6	未提及	28(25～32)	未提及	7(2～15.5)	未提及	①②
Jin[21]	2022	队列研究	25～75 mg/d	121	54	67	28/26	30/37	14(1～79)	16(1～79)	39(18～74)	40(18～66)	①②⑤⑥
Lesmana[22]	2021	队列研究	25～150 mg/d	25	9	16	7/2	4/12	15(11～36)	86(4～132)	11(4～18)	11.5(1～17)	①②③④⑥
Zaimoku[23]	2022	队列研究	未提及	416	176	240	87/89	141/99	未提及		32(19～55)	30(18～53)	①②
张彦平[24]	2022	队列研究	50 mg/d[a]	63	31	32	16/15	16/16	未提及		12(8～16)		①②③⑥
杨讯[25]	2021	RCT	75 mg/d	125	63	62	38/25	35/27	未提及		48.59±2.15[b]	49.02±2.12[b]	①②⑥
柴星星[26]	2021	队列研究	25～75 mg/d	35	24	11	15/9	5/6	未提及		66.5(61～81)	65(61～72)	①②

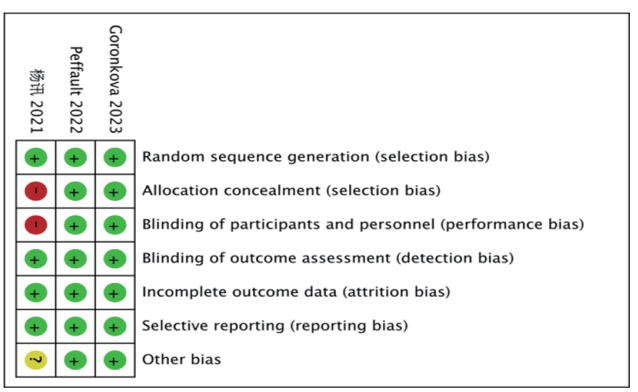
a：5岁以下患儿为2.5 mg/kg；b：以$\bar{x}\pm s$表示；①：ORR；②：CRR；③：2年OS率；④：2年EFS率；⑤：克隆进化率；⑥：不良反应发生率。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的12篇文献中，3项RCT[10,12,25]的质量评价结果如图2所示，其中1项研究[25]未采用盲法及隐藏分配序列。9项队列研究[11,18—24,26]的质量评价结果如表2所示，其中3项研究[18,21—22]的NOS评分为9分，1项[19]为8分，4项[11,23—24,26]为7分，1项[20]为6分，均为高质量文献。



A. 条图



B. 总图

图2 纳入RCT的质量评价结果

表2 纳入队列研究的质量评价结果（分）

第一作者及发表年份	研究对象的选择				组间可比性	结果测量			总分
	暴露组代表性	非暴露组选择	暴露的确定	研究开始前是否已有结局事件		结局事件评估	随访是否充分	随访的完整性	
Assi 2018[11]	1	1	0	0	2	1	1	1	7
Fang 2021[18]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Groarke 2021[19]	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Jie 2021[20]	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Jin 2022[21]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Lesmana 2021[22]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Zaimoku 2022[23]	1	0	1	1	2	1	1	0	7
张彦平 2022[24]	1	1	1	1	1	1	0	1	7
柴星星 2021[26]	1	1	1	1	1	1	0	1	7

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR

12项研究[10—12,18—26]报道了ORR，包括3项RCT[10,12,25]和9项队列研究[11,18—24,26]。其中，8项研究[10—11,18—21,24,26]描述了3个月时的ORR，各研究间存在异质性（I^2=59%，P=0.02），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者3个月时的ORR显著高于对照组（RR=1.34，95%CI为1.06～1.69，P=0.01），详见图3。11项研究[10,12,18—26]描述了6个月时的ORR，各研究间无明显异质性（I^2=25%，P=0.20），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者6个月时的ORR显著高于对照组（RR=1.33，95%CI为1.23～1.43，P<0.000 01），详见图4。4项研究[12,19,22,24]描述了12个月时的ORR，各研究间无明显异质性（I^2=0，P=0.69），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者12个月时的ORR与对照组比较差异无统计学意义（RR=0.99，95%CI为0.82～1.18，P=0.88），具体图略。

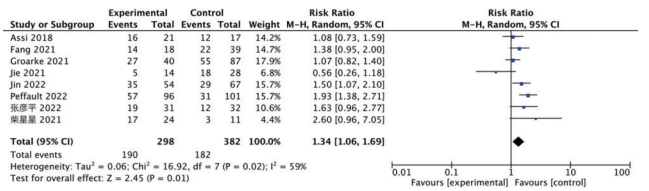


图3 2组患者3个月时ORR的Meta分析森林图

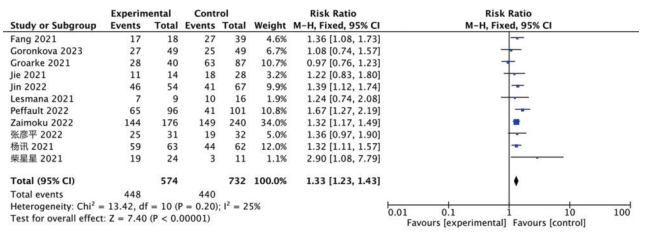


图4 2组患者6个月时ORR的Meta分析森林图

2.3.2 CRR

12项研究[10—12,18—26]报道了CRR，包括3项RCT[10,12,25]和9项队列研究[11,18—24,26]。其中，6项研究[10—11,18—19,21,24]描述了3个月时的CRR，各研究间无明显异质性（I^2=0，P=0.95），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者3个月时的CRR显著高于对照组（RR=1.88，95%CI为1.31～2.71，P=0.000 6），详见图5。11项[10,12,18—26]描述了6个月时的CRR，各研究间无明显异质性（I^2=32%，P=0.14），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者6个月时的CRR显著高于对照组（RR=1.88，95%CI为1.57～2.25，P<0.000 01），详见图6。4项[12,19,22,24]描述了12个月时的CRR，各研究间无明显异质性（I^2=0，P=0.67），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者12个月时的CRR与对照组比较差异无统计学意义（RR=1.02，95%CI为0.78～1.34，P=0.87），具体图略。

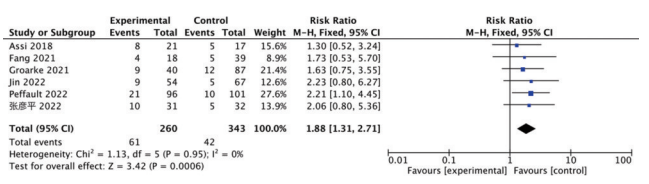


图5 2组患者3个月时CRR的Meta分析森林图

2.3.3 2年OS率

6项研究[10—12,18,22,24]报道了2年OS率，包括2项RCT[10,12]和4项队列研究[11,18,22,24]。各研究间无明显异质性（I^2=0，P=1.00），采用固定效应模型进行Meta分析。

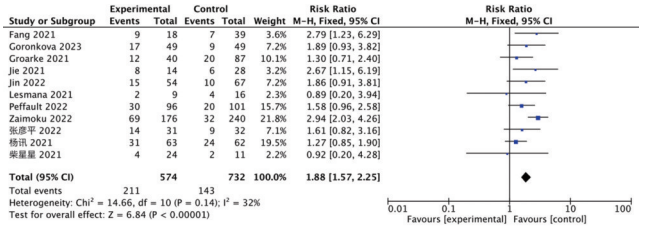


图6　2组患者6个月时CRR的Meta分析森林图

结果显示，试验组患者的2年OS率与对照组比较差异无统计学意义（HR＝0.61，95%CI为0.31～1.22，P＝0.17），详见图7。

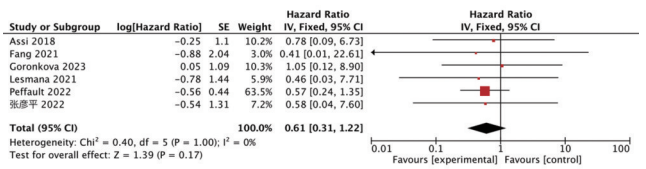


图7　2组患者2年OS率的Meta分析森林图

2.3.4　2年EFS率

4项研究[10,12,19,22]报道了2年EFS率，包括2项RCT[10,12]和2项队列研究[19,22]。各研究间存在异质性（I^2＝71%，P＝0.01），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者的2年EFS率与对照组比较差异无统计学意义（HR＝0.81，95%CI为0.61～1.07，P＝0.14），详见图8。

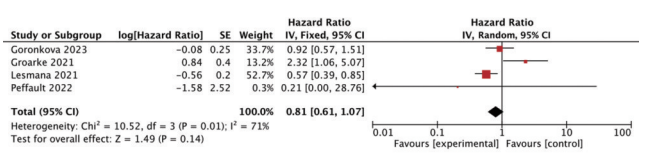


图8　2组患者2年EFS率的Meta分析森林图

2.3.5　克隆进化率

5项研究[10−12,19,21]报道了克隆进化率，包括2项RCT[10,12]和3项队列研究[11,19,21]。各研究间无明显异质性（I^2＝0，P＝0.77），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患者的克隆进化率与对照组比较差异无统计学意义（RR＝1.01，95%CI为0.51～2.00，P＝0.98），详见图9。

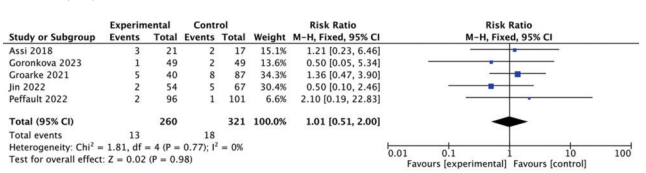


图9　2组患者克隆进化率的Meta分析森林图

2.3.6　不良反应发生率

8项[10−12,18,21−22,24−25]研究报道了不良反应发生率，包括3项RCT[10,12,25]和5项队列研究[11,18,21−22,24]；分别有4项[10−12,22]、5项[11−12,18,21,25]、3项[11−12,21]报道了肾功能不全、肝功能不全、皮疹的发生率，各研究间均存在明显异质性（I^2＞50%，P＜0.05），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，上述3种不良反应的发生率在2组患者之间的差异均无统计学意义（RR分别为1.07、1.60、0.78，95%CI分别为0.32～3.60、0.81～3.16、0.14～4.32，P分别为0.91、0.18、0.77）。分别有3项[11−12,22]、5项[11−12,21−22,24]、4项[11−12,22,25]、2项[11,22]研究报道了发热性中性粒细胞减少症、感染、高血压、发热的发生率，各研究间不存在明显异质性（I^2＜50%，P＞0.1），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，上述4种不良反应的发生率在2组患者间的差异均无统计学意义（RR分别为0.80、0.84、0.79、0.74，95%CI分别为0.50～1.27、0.66～1.06、0.44～1.44、0.35～1.60，P分别为0.38、0.14、0.45、0.45）。结果见表3。

表3　2组患者不良反应发生率的Meta分析结果

结局指标	纳入研究数	异质性检验		合并模型	结果		
		I^2/%	P		RR	95%CI	P
肾功能不全	4[10−12,22]	62	0.05	随机效应模型	1.07	0.32～3.60	0.91
肝功能不全	5[11−12,18,21,25]	59	0.09	随机效应模型	1.60	0.81～3.16	0.18
发热性中性粒细胞减少症	3[11−12,22]	0	0.46	固定效应模型	0.80	0.50～1.27	0.38
感染	5[11−12,21−22,24]	42	0.14	固定效应模型	0.84	0.66～1.06	0.14
高血压	4[11−12,22,25]	34	0.21	固定效应模型	0.79	0.44～1.44	0.45
皮疹	3[11−12,21]	54	0.12	随机效应模型	0.78	0.14～4.32	0.77
发热	2[11,21]	4	0.31	固定效应模型	0.74	0.35～1.60	0.45

2.4　不同研究类型的亚组分析

以6个月ORR、6个月CRR、2年OS率、2年EFS率和克隆进化率为指标，按研究类型的不同分别进行亚组分析。队列研究亚组中，试验组患者6个月时的ORR显著高于对照组（RR＝1.30，95%CI为1.19～1.42，P＜0.001），6个月时的CRR亦显著高于对照组（RR＝2.17，95%CI为1.71～2.74，P＜0.001）；RCT亚组中，试验组患者6个月时的ORR显著高于对照组（RR＝1.39，95%CI为1.20～1.62，P＜0.001），6个月时的CRR亦显著高于对照组（RR＝1.49，95%CI为1.12～1.99，P＝0.006）。而2个亚组中，试验组患者的2年OS率、2年EFS率、克隆进化率与对照组比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。结果见表4。

表4　亚组分析结果

结局指标	亚组	纳入研究数	异质性		效应模型	结果	
			I^2/%	P		HR/RR(95%CI)	P
6个月时ORR	队列研究组	8[18−24,26]	23	0.24	固定效应模型	1.30(1.19～1.42)[a]	<0.001
	RCT组	3[10,12,25]	48	0.15	固定效应模型	1.39(1.20～1.62)[a]	<0.001
6个月时CRR	队列研究组	8[18−24,26]	25	0.23	固定效应模型	2.17(1.71～2.74)[a]	<0.001
	RCT组	3[10,12,25]	0	0.58	固定效应模型	1.49(1.12～1.99)[a]	0.006
2年OS率	队列研究组	4[11,18,22,24]	0	0.99	固定效应模型	0.59(0.16～2.28)[b]	0.45
	RCT组	2[10,12]	0	0.60	固定效应模型	0.62(0.28～1.38)[b]	0.24
2年EFS率	队列研究组	2[19,22]	90	<0.001	随机效应模型	1.10(0.28～4.33)[b]	0.89
	RCT组	2[10,12]	0	0.55	固定效应模型	0.91(0.56～1.48)[b]	0.70
克隆进化率	队列研究组	3[11,19,21]	0	0.57	固定效应模型	1.00(0.47～2.15)[a]	0.99
	RCT组	2[10,12]	0	0.40	固定效应模型	1.03(0.21～4.96)[a]	0.97

a：RR；b：HR。

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单个文献的方法对研究结果进行敏感性分析。结果只有3个月ORR结果反转，其余Meta分析结果未见反转，提示合并结果基本稳定，详见表5。

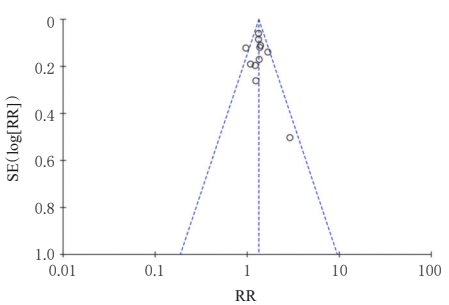
表5 敏感性分析结果

结局指标	剔除前			剔除后[a]		
	HR/RR	95%CI	*P*	HR/RR	95%CI	*P*
3个月ORR	1.34[b]	1.06～1.69	0.01	1.25～1.42[b]	0.99～1.82	0.001～0.06
6个月ORR	1.33[b]	1.23～1.43	<0.000 01	1.29～1.48[b]	1.19～1.48	<0.001
12个月ORR	0.99[b]	0.82～1.18	0.88	0.94～1.07[b]	0.76～1.32	0.50～0.85
3个月CRR	1.88[b]	1.31～2.71	0.000 6	1.57～1.99[b]	1.15～2.96	<0.001～0.01
6个月CRR	1.88[b]	1.57～2.25	<0.000 01	1.58～2.03[b]	1.29～2.48	<0.001
12个月CRR	1.02[b]	0.78～1.34	0.87	0.97～1.07[b]	0.70～1.41	0.61～0.97
2年OS率	0.61[c]	0.31～1.22	0.17	0.58～0.70[c]	0.22～2.18	0.14～0.54
2年EFS率	0.81[c]	0.61～1.07	0.14	0.70～1.31[c]	0.28～3.52	0.06～0.99
克隆进化率	1.01[b]	0.51～2.00	0.98	0.82～1.23[b]	0.33～2.67	0.60～0.94

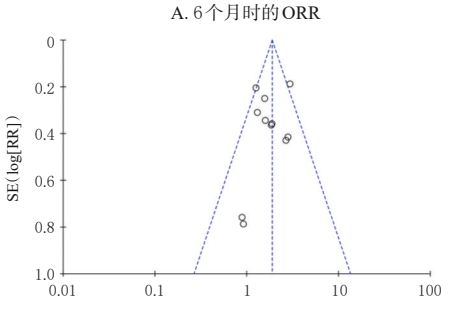
a：剔除后的统计学指标以“最小值～最大值”表示；b：RR；c：HR。

2.6 发表偏倚分析

以6个月时的ORR和6个月时的CRR为指标（纳入文献数最多）绘制漏斗图，结果显示，各研究散点在图中分布的对称性欠佳，详见图10。应用Egger法进一步检测漏斗图的对称性，结果显示，6个月时的ORR纳入研究无明显的发表偏倚（P=0.741 0）；6个月时的CRR纳入研究也无明显的发表偏倚（P=0.308 8），提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。



A. 6个月时的ORR



B. 6个月时的CRR

图10 6个月时的ORR和CRR的漏斗图

3 讨论

AA的主要致病机制为免疫介导的造血干细胞和祖细胞受损，从而导致外周血细胞减少。SAA病情进展迅速，如不能得到及时有效治疗，患者将死于严重的出血或感染[27]。由于残存的造血干/祖细胞数量过少及质量异常，SAA患者使用IST治疗后骨髓恢复慢，治疗起效时间大多超过6个月，且治疗期间需长时间输注血制品，既增加了患者的治疗经济成本，也增加了铁过载和相关器官损伤的风险[28]。IST疗效的主要限制性因素被认为是患者残存造血干/祖细胞过少，艾曲泊帕的加入或许可以改善这一局面。艾曲泊帕是一种口服的小分子非肽基TPO-RA，于2014年被美国FDA批准用于治疗SAA。除了增加血小板计数外，该药还可刺激造血干细胞的增殖分化，诱导患者的红细胞、粒细胞升高，促进造血[29]。研究指出，通过促进早期造血，艾曲泊帕缩短了重度血细胞减少的时间，弥补了IST方案治疗起效慢的不足，可作为IST方案早期反应的“跳板”[30]。对于长期输血有铁过载症状的AA患者来说，艾曲泊帕还具有铁清除的效果[31]。AA患者T淋巴细胞通过克隆扩增和分泌干扰素、肿瘤坏死因子等细胞因子导致造血干细胞凋亡和造血衰竭，最新的研究显示，艾曲泊帕可促进其免疫耐受，调节免疫系统，削弱干扰素的抑制作用[32]。以上均提示艾曲泊帕的加入可能有助于增强IST的疗效。

本Meta分析结果显示，相比于单纯IST，SAA患者应用艾曲泊帕联合IST治疗3、6个月时的ORR、CRR均显著升高，而12个月时的ORR、CRR差异均无统计学意义。该结果提示在标准IST基础上加用艾曲泊帕可改善SAA患者的早期的ORR、CRR。SAA的客观缓解及完全缓解是由三系血细胞计数定义的，血细胞计数是预测SAA患者预后的主要因素，且反映了患者的干细胞储备情况[33]。IST疗效的可能限制因素之一是骨髓造血干细胞缺陷，试验组观察到的早期缓解率增加可能是TPO对造血干细胞的影响，这弥补了单纯应用IST治疗时骨髓恢复慢、起效时间晚的不足。在一项针对178例成人SAA患者的Ⅱ期非随机历史对照试验中，与仅使用IST的历史队列相比，在标准IST方案中添加艾曲泊帕改善了SAA患者的早期血液学缓解率，与本研究结果基本一致[34]。在生存指标方面，本研究结果显示，试验组和对照组SAA患者的2年OS率、2年EFS率比较差异均无统计学意义，提示加用艾曲泊帕对患者的短期生存并无明显影响，未来仍需更多的临床试验来探讨艾曲泊帕对SAA患者长期生存的影响。基于不同研究类型的亚组分析结果显示，在队列研究组和RCT组中，在单纯IST方案基础上加用艾曲泊帕均可显著提高患者6个月时的ORR、CRR，而试验组和对照组患者的2年OS率及2年EFS率、克隆进化率比较差异均无统计学意义。亚组分析结果与Meta分析一致，提示研究类型的差异可能不是纳入研究异质性的主要来源。

艾曲泊帕在免疫性血小板减少症患者中已有十余年的应用经验，其非血液学不良反应多但较为轻微，通

常不需要特殊处理[35]。本研究纳入文献的SAA患者中，最常提及的不良反应为肝/肾功能不全、感染、发热性中性粒细胞减少症、皮疹、发热及高血压；Meta分析结果显示，试验组与对照组患者上述不良反应发生率比较差异均无统计学意义，提示在标准IST方案基础上加用艾曲泊帕并不会增加患者不良反应的发生。相较于不良反应，艾曲泊帕在SAA治疗中更令人担忧的是其能否引发克隆进化，从而增加患者向骨髓增生异常综合征和髓系白血病转化的风险。艾曲泊帕可刺激休眠克隆的扩张，或是通过刺激造血干/祖细胞增殖来加速端粒缩短，从而导致异常克隆进化的发生[36]。本研究结果显示，在标准IST方案中增加了艾曲泊帕后，2组患者的克隆进化率比较差异无统计学意义，提示艾曲泊帕并未增加SAA患者克隆进化的风险，与Matsuda等[37]的研究结果基本一致。

本文存在如下局限性：(1)部分结局指标(如生存指标及不良反应发生率)纳入的研究数量偏少，可能会影响Meta分析的结果；(2)本文纳入的文献多为回顾性临床研究，患者的基线信息(如样本量、随访时间、基础化疗方案、结局指标的评判方法等)均可能存在差异，这种临床异质性可能会影响Meta分析的结果；(3)纳入的部分研究并未直接给出本研究所需的结局指标(如两组2年OS率、2年EFS率的HR及95%CI)，从生存曲线中提取上述结局指标存在一定的误差，可能会对本研究结果造成影响；(4)缺乏对长期生存指标的分析；(5)部分结局指标中，RCT组仅纳入了1项研究，无法进行Meta分析，故本研究仅针对主要结局指标进行了亚组分析。

总体而言，现有证据初步证实了艾曲泊帕早期治疗SAA的有效性，并发现其对患者短期生存无明显影响，同时也不会增加不良反应和克隆进化的发生风险。尽管如此，由于缺少长期疗效数据，未来仍需要进一步的临床研究予以验证。目前，还有很多不同TPO-RA药物处于临床试验阶段[38]，本课题组也将持续追踪艾曲泊帕治疗SAA的最新进展，为AA的临床治疗提供更新的循证依据。

参考文献

[1] YOUNG N S. Aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656.

[2] SCHEINBERG P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries[J]. Br J Haematol, 2021, 194(6): 954-969.

[3] SCHEINBERG P, NUNEZ O, WU C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil[J]. Br J Haematol, 2006, 133(6): 606-611.

[4] SCHEINBERG P, NUNEZ O, WEINSTEIN B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 119(2): 345-354.

[5] SCHEINBERG P, TOWNSLEY D, DUMITRIU B, et al. Moderate-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia has significant toxicity and does not prevent relapse and clonal evolution[J]. Blood, 2014, 124(18): 2820-2823.

[6] FATTIZZO B, LEVATI G, CASSIN R, et al. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation.[J] .Drugs, 2019, 79: 1305-1319.

[7] YOSHIHARA H, ARAI F, HOSOKAWA K, et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche [J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(6): 685-697.

[8] 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.

[9] ROSENFELD S, FOLLMANN D, NUNEZ O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome[J]. JAMA, 2003, 289: 1130-1135.

[10] 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.

[11] ASSI R, GARCIA-MANERO G, RAVANDI F, et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia[J]. Cancer, 2018, 124(21): 4192-4201.

[12] GORONKOVA O, NOVICHKOVA G, SALIMOVA T, et al. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia[J]. Blood Adv, 2023, 7(6): 953-962.

[13] ROZMAN C, NOMDEDEU B, MARIN P, et al. Criteria for severe aplastic anaemia[J]. Lancet, 1987, 330(8565): 955-957.

[14] 周支瑞，张天嵩，李博，等. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换[J]. 中国循证心血管医学杂志，2014，6(3)：243-247.

[15] TIERNEY J F, STEWART L A, GHERSI D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. Trials, 2007, 8: 16.

[16] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03-20)[2020-10-06]. http://handbook-5-1.cochrane.org/.

[17] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.

[18] FANG M X, SONG H, ZHANG J Y, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy with or without eltrombopag in pediatric patients with acquired aplastic anemia: a Chinese retrospective study[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2021, 38(7):633-646.

[19] GROARKE E M, PATEL B A, GUTIERREZ-RODRIGUES F, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2021, 192(3):605-614.

[20] JIE M, FU L L, LI S D, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in the first-line therapy of severe aplastic anemia in children[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2021, 38(7): 647-657.

[21] JIN Y Y, LI R X, LIN S Y, et al. A real-word experience of eltrombopag plus rabbit antithymocyte immunoglobulin-based IST in Chinese patients with severe aplastic anemia [J]. Ann Hematol, 2022, 101(11):2413-2419.

[22] LESMANA H, JACOBS T, BOALS M, et al. Eltrombopag in children with severe aplastic anemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(8):e29066.

[23] ZAIMOKU Y, PATEL B A, SHALHOUB R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag[J]. Haematologica, 2022, 107(1):126-133.

[24] 张彦平, 刘蒙蒙, 展新荣, 等. 免疫抑制联合艾曲泊帕治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(5):348-351.

[25] 杨讯, 杨旭, 许词, 等. 艾曲波帕联合环孢素A对再生障碍性贫血患者血清血小板生成素、粒细胞集落刺激因子及粒-巨噬细胞集落刺激因子的影响[J]. 世界临床药物, 2021, 42(12):1108-1112.

[26] 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.

[27] WANG L, LIU H. Pathogenesis of aplastic anemia[J]. Hematology, 2019, 24(1):559-566.

[28] URBANOWICZ I, NAHACZEWSKA W, CELUCH B. Narrative review of aplastic anemia: the importance of supportive treatment[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 694-699.

[29] 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.

[30] BABUSHK D V, Eltrombopag: a springboard to early responses in SAA[J] .Blood, 2022, 139:1-2.

[31] 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.

[32] ALVARADO L J, HUNTSMAN H D, CHENG H, et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN-γ[J]. Blood, 2019, 133(19):2043-2055.

[33] TICHELLI A, DE LATOUR R P, PASSWEG J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a severe aplastic anemia working party trial from the European group of blood and marrow transplantation[J]. Haematologica, 2020, 105(5):1223-1231.

[34] PATEL B A, GROARKE E M, 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.

[35] GHANIMA W, COOPER N, RODEGHIERO F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. Haematologica, 2019, 104(6):1112-1123.

[36] 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.

[37] MATSUDA A, IMADA K, OBARA N, et al. Dysmegakaryopoiesis and transient mild increase in bone marrow blasts in patients with aplastic anemia treated with eltrombopag may be signs of hematologic improvement and not portend clonal evolution[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 158(5):604-615.

[38] GILREATH J, LO M, BUBALO J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists[J]. Drugs, 2021, 81(11):1285-1305.

（收稿日期：2022-12-15　修回日期：2023-06-30）
（编辑：刘明伟）