

# 口服非肽类促血小板生成素受体激动剂对成年免疫性血小板减少症患者肝酶影响的Meta分析<sup>Δ</sup>

陆田田\*, 沈 男, 朱苏月, 闫京京<sup>#</sup>(徐州医科大学附属宿迁医院儿科, 江苏 宿迁 223800)

中图分类号 R973;R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0510-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.17



**摘要** 目的 评价口服非肽类促血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)对成年免疫性血小板减少症患者肝酶的影响。方法 检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据和中华医学期刊全文数据库,收集口服非肽类TPO-RAs(干预组)对比安慰剂或常规治疗(对照组)的随机对照试验(RCT),检索时限为建库起至2025年6月。筛选文献、提取数据和评价纳入文献质量后,采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。结果 共纳入12项RCT,总计1 388例患者,其中干预组971例,对照组417例。Meta分析结果显示,两组患者的肝酶升高发生率[OR=1.24, 95%CI(0.77, 1.99),  $P=0.37$ ]、治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率[OR=1.21, 95%CI(0.73, 1.99),  $P=0.46$ ]及重度肝酶升高发生率[OR=1.39, 95%CI(0.46, 4.20),  $P=0.55$ ]比较,差异均无统计学意义。亚组分析结果显示,干预组中使用艾曲泊帕[OR=1.57, 95%CI(0.85, 2.87),  $P=0.15$ ]、阿伐曲泊帕[OR=0.88, 95%CI(0.09, 8.46),  $P=0.91$ ]和海曲泊帕[OR=1.04, 95%CI(0.30, 3.65),  $P=0.95$ ]的患者肝酶升高发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。结论 口服非肽类TPO-RAs不会显著增加成年免疫性血小板减少症患者的肝酶升高发生风险,且整体肝脏安全性良好。

**关键词** 非肽类促血小板生成素受体激动剂;血小板减少症;肝酶;艾曲泊帕;阿伐曲泊帕;海曲泊帕

## Effects of oral non-peptidic thrombopoietin receptor agonists on hepatic enzyme in adult patients with immune thrombocytopenia: a meta-analysis

LU Tiantian, SHEN Nan, ZHU Suyue, YAN Jingjing (Dept. of Pediatrics, the Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Suqian 223800, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To systematically evaluate the effects of oral non-peptidic thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) on hepatic enzyme in adult patients with immune thrombocytopenia. **METHODS** A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang database and the Chinese Medical Association Journal Full-Text Database to collect randomized controlled trials (RCTs) comparing oral non-peptidic TPO-RAs (intervention group) with placebo or conventional therapy (control group). All databases were searched from their inception to June 2025. After literature screening, data extraction and quality assessment of the included studies, meta-analysis was conducted using RevMan 5.4.1 software. **RESULTS** Twelve RCTs comprising 1 388 patients were included, with 971 in the intervention group and 417 in the control group. Meta-analysis results showed that there were no significant differences between the two groups in terms of the incidence of hepatic enzyme elevation[OR=1.24, 95%CI (0.77, 1.99),  $P=0.37$ ], the incidence of hepatic enzyme elevation in patients treated for  $\geq 6$  weeks[OR=1.21, 95%CI (0.73, 1.99),  $P=0.46$ ], and the incidence of severe hepatic enzyme elevation[OR=1.39, 95%CI(0.46, 4.20),  $P=0.55$ ]. Subgroup analysis showed that there were no significant differences in the incidence of hepatic enzyme elevation between the intervention group and control group among patients using eltrombopag[OR=1.57, 95%CI(0.85, 2.87),  $P=0.15$ ], avatrombopag[OR=0.88, 95%CI (0.09, 8.46),  $P=0.91$ ], and hetrombopag[OR=1.04, 95%CI(0.30, 3.65),  $P=0.95$ ], respectively. **CONCLUSIONS** Oral non-peptidic TPO-RAs do not significantly increase the risk of hepatic enzyme elevation in adult patients with immune thrombocytopenia, and show an overall favorable hepatic safety profile.

**KEYWORDS** non-peptidic thrombopoietin receptor agonists; thrombocytopenia; hepatic enzyme; eltrombopag; avatrombopag;

hetrombopag

<sup>Δ</sup> 基金项目 江苏省高校重点实验室开放课题(No.XZSYSKF-2024040);宿迁市科技计划项目(No.K202428)

\* 第一作者 副主任医师,硕士。研究方向:内科疾病诊疗。  
E-mail:544681238@qq.com

# 通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:内科疾病诊疗。  
E-mail:gaosaneer@126.com

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,发病率为0.003%~0.004%,其特征是无明确病因出现血小板计数 $<100 \times$

$10^9 \text{ L}^{-1}$ 。ITP的临床症状常与血小板计数密切相关,血小板计数 $<30 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时易发生出血事件(如消化道或颅内出血),严重者甚至危及生命<sup>[1-2]</sup>。根据病程长短,ITP可分为新诊断ITP(newly diagnosed ITP, nITP;病程 $\leq 3$ 个月)、持续性ITP(persistent ITP, pITP;病程 $>3 \sim < 12$ 个月)和慢性ITP(chronic ITP, cITP;病程 $\geq 12$ 个月)<sup>[1]</sup>。尽管不同分期的ITP在疾病演变和治疗反应方面存在差异,但其治疗目标一致,均以提高血小板水平、降低出血风险为核心。糖皮质激素和静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)为治疗ITP的一线药物,能在短期内迅速提升血小板计数。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)作为促进血小板生成的治疗手段,也在临床实践中用于部分ITP患者。尽管上述治疗药物在一定程度上可改善血小板水平,但其疗效较短,且常见体重增加、糖耐量受损、情绪改变或输注反应等不良反应<sup>[2]</sup>。因此,许多患者在复发或无法继续耐受药物副作用后,亟须进一步调整治疗策略。

促血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs)作为治疗ITP的二线药物,依据其分子结构可分为肽类TPO-RAs和非肽类TPO-RAs,其中非肽类TPO-RAs包括艾曲泊帕、阿伐曲泊帕和海曲泊帕。此类药物因可口服给药、依从性好,已在成人ITP的临床治疗中广泛应用<sup>[3]</sup>。尽管口服非肽类TPO-RAs在提升血小板计数方面的疗效明确,但其安全性问题也逐渐受到关注。既往研究表明,该类药物的不良反应主要包括肝功能异常、血栓事件、头痛及胃肠道反应等,其中肝脏相关不良反应是临床中最常见且具有潜在用药限制意义的不良反应之一<sup>[3-4]</sup>。肝功能异常不仅可能导致治疗中断或剂量调整,还可能对患者长期用药的安全性和依从性产生影响。在肝脏安全性评估中,血清转氨酶水平是临床最常用且最敏感的指标,能够反映药物相关的肝细胞损伤情况。因此,以转氨酶升高为代表的肝酶异常已成为当前TPO-RAs临床试验中评估肝脏安全性的核心结局指标<sup>[3-4]</sup>。然而,关于成年ITP患者口服非肽类TPO-RAs的肝脏安全性,现有研究的结论并不一致,例如,有临床试验发现,艾曲泊帕、阿伐曲泊帕或海曲泊帕可引起不同程度的肝酶升高<sup>[3]</sup>,但也有研究未观察到口服非肽类TPO-RAs与对照药在肝酶异常发生率方面存在显著差异<sup>[3-4]</sup>。因此,现有证据尚不足以明确口服非肽类TPO-RAs是否会显著增加成年ITP患者的肝酶异常风险,且缺乏系统性的综合分析。基于此,本研究采用Meta分析的方法,对口服非肽类TPO-RAs对

成年ITP患者肝酶的影响进行评价,旨在为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);语种限定为中文和英文。

#### 1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者均符合《2019年美国血液学会免疫性血小板减少症指南》<sup>[5]</sup>或《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》<sup>[6]</sup>中的诊断标准,明确诊断为ITP,患者年龄 $\geq 18$ 岁。

#### 1.1.3 干预措施

干预组患者给予口服非肽类TPO-RAs;对照组患者给予安慰剂或常规治疗。非肽类TPO-RAs包括艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕;常规治疗包括糖皮质激素、rhTPO或IVIG等。治疗时间均不少于1周。

#### 1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标为肝酶升高发生率,定义为治疗期间出现丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平高于正常值上限(upper limit of normal, ULN)。次要结局指标包括:(1)重度肝酶升高发生率,定义为ALT或AST水平 $\geq 3 \times \text{ULN}$ ;(2)治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率,定义为在治疗时间 $\geq 6$ 周的研究中,出现ALT或AST水平高于ULN。

#### 1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)重复发表或数据来源相同的文献;(2)无法获取全文的文献。

### 1.2 文献检索策略

检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据及中华医学学期刊全文数据库。中文检索词包括“免疫性血小板减少症”“血小板减少”“艾曲泊帕”“阿伐曲泊帕”“海曲泊帕”“肝酶”“丙氨酸转氨酶”“谷丙转氨酶”“天冬氨酸转氨酶”“谷草转氨酶”“随机对照试验”;英文检索词包括“immune thrombocytopenia”“ITP”“thrombocytopenia”“eltrombopag”“avatrombopag”“hetrombopag”“hepatic enzyme”“alanine aminotransferase”“aspartate aminotransferase”“randomized controlled trial”。检索时限为建库起至2025年6月。采用主题词与自由词相结合的方式检索,同时手动追溯纳入研究的参考文献。当研究结果数据不完整时,通过电子邮件联系作者以获取补充数据信息。

### 1.3 文献筛选与资料提取

采用EndNote X9软件进行文献管理,通过软件自动去重后再行人工复核。由2位研究者独立筛选文献并交叉核对,若出现分歧,经过讨论协商解决,必要时由第3位研究者判断。提取信息包括:第一作者、发表年份、研究类型、样本量、干预措施、结局指标等。

### 1.4 文献质量评价

采用Cochrane协作网提供的2.0偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:随机序列生成、分配隐藏、参与者和研究者盲法、结局评估盲法、结果数据完整性、选择性结果报告、其他潜在偏倚来源;每项分为“低偏倚”“不清楚”“高偏倚”<sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用Cochran's Q检验和I<sup>2</sup>检验评价各研究间的统计学异质性,当P<0.10且I<sup>2</sup><50%时,表示各研究间无统计学异质性;反之,通过亚组分析或敏感性分析,探讨异质性来源。所有Meta分析均采用DerSimonian-Laird随机效应模型。采用Egger's检验进行发表偏倚分析。检验水准α=0.05。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果与纳入研究基本特征

初检共获得相关文献4 493篇,经阅读标题、摘要、全文后,最终纳入12篇文献<sup>[8-19]</sup>,共计1 388例患者,其中干预组971例,对照组417例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

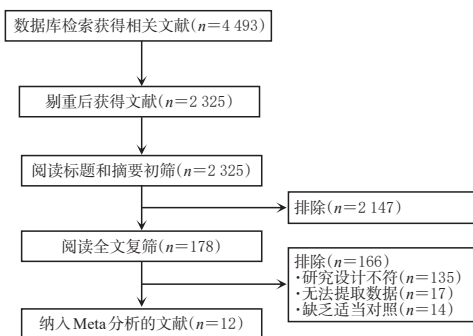


图1 文献筛选流程

### 2.2 纳入文献质量评价结果

12项研究中,9项研究明确报道了随机序列生成方法<sup>[9-10,12-18]</sup>,6项研究描述了分配隐藏措施<sup>[10,12-13,15-17]</sup>,9项研究描述了对参与者和研究者实施盲法<sup>[9-13,15-18]</sup>;1项研究的结局评估和选择性结果报告描述不清楚,且存在其他偏倚来源<sup>[19]</sup>;所有研究均报告了完整的结局指标数据。结果见图2、图3。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	研究类型	ITP类型	疗程	干预措施		样本量/例		结局指标
				干预组	对照组	干预组	对照组	
Bussel 2007 <sup>[8]</sup>	多中心、双盲	pITP	6周	艾曲泊帕	安慰剂	88	29	①②③
Bussel 2009 <sup>[9]</sup>	多中心、双盲	pITP	6周	艾曲泊帕	安慰剂	76	38	①②③
Cheng 2011 <sup>[10]</sup>	多中心、双盲	pITP	6个月	艾曲泊帕	安慰剂	135	62	①②③
Tomiyama 2012 <sup>[11]</sup>	多中心、双盲	pITP	6周	艾曲泊帕	安慰剂	15	8	①②③
Bussel 2014 <sup>[12]</sup>	多中心、双盲	pITP	4周	阿伐曲泊帕	安慰剂	59	5	①③
Yang 2017 <sup>[13]</sup>	多中心、双盲	cITP	8周	艾曲泊帕	安慰剂	104	51	①②③
黄月婷 2018 <sup>[14]</sup>	多中心、双盲	cITP	6周	艾曲泊帕	安慰剂	17	18	①②③
Jurczak 2018 <sup>[15]</sup>	多中心、双盲	cITP	6个月	阿伐曲泊帕	安慰剂	32	17	①②③
Arnold 2020 <sup>[16]</sup>	多中心	未明确	4周	艾曲泊帕	IVIG	38	36	①③
Mei 2021(1) <sup>[17]</sup>	多中心、双盲	pITP	10周	海曲泊帕	安慰剂	339	85	①②③
Mei 2021(2) <sup>[18]</sup>	多中心、双盲	pITP	2周	艾曲泊帕	rhTPO	48	48	①③
孙琼 2024 <sup>[19]</sup>	单中心	nITP和cITP	1周	海曲泊帕	rhTPO	20	20	①③

①:肝酶升高发生率;②:治疗时间≥6周的肝酶升高发生率;③:重度肝酶升高发生率。

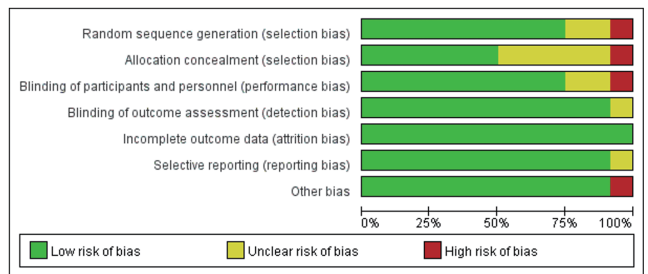


图2 偏倚风险条形图

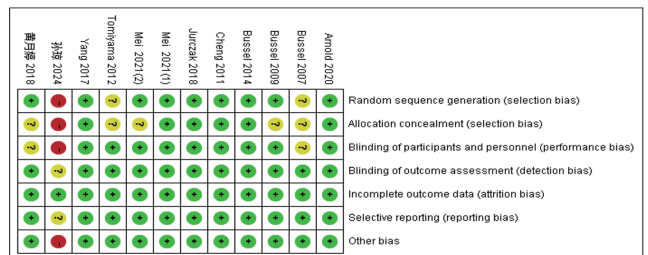


图3 偏倚风险总图

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 肝酶升高发生率

12项研究均报道了肝酶升高发生率<sup>[8-19]</sup>。各研究间无统计学异质性(P=0.71, I<sup>2</sup>=0),采用DerSimonian-Laird随机效应模型进行Meta分析。结果显示,干预组患者的肝酶升高发生率为8.03%(78/971),对照组为5.52%(23/417)。两组患者的肝酶升高发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.24, 95%CI(0.77, 1.99), P=0.37]。结果见图4。

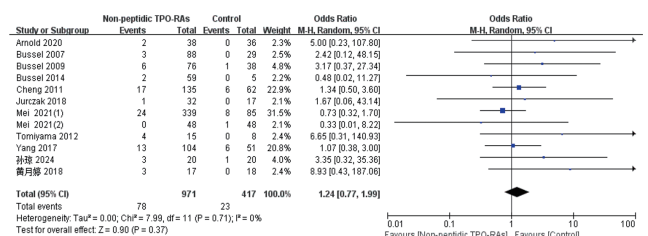


图4 肝酶升高发生率的Meta分析森林图

按不同非肽类TPO-RAs进行亚组分析,结果显示,干预组中使用艾曲泊帕、阿伐曲泊帕和海曲泊帕患者的肝酶升高发生率分别为9.21%(48/521)、3.30%(3/91)和7.52%(27/359),与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见图5。

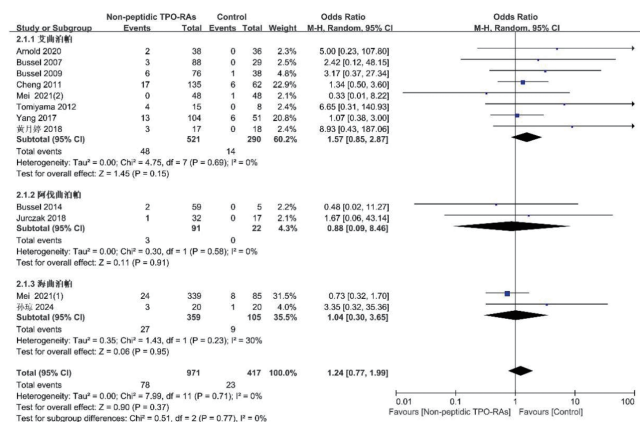


图5 不同非肽类TPO-RAs致肝酶升高发生率的亚组Meta分析森林图

### 2.3.2 治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率

8项研究报道了治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率<sup>[8-11,13-15,17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.60, I^2=0$ ),采用DerSimonian-Laird随机效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.21, 95%CI(0.73, 1.99),  $P=0.46$ ]。结果见图6。

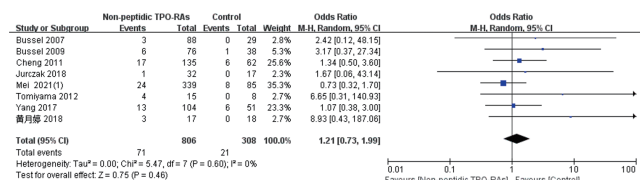


图6 治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率的Meta分析森林图

### 2.3.3 重度肝酶升高发生率

12项研究均报道了重度肝酶升高发生率<sup>[8-19]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.75, I^2=0$ ),采用DerSimonian-Laird随机效应模型进行Meta分析。结果显示,干预组患者的重度肝酶升高发生率为1.24%(12/971),对照组为0.96%(4/417)。两组患者的重度肝酶升高发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.39, 95%CI(0.46, 4.20),  $P=0.55$ ]。结果见图7。

### 2.4 发表偏倚分析

分别以肝酶升高发生率、治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率、重度肝酶升高发生率为指标,采用Egger's检验进行发表偏倚分析。结果显示,3个指标Egger's检验的 $P$ 值均大于0.05,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。

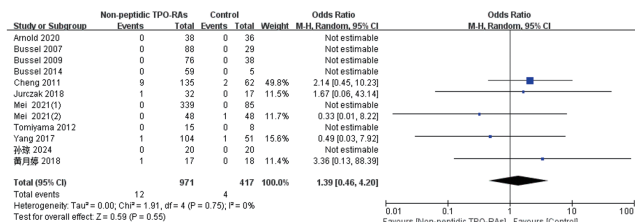


图7 重度肝酶升高发生率的Meta分析森林图

## 3 讨论

非肽类TPO-RAs已成为治疗ITP的首选二线药物,其所致的肝酶升高不良事件日益凸显,甚至已被部分临床研究列为重点监测的不良事件<sup>[15,17]</sup>。非肽类TPO-RAs主要经肝脏代谢,其代谢产物可引发肝脏细胞应激反应,从而导致肝损伤<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,干预组患者的肝酶升高发生率(8.03%)高于对照组(5.52%),但差异无统计学意义;干预组患者的重度肝酶升高发生率(1.24%)高于对照组(0.96%),但差异亦无统计学意义。这可能与此类药物在血浆中的蛋白结合率较高、半衰期较短以及多途径排泄共同限制了肝细胞的暴露时间和强度有关<sup>[21-22]</sup>。此外,ITP患者本身并非肝功能异常的高危人群,大多数患者的基线肝功能正常,这在一定程度上降低了总体肝酶升高事件的发生风险。

为评估非肽类TPO-RAs用药时间对肝脏安全性的影响,本研究进一步分析了治疗时间 $\geq 6$ 周患者的肝酶升高事件发生情况,结果显示,两组患者治疗时间 $\geq 6$ 周的肝酶升高发生率比较,差异无统计学意义。一项针对ITP患者的艾曲泊帕长期开放标签延伸试验(中位暴露时间为2年)结果显示,长期接受艾曲泊帕治疗患者的肝脏总体安全性和耐受性良好,且随着治疗时间的延长,肝酶升高的发生风险并未显著增加<sup>[23]</sup>。一项回顾性队列研究结果显示,在85例接受艾曲泊帕治疗的ITP患者中(治疗中位时间为13 d),患者的肝酶升高发生率约为11.8%<sup>[24]</sup>。以上提示,肝脏不良事件的发生与用药时间并无强相关性。进一步的回归分析结果发现,肝酶异常不会随艾曲泊帕治疗时间或累积剂量发生显著变化;相反,合并2型糖尿病或既往存在肝胆疾病的患者更易出现肝功能异常,该结果提示,相较于疗程长短,患者的基础肝脏状态和代谢风险可能对预测肝脏不良事件更为关键<sup>[24]</sup>。因此,在临床用药前对上述高风险人群进行评估,有助于优化患者筛选和随访策略,从而降低治疗过程中肝酶异常的发生风险。

尽管艾曲泊帕、阿伐曲泊帕和海曲泊帕均为口服非肽类TPO-RAs,但三者体内的代谢途径和药代动力学特征存在差异,这可能导致它们对肝脏的潜在影响不尽

相同。艾曲泊帕在上市后药物警戒研究中,报告了较多的肝脏不良事件,因而成为最受关注的具有肝毒性风险的药物<sup>[25]</sup>。阿伐曲泊帕的肝毒性较弱:短期临床试验显示,阿伐曲泊帕组患者的肝酶升高发生率仅为1%~4%,且多可逆转,与安慰剂组(0~2%)相当<sup>[26]</sup>;虽然在慢性ITP的长期治疗中,阿伐曲泊帕使用后轻度肝酶升高发生率略有增加,但目前尚无相关的严重肝损伤报道,因此该药常被视为“无公认肝毒性”<sup>[25]</sup>。本研究的亚组分析结果显示,干预组中使用艾曲泊帕患者的肝酶升高的发生风险呈上升趋势(OR=1.57),而使用阿伐曲泊帕的患者有降低趋势(OR=0.88),与对照组比较,虽然差异无统计学意义,但在一定程度上支持了临床对合并慢性肝病者优先选择阿伐曲泊帕的建议。相比之下,关于海曲泊帕的肝脏安全性数据相对有限。本研究结果显示,干预组中使用海曲泊帕的患者,其肝酶升高发生率与对照组相当(OR=1.04),未显示明确的升高或降低趋势,提示其总体肝脏安全性可能处于相对中性水平。然而,鉴于目前纳入研究数量有限、随访时间较短,其在长期用药条件下的肝脏安全性仍有待进一步验证。

本研究中,使用艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕患者的肝酶升高发生率(9.21%、3.30%和7.52%)均处于或略低于相应药品说明书报告的范围(艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕分别为10%~15%、1%~4%、8%~12%)。需要说明的是,药品说明书中所列不良反应数据通常来自注册临床试验及上市后监测,包括长期开放性扩展研究及真实世界证据,反映的是患者在完整观察期内的绝对发生率。而本研究中的最长随访时间为6个月,未能充分评估停药后或长期治疗对肝酶影响的潜在风险。因此,本研究所得结果可能在一定程度上低估了延迟性或累积性肝酶升高的发生风险。另外,艾曲泊帕的“黑框警告”主要基于早期临床试验中少数患者出现显著肝酶升高以及个别严重肝损伤病例,加之该药主要经肝脏代谢,存在潜在蓄积风险,因此监管机构要求在治疗期间密切监测肝功能。尽管如此,后续多项艾曲泊帕的RCT和长期随访研究提供了更全面的视角:在规范监测与及时停药的管理策略下,与该药物相关的肝酶异常发生风险是可控的,且绝大多数患者结局良好,未引发严重药物性肝损伤<sup>[16,18,27]</sup>。

本研究存在如下局限性:(1)由于纳入标准较为严格,导致样本量有限,加之各研究在受试者族群、治疗周期、剂量方案以及对照设计等方面存在差异,尽管各研究的统计学异质性较低,但仍难以完全排除残余偏倚的影响;(2)部分纳入研究的偏倚风险评估结果为“不清

楚”,且亚组分析中阿伐曲泊帕和海曲泊帕的样本量相对较小,效应估计的稳健性仍需大样本研究加以验证;(3)本研究的肝功能安全性评估主要基于肝酶升高数据,受限于原始研究,未能涵盖胆红素、白蛋白及凝血功能等其他肝功能指标,可能会低估或遗漏部分潜在的肝脏不良反应。故本文所得结论尚需大样本、长时间随访及真实世界证据进一步验证。

综上所述,口服非肽类TPO-RAs不会显著增加成年ITP患者的肝酶升高发生风险,且整体肝脏安全性良好。

## 参考文献

- [1] COOPER N, GHANIMA W. Immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(10):945-955.
- [2] GAFTER-GVILI A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 108:18-24.
- [3] GEBETSBERGER J, STREIF W, DAME C. Update on the use of thrombopoietin-receptor agonists in pediatrics [J]. *Hamostaseologie*, 2024, 44(4):316-325.
- [4] LUCCHESI A, LOVRENCIC B, MCDONALD V, et al. Treatment preferences towards thrombopoietin-receptor agonists for immune thrombocytopenia and experience of disease (TRAPEze): Italy cohort[J]. *Hematology*, 2023, 28(1):2253069.
- [5] NEUNERT C, TERRELL D R, ARNOLD D M, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23):3829-3866.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性血小板减少症诊断与治疗中国指南:2020年版[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- [7] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2019, 366:14898.
- [8] 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.
- [9] BUSSEL J B, PROVAN D, SHAMSI T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9664):641-648.
- [10] 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.
- [11] TOMIYAMA Y, MIYAKAWA Y, OKAMOTO S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(5):799-806.
- [12] 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.
- [13] YANG R C, LI J M, JIN J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2017, 176(1):101-110.
- [14] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 艾曲泊帕治疗成人慢性原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(1):32-36.
- [15] 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.
- [16] ARNOLD D M, HEDDLE N M, COOK R J, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(9):e640-e648.
- [17] MEI H, LIU X F, LI Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):37.
- [18] MEI H, XU M, YUAN G L, et al. A multicentre double-blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients[J]. Br J Haematol, 2021, 195(5):781-789.
- [19] 孙琼, 王红祥, 陈莉, 等. 重组人血小板生成素和海曲泊帕对原发免疫性血小板减少症患者免疫功能影响的分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2024, 47(6):503-511.
- [20] 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.
- [21] DENG Y L, MADATIAN A, WIRE M B, et al. Metabolism and disposition of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist, in healthy human subjects[J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(9):1734-1746.
- [22] MARKHAM A. Avatrombopag: a review in thrombocytopenia[J]. Drugs, 2021, 81(16):1905-1913.
- [23] SALEH M N, BUSSEL J B, CHENG G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. Blood, 2013, 121(3):537-545.
- [24] ZHANG P, MIAO W J. Eltrombopag-induced liver dysfunction during the treatment of immune thrombocytopenia and its risk factors[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(6):6419-6424.
- [25] WANG X L, LI Y S, ZHUANG W. Safety analysis of romiplostim, eltrombopag, and avatrombopag post-market approval: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1):46.
- [26] TERRAULT N, CHEN Y C, IZUMI N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia[J]. GASTroenterology, 2018, 155(3):705-718.
- [27] WONG R S M, SALEH M N, KHELIF A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study[J]. Blood, 2017, 130(23):2527-2536.

(收稿日期:2025-09-24 修回日期:2026-01-23)

(编辑:陈宏)