

血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期临床应用中国专家共识(2025 版)

《中华消化外科杂志》编辑委员会

通信作者:董家鸿,清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心 清华大学临床医学院 清华大学精准医学研究院,北京 102218,Email:dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn;樊嘉,复旦大学附属中山医院 复旦大学肝癌研究所,上海 200032,Email:fan.jia@zs-hospital.sh.cn;蔡建强,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科,北京 100021,Email:caijianqiang@cicama.ac.cn;陈敏,陆军军医大学第一附属医院全军肝胆外科研究所,《中华消化外科杂志》编辑委员会,重庆 400038,Email:chenmin@zhxhwk.com

【摘要】 血小板减少症是肝癌患者常见的并发症之一,其对肝癌患者全程治疗管理有着重要影响。近年来,已有血小板生成素受体激动剂用于治疗慢性肝病伴血小板减少症。《中华消化外科杂志》编辑委员会组织国内相关领域专家,遵照循证医学原则,结合临床实践经验,深入论证并多次讨论、修改,制订《血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期临床应用中国专家共识(2025 版)》。该共识形成 8 条推荐意见,旨在指导血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期治疗血小板减少症的规范应用。

【关键词】 肝肿瘤; 血小板减少症; 围手术期; 血小板生成素受体激动剂; 共识

基金项目: 中国科技期刊卓越行动计划(卓越二期-B1-090)

Chinese expert consensus on the clinical application of thrombopoietin receptor agonist in the perioperative period of liver cancer (2025 edition)

Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Surgery

Corresponding authors: Dong Jiahong, Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Institute for Precision Medicine, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China, Email: dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn; Fan Jia, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn; Cai Jianqiang, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Beijing 100021, China, Email: caijianqiang@cicama.ac.cn; Chen Min, Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Surgery, Chongqing 400038, China, Email: chenmin@zhxhwk.com

【Abstract】 Thrombocytopenia is one of the common complications in patients with liver cancer, which has an important impact on the whole-course treatment management of liver cancer patients. In recent years, thrombopoietin receptor agonists have been used to treat thrombocytopenia associated with chronic liver disease. The Editorial Board of *Chinese Journal of Digestive Surgery* have organized domestic experts in related fields to follow the principles of evidence-based medicine, combine with clinical practice experience, conduct in-depth demonstration, and carry out

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241216-00558

收稿日期 2024-12-16

引用本文:《中华消化外科杂志》编辑委员会. 血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期临床应用中国专家共识(2025 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(1): 21-30. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241216-00558.



multiple discussions and revisions, so as to formulate the *Chinese expert consensus on the clinical application of thrombopoietin receptor agonist in the perioperative period of liver cancer (2025 edition)*". This consensus has formed 8 recommended opinions, aiming to guide the standardized application of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of thrombocytopenia during the perioperative period of liver cancer.

【Key words】 Liver neoplasmas; Thrombocytopenia; Perioperative period; Thrombopoietin receptor agonists; Consensus

Fund program: The Excellent Action Plan for Chinese Scientific and Technology Journals (Zhuoyue phase II -B1-090)

PLT减少症是肝癌患者常见的并发症之一,其对肝癌患者全程治疗管理,特别是围手术期的治疗评估决策、手术实施和预后有着重要的影响。近年来,已有血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)用于治疗慢性肝病伴血小板减少症。为了更好地指导TPO-RA在肝癌围手术期对PLT减少症治疗的规范应用,《中华消化外科杂志》编辑委员会组织国内相关领域专家,遵照循证医学原则,结合临床实践经验,深入论证并多次讨论、修改,制订《血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期临床应用中国专家共识(2025版)》(以下简称共识)。

一、共识形成办法及证据推荐级别

(一)编审委员会构成

本共识编审委员会成员来自全国15个省市/自治区,涵盖肝胆外科、肝病内科、介入、肿瘤、血液及药学等领域专家共50名。

(二)文献检索策略

系统检索PubMed、中国知网、万方数据库等,限定语言为中文或英文。检索字段限定在题目、关键词或摘要中进行,针对每个临床问题对应的特定系统评价,分别制订适用于不同数据库的检索策略。首选国内外公开发表的Meta分析、系统性综述和大样本量的RCT,若无则纳入队列研究。研究对象为行择期外科手术(肝切除或肝移植等)的肝癌患者,性别、年龄、种族和国籍不限。干预方式为改善患者PLT水平的措施,结局指标包括术后出血发生率、出血量、预后情况、并发症等。排除动物实验、细胞实验、发表语言非中文或英文、无法获取全文以及质量较低的文献。由共识制订工作组成员按照题目、摘要和全文的逐级顺序独立进行文献筛选,最终35篇文献纳入本共识。

(三)共识推荐意见拟定办法

本共识的临床问题是基于文献检索并对文献进行总结分析,结合对肝癌诊疗经验丰富的一线临

床医师进行访谈和对参与本共识撰写的专家开展线上调研和现场集体座谈,以及对目前诊疗方法的归纳总结。初步拟定7个主题的8个问卷调研问题,每个确定的问题即为潜在的共识推荐意见。

(四)共识推荐意见达成办法及等级

本共识的达成采用Delphi法对初拟的推荐意见进行专家函询,证据质量采用GRADE分级标准评价(表1),同时结合我国的具体临床实践,通过广泛征求专家意见形成本共识的推荐意见。推荐等级根据专家投票分为强推荐、弱推荐和未达成共识3个级别,若投票同意率(即选择“同意”的专家人数比例)≥70%则认为该条推荐意见达成共识,同意率>90%为强推荐,同意率为70%~90%为弱推荐,否则为未达成共识。

表1 GRADE证据分级标准

Table 1 GRADE evidence grading criteria

证据等级	等级划分标准
A(高质量)	高质量的证据,包括随机对照的系统评价、随机对照研究、全或无病例
B(中等质量)	队列研究的系统评价、队列研究或较差的随机对照研究、“结果”研究及生态学研究
C(低质量)	病例对照研究的系统评价、病例对照研究
D(极低质量)	单个病例系列研究

二、肝癌合并血小板减少症的诊疗现状

原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一,在2022年全世界恶性肿瘤的发病率中排名第6位,居肿瘤致死原因第3位^[1]。2022年,我国原发性肝癌发病率在恶性肿瘤中排名第4位,发病例数约为36.77万,占全部恶性肿瘤的7.6%;因肝癌死亡病例约31.65万,占全部恶性肿瘤死亡病例的12.3%,居恶性肿瘤死亡原因第2位,仅次于肺癌。原发性肝癌中,75%~85%的患者为肝细胞癌^[2]。

外科治疗是肝癌患者治疗并获得长期生存的重要手段,主要包括肝切除术、消融治疗、肝移植^[3]。肝癌患者外科治疗的全流程管理通常需要联合多学科综合治疗手段(系统治疗、放疗和介入治疗等)

以减少术后复发和延长生存时间^[4-5]。而血小板减少症是肝癌患者的常见合并症,是其外科治疗围手术期的棘手问题,可能影响围手术期的系统治疗和(或)手术操作,如肝活组织病理学检查、肿瘤转化治疗或并发症处理(梗阻性黄疸患者术前胆道减压等)^[6]。越来越多的证据表明:血小板减少症会加重这些手术或操作的创伤性出血风险,或有可能延迟或取消部分肝癌患者的抗肿瘤治疗,如 PLT 计数 $<50\times 10^9/L$ 可能无法进行肝癌消融治疗^[7-8]。有研究结果显示:血小板减少症与肝癌术后多种并发症发生风险显著增高有关,且血小板减少症患者术后死亡风险高于 PLT 正常患者^[9]。因此,肝癌患者围手术期 PLT 水平的管理尤为重要。

(一)肝癌患者围手术期 PLT 减少的病理生理机制

PLT 的产生取决于骨髓中完整的造血干细胞功能以及肝脏产生的血小板生成素(thrombopoietin, TPO),血小板减少症的主要病因包括 PLT 生成减少、破坏增加、分布异常和消耗增加等。肝癌患者血小板减少症发病机制比较复杂,主要包含以下几点:(1)肝病本身导致,包括肝细胞破坏导致的 TPO 生成减少和(或)活性降低、肝炎病毒(HBV、HCV 等)引起的骨髓巨核细胞成熟障碍或生成减少,产生的抗血小板抗体引起的免疫破坏增加,脾脏隔离导致的分布异常和消耗增加等^[10]。(2)肝癌疾病相关治疗,如放疗、化疗、靶向、免疫治疗导致的药源性骨髓抑制和免疫性 PLT 破坏增加^[11-12]。(3)医源性导致的 PLT 减少,包括手术或特殊诊疗操作出血所致的 PLT 损失以及大量补液或输血导致稀释性 PLT 减少等。(4)其他原因:肝硬化引起脉管系统异常和血管内凝血加速导致的 PLT 破坏或消耗增加、肿瘤转移导致的骨髓侵犯、活化的 T 细胞异常分泌细胞因子导致 PLT 死亡增加等^[13-14]。

PLT 减少程度与肝病的严重程度呈正相关,肝病越严重,PLT 减少的程度也越严重。慢性肝病患者中血小板减少症患病率通常为 6%~16%,而肝硬化患者血小板减少症患病率高达 78%^[15-16]。因肝癌患者通常合并慢性肝病和(或)肝硬化等基础肝病,肝癌患者除肝病本身外,肿瘤治疗也会进一步增加血小板减少症发生率^[17-18]。

推荐意见 1:肝癌患者血小板减少症的发生涉及多种因素,主要机制包括 PLT 生成减少、破坏增加、分布异常和消耗增加。(赞同率:100%)

推荐意见 2:肝癌围手术期患者血小板减少症可增加出血风险,影响患者预后,加重医疗负担,需强化管理。(赞同率:100%)

(二)围手术期血小板减少症的分级标准和治疗时机

中国成人血小板减少症的定义为 PLT 计数 $<100\times 10^9/L$ ^[19]。肝癌患者血小板减少症的分级标准与肝病相关 PLT 减少症的分级标准一致,采用第 5.0 版美国国家癌症研究所的常见不良事件术语标准(CTCAE V5.0)“PLT 计数减少”分级(表 2)^[20]。

表 2 血小板减少症分级标准

Table 2 Grading criteria of thrombocytopenia

级别	血小板计数($\times 10^9/L$)
1 级	75~ <100
2 级	50~ <75
3 级	25~ <50
4 级	<25

肝癌患者血小板减少症的治疗目的主要为预防和治疗出血,确保肝癌围手术期相关治疗不受延迟或影响。目前,肝癌患者围手术期血小板减少症暂无统一的治疗标准,考虑围手术期血小板减少症的管理治疗应以患者安全为中心,以促进患者获得良好结局为原则。围手术期 PLT 降低影响系统治疗(如靶向免疫治疗),如果需要同时进行侵袭性操作(如肝穿刺、TACE、肝动脉灌注化疗等),可能叠加出血风险,需预防性提升 PLT 计数以降低出血风险^[21]。PLT 计数 $<50\times 10^9/L$ 时,患者出血风险增加,如皮肤黏膜出血、瘀斑,手术部位异常渗血。PLT 计数 $<10\times 10^9/L$ 时,出血风险概率极大增加,可能危及生命^[22]。

围手术期出血风险主要受手术或有创操作的类型和凝血功能状态影响。通常结合患者的凝血功能状态和手术类型,肝癌患者围手术期推荐的 PLT 计数实验室检查参考阈值见表 3。

需注意的是,表中参考阈值并非是施行手术的绝对依据,临床医师还应根据患者原发病、PLT 计数变化趋势、凝血功能、PLT 功能、是否有出血(出血分级)以及所行手术进行综合评估,以降低手术风险和改善患者预后为目的。对于 PLT 计数未达阈值的患者若为择期手术可在术前进行优化 PLT 治疗。

推荐意见 3:肝癌患者围手术期需要评估系统治疗、拟行侵袭性操作或手术的出血风险,将 PLT 控制在参考阈值以上。(赞同率:95%)

表 3 不同侵袭性操作或治疗的血小板参考阈值^[22-23]**Table 3** Reference thresholds for platelet counts in various invasive procedures or treatments

诊疗类型	血小板参考阈值
诊断	
胸膜腔穿刺术、腹腔穿刺术、内镜检查、中心静脉置管	$\geq 20 \times 10^9/L$
经皮肝脏活组织穿刺术、内镜下超声细针穿刺	$\geq 50 \times 10^9/L$
手术	
肝切除术	$\geq 50 \times 10^9/L$
消融治疗	
围手术期局部治疗	
肝动脉化疗栓塞术	$\geq 50 \times 10^9/L$
肝动脉灌注化疗	
钇-90 微球选择性内放射治疗	$\geq 80 \times 10^9/L$
围手术期系统治疗	
免疫治疗(PD-1/PD-L1)	
分子靶向药物治疗	$\geq 75 \times 10^9/L$
化疗	
围手术期其他治疗	
经颈静脉肝内门腔静脉分流术	
经皮肝穿刺胆道引流术	
人工肝血液净化治疗	$\geq 50 \times 10^9/L$
内镜下活组织病理学检查、食管胃底静脉曲张内镜下治疗、大息肉切除、内镜下治疗出血、内镜下逆行胰胆管造影括约肌切开术	

注:PD-1 为程序性死亡受体;PD-L1 为程序性死亡受体配体 1

(三)肝癌围手术期 PLT 减少的治疗选择

肝癌围手术期合并血小板减少症的治疗首先应去除诱因,如抗感染、停用可致 PLT 减少的药物、止血等,纠正其他可能导致 PLT 减少的因素,如改善营养不良及体能状况,根据患者基础疾病、PLT 计数、有无出血及部位、急缓和严重程度、PLT 减少的治疗及其效果等综合考虑。

目前临床上的 PLT 升高手段包括 PLT 输注、药物治疗以及脾切除术或部分脾动脉栓塞等,药物治疗包括 TPO-RA、重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rh-TPO)和重组人白介素-11(rhIL-11)等。

1. PLT 输注

PLT 输注是纠正重度血小板减少症最快、最有效的治疗方法,能有效降低大出血风险和病死率。对于出血风险较高的手术或侵袭性操作,当 PLT 计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时,可考虑 PLT 输注^[24]。若患者存在自发性出血或伤口渗血,PLT 计数为 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 则需决定是否 PLT 输注;如术中出现不可控性渗

血,且患者 PLT 功能低下,PLT 输注不受上述指征限制。

需要注意的是,输注的异体 PLT 消耗迅速,维持期仅 3~5 d,多次输注有可能出现 PLT 输注无效^[25]。建议 PLT 输注无效的患者进行 PLT 配型,并选择相容性 PLT 输注^[26]。PLT 输注在 PLT 减少、损伤和失血等极端情况下,其价值毋庸置疑,但也需要考虑 PLT 输注的使用限制,除了 PLT 制品供应短缺,目前尚无 RCT 证实预防性 PLT 输注在围手术期应用的适应证。此外,需关注 PLT 输注的潜在危害包括可能增加血液传播(如艾滋病、乙型及丙型肝炎等)的感染性疾病风险,以发热为主要表现的非溶血性输血反应,过敏反应,输血相关性肺损伤等。在恶性肿瘤患者中,PLT 输注还增加动脉血栓形成的风险。因此严格把握 PLT 输注指征尤为重要。

推荐意见 4:对于高出血风险的手术或侵袭性操作,可考虑 PLT 输注,但鉴于其保存期短、临床供应紧缺及潜在输注风险等,建议用于围手术期有危及生命的出血或需行紧急手术患者。(赞同率:95%)

2. TPO-RA

TPO-RA 主要作用机制是通过特异性结合 TPO 受体,调节巨核细胞增殖、分化与成熟,促进骨髓巨核细胞分裂形成 PLT 释放入血。目前国内获批上市的 TPO-RA 主要有芦曲泊帕、阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、海曲泊帕和罗普司亭,主要用于慢性肝病相关血小板减少症、肿瘤治疗相关血小板减少症、免疫性血小板减少症和再生障碍性贫血等,其中芦曲泊帕和阿伐曲泊帕获批用于慢性肝病相关血小板减少症适应证。

3. 其他药物

rhTPO 及 rhIL-11 也是临床上常用的促血小板生成药物,上述两种药品用于围手术期 PLT 减少症缺乏高质量循证证据支持,本共识不做详细介绍,可根据医师经验及患者状况进行个体化选择。

4. 脾切除术及部分脾动脉栓塞

对于脾肿大或脾功能亢进相关 PLT 减少症患者,脾切除术、部分脾动脉栓塞是可选择的有创治疗方法。其优点是术后可使 PLT 计数获得相对长期的持续改善,但持续改善时间与治疗的脾脏体积相关。此外,脾切除术及部分脾动脉栓塞可能会增加血栓等术后并发症风险,因此建议通过多学科讨论后在特定人群中有条件应用。

三、TPO-RA 类药物化学结构和作用机制

目前我国已获批上市的 TPO-RA 根据分子结构特征主要分为两类:小分子非肽类和小分子拟肽类。小分子非肽类 TPO-RA 主要包括芦曲泊帕、阿伐曲泊帕、艾曲泊帕和海曲泊帕,小分子拟肽类 TPO-RA 有罗普司亭(表 4)。

(一)口服小分子非肽类

非肽类 TPO-RA 是一类口服可以生物利用的小分子,通过与 TPO 受体跨膜区结合,模拟 TPO 在体外和体内的生物学效应,启动信号级联反应,激活 JAK-STAT、MAPK 通路,诱导髓系祖细胞和巨核细胞的增殖和分化,从而增加 PLT 生成。非肽类 TPO-RA 对内源性 TPO 的生成与活性无直接影响,且不竞争性结合内源性 TPO 结合位点,因此具有与内源性 TPO 协同升高 PLT 计数的效应。

目前已经获批上市的小分子非肽类 TPO-RA 主要分为噻唑类衍生物的芦曲泊帕和阿伐曲泊帕,以及偶氮苯衍生物艾曲泊帕和海曲泊帕^[27]。分子结构特征差异导致这两类 TPO-RA 在生物利用度和安全性方面存在差异。艾曲泊帕和海曲泊帕分子结构中均含有金属离子螯合基团,与抗酸药或含多价阳离子的其他产品(如奶制品和矿物质补充剂)合用时会显著降低药物暴露量^[28]。因此需空腹给药,给药前后与食物或其他药品间隔>2 h。艾曲泊帕和海曲泊帕结构中分别包含联苯和咪唑环的潜在肝毒性基团,两药肝毒性较同类药物的发生率

更高,主要表现为血清 ALT、AST 及 IBil 升高,对伴有肝脏基础疾病的人群,可能引起严重肝毒性和潜在致命性肝损伤。美国食品药品监督管理局和国家药品监督管理局均因有发生急性肝衰竭的风险而给予艾曲泊帕肝毒性的黑框警告^[29]。因此,此类药物使用前需要评估患者肝功能,肝功能损害的患者慎用,并在治疗过程中密切监测相关指标。

噻唑类衍生物(芦曲泊帕和阿伐曲泊帕)在分子结构设计上规避了上述结构基团,轻中度肝损伤不会造成显著临床意义的药代动力学变化,治疗期间无需定期监测肝功能。芦曲泊帕分子结构设计了独特的末端长碳链,进一步增加了亲脂性,保证其相对高的生物利用度(84.3%~97.3%)和更稳定的药物代谢特征,是目前已获批小分子非肽类 TPO-RA 中唯一可空腹或随餐服用的药物^[23]。临床药理结果证实,芦曲泊帕的药代动力学参数最大血药浓度(C_{max})和 AUC_{0-inf} 个体间变异度远低于阿伐曲泊帕(20.4%比 84%,23.4%比 83%)^[30-31]。稳定的药物暴露浓度保障了芦曲泊帕稳定的疗效和安全性。

(二)小分子拟肽类

罗普司亭是利用重组 DNA 技术制成的 Fc 肽融合蛋白,包括人 IgG1Fc 结构域和 TPO 受体结合结构域的肽链构成。已在美国、欧盟、日本等国家和地区获准上市,用于治疗脾切除及非脾切除的成人免疫性 PLT 减少症、急性放射综合征、免疫抑制治疗效果不佳的初诊及难治重型再生障碍性贫血。

表 4 中国获批上市的血小板生成素受体激动剂类药物信息

Table 4 Information on thrombopoietin receptor agonist analogues approved for marketing in China

药物	血小板生成素受体结合	药物结构特征	药物半衰期	获批时间	获批适应证
芦曲泊帕	跨膜	噻唑类衍生物,含有独特的末端长碳链	27 h	2023 年	择期行诊断性操作或手术的 CLDT
阿伐曲泊帕	跨膜	噻唑类衍生物	19 h	2020 年	择期行诊断性操作或手术的 CLDT
艾曲泊帕	胞外、跨膜	偶氮苯衍生物	21~32 h	2018 年	ITP, SAA (IST 疗效不佳)
海曲泊帕	跨膜	偶氮苯衍生物	11.9~40.1 h	2021 年	ITP, SAA (IST 疗效不佳)
罗普司亭	胞外	基因重组 Fc 肽融合蛋白质,含人 IgG1 Fc 结构域和人血小板生成素受体结合结构域	1~34 d (中位 3.5 d)	2022 年	既往疗效不佳的成人 ITP

药物	剂型及规格	饮食影响 ^a	药物相互作用	肝毒性	肝功监测	推荐剂量
芦曲泊帕	片剂,3 mg/片	否	无	无	无	3 mg/d, QD, 7 d
阿伐曲泊帕	片剂,20 mg/片	是	有	无	无	40~60 mg/d, QD, 5 d
艾曲泊帕	片剂,25 mg/片	是	有	有	是	ITP: 25~75 mg/次; SAA: 75~150 mg/次, QD
海曲泊帕	片剂,2.5 mg/片	是	有	有	是	ITP: 2.5~7.5 mg/次; SAA: 7.5~15 mg/次, QD
罗普司亭	注射剂,250 μg/瓶	NA	NA	无	无	1~10 μg/kg, QW

注: CLDT 为慢性肝病相关血小板减少症; ITP 为免疫性血小板减少症; SAA 为重型再生障碍性贫血; IST 为免疫抑制治疗; NA 为不适用;

QD 为每日 1 次; QW 为每周 1 次; ^a不受随餐或不随餐的影响,且不受高脂或低脂膳食的影响

罗普司亭用于治疗既往治疗效果不佳的成人慢性免疫性 PLT 减少症,全球尚无慢性肝病相关 PLT 减少症适应证获批。仅有小样本研究结果提示术前 HCV 感染相关 PLT 减少症患者(PLT 计数 $<50\times 10^9/L$)使用后可使大部分患者 PLT 计数 $\geq 70\times 10^9/L$ ^[32]。与所有蛋白类药物相同,罗普司亭存在潜在的免疫原性,会导致免疫相关不良反应(如超敏反应)的发生率增加,使用过程中需要密切监测患者的反应。此外,治疗后约有 5.7% 的患者会产生与罗普司亭结合抗体,其中约 0.5% 为罗普司亭中和抗体。

推荐意见 5: 推荐芦曲泊帕和阿伐曲泊帕用于肝癌患者围手术期血小板减少症治疗。(赞同率: 100%)

四、关键临床研究

(一) 芦曲泊帕关键临床研究

芦曲泊帕在日本(L-PLUS1)、全球(L-PLUS2)和中国开展的 3 项 III 期研究均证实其疗效和安全性确切,可有效降低 PLT 输注和急救性输血风险。3 项研究设计及结果详见表 5。有研究结果显示:基线 PLT 计数 $<50\times 10^9/L$ 的慢性肝病患者的给药剂量为 3 mg qd,用药后中位 5 d PLT 计数可升至 $50\times 10^9/L$,治疗后最高 PLT 计数较基线升高 1 倍^[33-34]。上市后真实世界研究结果显示:无论 PLT 基线高低,芦曲泊帕中位服用 3~5 d,均能显著升高 PLT 计数^[35]。

(二) 阿伐曲泊帕关键临床研究

2 项设计相同的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究(ADAPT-1 研究和 ADAPT-2 研究),评估了阿伐曲泊帕在接受择期诊断性检查或手术的慢性肝病相关血小板减少症患者中的疗效。研究结果显示:对于 PLT 计数 $<50\times 10^9/L$ 的患者,治疗组显示出明确的疗效,结果参见表 6。高基线组和低基线组患者均在服药后中位 4 d 升高 PLT 计数,35 d 回归基线 PLT 水平。

五、推荐剂量和疗程

(一) 芦曲泊帕推荐剂量和疗程

芦曲泊帕,建议诊断性操作或手术前 8~14 d 开始口服,3 mg qd,随餐或者不随餐,连续服用 7 d,在最后一次服药后 2~8 d 进行诊断性操作或手术,即开始给药后的第 9~15 天可进行侵入性操作(手术窗口期为 7 d)。若服药期间漏服,应于当天尽快补服,并于次日继续按原计划服药。在芦曲泊帕治疗开始前以及术前 2 d 内监测 PLT 计数。

(二) 阿伐曲泊帕推荐剂量和疗程

阿伐曲泊帕,建议有创操作或手术前 10~13 d 开始口服给药,应与食物同服,1 次/d,连续口服 5 d。依据患者的基线 PLT 计数确定给药量:PLT 计数 $<40\times 10^9/L$,60 mg qd,连服 5 d;PLT 计数 $40\times 10^9/L\sim <50\times 10^9/L$ 的患者,40 mg qd,连服 5 d。在末次给药

表 5 芦曲泊帕注册确证性研究

Table 5 Results of the registration confirmatory study for Lusutrombopag

研究代号	临床试验设计	给药途径及方案	患者例数	有效性结果
L-PLUS1(日本)	III 期、多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照	芦曲泊帕 3 mg 或安慰剂; 1 次/d,最长 7 d	芦曲泊帕 49 例, 安慰剂 48 例	术前无需血小板输注 ^a 的受试者比例:芦曲泊帕组比安慰剂组 79.2% 比 12.5%($P<0.000 1$); 临床试验期间应答者比例 ^b :芦曲泊帕组比安慰剂组 77.1% 比 6.3%($P<0.000 1$); 血小板计数 $\geq 50\times 10^9/L$ 的中位时间:芦曲泊帕组比安慰剂组 21.09 d 比 6.05 d($P<0.000 1$); 达到最大血小板计数的中位(范围)时间:芦曲泊帕组 14.0(6~28)d
L-PLUS2(全球)	III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组	芦曲泊帕 3 mg 或安慰剂; 1 次/d,最长 7 d	芦曲泊帕 108 例, 安慰剂 107 例	术前无需血小板输注 ^a 的受试者比例:芦曲泊帕组比安慰剂组 64.8% 比 29.0%($P<0.000 1$); 临床试验期间应答者比例 ^b :芦曲泊帕组比安慰剂组 64.8% 比 13.1%($P<0.000 1$); 血小板计数 $\geq 50\times 10^9/L$ 的中位时间:芦曲泊帕组比安慰剂组 19 d 比 0 d; 达到最大血小板计数的中位(范围)时间:芦曲泊帕组 12.0(5~35)d
M0636(中国)	III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照	芦曲泊帕 3 mg 或安慰剂 口服片剂 1 次/d,连续 7 d	芦曲泊帕 44 例, 安慰剂 22 例	第 8 天的应答者比例 ^b :芦曲泊帕组比安慰剂组 43.2% 比 4.5%($P=0.001 1$); 临床试验期间应答者比例:芦曲泊帕组比安慰剂组 81.8% 比 54.5%

注:^a当血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 时,在侵袭性手术之前需要输注血小板;^b应答者定义为血小板计数 $\geq 50\times 10^9/L$ 且较基线增加 $\geq 20\times 10^9/L$ 且未因出血采取急救治疗的受试者

表 6 阿伐曲泊帕注册确证性研究结果

Table 6 Results of the registration confirmatory study for Avatrombopag

研究代号	亚组	组别(例数)	应答患者 ^a (95%可信区间) ^b	两组比例差异 ^c (95%可信区间) ^d	P 值 ^e
ADAPT-1	血小板计数 $<40\times 10^9/L$	阿伐曲泊帕 60 mg(90 例)	66%(56%~75%)	43%(27%~58%)	$<0.000 1$
		安慰剂(48 例)	23%(11%~35%)		
	血小板计数 $40\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$	阿伐曲泊帕 40 mg(59 例)	88%(80%~96%)	50%(32%~68%)	$<0.000 1$
		安慰剂(34 例)	38%(22%~55%)		
ADAPT-2	血小板计数 $<40\times 10^9/L$	阿伐曲泊帕 60 mg(70 例)	69%(58%~79%)	34%(16%~52%)	0.000 6
		安慰剂(43 例)	35%(21%~49%)		
	血小板计数 $40\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$	阿伐曲泊帕 40 mg(58 例)	88%(80%~96%)	55%(37%~73%)	$<0.000 1$
		安慰剂(33 例)	33%(17%~49%)		

注:^a不需接受血小板输注且未因出血采取急救治疗的受试者比例;^b基于正态近似的双侧 95% 可信区间;^c相比于安慰剂的比例差异=阿伐曲泊帕组中的应答患者比例-安慰剂组中的应答患者比例;^d基于正态近似计算的 95% 可信区间;^e通过 Cochran-Mantel-Haenszel 检测,根据手术的出血风险进行分层

后 5~8 d 内接受手术(手术窗口期为 4 d)。在治疗前和诊断性检查或手术当天测定 PLT 计数,确保 PLT 计数升高至目标水平。

六、不良反应和处理策略

(一)常见不良反应

在慢性肝病患者中,芦曲泊帕整体安全性略优于阿伐曲泊帕。芦曲泊帕 3 项确证性试验中发生率 $\geq 3\%$ 的不良反应仅有头痛(芦曲泊帕组 5%,安慰剂组 4%)。阿伐曲泊帕发生率 $\geq 3\%$ 的不良反应为发热、腹痛、恶心、头痛、疲劳、外周性水肿。芦曲泊帕组和安慰剂组严重不良事件的发生率分别为 5%(9/171)和 7%(12/170)。阿伐曲泊帕在低基线 PLT 计数队列患者中($<40\times 10^9/L$),60 mg 阿伐曲泊帕组和安慰剂组中的严重不良反应发生率分别为 7%(11/159)和 13%(12/91);高基线 PLT 计数队列患者中[(40~50) $\times 10^9/L$],40 mg 阿伐曲泊帕组和安慰剂治疗组中的严重不良反应发生率分别为 8%(9/115)和 3%(2/65)。芦曲泊帕注册研究中无患者因不良反应导致停药,阿伐曲泊帕 60 mg 剂量组中分别有 1 例患者因贫血、发热和肌痛的不良反应导致停药。对于上述的常见不良反应对症治疗即可缓解,必要时可停用药物。

(二)血栓形成和血栓栓塞并发症

肝脏恶性肿瘤手术增加了深静脉血栓形成和肺动脉栓塞发生风险^[31]。肝癌患者围手术期间使用 TPO-RA 需要仔细监测和评估患者的凝血状态,避免血栓形成和血栓栓塞事件的发生。

已知芦曲泊帕和阿伐曲泊帕在临床研究发现有门静脉血栓形成的案例报告。对存在血栓栓塞已知风险因素的患者,包括遗传性血栓前状态(凝

血因子 V、凝血酶原 20210A、抗凝血酶缺乏,或蛋白 C/S 缺陷),给予芦曲泊帕及阿伐曲泊帕时,需考虑潜在的血栓形成风险增加。对血栓形成中、血栓形成前或肝性血流缺失的患者,仅在患者的潜在受益超过潜在风险时方可使用芦曲泊帕及阿伐曲泊帕。上述药物治疗期间应注意观察患者是否有血栓栓塞的症状和体征,一旦发生应及时治疗。

(三)肝毒性

芦曲泊帕及阿伐曲泊帕为噻唑衍生物结构,不含潜在肝毒性基团(联苯环、咪唑环),临床上未观察到药物相关肝功能异常,药物代谢不受肝功能影响,无需定期检测肝功能实验室指标(ALT、AST、胆红素)^[29-30]。

推荐意见 6:服用药物前需评估患者血栓发生风险及可能出现的不良反应。(赞同率:100%)

七、特殊人群用药

芦曲泊帕和阿伐曲泊帕均尚未明确在 <18 岁儿童患者中的安全性和有效性。在年龄 ≥ 65 岁的老年患者中,因临床研究中人数较少,无法评价老年受试者与年轻受试者的反应,但是两种药物的药代动力学研究结果显示不同年龄的受试者之间药代动力学无临床差异。动物试验证实 TPO-RA 具有生殖毒性且可经乳汁分泌。因此在服用本品治疗期间以及最后一次用药后至 2 周内不建议哺乳,也不建议用于妊娠人群。在轻中度肾功能损伤($30\text{ mL/min}\leq$ 肌酐清除率 $<90\text{ mL/min}$)或肝损伤(Child-Pugh B 级和 C 级)的患者,芦曲泊帕和阿伐曲泊帕均无需进行剂量调整,在重度肾功能损害(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)以及血液透析的患者中,因数据有限,建议谨慎使用^[37-38]。

推荐意见 7:轻中度肾功能损伤或肝功能损伤患者,芦曲泊帕和阿伐曲泊帕均无需调整剂量,其他特殊人群服用药物前需综合评估其潜在治疗风险。(赞同率:100%)

八、药物相互作用

芦曲泊帕主要通过 CYP4 酶(包括 CYP4A11)进行代谢,代谢途径简单,不易发生药物间相互作用。对 CYP 酶(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5)、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 以及 BSEP 无抑制作用,对 CYP 酶(CYP1A2、CYP2C9 及 CYP3A4)、UGT1A2、UGT1A6、UGT2B7 不具有诱导作用,不受 P-gp 和 BCRP 抑制剂的影响。

阿伐曲泊帕主要通过细胞色素 P450(CYP)2C9 和 CYP3A4 代谢,研究结果显示:阿伐曲泊帕药物暴露浓度会受到 CYP3A 和 CYP2C9 抑制剂或诱导剂以及 P-gp 抑制剂的影响,中和强效 CYP3A 和 CYP2C9 抑制剂或诱导剂和 P-gp 抑制剂导致阿伐曲泊帕的药物暴露变化。故临床合并使用影响 CYP3A、CYP2C9 以及 P-gp 酶活性的药物时,需密切关注患者安全性和疗效^[37-38]。

肝癌患者围手术期通常需要接受抗肿瘤、抗 HBV 及 HCV、保肝等多种药物治疗,期间用药复杂。治疗药物之间的相互作用需要谨慎评估。肝癌及肝病常用药物如仑伐替尼、阿帕替尼等与阿伐曲泊帕存在潜在的相互作用,但与芦曲泊帕不存

在有临床意义的药物相互作用。肝癌患者常用用药与阿伐曲泊帕、芦曲泊帕可能的相互作用。见表 7。

推荐意见 8:肝癌患者围手术期通常需要接受抗肿瘤、抗病毒、保肝等药物治疗,合并用药情况较为多见,用药前需考虑与当前治疗药物的相互作用情况。(赞同率:100%)

九、结语

肝癌患者围手术期 PLT 管理已成为重要议题,优化围手术期 PLT 水平可降低患者出血风险和必要的 PLT 输注需求、减少患者术后并发症及病死率,且可保障肝癌患者得到充分治疗,避免因 PLT 减少症导致的治疗延迟或取消。而肝癌患者的 PLT 减少症是一个多因素参与的复杂病理生理过程,涉及多种机制,目前已获批慢性肝病相关 PLT 减少症适应证的两种 TPO-RA(芦曲泊帕和阿伐曲泊帕)已有大量的证据证明可有效降低慢性肝病患者的出血风险、减少 PLT 输注。但 TPO-RA 对肝癌患者抗肿瘤药物导致的 PLT 减少症,以及医源性(手术出血、补液或输血稀释等)相关的 PLT 减少症,虽在临床实践中有证实其安全有效的案例报道,但暂无大量前瞻性的临床数据支持。此外,肝癌围手术期门静脉血栓合并重度 PLT 减少症的治疗策略等临床问题仍缺乏高水平的循证医学证据,仍需要进一步研究和探索。后续随着 TPO-RA 类治疗药物循证证据的不断积累和补充,本共识将依据新的临床证据进行相应调整和修订。

表 7 肝癌患者常用药物类型及可能与芦曲泊帕、阿伐曲泊帕的相互作用

Table 7 Common drug types in hepatocellular carcinoma patients and potential interactions with Lusutrombopag and Avatrombopag

分类	代谢通路	与芦曲泊帕相互作用	与阿伐曲泊帕相互作用	
抗肿瘤药物	索拉非尼	CYP3A4 底物, UGT1A9 底物	无	可能会影响血药浓度
	仑伐替尼	CYP3A4 抑制剂	无	可能增加血药浓度
	阿帕替尼	CYP3A4 底物	无	可能会影响血药浓度
	多纳非尼	CYP3A4 底物, UGT1A9 底物	无	可能会影响血药浓度
	瑞戈非尼	CYP3A4 抑制剂或诱导剂, UGT1A9 抑制剂	无	可能会影响血药浓度
	卡博替尼	CYP3A4 底物	无	可能会影响血药浓度
抗病毒药物	艾米替诺福韦	P-gp 底物	无	可能会影响血药浓度
	富马酸替诺福韦酯	CYP1A 轻度诱导剂, P-gp/bcrp 底物	无	可能会影响血药浓度
	磷酸奥司他韦	CYP3A4 抑制剂	无	可能增加血药浓度
	利托那韦	CYP3A4 抑制剂	无	可能增加血药浓度
保肝药物	异甘草酸镁	CYP3A4 底物	无	可能会影响血药浓度
	腺甘蛋氨酸	可能抑制 CYP2E1、CYP3A4	无	可能会影响血药浓度
	熊去氧胆酸	CYP3A4 诱导剂	无	可能降低血药浓度

《血小板生成素受体激动剂在肝癌围手术期临床应用中国专家共识(2025版)》编委会专家名单

主任委员:

樊嘉 复旦大学附属中山医院 复旦大学肝癌研究所
董家鸿 清华大学附属北京清华长庚医院

组长:

周俭 复旦大学附属中山医院 复旦大学肝癌研究所
陈敏 陆军军医大学第一附属医院 《中华消化外科杂志》编辑委员会

副组长(按姓氏汉语拼音排序):

蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院
陈敏山 中山大学肿瘤防治中心
范卫君 中山大学肿瘤防治中心
高杰 北京大学人民医院
郭文治 郑州大学第一附属医院
匡铭 中山大学附属第一医院
李涛 山东大学齐鲁医院
梁军 北京大学国际医院
刘超 中山大学孙逸仙纪念医院
刘连新 中国科学技术大学附属第一医院
(安徽省立医院)
刘也夫 辽宁省肿瘤医院
马军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
沈锋 海军军医大学第三附属医院
宋天强 天津医科大学肿瘤医院
邵升 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
谭广 大连医科大学附属第一医院
魏来 清华大学附属北京清华长庚医院
张雷达 陆军军医大学第一附属医院
周乐杜 中南大学湘雅医院
朱军 北京大学肿瘤医院

委员(按姓氏汉语拼音排序):

毕新宇 中国医学科学院肿瘤医院
陈钢 温州医科大学附属第一医院
陈煜 首都医科大学附属北京佑安医院
陈苏宁 苏州大学附属第一医院
陈拥军 上海交通大学医学院附属瑞金医院
程能能 复旦大学药学院
杜顺达 北京协和医院
古善智 湖南省肿瘤医院
李相成 南京医科大学第一附属医院
李晓宇 复旦大学附属中山医院
刘嵘 复旦大学附属中山医院
刘炜 首都医科大学附属北京佑安医院
刘作金 重庆医科大学附属第二医院
仇毓东 南京鼓楼医院
王冲 郑州大学第一附属医院
魏小勇 江西省肿瘤医院
向邦德 广西医科大学附属肿瘤医院

杨田 海军军医大学第三附属医院
张岚 复旦大学附属中山医院
章萍 中国医学科学院血液病医院
赵宏 中国医学科学院肿瘤医院
周杰 南方医科大学南方医院
丁振斌 复旦大学附属中山医院

执笔:

孙惠川 复旦大学附属中山医院 复旦大学肝癌研究所
卢倩 清华大学附属北京清华长庚医院
张玉琳 陆军军医大学第一附属医院 《中华消化外科杂志》编辑委员会

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 429-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240415-00203.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识(2024版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 492-513. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240228-00135.
- [5] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(7): 824-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.
- [6] Lombard FW, Popescu WM, Oprea AD, et al. Perioperative thrombocytopenia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34(3): 335-344. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000999.
- [7] 樊嘉, 高强. 肝癌诊疗新进展: 指南引领规范 创新赋能精准[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 197-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240112-00019.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤消融治疗专家委员会, 中国医师协会肿瘤消融治疗技术专家组. CT引导下热消融治疗原发性肝癌中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 647-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221226-00960.
- [9] Venkat R, Hannallah JR, Krouse RS, et al. Preoperative thrombocytopenia and outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Res, 2016, 201(2): 498-505. DOI: 10.1016/j.jss.2015.08.038.
- [10] Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, et al. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(30): 4061-4074. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4061.
- [11] 李东玲. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 中国医药指南, 2020, 18(1): 76-77.
- [12] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia

- [12] Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2018,2018 (1):576-583. DOI:10.1182/asheducation-2018.1.576.
- [13] Nelson D, Kods M, Cockrell D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pembrolizumab[J]. *J Oncol Pharm Pract*,2022,28(4):979-982. DOI:10.1177/10781552211073883.
- [14] 顾丽慧,王明达,邢昊,等. 血小板在肝细胞癌恶性进展中的作用[J]. *中华消化外科杂志*,2023,22(2):286-292. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20221122-00705.
- [15] Gangireddy VG, Kanneganti PC, Sridhar S, et al. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2014,28(10):558-564. DOI:10.1155/2014/532191.
- [16] Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies[J]. *Drugs*,2015,75(17):1981-1992. DOI:10.1007/s40265-015-0480-0.
- [17] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(2):150-160. DOI:10.1200/JCO.21.00608.
- [18] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(6):424-432. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30078-5.
- [19] 中华医学会内科学分会,王建祥,张奉春,等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. *中华内科杂志*,2020,59(7):498-510. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419.
- [20] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. (2017-12-27) [2024-12-10]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [21] Desai S, Subramanian A. Thrombocytopenia in chronic liver disease: challenges and treatment strategies[J]. *Cureus*,2021,13(7):e16342. DOI:10.7759/cureus.16342.
- [22] 国家感染性疾病临床医学研究中心,北京医学会肝病学会,中国老年学和老年医学学会转化医学分会,等. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(10):2307-2320. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007.
- [23] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. *肿瘤*,2021,41(12):812-827. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2111-0882.
- [24] Ronca V, Barabino M, Santambrogio R, et al. Impact of platelet count on perioperative bleeding in patients with cirrhosis undergoing surgical treatments of liver cancer [J]. *Hepatol Commun*,2022,6(2):423-434. DOI:10.1002/hep4.1806.
- [25] Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness[J]. *Br J Haematol*,2008,142(3):348-360. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x.
- [26] 中国输血协会人类组织抗原专业委员会,浙江省血液中心. 血小板配型及相容性输注的专家共识[J]. *浙江医学*,2021,43(13):1367-1371. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.13.2021-1529.
- [27] Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists [J]. *Drugs*,2021,81(11):1285-1305. DOI:10.1007/s40265-021-01553-7.
- [28] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 海曲泊帕临床应用指导原则[J]. *白血病·淋巴瘤*,2022,31(10):577-582. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20220809-00229.
- [29] Hermann E, Ferdjallah A. Eltrombopag-induced metabolic acidosis and hepatic encephalopathy in pediatric ITP[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2022,44(2):e453-e455. DOI:10.1097/MPH.0000000000002300.
- [30] Katsube T, Wajima T, Fukuhara T, et al. Effects of food and calcium carbonate on the pharmacokinetics of lusutrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist[J]. *Clin Ther*,2019,41(9):1747-1754.e2. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.06.004.
- [31] Nomoto M, Ferry J, Hussein Z. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of avatrombopag in patients with chronic liver disease and optimal dose adjustment guide with concomitantly administered CYP3A and CYP2C9 inhibitors[J]. *J Clin Pharmacol*,2018,58(12):1629-1638. DOI:10.1002/jcph.1267.
- [32] Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(2):335-341. DOI:10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x.
- [33] Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, et al. Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(6):1192-1200. DOI:10.1016/j.cgh.2018.11.047.
- [34] Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, et al. Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2) [J]. *Hepatology*,2019,70(4):1336-1348. DOI:10.1002/hep.30561.
- [35] Takada H, Kurosaki M, Nakanishi H, et al. Real-life experience of lusutrombopag for cirrhotic patients with low platelet counts being prepared for invasive procedures[J]. *PLoS One*,2019,14(2):e0211122. DOI:10.1371/journal.pone.0211122.