罗普司亭在原发免疫性血小板减少症中的临床应用进展

刘佳琪[1]，刘新光[1]，侯明[2]（山东大学齐鲁医院，1. 血液科；2. 肿瘤中心，山东 济南 250012）

[摘要] 原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia，ITP）是一种以血小板减少和出血风险增加为特征的自身免疫性疾病。罗普司亭是一种长效血小板生成素受体激动剂类药物（thrombopoietin receptor agonists，TPO-RAs），通过刺激巨核细胞增殖分化及血小板生成，提高ITP患者的外周血小板计数。该文综述了罗普司亭在ITP中的临床应用，重点围绕使用时机、特殊人群的应用、剂量方案的调整、药物转换及减停策略展开，并结合证据分级标注证据来源。在多项临床研究中，罗普司亭以每周1 μg·kg^{-1}的起始剂量皮下注射给药，患者的血小板计数多在1～2周上升至目标水平（≥50×10^9·L^{-1}），总体耐受性良好，需关注血栓风险和骨髓纤维化等不良反应。特殊人群证据提示，其在妊娠/哺乳期、老年及儿童ITP患者中亦具有一定疗效且安全性可接受。当患者对既往TPO-RA治疗失败后，一半以上的患者在转换TPO-RA后可获得治疗反应。TPO-RA药物减停需遵循个体化原则，逐步减量并监测血小板计数。未来研究应聚焦于优化减停策略、明确药物转换时机，并寻找预测持续缓解的生物标志物，以改善患者长期预后。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症；罗普司亭；用法用量；药物减停；药物转换
[中图分类号] R973.1 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2026)17-2074-08 DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.15

Clinical advances in the application of romiplostim in primary immune thrombocytopenia

LIU Jiaqi[1], LIU Xinguang[1], HOU Ming[2] (1. Department of Hematology; 2. Cancer Center, Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Jinan 250012, China)

ABSTRACT: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder characterized by thrombocytopenia and an increased risk of bleeding. Romiplostim is a long-acting thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) that increases peripheral blood platelet counts in patients with ITP by stimulating megakaryocyte proliferation and differentiation as well as platelet production. This article reviews the clinical application of romiplostim in ITP, with a focus on the timing of use, application in special populations, dose adjustment strategies, drug switching, and tapering/discontinuation strategies, while also indicating the source of evidence according to the level of evidence. In multiple clinical studies, romiplostim is administered subcutaneously at an initial dose of 1 μg·kg^{-1} once weekly, and platelet counts in most patients rise to target levels (≥50×10^9·L^{-1}) within 1 to 2 weeks; overall tolerability is good, although attention should be paid to adverse events such as thrombosis and bone marrow fibrosis. Evidence in special populations suggests that romiplostim also demonstrates certain efficacy and acceptable safety in pregnant/lactating women, elderly patients, and pediatric patients with ITP. When patients fail prior TPO-RA therapy, more than half may achieve a treatment response after switching to another TPO-RA. TPO-RA tapering and discontinuation should follow an individualized approach, with gradual dose reduction and monitoring of platelet counts. Future studies should focus on optimizing tapering strategies, clarifying the timing of drug switching, and identifying biomarkers that predict sustained remission, so as to improve long-term patient outcomes.

KEY WORDS: primary immune thrombocytopenia; romiplostim; usage and dosage; drug tapering and discontinuation; drug switching

原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia，ITP）是一种自身免疫性出血性疾病，其特征为外周血小板计数低于100×10^9·L^{-1}，出血风险增加。流行病学研究显示，ITP年发病率约为2～10/10万，其中，育龄期女性发病率高于同年龄组男性，60岁以上老年人是高发群体。ITP可分为新诊断（确诊后3个月以内的患者）、持续性（确诊后3～12个月血小板持续减少的患者）和慢性ITP（血小板持续减少超过12个月的患者）。本病的治疗目标是提高血小板计数至安全水平，降低出血风险，同时减少治疗相关的不良反应[1]。一线治疗以糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIg）为主，20%～30%患者对一线治疗无反应；多数有效患者在随访中出现疾

[作者简介] 刘佳琪，女，硕士，研究方向：血液学疾病 [通信作者] 刘新光，男，博士，教授，博士生导师，研究方向：出凝血疾病、造血干细胞移植

病复发，需转入二线治疗。血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonist，TPO-RA）通过结合血小板生成素受体，促进巨核细胞增殖分化和血小板生成，是ITP二线治疗的重要选择。罗普司亭是全球首个上市的长效TPO-RA，2022年在我国获批用于一线治疗反应不佳的成人慢性ITP患者[2-3]。罗普司亭的中位半衰期约为3.5 d[3-4]，每周1次皮下注射，可显著提高患者的治疗依从性。然而，现阶段罗普司亭在ITP临床实践中的具体应用策略仍不完全明确，如最佳使用时机、特殊群体的应用、剂量调整方案、减停策略及与其他血小板生成素受体激动剂类药物（thrombopoietin receptor agonists，TPO-RAs）的转换方案等，仍缺乏统一标准。

本文将围绕罗普司亭在ITP中的临床应用进展，重点对其使用时机、剂量调整、药物转换、减停策略及特殊人群应用进行综述，旨在为临床实践提供参考；同时，对纳入证据采用2011版牛津大学循证医学中心证据分级体系进行分层，并在文中标注相应证据等级，以说明证据的来源与结论的可靠性。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网（CNKI）、万方（Wanfang）、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（SinoMed）中公开发表的罗普司亭治疗原发免疫性血小板减少症的相关文献，检索时限为建库起至2026年4月。英文检索词包括："primary immune thrombocytopenia""idiopathic thrombocytopenic purpura""ITP""romiplostim""thrombopoietin receptor agonist（TPO-RA）""dosage""dose adjustment""drug tapering""treatment discontinuation""switching therapy""efficacy""safety""pregnancy""lactation""elderly""pediatric"等；中文检索词包括："原发免疫性血小板减少症""特发性血小板减少性紫癜""罗普司亭""促血小板生成素受体激动剂""用法用量""药物减停""药物转换""疗效""安全性""妊娠""哺乳""老年""儿童"等。采用主题词与自由词相结合的检索方式，在各数据库中使用布尔逻辑符（AND、OR、NOT）进行组合检索。

1.2 文献筛选与资料提取 由2名研究者分别独立筛选文献，若出现分歧，则与上级研究者共同协商后决定。初步检索获得的文献经题名与摘要初筛后，排除重复和明显不相关文献；对与罗普司亭在ITP患者中的用法用量调整、药物减停、药物转换、联合治疗相关的文献，以及涉及特殊人群（妊娠/哺乳、老年、儿童）及安全性研究的文献进行全文阅读与纳入。共纳入中英文文献41篇，其中包括临床研究、系统综述、随机对照试验、真实世界研究及专家共识文件。

2 罗普司亭概述

罗普司亭是一种含特定肽段与免疫球蛋白Fc段的TPO-RA，通过与血小板生成素受体结合，激活JAK2/STAT、PI3K/AKT、ERK等信号通路，促进巨核细胞增殖分化及血小板生成（图1）。罗普司亭具有免疫调节作用，可改善调节性T细胞功能、恢复单核/巨噬细胞Fcγ受体系统平衡、下调炎性细胞因子水平，并降低抗血小板抗体水平[3-7]。罗普司亭的Fc片段与内皮细胞等FcRn特异性结合，有效保护其免受溶酶体降解，显著延长了药物半衰期。成人皮下注射罗普司亭后，药物中位半衰期约为3.5 d[4]，故临床推荐每周1次给药。

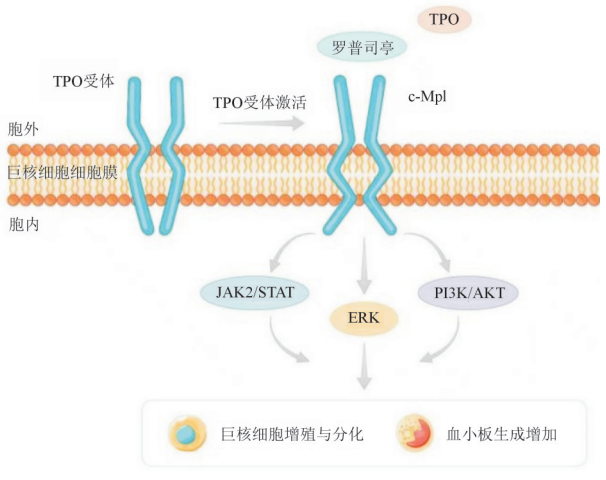


图1 罗普司亭治疗ITP的作用机制

Fig 1 Mechanism of action of romiplostim in the treatment of ITP

一项纳入234例成人ITP患者的多中心双盲随机对照临床试验显示：每周1次皮下注射罗普司亭的治疗失败率为11%（18/157），显著低于对照组的30%（23/77）；接受罗普司亭治疗失败后脾切除率为9%（14/157），同样低于对照组的36%（28/77）；罗普司亭组的血小板应答率约为标准治疗组的2.3倍（Ⅰ级证据）[8]。且在一项纳入292例成人慢性ITP患者的单臂长期扩展研究中，进一步肯定了罗普司亭的长期疗效与安全性：95%的患者至少出现过1次血小板应答，且所有患者在中位92%的研究访视中维持应答。与治疗相关的严重不良事件罕见，且未随治疗时间延长而增加，血栓事件发生率为

6.5%，其发生与血小板计数无明确相关性（Ⅳ级证据）[9]。综合现有研究证据，罗普司亭在维持血小板反应方面具有持续疗效，且总体安全性良好。临床使用时应依据患者个体化血栓风险进行评估，并加强动态监测。

3　罗普司亭的使用时机

糖皮质激素为初诊ITP首选的一线治疗药物，但长期或反复用药会导致明显的感染和代谢并发症（如高血压、糖尿病、骨质疏松等），因此国内外ITP指南均建议尽量缩短糖皮质激素的使用时间（不超过6～8周）。对于一线治疗无反应或依赖的患者，应尽早启用TPO-RAs等二线治疗药物[1]。随着循证医学证据的积累，TPO-RAs已逐渐成为ITP二线治疗的首选。

罗普司亭不仅适用于对一线治疗反应不佳、复发或不耐受的慢性ITP患者，美国血液学会指南还推荐，对糖皮质激素依赖或无反应的持续性ITP患者，可予以罗普司亭或艾曲泊帕治疗[10]。

在我国开展的一项Ⅲ期前瞻性随机对照试验中，纳入了202例一线治疗无反应的持续性/慢性ITP患者，经罗普司亭（起始剂量每周1 μg·kg^{-1}）治疗后，总反应率（overall response rate，ORR）达84.3%（Ⅱ级证据）[11]。一项文献荟萃分析评价了几种不同的TPO-RAs用于ITP二线治疗的疗效，其中，罗普司亭的整体疗效最佳，累积排名曲线下面积达92.9%（Ⅰ级证据）[12]，提示罗普司亭是一线治疗无效的ITP患者的二线优选方案。一项真实世界研究纳入了285例ITP患者，含81例（28%）新诊断患者、47例（16%）持续性患者和157例（55%）慢性ITP患者，3组患者接受罗普司亭治疗后，持续应答率分别为64.6%、52.9%和52.7%，提示罗普司亭对新诊断ITP同样有效（Ⅲ级证据）[13]。

ITP患者存在危及生命的出血（如颅内出血等）或需要急症手术时，IVIg、静脉甲泼尼龙及血小板输注为首选治疗策略。上述措施可单用或联用，也可进一步联合罗普司亭，有助于延长患者反应持续时间[1]。一项单臂先导性研究报道了罗普司亭、利妥昔单抗、地塞米松三药对ITP患者的联合治疗，一个月时ORR达92.3%，其中84.6%的患者实现完全反应，患者整体耐受性良好（Ⅳ级证据）[14]。一项回顾性研究[15]表明，对糖皮质激素及IVIg无反应的难治性ITP患者，在发生严重出血时，罗普司亭（每周10 μg·kg^{-1}）联合长春花碱治疗，第2周的总反应率、完全反应率均显著高于长春花碱单药治疗（Ⅲ级证据）。该研究肯定了大剂量罗普司亭作为难治性ITP合并严重出血患者挽救治疗的可行性，但需注意评估血栓栓塞事件的风险和风险获益比。

4　罗普司亭在特殊人群中的应用

4.1　罗普司亭在妊娠及哺乳期ITP患者中的应用　妊娠期血小板减少的发生率为8%～10%，其中3%～5%与ITP相关（Ⅴ级证据）[16]。任何病因导致的血小板减少，都可能增加产科出血风险，而产科出血是孕产妇死亡的重要原因之一（Ⅱ级证据）[17]。此外，妊娠合并ITP与新生儿血小板减少存在关联。ITP孕妇分娩的新生儿中，血小板减少症的发生率为15.4%～67.0%，其中8.0%～29.9%为重度血小板减少，部分严重新生儿可出现消化道出血或颅内出血（Ⅴ级证据）[18]。目前，妊娠合并ITP的一线治疗为泼尼松及IVIg。一线治疗无效的重度血小板减少患者，需考虑二线治疗，但二线药物的选择顺序尚缺乏统一标准[17]。近年来，TPO-RAs类药物在妊娠合并ITP患者中的应用潜力逐渐显现。

个案报道显示，对于糖皮质激素或IVIg治疗失败的妊娠合并ITP患者，给予罗普司亭（起始剂量每周4 μg·kg^{-1}）治疗，可迅速提升血小板至正常水平，成功维持妊娠至38～40周，且未出现严重的新生儿并发症（Ⅴ级证据）[19]。研究分析发现，在有限的病例和登记数据中未发现罗普司亭明确的胎儿致畸风险（Ⅳ级证据）[20]。Bussel等[21]汇总了186例暴露罗普司亭的妊娠合并ITP患者资料，多数母体及新生儿结局良好，未发现特异性安全性问题。部分患者发生自然流产（13%），但并未超出一般人群的预期范围；部分新生儿出现血小板减少（13%），经IVIg或血小板输注后均纠正；随访期间未出现发育迟缓或其他不良后果（Ⅳ级证据）。

Labrecque等[22]追踪了1例妊娠及哺乳期接受罗普司亭治疗的难治性ITP患者。该患者妊娠期给予每周2 μg·kg^{-1}罗普司亭注射，血小板维持相对稳定。分娩时（末次给药后第3天）在脐带血中检出药物；哺乳期母乳中亦检出药物，且乳汁药物浓度随给药时间下降，提示罗普司亭可穿过胎盘屏障并可经乳汁分泌。该新生儿出生时血小板正常（288×10^9·L^{-1}），出生后第9天血小板升至406×10^9·L^{-1}，第22天达峰值799×10^9·L^{-1}，11个月时仍见轻度增多（463×10^9·L^{-1}），但预后良好（Ⅴ级证据）。罗普司亭药物浓度检测结果受方法学与采样时点影响，建议围产期及哺乳期给药患者接受血液科、产科、儿科多学科会诊，密切监测新生儿血小板并长期随访。

基于上述证据，罗普司亭可作为妊娠及哺乳期ITP患者一线治疗失败后的潜在治疗选择，尤其是需快速提升血小板计数的紧急治疗情况；同时，应在规范化的长期妊娠随访登记体系下应用，系统监测母体药物浓度与婴儿血常规等指标，以便及时发现并评估潜在风险。尽管短期结局普遍良好，但罗普司亭在该人群的长期有效性与安全性仍需通过更多高质量、前瞻性研究加以证实。

4.2 罗普司亭在老年ITP患者中的应用 60岁以上老年人群是ITP的高发群体，且老年患者发生致命性出血的风险显著高于年轻患者[1]。Michel等[23]开展的回顾性研究显示：≥65岁ITP患者对罗普司亭治疗的ORR高于＜65岁ITP患者（94.4% *vs.* 86.2%），且应答速度更快；老年患者的不良反应发生率及持续时间与年轻患者无显著性差异（Ⅲ级证据），提示罗普司亭在老年ITP患者中有较好的疗效和安全性。一项回顾性真实世界研究纳入了384例接受TPO-RAs治疗的≥60岁ITP患者，其中≥75岁人群占比41.1%。结果显示，超高龄患者在一线或二线治疗阶段更倾向于启动TPO-RAs。罗普司亭治疗3个月后的ORR达74.3%，中位持续缓解时间为2.1年，13.8%的患者在末次随访时实现停药持续应答，3年总生存率为89.8%（Ⅲ级证据）[24]。

综合现有证据，罗普司亭可作为老年ITP患者有效且安全的治疗选择，在高龄人群中表现出良好的应答持续性与生存获益。需关注老年患者的血栓风险及合并症管理，建议在罗普司亭治疗过程中加强血栓风险评估与个体化监测。未来需通过前瞻性研究明确罗普司亭在老年ITP患者中的剂量调整、转换时机及疗效预测要素，以优化老年ITP患者的长期治疗结局。

4.3 罗普司亭在儿童ITP患者中的应用 儿童ITP患者在一线治疗应答不足时，可考虑使用TPO-RA治疗。Grainger等[25]开展的多中心研究，证实了罗普司亭在病程≥6个月的儿童ITP患者中的长期疗效与安全性；203例ITP患儿在接受罗普司亭中位治疗约3年期间，ORR为78.2%，5.4%的患儿实现停药持续应答（Ⅳ级证据）。一项真实世界研究显示，罗普司亭在一线治疗无效的儿童ITP患者中ORR为83%，治疗反应与起始剂量存在密切关联。起始剂量≥每周3 μg·kg^{-1}的患者，其初始应答率显著高于剂量＜每周3 μg·kg^{-1}的患者（52% *vs.* 15%），且高剂量组未报告血栓风险增加（Ⅳ级证据）[26]。

一项纳入了261例儿童与青少年ITP患者的文献荟萃分析显示，一线治疗失败的儿童ITP患者，接受罗普司亭作为二线治疗的ORR显著优于安慰剂组（相对危险度RR=7.3）（Ⅰ级证据）[27]。此外，Grainger等在关于新诊断/持续性儿童ITP的综述中指出，尽管新诊断患儿证据相对有限，现有数据总体支持罗普司亭可有效提升血小板计数，并提示早期应用可能减少糖皮质激素暴露，部分患儿可获得停药后持续缓解（Ⅴ级证据）[28]。Zhang等[29]在一项文献荟萃分析中比较了多种促血小板生成药物在儿童ITP患者中的疗效，其中罗普司亭的ORR最佳，与安慰剂的优势比为17.57，而艾曲泊帕与重组人血小板生成素的优势比分别为5.34、5.32；网状meta分析结果亦显示，罗普司亭疗效优于艾曲泊帕及重组人血小板生成素，三者累计排名曲线下面积分别为0.96、0.52和0.52（Ⅰ级证据）。

5 罗普司亭剂量调整方案的探索

成人ITP患者罗普司亭的推荐起始剂量为每周1 μg·kg^{-1}，个体用量基于患者实际体质量计算。剂量以每周1 μg·kg^{-1}的增量进行调整，目标血小板计数为≥50×10^{9}·L^{-1}，最大剂量不超过每周10 μg·kg^{-1}（表1）[3]。Shirasugi等[30]开展的Ⅲ期临床研究显示，ITP患者以罗普司亭每周3 μg·kg^{-1}为起始剂量时，其早期应答率较高，治疗1周后患者应答率为77%，2周后应答率达91%，治疗12周期间ORR为95%，提示高剂量起步可诱导患者快速反应，但需平衡患者血栓风险（Ⅰ级证据）。《促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识（2023年版）》[31]指出，在使用罗普司亭治疗期间，若出现疗效丢失的情况，可通过增加药物剂量或联合低剂量泼尼松（2.5～10 mg·d^{-1}）等措施来恢复疗效。

6 罗普司亭减停策略的研究

部分ITP患者在经过TPO-RA治疗后可实现持续反应，为药物减停提供了理论与实践基础。研究显示，10%～30%的慢性ITP患者在经过数年的TPO-RA治疗后可尝试进行药物减停，其成功率与治疗持续时间及血小板计数的稳定性相关（Ⅴ级证据）[32]。一项前瞻性研究发现，病程≤6个月的ITP患者使用罗普司亭治疗1年后，有32%的患者实现无治疗缓解（停药后血小板≥50×10^{9}·L^{-1}，持续≥24周）（Ⅳ级证据）[33]。西班牙的一项多中心回顾性研究进一步证实：在首选罗普司亭且未转换药物的患者中，50%的患者在治疗2.9年后达到无治疗缓解，显著高于艾曲泊帕组（25%）及药物转换组（＜15%）（Ⅲ级证据）[34]。另一项前瞻性研究显示，39例持续性或慢性ITP患者在接受罗普司亭治疗

表1　成人慢性ITP患者罗普司亭的剂量调整[3]

Tab 1　Dose adjustment of romiplostim in adult patients with chronic ITP

血小板计数[a]	调整方法
＜$50\times10^9\cdot L^{-1}$	增量1 $\mu g\cdot kg^{-1}$
（50～200）$\times10^9\cdot L^{-1}$	维持能够降低出血风险所需的最低治疗剂量
（200～400）$\times10^9\cdot L^{-1}$	减量1 $\mu g\cdot kg^{-1}$[b]
＞$400\times10^9\cdot L^{-1}$	停药。待血小板计数减少到$200\times10^9\cdot L^{-1}$时，从低于停药前给药量1 $\mu g\cdot kg^{-1}$的剂量，重新开始给药。

注（note）：[a]每周测定一次血小板计数并在调整后继续每周监测（Platelet count should be measured weekly and continued weekly after dose adjustment）；[b]若按每周1 $\mu g\cdot kg^{-1}$剂量给药后血小板计数≥$200\times10^9\cdot L^{-1}$时，应停药处理，当血小板计数＜$50\times10^9\cdot L^{-1}$时，再恢复每周1 $\mu g\cdot kg^{-1}$给药（If the platelet count reaches≥$200\times10^9\cdot L^{-1}$ at a dose of 1 $\mu g\cdot kg^{-1}$ every week, treatment should be discontinued; when the platelet count falls below $50\times10^9\cdot L^{-1}$, resume dosing at 1 $\mu g\cdot kg^{-1}$ every week）。肝肾功能受损者需个性化调整剂量（无明确剂量换算公式，建议每周0.5 $\mu g\cdot kg^{-1}$起始）；体质量＜30 kg或≥120 kg者，结合临床疗效与安全性评估（For patients with hepatic or renal impairment, individualized dose adjustment is required (no established conversion formula; a starting dose of 0.5 $\mu g\cdot kg^{-1}$ every week is recommended). For patients weighing ＜30 kg or≥120 kg, dose modification should be guided by clinical efficacy and safety assessment）。

1年后逐步减量，23.6%的患者在减量后1年内实现停药持续应答，40%的患者在减量后维持至少12个月的无治疗缓解（Ⅳ级证据）[35]，这为减停策略提供了进一步证据支持。

罗普司亭在ITP治疗中的免疫调节作用为减停策略提供了重要的理论支撑。其作用机制包括促进巨核细胞数量与功能的恢复、改善血小板活化状态及诱导免疫稳态的恢复。体外研究亦提示，ITP患者体内的IgG抗体可抑制巨核细胞发育及血小板释放，而罗普司亭治疗可逆转这一抑制效应。此外，罗普司亭还能显著调节免疫微环境，如提升抗炎细胞因子TGF-β、促进调节性T细胞功能、增加调节性B细胞比例等[3-6]，这些机制共同发挥作用，不仅提升了血小板计数，还有助于恢复机体免疫耐受，为实现长期、稳定的无治疗缓解状态奠定生物学基础。

当前TPO-RAs减停策略无统一标准，国内外专家普遍建议在血小板计数稳定达标的前提下，考虑缓慢减量或逐步停药（表2）[36-38]。

在临床实践中，罗普司亭的减停应遵循个体化原则，推荐渐进式减量以降低复发风险。依据2023版泛欧共识，当血小板计数稳定在＞$100\times10^9\cdot L^{-1}$且维持≥6个月时，每2周减少1 $\mu g\cdot kg^{-1}$的剂量；减至每周1 $\mu g\cdot kg^{-1}$后再维持每2周给药一次；或减至每周0.5 $\mu g\cdot kg^{-1}$后停药。减停后若发生血小板骤降（如＜$30\times10^9\cdot L^{-1}$）或出现与轻度血小板减少相关的出血事件，建议重新开始治疗[39]。罗普司亭逐步停药后可能会出现血小板减少，需对患者进行密切随访并制定挽救治疗方案。

7　罗普司亭与其他TPO-RAs的转换研究

在临床实践中，当ITP患者对一种TPO-RA无应答或耐受性不良（如肝损伤、胃肠道反应）时，转换至其他TPO-RAs具有可行性。TPO-RAs治疗失败原因可能包括个体化反应差异、信号通路激活不足、药物代谢差异、药物性中和抗体生成等。罗普司亭作为拟肽类TPO-RA，主要作用于巨核细胞血小板生成素受体胞外结构域，可有效激活JAK2/STAT5、STAT3、PI3K/AKT、RAS/MAPK等信号通路；而艾曲泊帕等小分子口服药物，主要作用于血小板生成素受体的跨膜区，通过别构效应激活

表2　TPO-RAs减停建议[36-38]

Tab 2　Recommendations for tapering and discontinuation of TPO-RAs

共识	建议
美国改良Delphi共识[36]	无血小板计数持续低水平[（30～50）$\times10^9\cdot L^{-1}$]等禁忌，以下情况可以考虑逐渐减少TPO-RA单药治疗； （1）患者血小板计数正常或高于正常值（＞$150\times10^9\cdot L^{-1}$），无大出血史，过去6个月无需接受强化治疗； （2）患者血小板计数正常或高于正常值（＞$150\times10^9\cdot L^{-1}$），无大出血史，过去3～6个月需接受强化治疗，创伤风险低，未使用抗凝剂或抗血小板药物； （3）患者血小板计数正常或高于正常值（＞$150\times10^9\cdot L^{-1}$），有大出血史，创伤风险低，未使用抗凝剂或抗血小板药物，过去6个月无需接受强化治疗； （4）患者血小板计数低于正常水平但仍足够[（50～150）$\times10^9\cdot L^{-1}$]，无出血史，过去6个月无需接受强化治疗，创伤风险低，未使用抗凝剂或抗血小板药物。
英国改良Delphi共识[37]	治疗反应良好且无出血高风险的患者，使用TPO-RA治疗6～12个月后开始减停TPO-RAs。治疗反应良好的定义：既往6个月内至少75%的评估中血小板计数＞$50\times10^9\cdot L^{-1}$。
意大利改良Delphi共识[38]	TPO-RAs减停指征：患者出现稳定反应，血小板计数＞$100\times10^9\cdot L^{-1}$，在无联合治疗的情况下维持至少6个月。 注意：对于血小板计数较低（$50\times10^9\cdot L^{-1}$）的情况，尚未达成共识。

JAK2-STAT 等信号通路，其信号激活的特征存在差异。这些结构与作用位点的差异，以及不同 TPO-RAs 对受体亲和力及下游途径激活的差异，为 TPO-RAs 的转换治疗提供了可能性。

转换时机的选择可主要基于 3 类临床情境：（1）无效或疗效不足：在确认依从性良好并完成规范剂量递增及足够观察后，血小板仍难以达到最低安全水平，或存在临床相关出血、需频繁救治者，可考虑转换 TPO-RA；（2）不良反应：若出现与药物相关且影响继续治疗的肝酶升高、持续胃肠道反应等，应在风险评估后及时更换另一种 TPO-RA；（3）血小板波动或管理困难：对有应答但血小板明显波动者，或因给药不便导致依从性差、血小板难以维持稳定者，转换亦具有较为明确的临床意义。欧洲专家共识指出：若慢性 ITP 患者对原有 TPO-RA 无应答、出现不良反应、血小板波动或用药不便，换用 TPO-RAs 可能对患者的反应及耐受性产生积极影响。专家组建议采用个体化方式管理成人 ITP 患者，同时考虑患者的偏好、合并症和生活方式。若患者合并肝功能障碍，建议优先考虑阿伐曲泊帕，避免换用罗普司亭，以防止门静脉血栓形成风险增加[40]。一项关于 TPO-RA 转换治疗的文献综述汇总了 18 项研究，共包含了 401 例接受转换治疗的 ITP 患者。初始 TPO-RA 治疗无效（占比 58%）为患者转换治疗的主要原因，转换治疗后的 ORR 达 77.5%。进一步亚组分析显示，在 158 例艾曲泊帕治疗失败后转换至罗普司亭的患者中，80% 获得血小板应答；在 243 例罗普司亭转换至艾曲泊帕的患者中，这一比例为 76%（Ⅱ级证据）[41]。目前转换前后的剂量衔接尚无统一标准，临床多采用个体化策略：结合既往疗效、不良反应类型、出血与血栓风险确定起始剂量，并设定剂量调整方案；转换后初期应提高监测频率，并以目标血小板区间为导向阶梯式调整剂量，以兼顾疗效与安全性。

8 总结及展望

罗普司亭在 ITP 治疗中展现出独特优势，其长效药理特性及每周一次的给药频率，有效提升了患者的治疗依从性。同时，该药起效迅速，疗效持续稳定。然而，TPO-RAs 治疗仍面临一些挑战：一是长期治疗的经济负担；二是部分患者对单一 TPO-RA 反应不佳。转换 TPO-RAs 的策略为难治性 ITP 提供了新选择，但关于“何时转换、如何衔接剂量、转换后监测与剂量再调整的标准化路径”仍缺乏前瞻性证据支持，不同药物间转换的获益人群、最优策略以及长期安全性等问题，仍需进一步研究。药物减停策略的成功依赖于患者的治疗选择和减量方案的优化，未来还需探索能够成功预测药物减停的生物标志物。此外，罗普司亭在妊娠期、哺乳期女性、老年及儿童 ITP 患者等人群中的研究多为观察性资料或病例报告，长期母婴结局、高龄合并症管理以及儿童生长发育相关安全性仍需依托多中心、长期登记与随访研究加以补足。

在对罗普司亭的临床应用与减停策略进行系统性综述后，本文进一步聚焦临床决策中常见但证据不足的环节——特殊人群用药、TPO-RA 转换时机与剂量衔接，以及减停路径的可操作化；并据此提供了一个整合性的罗普司亭在 ITP 中的临床应用实践路径（图 2），系统化地将患者评估、药物起始、剂量调整、转换与减停策略及监测要点串联在一个连续的流程中，便于临床医生在日常工作中快速参照与执行。遵循这一流程，在个体化基础上进行临床决策，以期进一步提高治疗的安全性、有效性与可及性。

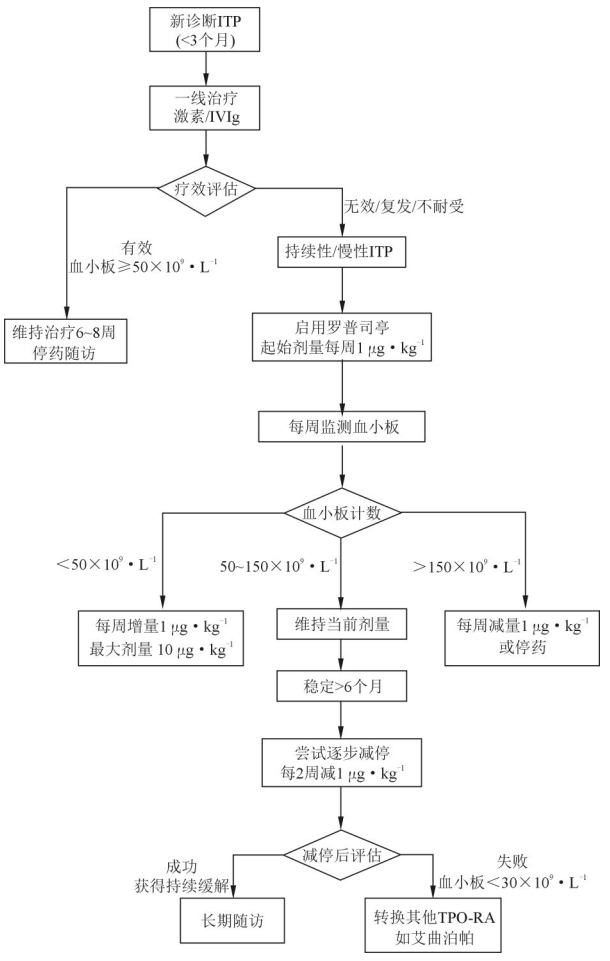


图 2 罗普司亭在 ITP 中的临床应用实践路径

Fig 2 Clinical practice pathway for the application of romiplostim in ITP

与现有的罗普司亭相关英文综述相比，本文的核心差异体现在：英文综述多侧重疗效与安全性的证据汇总，本文聚焦临床实践，整合使用时机、剂量调整、转换及减停策略，直接对接临床决策；同时强化妊娠/哺乳、老年、儿童等特殊人群的相关证据，且纳入中国本土研究与指南，更贴合国内临床。创新点包括：(1)构建“起始-调整-转换-减停”临床应用实践路径图，解决英文综述证据与执行脱节问题；(2)系统标注牛津大学循证医学中心证据分级，明确“证据强度-临床场景”对应关系；(3)关联药物免疫调节机制与减停/转换策略，形成逻辑闭环；(4)明确 TPO-RA 转换的三类核心情况及剂量衔接建议，填补英文综述相关内容零散的空白。

参考文献：

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 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)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
Thrombosis and Hemostasis Group of the Hematology Society, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020)[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(8): 617-623.

[2] 施美, 乔彤彤, 籍祥瑞, 等. 血小板生成素受体激动剂治疗原发免疫性血小板减少症的研究现状[J]. 中国现代医生, 2024, 62(17): 111-114, 117.
Shi M, Qiao TT, Ji XR, *et al*. Research status of thrombopoietin receptor agonist in the treatment of primary immune thrombocytopenia[J]. China Mod Dr, 2024, 62(17): 111-114, 117.

[3] Kyowa Kirin Co., Ltd., Takasaki Plant. 药品说明书：注射用罗普司亭[Z]. 2022.
Kyowa Kirin Co., Ltd., Takasaki Plant. Drug instruction: Romiplostim for injection[Z]. 2022.

[4] Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, *et al*. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. Drug Des Dev Ther, 2021, 15: 2243-2268.

[5] Schifferli A, Nimmerjahn F, Kühne T. Immunomodulation in primary immune thrombocytopenia: a possible role of the fc fragment of romiplostim?[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1196.

[6] Schifferli A, Kühne T. Thrombopoietin receptor agonists: a new immune modulatory strategy in immune thrombocytopenia?[J]. Semin Hematol, 2016, 53(Suppl 1): S31-S34.

[7] Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Hosseini S, *et al*. FcRn inhibitors in immune thrombocytopenia: a comprehensive review of therapeutic advances and clinical outcomes[J]. Cytokine, 2025, 193: 156971.

[8] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, *et al*. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1889-1899.

[9] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, *et al*. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. Br J Haematol, 2013, 161(3): 411-423.

[10] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, *et al*. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.

[11] Zhou H, Zhou JF, Wu DP, *et al*. Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase Ⅲ multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7(5): 100192.

[12] Liu YM, Zhang N, Jiang TT, *et al*. Efficacy and safety and analysis of thrombopoietin receptor agonists for the treatment of immune thrombocytopenia in adults: analysis of a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and results of real-world safety data[J]. Front Med, 2025, 12: 1531824.

[13] Christiansen CF, Risbo N, Ghanima W, *et al*. Platelet response to romiplostim amongst patients with newly diagnosed, persistent, and chronic immune thrombocytopenia in routine clinical practice in Denmark, Sweden, and Norway[J]. Br J Haematol, 2024, 205(4): 1497-1507.

[14] Colunga-Pedraza PR, De la Garza-Salazar F, Vaquera-Alfaro HA, *et al*. Romiplostim, low-dose rituximab and high-dose dexamethasone for newly diagnosed immune thrombocytopenia: a pilot study[J]. Br J Haematol, 2026, 208(2): 641-644.

[15] Roumier M, Le Burel S, Audia S, *et al*. High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2021, 96(2): E43-E46.

[16] Rosa María RN, Laura RL, Ángeles PB, *et al*. Use of Romiplostim during pregnancy as a rescue therapy in primary immune thrombocytopenia: Literature review and case description[J]. Platelets, 2020, 31(3): 403-406.

[17] Beltrami-Moreira M, Sharma A, Bussel JB. Immune thrombocytopenia and pregnancy: challenges and opportunities in diagnosis and management[J]. Expert Rev Hematol, 2024, 17(9): 595-607.

[18] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 原发免疫性血小板减少症妊娠期诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(3): 170-177.
Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia in pregnancy[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2023, 58(3): 170-177.

[19] Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, *et al*. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(2 Pt 2 Suppl 1): 481-483.

[20] Howaidi J, AlRajhi AM, Howaidi A, *et al*. Use of thrombopoietin receptor agonists in pregnancy: a review of the literature[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2022, 15(1): 1-6.

[21] Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, *et al*. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2023, 98(1): 31-40.

[22] Labrecque AA, Roy S, Young D, *et al*. Romiplostim drug presence in pregnancy and lactation[J]. Blood, 2023, 141(20): 2537-2540.

[23] Michel M, Wasser J, Godeau B, *et al*. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥ 65 years with immune thrombocytopenia[J]. Ann Hematol, 2015, 94(12): 1973-1980.

[24] Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, *et al*. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2021, 138(7): 571-583.

[25] Grainger J, Bussel J, Tarantino M, *et al*. A single-arm, long-

term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2023, 7(3): 396-405.

[26] Harris EM, Grace RF. Real world romiplostim dosing and response in pediatric immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2024, 144: 1189.

[27] Tumaini Massaro J, Chen YH, Ke ZL. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic *Purpura*: meta-analysis [J]. Platelets, 2019, 30(7): 828-835.

[28] Grainger JD, Kühne T, Hippenmeyer J, *et al*. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia [J]. Ann Hematol, 2021, 100(9): 2143-2154.

[29] Zhang XF, Zhao Y, Yang MH, *et al*. Comparative efficacy and safety of rhTPO, romiplostim, and eltrombopag in the treatment of pediatric primary immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1595774.

[30] Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, *et al*. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase Ⅲ clinical trial [J]. Int J Hematol, 2011, 94(1): 71-80.

[31] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(7): 535-542.
Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the clinical application of recombinant human thrombopoiein and thrombopoiein receptor agonist(2023)[J]. Chin J Hematol, 2023, 44(7): 535-542.

[32] Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, *et al*. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations [J]. Blood Rev, 2020, 41: 100647.

[33] Newland A, Godeau B, Priego V, *et al*. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study [J]. Br J Haematol, 2016, 172(2): 262-273.

[34] Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, *et al*. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16680.

[35] Nelson VS, Amini SN, Netelenbos T, *et al*. The 'Stop TPO-RA in ITP Patients' study: Clinical and immune modulatory effects of romiplostim tapering [J]. Br J Haematol, 2025, 206(6): 1743-1753.

[36] Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, *et al*. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Expert consensus based on the RAND/*UCLA* modified Delphi panel method [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(1): 69-80.

[37] Cooper N, Hill QA, Grainger J, *et al*. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified Delphi panel[J]. Acta Haematol, 2021, 144(4): 418-426.

[38] Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, *et al*. Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations [J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 20406207211048361.

[39] Barlassina A, González-López TJ, Cooper N, *et al*. European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia [J]. Platelets, 2023, 34: 2170999.

[40] Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, *et al*. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus [J]. Ann Hematol, 2023, 102(4): 715-727.

[41] González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Ther Adv Hematol, 2019, 10: 2040620719837906.

收稿日期/Received: 2025-11-17
修回日期/Revised: 2026-02-06