

· 论著 · 一次研究 ·

血小板生成素受体激动剂构效特征与安全性信号分析



严千慈^{1,2}, 尚楠¹, 岳秀楠³, 陈婉滢³, 郑晓俊¹

1. 山西医科大学第一医院药学部 (太原 030001)

2. 山西医科大学医学科学院 (太原 030001)

3. 山西医科大学药学院 (太原 030001)

【摘要】目的 探讨血小板生成素受体激动剂 (TPO-RA_s) 分子结构特征与临床安全性差异之间的潜在关联。**方法** 采用整合分析策略, 从 ChEMBL 数据库筛选作用于血小板生成素受体 (MPL) 的小分子化合物构建定量构效关系 (QSAR) 模型, 识别影响活性的关键结构特征; 并基于这些特征, 对临床常用 4 种小分子 TPO-RA_s (艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、海曲泊帕) 的分子描述符进行横向比较。基于 STRING 数据库构建 MPL 蛋白互作网络并进行功能富集分析, 以解析 TPO-RA_s 共同靶点激活后可能影响的下游信号通路, 为后续解释不同药物安全性差异提供系统生物学背景。收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2008 年第一季度至 2024 年第四季度原发免疫性血小板减少症 (ITP) 患者使用 TPO-RA_s 的不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法和贝叶斯置信度递进神经网络 (BCPNN) 法进行信号挖掘, 并进行年龄分层亚组分析。**结果** QSAR 分析提示, 分子尺寸、拓扑复杂性和电子性质是影响 MPL 激活的关键结构因素, 临床常用 TPO-RA_s 在上述参数上呈现差异。网络药理学分析显示 MPL 相关蛋白显著富集于 Janus 激酶 / 信号转导及转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路及造血、免疫相关通路, 为结果差异可能引发的下游效应提供了通路背景。基于 FAERS 数据库的药物警戒分析发现, 不同 TPO-RA_s 在肝毒性、血栓及胃肠道事件等方面呈现出药物特异性的 ADE 信号模式及年龄相关差异。**结论** 通过整合 QSAR、网络药理学与药物警戒数据, 本研究初步构建了 TPO-RA_s “结构-靶点-安全性” 的关联分析框架, 揭示了分子结构差异可能是其临床安全性异质性的基础, 为后续机制研究与临床风险监测提供了参考。

【关键词】 血小板生成素受体激动剂; 免疫性血小板减少症; 定量构效关系; 网络药理学; 药物警戒

【中图分类号】 R973 **【文献标识码】** A

Structure-activity characteristics and safety signal analysis of thrombopoietin receptor agonists

YAN Qianci^{1,2}, SHANG Nan¹, YUE Xiunan³, CHEN Wanying³, ZHENG Xiaojun¹

1. Department of Pharmacy, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. School of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHENG Xiaojun, Email: zhengxiaojun0525@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202601013

通信作者: 郑晓俊, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: zhengxiaojun0525@163.com

【Abstract】Objective To investigate the potential association between molecular structural features and clinical safety differences among thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). **Methods** An integrated analytical strategy was employed. Small-molecule compounds targeting the thrombopoietin receptor (MPL), including eltrombopag, were retrieved from the ChEMBL database to construct a quantitative structure–activity relationship (QSAR) model for identifying key structural features associated with biological activity. Based on these features, a comparative analysis of molecular descriptors was subsequently performed across 4 commonly used small-molecule TPO-RAs in clinical practice, including eltrombopag, avatrombopag, lusutrombopag, and hetrombopag. A protein–protein interaction (PPI) network of MPL was constructed using the STRING database, followed by functional enrichment analyses to elucidate the downstream signaling pathways potentially affected by activation of the common targets of TPO-RAs, thereby providing a systems biology framework for interpreting differences in safety profiles among these agents. Adverse drug event (ADE) reports for TPO-RAs in patients with immune thrombocytopenia (ITP) were extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2008 to the fourth quarter of 2024. Signal detection was performed using the reporting odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, followed by age-stratified subgroup analysis. **Results** QSAR analysis indicated that molecular size, topological complexity, and electronic properties were key structural determinants of MPL activation, with clinically used TPO-RAs exhibiting differences across these parameters. Network pharmacology analysis further demonstrated that MPL-associated proteins were significantly enriched in the JAK/STAT signaling pathway as well as hematopoiesis-and immune-related pathways, providing a pathway-level context for the potential downstream effects arising from these differences. Pharmacovigilance analysis based on the FAERS database identified drug-specific signal patterns and age-related differences for ADEs such as hepatotoxicity, thrombosis, and gastrointestinal events among different TPO-RAs. **Conclusion** By integrating QSAR, network pharmacology, and pharmacovigilance data, this study preliminarily established a “structure-target-safety” analytical framework for TPO-RAs, suggesting that molecular structural differences may underlie the clinical safety heterogeneity of this drug class, providing a reference for further mechanistic studies and clinical risk monitoring.

【Keywords】 Thrombopoietin receptor agonists; Immune thrombocytopenia; Quantitative structure-activity relationship; Network pharmacology; Pharmacovigilance

原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性出血性疾病, 其病理特征包括免疫介导的血小板破坏增加及骨髓中血小板生成能力受损^[1-3]。血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 与其受体 MP 蛋白 (由 MPL 编码) 构成的信号轴是调控血小板生成的核心^[4-6]。TPO 与 MPL 结合后诱导二聚化, 激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 及磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B, PI3K/Akt) 等信号通路以促进血小板生成, 而 ITP 患者中该信号传导

受损, 导致血小板生成效率下降^[7-8]。基于此, 血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs) 被开发并广泛应用于 ITP 治疗, 通过激活 MPL、恢复血小板生成能力, 已成为慢性或难治性 ITP 的重要治疗选择^[9]。

目前临床应用的 TPO-RAs 包括肽类药物罗普司亭 (romiplostim) 及多种小分子非肽类药物, 如艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕和海曲泊帕等。尽管均通过激活 MPL 发挥作用, 但其化学结构、受体结合模式及药代动力学特征存在显著差异^[10]。既往研究^[11-13]提示, 不同 TPO-RAs 在安全性方面并非完全一致, 尤其在诱发血栓事件、肝功能异常等方面表现出一定差异。然而, 现有研究多集中于临床结局比较, 较少从分子结构特

征及作用机制层面对安全性差异的根源进行系统分析。

定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) 通过建模分子结构与活性的关系识别关键理化参数, 网络药理学从系统层面解析药物-靶点-通路的整体关联, 而基于美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 数据库的药物警戒分析可识别真实世界中的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 信号^[14-16]。为此, 本研究整合定量构效关系、网络药理学与基于 FAERS 数据库的药物警戒分析, 构建“分子结构-靶点激活-临床安全”分析框架: 先通过 QSAR 建模识别影响 MPL 活性的关键结构特征, 进而基于这些特征对临床常用 4 种小分子 TPO-RA_s 的分子描述符进行横向比较, 再通过网络药理学解析 TPO-RA_s 共同靶点 MPL 激活后可能影响的下游信号通路, 为后续理解不同药物安全性差异提供系统生物学背景, 最后基于 FAERS 数据库分析不同 TPO-RA_s 的真实世界 ADE 信号分布, 探讨其与分子结构差异的潜在联系, 为同类药物的风险机制研究与临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究总体设计

采用计算药理学与真实世界数据相结合的研究策略, 从分子结构、系统通路及临床安全性 3 个层面递进式分析 TPO-RA_s 的构效特征及潜在 ADE 风险关联。研究流程包括: ①基于 ChEMBL 数据库构建 MPL 激活相关的小分子数据集并开展 QSAR 建模, 识别关键结构特征; ②以 MPL 为核心, 基于 STRING 数据库构建蛋白互作网络并进行通路富集分析, 以揭示 TPO-RA_s 共同靶点激活后可能影响的下游信号通路, 为理解不同药物安全性差异提供系统生物学背景; ③利用 FAERS 数据库进行药物警戒信号挖掘, 并进行年龄分层亚组分析, 描述不同药物的安全性信号分布模式。

1.2 分子结构数据来源与整理

1.2.1 临床 TPO-RA_s 分子结构获取

纳入分析的 TPO-RA_s 包括艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕和海曲泊帕。其二维化学结构

及 SMILES 信息从 PubChem 数据库获取, 并用于分子描述符计算及对比分析。罗普司亭为肽类药物, 缺乏可比的小分子结构特征, 故不纳入 QSAR 建模, 但纳入后续药物警戒分析。

1.2.2 QSAR 数据集的构建

以 MPL (ChEMBL Target ID: ChEMBL1864) 为靶点, 从 ChEMBL 数据库中检索具有生物活性的小分子化合物。筛选标准: ①明确标注为“small molecule”; ②具有可量化的半数有效浓度 (half maximal effective concentration, EC₅₀) 或等效活性指标; ③实验体系明确指向 MPL 激活。对初步获得的化合物进行结构去重、活性数据统一及异常值剔除, 最终获得 240 个化合物用于 QSAR 分析。将所有 EC₅₀ 值转换为 pEC₅₀ (negative logarithm of EC₅₀, $-\log_{10} EC_{50}$), 作为模型因变量。

1.3 分子描述符计算与特征处理

采用 PaDEL-Descriptor 软件计算获得的小分子化合物的分子描述符, 包括分子量 (molecular weight, MW)、脂水分配系数 (logarithm of the partition coefficient, LogP)、极性表面积 (topological polar surface area, TPSA)、氢键供体数 (number of hydrogen bond donors, HBD)、氢键受体数 (number of hydrogen bond acceptors, HBA)、可旋转键数等。计算完成后进行预处理: ①缺失值剔除; ②Z-score 标准化; ③采用方差阈值法去除低方差特征。最终保留用于建模的核心描述符集合。

1.4 QSAR 模型构建与验证

在 KNIME Analytics Platform 中, 使用 Partitioning 节点按 8 : 2 的比例将获得的小分子化合物随机划分为训练集和测试集, 以筛选后的分子描述符为自变量, pEC₅₀ 为因变量。采用随机森林回归算法构建 QSAR 模型, 模型参数在训练集中优化, 采用 5 折交叉验证评估模型稳定性。模型性能通过决定系数 (R^2)、均方根误差 (RMSE) 等评价。通过随机森林回归模型内置的特征重要性评估功能, 基于节点分裂次数 (#splits) 对分子描述符进行重要性排序, 识别影响 MPL 激活活性的关键结构因素。

1.5 基于 STRING 的 MPL 互作网络构建与功能富集分析

基于 STRING 数据库 (版本 12.0) 构建 MPL

(UniProt ID: P40238) 的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 以系统解析 TPO-RA 核心靶点的信号网络。参数设定: 物种 “Homo sapiens”; 综合置信度得分 (combined score) > 0.700; 使用 Cytoscape 3.10.4 软件进行网络可视化与拓扑分析。使用 g:Profiler 工具对网络节点蛋白进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 显著性阈值设定为校正后 P 值 (FDR) < 0.05, 以解析 MPL 激活相关的关键生物学过程与信号通路。

1.6 药物警戒数据来源与信号检测

收集 FAERS 数据库中 2008 年第一季度至 2024 年第四季度的 ADE 报告数据, 目标药物检索词包括艾曲泊帕 (通用名 eltrombopag、商品名 Promacta/Revolade)、阿伐曲泊帕 (avatrombopag、Doptelet)、芦曲泊帕 (lusutrombopag、Mulpleta)、海曲泊帕 (hetrombopag、恒曲) 及罗普司亭 (romiplostim、Nplate)。纳入标准: ①适应证为 ITP; ②药物角色为 “首要怀疑”^[17]; ③患者年龄 ≥ 18 岁。数据清洗按 FAERS 官方流程进行, 对同一病例保留最新版本报告。

ADE 术语采用《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 29.0 版编码至首选语 (preferred term, PT) 层级, 采用比例失衡分析法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法与贝叶斯置信度递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法进行信号检测。以 ROR 的 95%CI 下限 ($ROR_{0.25}$) > 1, 且信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ($IC_{0.25}$) > 0, 且报告数 ≥ 3 作为潜在 ADE 信号的判定标准^[18]。以 $ROR_{0.25}$ 作为信号强度判断指标^[18]。在此基础上, 按年龄 (≤ 65 岁, > 65 岁) 进行分层亚组分析, 以描述信号在不同人群中的分布特征。

1.7 统计学分析

采用 R 4.5.2 软件和 Python 3.12.3 软件进行数据处理与统计分析。QSAR 模型性能通过 R^2 和 RMSE 评估, 采用 5 折交叉验证检验稳健性。所有统计分析均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 QSAR模型特征与关键结构因素识别

2.1.1 QSAR模型性能

经筛选共获得 240 个对 MPL 具有激活活性的小分子化合物, 按 8:2 随机划分为训练集 (192 个) 和测试集 (48 个)。MPL 配体化学结构多样性见图 1, 基于该数据集构建的随机森林回归模型, 在测试集中的 R^2 为 0.344, RMSE 为 0.596 (图 2), 表明模型对 MPL 激活活性具有一定的解释能力。交叉验证结果 (平均 $R^2=0.347$, 平均 RMSE=0.642) 与测试集一致, 显示模型稳健性良好。

2.1.2 关键分子描述符的重要性分析

随机森林回归模型的特征重要性分析 (表 1) 显示, 对 MPL 激活活性贡献较高的描述符主要包括反映分子整体尺寸与原子组成的参数 [原子总数 (nAtom)、碳原子数 (nC)、重原子数 (nHeavyAtom) 及 MW], 以及表征分子拓扑复杂性的 Zagreb 指数。原子极化率 (apol) 与摩尔折射率 (CrippenMR, AMR) 也具有较高重要性。提示配体的分子大小、原子数、三维形状及电子分布是影响其活性的核心结构因素。相比之下, 传统 QSAR 模型中关注的疏水性参数 (如 ALogP、XLogP) 重要性较低 (#splits ≤ 7), 氢键供/受体数在本模型中的重要性得分为零, 提示氢键作用在本次研究的化合物系列中对活性区分贡献不显著。

2.1.3 临床 TPO-RA 的分子结构特征对比

在 QSAR 结果基础上, 对 4 种小分子 TPO-RA 进行分子描述符计算与比较。结果显示, 不同药物在关键结构参数上存在显著差异。芦曲泊帕疏水性最强 (LogP=6.59)、分子柔性最大 (可旋转键数=14)。阿伐曲泊帕分子量最大 (MW=649.65)、极性最高 (TPSA=158.38 \AA^2)。艾曲泊帕与海曲泊帕的氢键供体能力 (HBD=3) 相对突出。见表 2。这些结构差异为理解其可能存在的不同靶点作用模式及药代动力学特性提供了分子依据。

2.2 MPL相互作用网络与通路富集分析

鉴于靶点预测工具对 TPO-RA 预测置信度较低, 本研究聚焦于其明确的作用靶点 MPL。通过 STRING 数据库检索, 共获得 40 个与 MPL 具

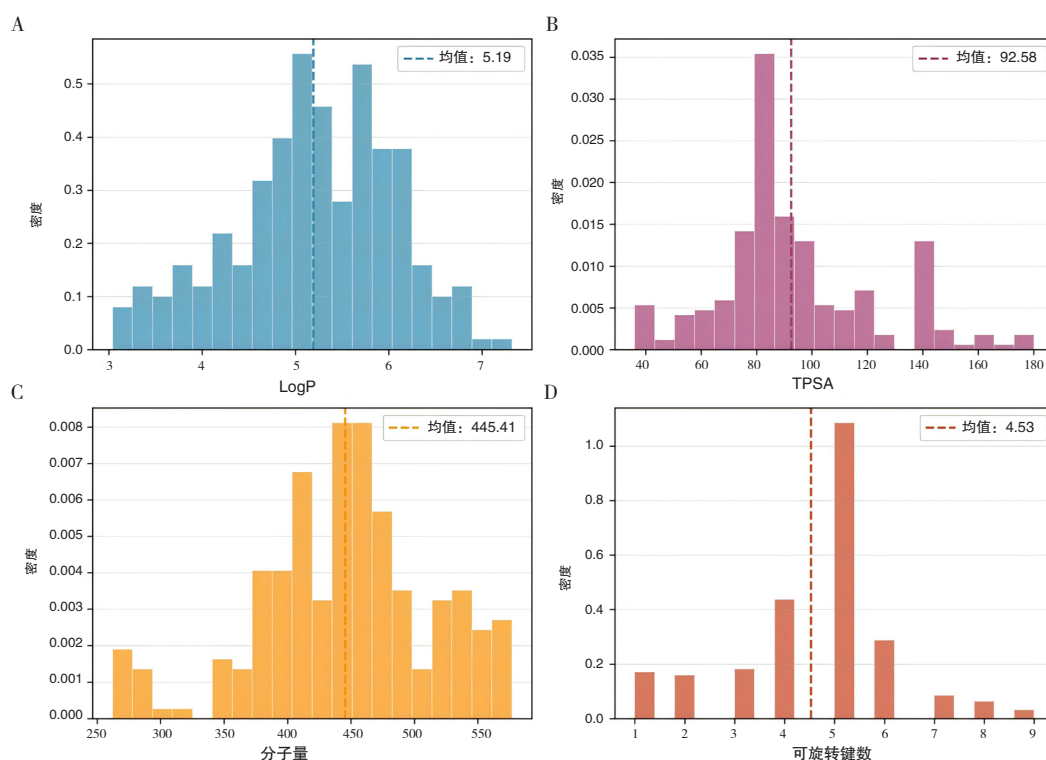


图1 QSAR数据集理化性质分布

Figure 1. Distribution of physicochemical properties in the QSAR dataset

注: A. LogP分布; B. TPSA分布; C. MW分布; D.可旋转键数分布。图中红色虚线表示各参数均值。

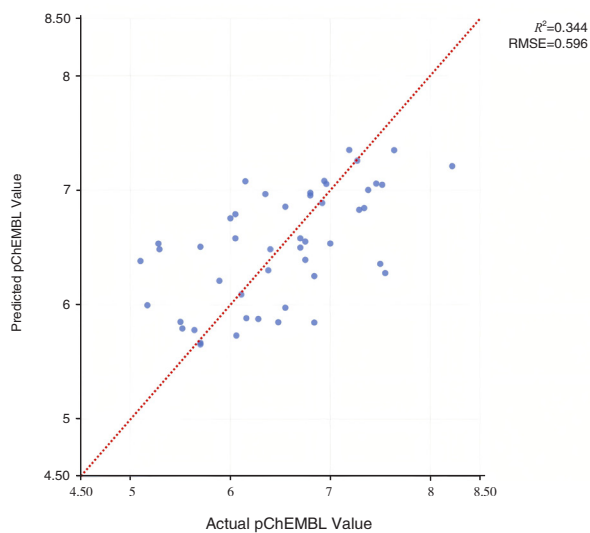


图2 QSAR模型预测值与实测值散点图

Figure 2. Scatter plot of predicted versus observed values in the QSAR model

有高置信度互作 ($\text{combined_score} > 0.7$) 的蛋白, 包括 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)、Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)、酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2)、血小板生成素 (thrombopoietin, THPO)、钙网蛋白 (calreticulin, CALR) 等关键信号分子, 见表 3。

表1 随机森林回归模型特征重要性排序 (基于节点分裂次数)

Table 1. Feature importance ranking of the random forest model based on node split

排名	特征名称	物理化学意义	#splits (level 0)
1	nAtom	原子总数	29
2	nC	碳原子数	29
3	Zagreb	拓扑指数	28
4	apol	原子极化率	27
5	CrippenMR	摩尔折射率	22
6	nHeavyAtom	重原子数	21
7	MW	分子量	14
8	ALogP	疏水性参数	7
9	nRotB	可旋转键数	6
10	XLogP	疏水性参数	5
11	AMR	摩尔折射率	4
12	ALogP2	疏水性参数平方项	2
13	CrippenLogP	疏水性参数	2
14	TopoPSA	拓扑极性表面积	2
15	nN	氮原子数	1
16	nX	卤素原子数	1
17	nO	氧原子数	0
18	nS	硫原子数	0
19	nHBAcc	氢键受体数	0
20	nHBDdon	氢键供体数	0

注: #splits. 节点分裂次数, 用于衡量特征在随机森林模型中的重要性。

表2 4种TPO-RAs关键分子描述符对比表
Table 2. Comparison of key molecular descriptors of four thrombopoietin receptor agonists

药物名称	MW	LogP	TPSA (Å ²)	HBD	HBA	可旋转键数	pKa (估算)
艾曲泊帕	442.47	4.67	120.04	3	6	5	5.5
阿伐曲泊帕	649.65	4.50	158.38	2	6	8	4.8
芦曲泊帕	591.55	6.59	125.99	2	6	14	4.7
海曲泊帕	458.47	4.42	133.18	3	7	5	5.3

注: MW. 分子量; LogP. 脂水分配系数; TPSA. 极性表面积; HBD. 氢键供体数; HBA. 氢键受体数; pKa. 酸解离常数 (负对数), 表中为估算值。

网络拓扑显示, MPL 的节点度为 40 (与所有互作蛋白直接相连), 介数中心性为 1.0, 呈现以 MPL 为中心的典型星形拓扑结构, 见图 3。这一特征从网络科学的角度印证了 MPL 作为该信号网络唯一枢纽的核心地位。

GO 分析 (图 4) 进一步确认了细胞因子介导的信号通路、STAT 介导的信号转导及造血过程的显著富集。KEGG 通路富集分析 (图 5) 显示, MPL 互作蛋白显著富集于 JAK-STAT 信号通路 (hsa04630, $P=7.48 \times 10^{-49}$), 该通路是 TPO-RAs

促进血小板生成的核心传导途径。此外, 在细胞因子-细胞因子受体相互作用 (hsa04060)、造血细胞谱系 (hsa04640) 以及自身免疫性甲状腺疾病、Toll 样受体等免疫与炎症相关通路中亦观察到显著富集。这为理解 MPL 激活如何影响下游功能及潜在免疫相关效应提供了系统生物学背景。

2.3 FAERS 药物警戒信号分析结果

通过检索 FAERS 数据库, 发现芦曲泊帕和海曲泊帕虽为临床可用的 TPO-RAs, 但其相关 ADE 报告数量较少。其中, 芦曲泊帕在 ITP 适应

表3 MPL相互作用蛋白Top 10 (按combined_score排序)
Table 3. Top 10 MPL-interacting proteins ranked by combined score

排名	蛋白名称	基因符号	combined_score	功能分类
1	TPO	THPO	0.999	配体
2	Janus激酶2	JAK2	0.982	JAK/STAT信号通路
3	促红细胞生成素	EPO	0.941	细胞因子
4	白细胞介素3	IL3	0.910	细胞因子
5	钙网蛋白	CALR	0.889	疾病相关
6	整合素α IIb	ITGA2B	0.880	血小板相关
7	粒细胞集落刺激因子	CSF3	0.879	细胞因子
8	干细胞因子	KITLG	0.857	细胞因子
9	酪氨酸激酶2	TYK2	0.826	JAK/STAT信号通路
10	血小板糖蛋白 IX	GP9	0.822	血小板相关

注: combine_score; STRING数据库计算的PPI综合置信度得分。

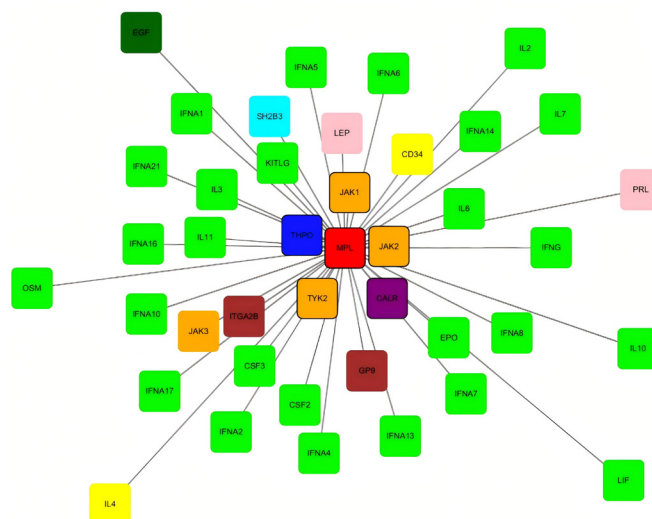


图3 基于STRING数据库的MPL蛋白互作网络

Figure 3. Protein-protein interaction network of the MPL based on the STRING database

注: 节点颜色根据蛋白功能进行区分, MPL为中心节点 (红色), JAK激酶家族 (JAK2、JAK1、TYK2) 为橙色, 配体THPO为蓝色, 细胞因子类为绿色, 疾病相关蛋白CALR为紫色。

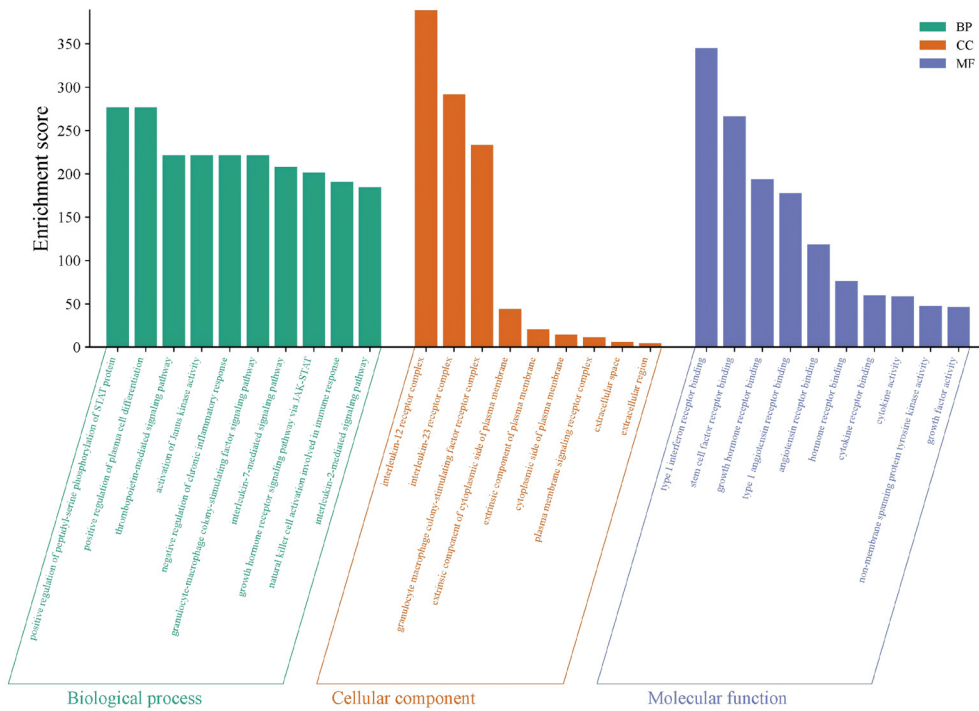


图4 MPL交互蛋白的GO功能富集分析

Figure 4. GO functional enrichment analysis of MPL-interacting proteins

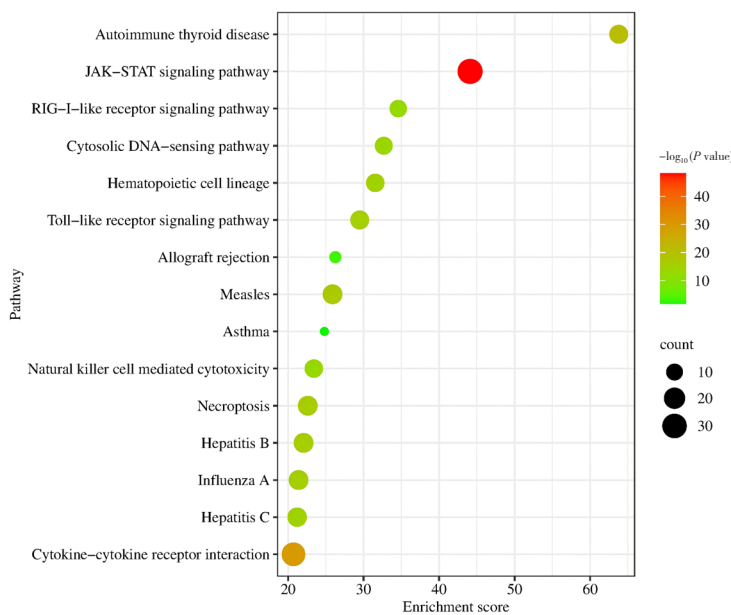


图5 MPL交互蛋白的KEGG通路富集分析

Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis of MPL-interacting proteins

证下的相关报告不足 20 例，海曲泊帕尚无 ADE 报告，均不满足比例失衡分析对目标 ADE 最低报告数 ($n \geq 3$) 的要求，故未纳入本次分析。最终，本研究共纳入 2 982 份符合纳入标准的 ITP 相关 ADE 报告，其中艾曲泊帕 1 156 份、阿伐曲泊帕 283 份和罗普司亭 1 543 份。比例失衡分析

结果显示，不同 TPO-RA 在 ADE 信号分布上呈现药物特异性模式，见表 4。艾曲泊帕在肝毒性、血栓及死亡等 ADE 中检测到信号。阿伐曲泊帕的信号主要集中于胃肠道和神经系统事件，如恶心、呕吐、头痛、头晕及疲乏。在本研究设定的双重判定标准下，罗普司亭未检测到满足条件的信号。

年龄分层分析进一步揭示了信号的年龄依赖性。艾曲泊帕的肝毒性信号在 ≤ 65 岁组 (ROR_{0.25}=4.11) 强于 > 65 岁组 (ROR_{0.25}=1.80), 而其血栓与死亡信号在 2 个年龄组均稳定存在。

阿伐曲泊帕的胃肠道及神经系统相关信号在 > 65 岁组呈现更强的不均衡性, 如恶心 (ROR_{0.25}=2.76) 和头痛 (ROR_{0.25}=3.05)。罗普司亭在各年龄组均未检测到明确信号。见表 5。

表4 3种TPO-RAs药物警戒信号检测结果 (基于ROR法与BCPNN法)

Table 4. Pharmacovigilance signal detection results for 3 thrombopoietin receptor agonists based on the ROR method and the BCPNN method

PT	艾曲泊帕			阿伐曲泊帕			罗普司亭		
	报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}	报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}	报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}
肝毒性	87	4.00	0.62	5	0.18	-2.36	18	0.10	-2.38
血栓	203	1.48	0.17	33	0.59	-0.69	157	0.47	-0.64
骨髓纤维化	46	0.98	-0.20	2	0.05	-4.21	48	0.62	-0.55
白内障	3	0.17	-2.23	2	0.51	-1.11	5	0.27	-1.60
恶心	32	0.92	-0.29	15	1.61	0.45	19	0.22	-1.58
腹泻	31	1.35	-0.02	6	0.53	-0.94	15	0.20	-1.67
呕吐	17	0.81	-0.47	9	1.62	0.42	8	0.13	-2.25
咳嗽	9	0.76	-0.64	2	0.31	-1.72	5	0.15	-2.18
四肢疼痛	18	0.75	-0.52	4	0.40	-1.34	16	0.35	-1.14
疲乏	53	0.96	-0.21	18	1.10	0.02	43	0.37	-0.96
头痛	45	0.54	-0.71	30	1.82	0.60	61	0.53	-0.64
头晕	14	0.47	-0.96	8	1.18	0.05	16	0.35	-1.14
呼吸困难	28	1.00	-0.24	3	0.17	-2.45	23	0.40	-0.98
死亡	311	1.81	0.28	16	0.14	-2.49	248	0.54	-0.48

注: 本表为描述性展示, ADE是否构成有效信号需结合 ROR_{0.25} > 1且IC_{0.25} > 0综合判定。

表5 3种TPO-RAs在不同年龄亚组中的药物警戒信号检测结果 (基于ROR法与BCPNN法)

Table 5. Age-stratified pharmacovigilance signal detection results for 3 TPO-RAs based on ROR method and BCPNN method

PT	药物	≤65岁			>65岁		
		报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}	报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}
肝毒性	艾曲泊帕	57	4.11	0.99	30	1.80	0.50
	阿伐曲泊帕	1	0.04	-4.50*	4	0.42	-1.09
	罗普司亭	14	0.11	-2.12	8	0.12	-2.17
血栓	艾曲泊帕	96	1.31	0.23	107	1.40	0.25
	阿伐曲泊帕	18	0.57	-0.66	15	0.47	-0.89
	罗普司亭	87	0.44	-0.55	70	0.41	0.67
骨髓纤维化	艾曲泊帕	22	0.79	-0.17	24	0.89	-0.04
	阿伐曲泊帕	1	0.05	-4.00*	1	0.06	-3.80*
	罗普司亭	28	0.58	-0.34	20	0.47	-0.58
白内障	艾曲泊帕	3	0.34	-0.84	0	0.01	-5.49*
	阿伐曲泊帕	2	0.96	0.24*	0	0.07	-3.33*
	罗普司亭	2	0.08	-2.29*	3	0.38	0.32
恶心	艾曲泊帕	25	1.38	0.34	7	0.38	-0.80
	阿伐曲泊帕	2	0.15	-2.48*	7	2.76	1.38
	罗普司亭	16	0.26	-1.09	3	0.08	-2.67
腹泻	艾曲泊帕	18	1.10	0.17	13	1.13	0.25
	阿伐曲泊帕	4	0.53	-0.76	2	0.36	-1.26*
	罗普司亭	11	0.20	-1.37	4	0.11	-2.28
呕吐	艾曲泊帕	11	0.62	-0.38	6	0.84	0.20
	阿伐曲泊帕	7	1.59	0.68	2	0.86	0.05*
	罗普司亭	8	0.17	-1.59	0	0.00	-7.01*

续表5

PT	药物	≤65岁			>65岁		
		报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}	报告数	ROR _{0.25}	IC _{0.25}
咳嗽	艾曲泊帕	4	0.42	-0.66	5	0.68	0.04
	阿伐曲泊帕	2	0.75	-0.15*	0	0.04	-4.47*
	罗普司亭	3	0.12	-1.86	2	0.11	-2.12*
四肢疼痛	艾曲泊帕	10	0.62	-0.36	8	0.59	-0.32
	阿伐曲泊帕	2	0.29	-1.56*	2	0.46	-0.91*
	罗普司亭	11	0.34	-0.79	5	0.20	-1.47
疲乏	艾曲泊帕	21	0.54	-0.56	32	1.28	0.25
	阿伐曲泊帕	14	1.63	0.65	4	0.33	-1.41
	罗普司亭	27	0.38	-0.72	16	0.26	-1.21
头痛	艾曲泊帕	36	0.63	-0.41	9	0.26	-1.32
	阿伐曲泊帕	18	1.27	0.32	12	3.05	1.41
	罗普司亭	50	0.51	-0.46	11	0.27	-1.15
头晕	艾曲泊帕	4	0.20	-1.67	10	0.54	-0.44
	阿伐曲泊帕	3	0.71	-0.32	5	1.23	0.38
	罗普司亭	10	0.45	-0.46	6	0.17	-1.64
呼吸困难	艾曲泊帕	14	0.98	0.09	14	0.67	-0.27
	阿伐曲泊帕	1	0.10	-3.02*	2	0.24	-1.83*
	罗普司亭	11	0.28	-0.99	12	0.38	-0.77
死亡	艾曲泊帕	104	1.74	0.43	204	1.54	0.26
	阿伐曲泊帕	4	0.08	-3.34	12	0.14	-2.29
	罗普司亭	84	0.45	-0.54	164	0.58	-0.33

注：加粗表示检测到信号（ROR_{0.25} > 1且报告数 ≥ 3，或IC_{0.25} > 0且报告数 ≥ 3）；*表示报告数 < 3，结果解释需谨慎。

3 讨论

本研究通过整合 QSAR、网络药理学与真实世界药物警戒分析，从分子结构特征、靶点系统功能及临床安全信号 3 个层面，对 TPO-RA 的构效关系及潜在安全性差异进行了递进式探讨，初步构建了“结构-靶点-安全性”的关联分析框架。

QSAR 模型所表现出的中等预测能力 ($R^2=0.344$)，在一定程度上反映了 MPL 激活过程本身的固有复杂性。MPL 属于 I 型细胞因子受体家族，其激活涉及受体二聚化、构象变化及多条下游信号通路的协同调控，这一特征限制了仅依赖小分子理化描述符的 QSAR 模型的预测上限^[19-20]。模型特征重要性分析显示，分子尺寸、拓扑复杂性及电子性质是影响 MPL 激活活性的主要结构因素。提示小分子与 MPL 受体的相互作用可能更依赖整体空间构型与电子云分布，而非经典的氢键或极性相互作用^[21]。尽管这些核心结构因素在模型中占据主导，但临床应用的 4 种小分子 TPO-RA 在疏水性（如芦曲泊帕）、极性（如艾曲泊帕）及分子柔性方面仍存在显著差异，这些差异可能

通过影响药代动力学过程（如组织分布、代谢稳定性）或与 MPL 特定亚口袋的结合方式，共同塑造其不同的药理及安全性表现。作为首个口服非肽类 TPO-RA，艾曲泊帕的临床前研究已提示其具有区别于其他药物的结合模式^[22]。

为解析靶点激活后的系统生物学效应，本研究构建了以 MPL 为核心的蛋白互作网络。该网络呈现典型的星形拓扑结构，MPL 作为唯一枢纽与 JAK2、THPO、CALR 等 40 个蛋白直接互作，从网络科学角度印证了其作为该信号轴核心节点的地位。通路富集分析显示，这些互作蛋白显著富集于 JAK/STAT 信号通路、造血细胞谱系通路，这与 TPO-RA 促进巨核细胞分化及血小板生成的已知机制高度一致^[23]。值得注意的是，MPL 相关网络在自身免疫性甲状腺疾病、Toll 样受体等免疫与炎症相关通路中亦呈现显著富集，提示 TPO-RA 的作用可能并不局限于促血小板生成，其信号网络与免疫调节及炎症微环境之间存在广泛交联^[24]。这一系统层面的关联性，为理解不同 TPO-RA 在临床中可能表现出的差异化免疫相关安全性信号（如肝毒性）提供了潜在的生物学线索^[25]。

基于 FAERS 数据库的药物警戒分析为上述分子与系统层面的差异提供了临床线索。分析结果显示,不同 TPO-RAs 的安全信号呈现出药物特异性及年龄依赖性的分布模式,而非统一的风险高低排序。艾曲泊帕的 ADE 信号集中于肝毒性、血栓及死亡,其肝毒性信号在年轻患者中更为突出。阿伐曲泊帕的 ADE 信号主要涉及胃肠道与神经系统事件,且在老年患者中 ADE 信号强度更高。罗普司亭则在本次分析的信号阈值下未检测到 ADE 信号。这些 ADE 信号模式的差异,难以完全用适应证或基础疾病差异加以解释,而可能与药物的分子结构特征及其对 MPL 信号网络下游通路的差异化调控有关。例如,艾曲泊帕较为突出的肝相关安全信号,或可与其独特的分子结构特性(如金属螯合性质)以及 MPL 网络中免疫-炎症通路的富集结果建立间接联系,从而提出涉及肝脏免疫或炎症损伤的机制假设。然而需强调,FAERS 数据库基于自发报告系统,其结果仅反映报告失衡模式,属于假设生成工具,不能用于因果推断^[26]。

综合以上分析,本研究初步构建了一个“分子结构-靶点网络-临床安全信号”的整合性分析框架。QSAR 识别的关键结构特征(分子尺寸、拓扑复杂性、电子性质)是影响药物与 MPL 相互作用的基础;这些特征的差异可能进一步影响以 MPL 为核心的信号网络(尤其是 JAK/STAT 及免疫炎症相关通路)的激活方式与强度;最终,这种分子与系统层面的异质性,可能在临床中体现为具有药物特异性及年龄特征的安全信号谱。该框架旨在为观察到的真实世界安全性差异提供一种合理的机制性解释思路,而非确立明确的因果关系。

本研究存在一定局限性:① QSAR 模型基于公开活性数据构建,预测性能受限于数据规模与质量;② 网络药理学分析主要依赖计算预测,MPL 相关信号网络在不同 TPO-RAs 作用下的动态变化有待实验验证;③ FAERS 数据库基于自发报告,易受报告偏倚与混杂因素影响^[20]。未来研究可结合分子对接与动力学模拟、实验模型验证及多源真实世界数据,以进一步检验和细化本研究提出的机制性假设与安全信号关联。

综上,本研究综合应用 QSAR、网络药理学及真实世界药物警戒数据分析,对 TPO-RAs 进

行了多层次的整合研究。结果表明,分子尺寸、拓扑复杂性及电子性质是影响 MPL 激活活性的主要结构特征。不同临床 TPO-RAs 在上述核心特征及疏水性、极性等参数上存在显著差异,这些差异可能通过影响以 MPL 为核心的 JAK/STAT 及免疫相关通路的激活,最终在临床中体现为药物特异性及年龄依赖性的 ADE 信号分布模式。本研究初步建立的“结构-靶点-安全性”关联框架,为理解同类药物安全性异质性提供了分子与系统层面的参考,所提出的机制性关联有待进一步通过实验研究与更多真实世界数据加以验证。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Semple JW, Schifferli A, Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia: pathophysiology and impacts of romiplostim treatment[J]. *Blood Rev*, 2024, 67: 101222. DOI: [10.1016/j.blre.2024.101222](https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101222).
- 2 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13): 995-1008. DOI: [10.1056/NEJMra010501](https://doi.org/10.1056/NEJMra010501).
- 3 Li Q, Marcoux G, Hu Y, et al. Autoimmune effector mechanisms associated with a defective immunosuppressive axis in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103677. DOI: [10.1016/j.autrev.2024.103677](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103677).
- 4 Kapur R. Platelets and monocytes: a dynamic duo aiding in the prediction of the clinical response to thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia?[J]. *Br J Haematol*, 2025, 206(4): 1253-1255. DOI: [10.1111/bjh.19991](https://doi.org/10.1111/bjh.19991).
- 5 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393. DOI: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503).
- 6 Behrens K, Kauppi M, Viney EM, et al. Differential *in vivo* roles of Mpl cytoplasmic tyrosine residues in murine hematopoiesis and myeloproliferative disease[J]. *Leukemia*, 2024, 38(6): 1342-1352. DOI: [10.1038/s41375-024-02219-5](https://doi.org/10.1038/s41375-024-02219-5).
- 7 Reusswig F, Fazel Modares N, Brechtenkamp M, et al. Efficiently restored thrombopoietin production by Ashwell-Morell receptor and IL-6R induced Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription signaling early after partial hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 411-427. DOI: [10.1002/hep.31698](https://doi.org/10.1002/hep.31698).
- 8 Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production[J]. *Blood*, 1995, 86(2): 419-431. DOI: [10.1182/blood.V86.2.419.bloodjournal862419](https://doi.org/10.1182/blood.V86.2.419.bloodjournal862419).
- 9 Bussell JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of

- long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP[J]. *Blood*, 2009, 113(10): 2161–2171. DOI: [10.1182/blood-2008-04-150078](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150078).
- 10 Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1): 10–23. DOI: [10.1007/s12185-013-1382-0](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0).
- 11 Wong RSM, Saleh MN, 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. DOI: [10.1182/blood-2017-04-748707](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707).
- 12 Yoon JH, Lee S, Kwag D, et al. Predicting treatment-free remission after TPO-receptor agonist therapy in immune thrombocytopenia: real-world outcomes from a Korean cohort[J]. *J Thromb Haemost*, 2026, 24(3): 1130–1140. DOI: [10.1016/j.jtha.2025.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.11.017).
- 13 Lai Y, Pan Q, Wang S, et al. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in solid tumors with chemotherapy-induced thrombocytopenia: a systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1683857. DOI: [10.3389/fphar.2025.1683857](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1683857).
- 14 Cherkasov A, Muratov EN, Fourches D, et al. QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12): 4977–5010. DOI: [10.1021/jm4004285](https://doi.org/10.1021/jm4004285).
- 15 Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682–690. DOI: [10.1038/nchembio.118](https://doi.org/10.1038/nchembio.118).
- 16 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607–D613. DOI: [10.1093/nar/gky1131](https://doi.org/10.1093/nar/gky1131).
- 17 Han W, Morris R, Bu K, et al. Analysis of literature-derived duplicate records in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2025, 103(2): 56–69. DOI: [10.1139/cjpp-2024-0078](https://doi.org/10.1139/cjpp-2024-0078).
- 18 胡扬晖, 邱子妍, 张炳松. 基于 FAERS 数据库的氨氯地平不良事件信号挖掘及药物警戒数智化平台构建[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(8): 846–854. [Hu YH, Qiu ZY, Zhang BS. Mining of adverse reaction signals of amlodipine based on the FAERS database and the construction of a digital and intelligent pharmacovigilance platform[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(8): 846–854.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202504034](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202504034).
- 19 Constantinescu SN, Ghaffari S, Lodish HF. The erythropoietin receptor: structure, activation and intracellular signal transduction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 1999, 10(1): 18–23. DOI: [10.1016/S1043-2760\(98\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00101-5).
- 20 Schmoltdt HU, Daneschdar M, Kolmar H, et al. Microbodies[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 535: 361–372. DOI: [10.1007/978-1-59745-557-2_20](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-557-2_20).
- 21 Keserü GM, Makara GM. The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 203–212. DOI: [10.1038/nrd2796](https://doi.org/10.1038/nrd2796).
- 22 Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(2): 424–430. DOI: [10.1634/stemcells.2008-0366](https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0366).
- 23 Xia Y, Li J, Bertino A, et al. Thrombopoietin and the TPO receptor during platelet storage[J]. *Transfusion*, 2000, 40(8): 976–987. DOI: [10.1046/j.1537-2995.2000.40080976.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2000.40080976.x).
- 24 Wang L, Wang H, Zhu M, et al. Platelet-derived TGF-β1 induces functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells in immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2024, 144(1): 99–112. DOI: [10.1182/blood.2023022738](https://doi.org/10.1182/blood.2023022738).
- 25 Guglielmelli P, Calabresi L. The MPL mutation[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 365: 163–178. DOI: [10.1016/bs.ircmb.2021.09.003](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.09.003).
- 26 Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review[J]. *Drug Saf*, 2006, 29(5): 385–396. DOI: [10.2165/00002018-200629050-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003).

收稿日期: 2026 年 01 月 05 日 修回日期: 2026 年 04 月 14 日
本文编辑: 杨燕 沈静怡