重组人血小板生成素联合白介素-11 衍生物治疗化疗所致血小板减少症的临床观察

周 然, 王 峰, 曹 蕾, 庞丽娜, 樊青霞*

郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 研究重组人血小板生成素 (rhTPO) 联合白介素-11 衍生物 (rhIL-11Ala¹⁰) 治疗化疗所致血小板减少症的临床疗效和安全性。**方法** 选取郑州大学第一附属医院 2012 年 6 月—2013 年 6 月接受化疗期间出现血小板 (Plt) $\leq 50 \times 10^9/L$ 的实体瘤患者 32 例, 采用自身交叉对照试验的方法将患者随机分为 AB、BA 两组, 每组均接受两阶段治疗。A 疗程为化疗结束后 12~24 h 皮下注射 rhTPO 1.5×10^4 U/次, 1 次/d, 连续给药 2 d 后换用 rhIL-11Ala¹⁰ 皮下注射, 1.5 mg/次, 1 次/d; B 疗程为化疗结束后 12~24 h 单用 rhIL-11Ala¹⁰ 皮下注射 1.5 mg/次, 1 次/d。AB 组第一阶段为 A 疗程, 第二阶段为 B 疗程, BA 组恰好相反。A、B 疗程的治疗过程中当 Plt 的绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$, 或 $Plt \geq 100 \times 10^9/L$, 或用药达 14 d 即可停药。监测所有患者血小板生长情况和不良反应。**结果** 联合用药与单一用药相比, 化疗后血小板下降的最低值平均升高 $5 \times 10^9/L$, 血小板恢复的最高值平均升高 $78 \times 10^9/L$, 持续用药的天数平均缩短了 3.7 d, 且不良反应发生率低。**结论** 联合应用 rhTPO 和 rhIL-11Ala¹⁰ 治疗化疗后血小板减少症的临床效果更优, 更经济, 更安全。

关键词: 重组人血小板生成素 (rhTPO); 重组人白介素-11 衍生物 (rhIL-11Ala¹⁰); 血小板减少

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)01-0059-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.01.014

Clinical observation of recombinant human thrombopoietin combined with recombinant human interleukin-11 derivative in treatment of thrombocytopenia induced by chemotherapy

ZHOU Ran, WANG Feng, CAO Lei, PANG Li-na, FAN Qing-xia

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and adverse reactions of recombinant human thrombopoietin (TPO) combined with recombinant human interleukin-11 derivative (rhIL-11Ala¹⁰) in treatment of thrombocytopenia induced by chemotherapy. **Methods** In this randomized cross-over self-controlled clinical trial, 32 patients with malignant tumor in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2012 to June 2013 whose platelet count (Plt) was under or equal to $50 \times 10^9/L$ after chemotherapy were divided randomly into AB and BA groups. All the patients underwent two identical periods of therapy. In cycle A, rhTPO (1.5×10^4 U) was sc given once daily after 12—24 h of chemotherapy for 2 d consecutively, then rhIL-11Ala¹⁰ (1.5 mg) was sc given once daily. In cycle B, only rhIL-11Ala¹⁰ (1.5 mg) was sc given once daily after 12—24 h of chemotherapy. The Plt was recorded consecutively and the adverse reactions were observed. In AB group, the first period treated with cycle A and the second period with cycle B, while in BA group, the treatment was by contrast method. Both in the treatment of cycle A and B, if the Plt was improved to higher than $50 \times 10^9/L$ or reached $100 \times 10^9/L$ or even more or the patients had been treated for 14 d, the treatment should be stopped. The Plt was recorded and the adverse reactions were observed. **Results** Compared with cycle B, the mean minimum Plt was $5 \times 10^9/L$ higher in cycle A and the maximum Plt was $78 \times 10^9/L$. The period of medication in cycle A was 3.7 d shorter than cycle B, and the adverse reaction rate was lower. **Conclusion** It is more effective, economical, and safer for TPO combined with rhIL-11Ala¹⁰ in the treatment of thrombocytopenia induced by chemotherapy.

Key words: recombinant human thrombopoietin (rhTPO); recombinant human interleukin-11 derivative (rhIL-11Ala¹⁰); thrombocytopenia

收稿日期: 2013-10-14

作者简介: 周 然, 女, 硕士在读。E-mail: 357221256@qq.com

*通信作者 樊青霞, 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为恶性肿瘤的综合治疗、恶性肿瘤内科治疗及其应用基础。

Tel: 13939039058 E-mail: fanqingxia52@163.com

骨髓是人体主要的造血器官,由造血细胞和造血微环境两部分组成;造血细胞又包括造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)及各系前体细胞等。化疗药物可通过直接引起 HPCs 的耗竭、诱导 HSCs 的衰老和凋亡^[1-2]、破坏骨髓基质环境^[3]等机制抑制骨髓的造血功能,主要表现为粒细胞、红细胞、血小板等成熟血细胞的减少,从而增加了患者感染、出血、失血、各器官功能不全、甚至死亡等危险,因此骨髓抑制是限制恶性肿瘤化疗足量、及时进行的主要原因之一。治疗化疗所致的血小板减少,除了传统的血液制品输注和中成药外,目前应用于临床的还有重组人白介素-11(rhIL-11)、重组人白介素-11 衍生物(rhIL-11Ala¹⁰)和重组人血小板生成素(rhTPO)。rhIL-11 虽然对化疗所致的血小板减少有不错的效果,但较高的不良反应发生率限制了其应用;rhIL-11Ala¹⁰相对于 rhIL-11 所需的有效治疗剂量更小,起效更快,而不良反应发生率相当^[4]。rhTPO 的治疗效果比前两者更胜一筹且不良反应少^[5-7],但高昂的价格不能被大多数患者接受。为寻找更有效、经济、安全的治疗方法,郑州大学第一附属医院对 rhTPO 联合 rhIL-11Ala¹⁰ 治疗化疗所致血小板减少症的临床疗效和安全性进行了研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取了 2012 年 6 月—2013 年 6 月在郑州大学第一附属医院接受化疗的实体瘤患者 32 例,其中男 14 例,女 18 例,年龄 35~75 岁,平均年龄(51.85±12.41)岁,中位年龄 63.8 岁,均经组织学或细胞学确诊为恶性实体肿瘤,其中肺癌 10 例、食管癌 6 例、乳腺癌 4 例、卵巢癌 3 例、结肠癌 3 例、胃癌 2 例、胰腺癌 2 例、胆囊癌 1 例、鼻咽癌 1 例。

入选标准^[8]: ECOG 评分 0~2 分,预计生存期 3 月以上;上一周期化疗后血小板(Plt)≤50×10⁹/L,入组该试验前血小板计数在(100~300)×10⁹/L,且连续两次 Plt 波动≤20×10⁹/L;需继续用≥2 周期的相同方案;无明显肝、肾、血液系统等功能障碍(≤I 度),心肺功能无明显异常;骨髓功能正常(除外骨髓受侵);符合伦理学标准且患者自愿签署知情同意书。

排除标准:孕妇及哺乳期妇女;对研究所用药物过敏者;有活动性出血或出血倾向者;有血栓栓

塞疾病史,长期口服阿司匹林及其他抗凝药者;严重或未控制的其他内科疾病及感染者。

1.2 药品

rhTPO 注射液由沈阳三生制药有限责任公司生产,规格为 1.5×10⁴ U/mL,批号 201108014; rhIL-11Ala¹⁰ 注射液为山东聊城阿华制药有限公司生产,规格为 1.5 mg/支,批号 201205009。

1.3 治疗方法

采用自身交叉对照试验的方法将患者随机分为 AB、BA 两组,每组各 16 例。A 疗程为化疗结束后 12~24 h 皮下注射 rhTPO, 1.5×10⁴ U/次, 1 次/d, 连续给药 2 d 后换用 rhIL-11Ala¹⁰ 皮下注射, 1.5 mg/次, 1 次/d; B 疗程为化疗结束后 12~24 h 单用 rhIL-11Ala¹⁰ 皮下注射 1.5 mg/次, 1 次/d。AB 组第一阶段为 A 疗程,第二阶段为 B 疗程,BA 组恰好相反。第二阶段开始前患者血小板需稳定在正常范围内, A、B 疗程的治疗过程中当 Plt 的绝对值升高≥50×10⁹/L, 或 Plt≥100×10⁹/L, 或用药达 14 d 即可停药。

联合用药(A 疗程)或单独用药(B 疗程)对结果的影响即为处理效应;先进行 A 疗程再进行 B 疗程或先进行 B 疗程再进行 A 疗程对结果的影响即为顺序效应;第一阶段或第二阶段对结果的影响即为阶段效应。将 A、B 疗程中血小板最低值均≤50×10⁹/L 的患者再次归为 C 组,将血小板最低值均为(50~75)×10⁹/L 的患者再次归为 D 组,进行再次数据分析。

1.4 合并用药

根据肿瘤类型的不同选用不同化疗方案,但每周化疗持续时间≤7 d,剂量根据美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐用量和患者的体表面积计算,同一患者不同周期使用相同化疗方案、同一厂家生产的化疗药物,化疗剂量前后波动≤10%。化疗过程中根据需要可使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、输注悬浮红细胞,不使用巨噬细胞-粒细胞集落刺激因子(GM-CSF);中性粒细胞减少并发感染时可使用抗生素;并发严重水肿时可使用利尿剂;Plt≤20×10⁹/L 或有出血倾向时给予血小板输注,除此不用其他升血小板药物;用药结束后若出现 Plt≥300×10⁹/L,可给予阿司匹林等抗血小板聚集药物;同一患者试验中最佳支持治疗基本相同。

1.5 疗效评价标准

每阶段化疗前检查患者血常规,治疗过程中每

2 天检测血常规, 当 $\text{Plt} \leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 时每天查血常规, 连续观察 21 d。比较血小板最低值、最高值和持续用药天数。根据世界卫生组织 (WHO) 毒副反应评定标准^[8]将患者血小板的最低值进行分度。

1.6 不良反应评价标准

每天观察患者的症状、体征, 每阶段化疗前检查生化 (肝肾功能、电解质、血糖、血脂)、血凝、心电图、胸片, 期间根据临床需要行生化、血凝、心电图及其他检查。按 WHO 毒副反应评定标准分度, 主要包括发热、乏力、水肿、肌肉关节疼痛、结膜充血、心脏毒性等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用交叉对照试验的方差分析,

计数资料采用秩和检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效评价结果

AB、BA 组入组时血小板平均数量分别为 $(146.45 \pm 29.31) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(152.94 \pm 24.68) \times 10^9/\text{L}$, 差异无统计学意义。交叉对照试验的方差分析表明: 联合用药组化疗后血小板下降的最低值较单一用药组平均升高 $5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板恢复的最高值较单一用药组平均升高 $78 \times 10^9/\text{L}$, 持续用药的天数较单一用药组平均缩短了 3.7 d。而 AB 与 BA 组患者在血小板的最低值、最高值和持续用药天数上差异无统计学意义; 第一阶段的患者与第二阶段的患者的小血小板的最低值、最高值和持续用药天数上的差异亦无统计学意义, 见表 1、2。

表 1 联合用药组与单一用药组结果的统计描述 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Statistic description results of combinational group and single group ($\bar{x} \pm s$)

组别	Plt / ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)		持续用药天数/d
	最低值	最高值	
联合用药	48.34 ± 17.79	261.16 ± 84.70	6.59 ± 2.06
单一用药	43.06 ± 18.84	183.53 ± 67.18	10.28 ± 3.60

表 2 实验数据的方差分析

Table 2 Variance analysis of experimental data

方差来源	Plt 最低值		Plt 最高值		持续用药天数	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
处理效应	11.970	0.001	32.269	0.000	145.016	0.000
顺序效应	0.238	0.628	0.002	0.967	0.728	0.398
阶段效应	0.013	0.908	0.080	0.778	0.728	0.398

根据分级标准, $\text{Plt} < 25 \times 10^9/\text{L}$ 为 IV 度, $25 \times 10^9/\text{L} \leq \text{Plt} < 50 \times 10^9/\text{L}$ 为 III 度, $50 \times 10^9/\text{L} \leq \text{Plt} < 75 \times 10^9/\text{L}$ 为 II 度, $75 \times 10^9/\text{L} \leq \text{Plt} < 100 \times 10^9/\text{L}$ 为 I 度, $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 为 0 度。联合用药组 III 度血小板减少的发生率较单一用药组明显降低 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 血小板减少的分级比较

Table 3 Comparison on degrees of thrombocytopenia

分级	单一用药组 /例(%)	联合用药组 /例(%)
IV 度	6 (18.75%)	0 (0.00%) **
III 度	17 (53.13%)	17 (53.13%)
II 度	9 (28.12%)	15 (46.87%)

与单一用药组比较: * $P < 0.05$

** $P < 0.05$ vs single group

联合用药组不需要输注血小板, 单一用药组有 6 例需输注血小板。再次数据分析结果见表 4。

2.2 不良反应

A 疗程共 8 例发生不良反应, 其中发热 1 例 (体温最高达 $38.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 可自行退热), 乏力 8 例, 水肿 7 例, 肌肉关节疼痛 2 例, 结膜充血 1 例, 均为 I~II 度; B 疗程 16 例发生不良反应, 其中乏力 14 例, 水肿 12 例 (III 度 2 例, IV 度 1 例), 肌肉关节疼痛 8 例, 结膜充血 2 例, 心率失常 3 例 (房颤 2 例, 室上性心动过速 1 例), 两疗程不良反应发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

输注血小板是治疗化疗引起血小板减少症的传

表 4 亚组中联合用药患者与单一用药患者结果统计描述 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Statistical description results of patients treated with combinational or single therapy in subgroups ($\bar{x} \pm s$)

组别	Plt 最高值/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		持续用药天数/d	
	联合用药	单一用药	联合用药	单一用药
C	215.18 $\pm$ 78.36	154.88 $\pm$ 65.54	7.47 $\pm$ 2.33	12.24 $\pm$ 3.21
D	330.60 $\pm$ 62.22	220.70 $\pm$ 61.55	5.80 $\pm$ 1.48	8.15 $\pm$ 1.97

统方法,但输注血液制品不仅有感染血源性传播疾病的危险,而且反复输注可诱发患者发生同种异体免疫反应,从而降低输注效果,引发其他严重不良反应。高昂的输血费用和紧缺的血源更使得该种治疗方法受到了极大的限制。

体外研究表明,血小板生成素(TPO)能作用于早期功能干细胞而扩大定向巨核系祖细胞池,作用于 e-Mpl 受体促进巨核细胞的增殖成熟、诱导血小板的产生,参与巨核细胞的凋亡而促进血小板的释放^[9-10]。rhTPO 是利用基因重组技术从中国仓鼠卵巢细胞中表达提纯的全长糖基化蛋白分子,与天然 TPO 分子结果完全一致且有相似的升高血小板作用^[11]。白春梅等^[12]对 rhTPO 治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少进行了多中心临床试验,结果表明化疗后皮下注射 rhTPO 可减轻化疗后血小板下降程度,缩短血小板减少持续时间,不良反应发生率低且程度轻微。IL-11 能促进巨核细胞的增殖成熟,与其他细胞因子如 IL-3 一起则可明显刺激巨核细胞集落的产生^[13]。rhIL-11 由美国 GI 公司利用基因工程方法率先研制成功,1997 年经 FDA 批准上市,经过大量国内外试验已证实对化疗所致血小板减少具有较好的治疗作用,但临床出现的不良反应也较多^[14-15]。rhIL-11Ala¹⁰ 经基因改造后末端比天然 IL-11 少了 9 个氨基酸,第 10 位氨基酸突变为丙氨酸,2008 年在我国上市,I~III 期临床研究表明与同类产品相比,其有效剂量低,起效时间缩短,但不良反应发生率大致相当^[16]。尽管如此,临床上应用 rhTPO 或 rhIL-11Ala¹⁰ 治疗化疗所引起的血小板减少效果仍不理想,往往需要减少化疗药物用量或延迟化疗时间且花费颇大。

本研究观察了 32 例患者,联合用药组较单一用药组血小板减少的最低值平均升高了 $5 \times 10^9/L$,虽然在数值上临床意义不大,但 A 疗程血小板最低值 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的发生率明显低于 B 疗程,说明联合用药时极重度血小板减少的发生率大大降低,从而降低了出血的风险,提高了患者化疗的安全性。

在实际临床治疗中,患者血小板恢复至正常值尚未完全脱离升血药物的影响时往往已需继续本周期或开始下周期化疗。本研究中 A 疗程血小板恢复的最高值比 B 疗程平均升高了 $78 \times 10^9/L$,即联合用药提高了后续化疗前血小板的基础值,而血小板的生存期为 7~14 d,正常情况下每天更新约总量的 1/10,可推测联合用药能更有可能减轻患者在后续化疗中血小板减少的程度。

对亚组进行分析发现,C 组(血小板最低值 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的病例)A 疗程持续用药的天数比 B 疗程平均缩短 4.7 d,说明联合用药能更大程度上保证后续化疗的及时进行且节省了治疗费用;D 组[血小板最低值为 $(50 \sim 75) \times 10^9/L$ 的病例]A 疗程血小板恢复的平均最高值为 $(330.60 \pm 62.22) \times 10^9/L$,易引发血栓,提示该组患者联合用药时应适当减少 rhIL-11Ala¹⁰ 的使用,既保证了用药的安全性又节省了治疗消耗,但是否值得推荐尚需进一步研究减少升血药物使用后血小板恢复至正常值的时间。

在不良反应方面,联合用药组的发生率为 25%,其中 1 例发热考虑为 rhTPO 引起,乏力、水肿、肌肉关节疼痛、结膜充血考虑主要为 rhIL-11Ala¹⁰ 引起,但均为 I~II 度;单一用药组的发生率为 50%,主要有乏力、水肿、肌肉关节疼痛、结膜充血、心率失常,均为 rhIL-11Ala¹⁰ 引起,部分患者出现了 III/IV 度不良反应,说明联合用药可降低不良反应发生率和程度,临床应用更安全,患者更易接受。

本研究中联合用药的所有患者血小板计数均升高,血小板计数恢复至正常值的时间明显缩短,不良反应发生率降低,需输注血小板的例数也明显减少,这与国内其他相似报道的结果一致^[17]。部分结果的不同可能由于样本量较少,尚需大量的研究来进一步指导联合用药。总之,联合应用 rhTPO 和 rhIL-11Ala¹⁰ 治疗化疗后血小板减少症的临床效果更优、更经济、更安全,临床上值得进一步研究和推广。

参考文献

- [1] Wickremasinghe R G, Hoffbrand A V. Biochemical and

- genetic control of apoptosis: relevance to normal hematopoiesis and hematological malignancies [J]. *Blood*, 1999, 93(11): 3587-3600.
- [2] Toussaint O, Medrano E E, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes [J]. *Exp Gerontol*, 2000, 35(8): 927-945.
- [3] Hellman S, Botnick L E. Stem cell depletion: an explanation of the late effects of cytotoxins [J]. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 1977, 2(1/2): 181-184.
- [4] 李婧, 陈丹, 杨颖, 等. 重组人血小板生成素与重组人白细胞介素-11 治疗恶性肿瘤化疗后血小板减少症的临床疗效观察 [J]. *中国保健营养*, 2012, 9(16): 3350-3351.
- [5] 鲁惠敏, 鲁会卿, 王景昌. 重组人血小板生成素与白细胞介素-11 治疗白血病化疗后血小板减少症的疗效比较 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 86-88.
- [6] 喻杰, 戴晓芳, 刘莉, 等. rhTPO 和 IL-11 治疗 NSCLC 化疗后血小板减少症的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(5): 374-376.
- [7] 马杉珊, 马素永, 丁大有, 等. 治疗血小板减少症的新药研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(21): 1690-1693.
- [8] 孙燕, 石凯远. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 5.
- [9] 刘鹏辉, 曲怡梅, 廖国清, 等. 重组人白介素-11 治疗化疗后血小板减少症的临床研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 30(19): 2756-2757.
- [10] 陈新伟, 李启明. 血小板生成机制与巨核细胞成熟、凋亡 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(7): 878-881.
- [11] 赵永强, 姜杰玲, 焦力, 等. 重组人血小板生成素临床耐受性试验 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(24): 1508-1511.
- [12] 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验 [J]. *中国医学科学院学报*, 2004, 26(4): 437-441.
- [13] Taguchi K, Saitoh M, Arai Y, et al. Disparate effects of interleukin 11 and thrombopoietin on megakaryocytopoiesis *in vitro* [J]. *Cytokine*, 2001, 15(5): 241-249.
- [14] Cantor S B, Elting L S, Hudson D V Jr, et al. Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin-11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3099-3106.
- [15] 孙晓非, 管忠震, 黄河, 等. 重组人白细胞介素 11 预防和治疗血小板降低的临床研究报告 [J]. *癌症*, 2002, 21(8): 892-895.
- [16] 王兴元, 冯奉仪, 宋三泰, 等. 国产重组人白介素-11 衍生物治疗化疗所致血小板降低的多中心临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(6): 373-376.
- [17] 王雪涛. 重组人血小板生成素与白细胞介素-11 联用治疗化疗后血小板减少症的随机对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(14): 1119-1120.