

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.07.027

文章编号: 1005-8982(2016)07-0116-04

重组人白细胞介素 -11 治疗重型再生障碍性 贫血血小板减少的临床观察

毛建平, 王莹, 贾韬, 陈泽, 刘惠杰, 赵利东

(江苏省连云港市第一人民医院 血液科, 江苏 连云港 222002)

摘要:目的 观察重组人白介素 -11(rhIL-11)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)患者血小板减少的疗效和安全性。**方法** 选取 2005 年 6 月 -2014 年 12 月该院 SAA 住院患者 30 例,所有患者接受猪抗人淋巴细胞球蛋白(p-ALG)治疗。将有无应用 rhIL-11 患者分为治疗组和对照组。治疗组所有患者在 p-ALG 治疗后给予 rhIL-11 治疗。用法为 rhIL-11 3 mg,皮下注射,1 次/d。当血小板计数(PLT) $<10 \times 10^9/L$ 时,输注单采血小板。监测血常规并观察记录患者用药后的不良反应及单采血小板输注量。**结果** 两组 PLT 由最低恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间分别为 (43.43 ± 11.78) 和 (53.42 ± 10.80) d, 差异有统计学意义 ($t = -2.672, P = 0.012$); 两组 PLT 由最低恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的时间分别为 (72.43 ± 16.97) 和 (86.85 ± 10.73) d, 差异有统计学意义 ($t = -2.734, P = 0.011$); 两组在 PLT 恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 时,输注血小板悬液的数量分别为 (5.81 ± 2.17) 和 (8.00 ± 2.29) u, 差异有统计学意义 ($t = -2.688, P = 0.012$)。主要不良反应为水肿、注射部位疼痛、结膜充血、乏力、发热等,无 IV 度不良反应,不良反应都较轻,可以耐受。**结论** SAA 血小板减少患者应用 rhIL-11 可促进血小板增生,加快血小板恢复,减少血小板输注量,从而减少出血等并发症的发生,节约费用,提高治疗的效果。其不良反应较轻,患者可耐受,值得推广应用。

关键词: 重组人白介素 -11; 重型再生障碍性贫血; 血小板减少

中图分类号: R556.5

文献标识码: B

Clinical efficacy of recombinant human interleukin 11 on thrombocytopenia in severe aplastic anemia

Jian-ping Mao, Ying Wang, Tao Jia, Ze Chen, Hui-jie Liu, Li-dong Zhao

(Department of Hematology, the First People's Hospital of Lianyungang,
Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of recombinant human interleukin 11 (rhIL-11) in the treatment of thrombocytopenia of severe aplastic anemia (SAA). **Methods** All of the 30 patients, who were hospitalized for SAA in our hospital from June 2005 to December 2014, received the treatment of Porcine Anti-Human Lymphocyte Immunoglobulin (p-ALG). They were divided into rhIL-11 group and control group. After the treatment of p-ALG, the patients in the rhIL-11 group were given rhIL-11 3 mg/d. Platelets were transfused when the platelet count was below $10 \times 10^9/L$. Blood routine was monitored, adverse reactions of the patients after drug administration and the number of apheresis platelets transfusion were recorded. **Results** The average time of platelet count recovered from the lowest level to $20 \times 10^9/L$ in the rhIL-11 group $[(43.43 \pm 11.78) d]$ was significantly shorter than that in the control group $[(53.42 \pm 10.80) d; t = -2.672, P = 0.012]$; the recovery time from the lowest level to $100 \times 10^9/L$ in the rhIL-11 group $[(72.43 \pm 16.97) d]$ was also significantly shorter than that in the control group $[(86.85 \pm 10.73) d; t = -2.734, P = 0.011]$. The average number of apheresis platelets transfusion for platelet recovery to $20 \times 10^9/L$ in the rhIL-11 group and the

收稿日期: 2015-12-21

[通信作者] 赵利东, E-mail: zld060201@sina.com; Tel: 18961326137

control group were (5.81 ± 2.17) u and (8.00 ± 2.29) u with significant difference ($t = -2.688, P = 0.012$). The main adverse reactions were edema, pain of injection site, conjunctival congestion, fatigue and fever which were tolerable. **Conclusions** rhIL-11 is able to promote platelet recovery, shorten the time of platelet recovery in patients with severe aplastic anemia. It can also effectively reduce the number of apheresis platelets transfusion and the risk of bleeding. The side-effects of the rhIL-11 treatment are mild. It has safety and good tolerance, and is worth further popularization in clinic.

Keywords: recombinant human interleukin 11; severe aplastic anemia; thrombocytopenia

重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 是一组获得性以全血细胞减少为特征的骨髓衰竭性疾病,起病急骤,进展迅速,预后凶险,许多患者短期内死于严重感染及出血^[1]。治疗中血小板减少的恢复往往比较困难,重组人白细胞介素-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11) 已经获得美国食品及药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准,用于化学药物治疗(以下简称化疗)后肿瘤患者促进血小板的生成^[2]。目前临床应用 rhIL-11 治疗再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 血小板减少的报道较少。采用 rhIL-11 治疗成人 AA 血小板减少,也取得满意的临床疗效,本实验对国产注射用 rhIL-11 (商品名巨和粒,山东齐鲁制药有限公司产品) 治疗 AA 患者进行回顾性分析,对治疗血小板减少的有效性和安全性进行评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 6 月-2014 年 12 月本院年收治的 SAA 患者 30 例。其中,男性 20 例,女性 10 例;年龄 4~55 岁,中位数年龄 30 岁。全部患者完善血常规、多部位骨髓细胞学、骨髓活检等检查,符合 SAA 的诊断标准^[3]。将有无应用 rhIL-11 患者分为治疗组和对照组,治疗组 16 例,男性 11 例,女性 5 例;年龄 7~55 岁,平均 (29.6 ± 13.8) 岁;病程 3~30 d,平均 (12.6 ± 8.7) d;治疗前血小板计数 (platelets, PLT) $1 \times 10^9/L \sim 11 \times 10^9/L$,平均 $(5.8 \pm 3.2) \times 10^9/L$ 。对照组 14 例,男性 9 例,女性 5 例;年龄 4~40 岁,平均 (22.3 ± 11.2) 岁;病程 2~30 d,平均 (15.5 ± 9.4) d;治疗前 PLT $1 \times 10^9/L \sim 19 \times 10^9/L$,平均 $(7.5 \pm 5.6) \times 10^9/L$ 。两组患者的年龄、性别、病程、治疗前 PLT 等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者接受猪抗人淋巴细胞球蛋白 (porcine anti-lymphocyte globulin, p-ALG) (武汉生物制品研

究所),第 1~5 天, $20 \sim 30$ mg/(kg·d);环孢霉素 A (cyclosporin A, CsA) $3 \sim 5$ mg/(kg·d),并根据有无肝肾功能损伤调整用量,维持治疗 ≥ 1.5 年,维持治疗期间每 3~6 个月随访 1 次,并根据血常规结果调整药物用量;第 1~5 天,甲泼尼龙 $1.0 \sim 1.5$ mg/(kg·d);第 6 天序贯用泼尼松 1.0 mg/(kg·d);第 30 天停用,并根据有无血清病调整治疗。所有患者合并使用重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF),重组人红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 和雄激素。所有患者 p-ALG 治疗前东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分 ≤ 2 分,心、肝、肾功能无明显异常。

将有无应用 rhIL-11 患者分为治疗组和对照组。治疗组所有患者在 p-ALG 后给予 rhIL-11 治疗。用法为 rhIL-11 3 mg,皮下注射,1 次/d。rhIL-11 用至血小板恢复正常后停药。当 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 时,输注单采血小板。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后 PLT 的变化;血小板水平恢复时间;治疗后单采血小板输注量。不良反应按世界卫生组织不良反应分级标准进行分级。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

2.1.1 两组 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 恢复时间比较 治疗组 PLT 恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间为 (43.43 ± 11.78) d,对照组 PLT 恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间为 (53.42 ± 10.80) d,经 t 检验,差异有统计学意义 ($t = -2.672, P = 0.012$),治疗组 PLT 恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间短于对照组。见表 2。

2.1.2 两组 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 恢复时间比较 治疗组

PLT 恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的时间为 $(72.43 \pm 16.97)d$, 对照组 PLT 恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的时间为 $(86.85 \pm 10.73)d$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -2.734, P = 0.011$), 治疗组 PLT 恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的时间短于对照组。见表 2。

2.1.3 两组输注血小板量比较 治疗过程中如 $PLT < 10 \times 10^9/L$, 则输注单采血小板。治疗组所输注单采血小板数为 $(5.81 \pm 2.17)u$, 对照组所输注单采血小板数为 $(8.00 \pm 2.29)u$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -2.688, P = 0.012$), 治疗组所需输注单采血小板数少于对照组所。见表 2。

2.2 不良反应

应用 rhIL-11 过程中, 患者出现水肿 4 例 (25.00%), 乏力 2 例 (12.50%), 发热 1 例 (6.25%), 注射部位疼痛 3 例 (18.75%), 关节肌肉疼痛 1 例 (6.25%), 结膜充血 2 例 (12.50%), 心悸 1 例 (6.25%), 以上不良反应患者均可耐受, 未见肝肾功能损伤。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	患病时间 / d	治疗前 PLT / ($\times 10^9/L$)
治疗组 ($n=16$)	29.6 ± 13.8	12.6 ± 8.7	5.8 ± 3.2
对照组 ($n=14$)	22.3 ± 11.2	15.5 ± 9.4	7.5 ± 5.6
t 值	1.572	-0.892	-1.033
P 值	0.127	0.380	0.310

表 2 两组患者 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 时间、 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 时间及输注血小板量比较

组别	$PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 时间 / d	$PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 时间 / d	血小板输注量 / u
治疗组 ($n=16$)	43.43 ± 11.78	72.43 ± 16.97	5.81 ± 2.17
对照组 ($n=14$)	53.42 ± 10.80	86.85 ± 10.73	8.00 ± 2.29
t 值	-2.672	-2.734	-2.688
P 值	0.012	0.011	0.012

3 讨论

由于各种重组造血生长因子, 如红系和粒系刺激因子, 广泛应用于临床, 使各种疾病引起的白细胞和红细胞减少得到控制和纠正, 但 PLT 仍很低^[4]。

再生障碍性贫血在应用免疫抑制剂治疗后取得明显进步, 但血小板的提升尤为困难, 为降低严重出血的风险, 目前仍以预防性输注血小板为主。但反复输注血小板不仅可以增加输血反应和输血相关传染病的风险, 还可引起输血相关移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD), 产生血小板相关抗体,

严重影响血小板的输注疗效甚至导致血小板输注无效。原因是人淋巴细胞抗原产生同种异体免疫反应。另外输血费用较昂贵, 国内血源也很紧张。

IL-11 主要由骨髓基质细胞产生, 刺激多能造血干细胞及巨核细胞前体细胞增殖、分化, 诱导巨核细胞成熟, 使外周血小板增多^[9]。近年来开发的 rhIL-11 是一种具有 178 个氨基酸的活性蛋白。已经有实验证明, rhIL-11 能有效治疗各种原因诱发的骨髓巨核系造血功能不良或衰竭所致的小血小板减少^[6]。目前 rhIL-11 获得美国 FDA 的批准, 用于接受化疗的实体肿瘤和淋巴瘤患者, 促进血小板生成^[2]。

rhIL-11 在治疗恶性肿瘤患者放、化疗后, 以及急性白血病大剂量化疗后血小板减少症的临床观察中, 可以减轻化疗后血小板减少的程度, 缩短血小板减少持续时间, 加快血小板恢复速度, 从而减少患者对血小板输注的需求, 效果良好^[7-8]。目前, 临床应用 rhIL-11 治疗再生障碍性贫血血小板减少的报道仍较少, 国内已有学者研究 rhIL-11 治疗 AA 血小板减少的疗效, 效果明显^[9-10]。

本研究对重型再生障碍性贫血患者予以 rhIL-11 治疗, 进一步证实 rhIL-11 在 AA 中的治疗作用, 结果显示, 治疗组和对照组 PLT 由最低恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间分别为 (43.43 ± 11.78) 和 $(53.42 \pm 10.80)d$, 两组比较差异有统计学意义, 提示 rhIL-11 可以加快血小板恢复速度, 缩短血小板恢复时间, 减少出血并发症的发生。治疗组和对照组在 PLT 恢复至 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 时输注血小板悬液的数量分别为 (5.81 ± 2.17) 和 $(8.00 \pm 2.29)u$, 两组比较差异有统计学意义, 提示在血小板恢复过程中, 可以减少血小板的输注, 提高治疗效果。

有研究显示, rhIL-11 用药期间, 部分患者可出现发热、肌肉关节痛、水肿、头痛、注射部位疼痛及心律失常等不良反应^[7, 11]。本研究中, 患者的不良反应主要为水肿、注射部位疼痛、结膜充血、乏力、发热等, 不良反应较轻, 可以耐受。本研究中, 患者未出现心律失常、血栓及 IV 度不良反应, 心脏的毒性反应主要与 rhIL-11 引起的水钠潴留有关, 提示在使用 rhIL-11 时应注意监测心脏功能^[7]。

总之, 本研究结果显示, AA 患者应用 rhIL-11 可促进血小板增生, 加快血小板恢复, 减少对血小板的输注需求, 节约成本。同时 rhIL-11 的不良反较轻, 患者可以耐受, 值得在临床上推广应用。

参 考 文 献:

- [1] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT severe aplastic anemia working party[J]. *Blood*, 2012, 119(23): 5391-5396.
- [2] Kurzrock R. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1361-1367.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [4] Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence [J]. *Oncology*, 2002, 16(9): 41-53.
- [5] Du X, Williams DA. Interleukin-11: review of molecular, cell biology, and clinical use [J]. *Blood*, 1997, 89(11): 3897-3908.
- [6] Tsimberidou AM, Giles FJ, Khouri I, et al. Low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure: update of the M. D. Anderson cancer center experience [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(1): 139-145.
- [7] 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*, 2010, 30(19): 2756-2757.
- [8] 蒋锐,谢明,王龙,等. 重组人白介素-11(I)治疗急性白血病化疗后血小板减少的疗效观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(30): 96-98.
- [9] 商安芳,郭静明,商建东,等. 重组人白介素-11治疗前期再生障碍性贫血的血小板减少的初步观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2005, 13(1): 151-153.
- [10] 王爱华,沈志祥,冯莹,等. 重组人白细胞介素-11治疗再生障碍性贫血血小板减少的临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(10): 710-711.
- [11] 徐雅靖,李晓林,赵谢兰,等. 重组人血小板生成素与重组人白介素-11促进白血病患者异基因造血干细胞移植后血小板恢复的疗效比较 [J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(4): 145-149.

(童颖丹 编辑)