

重组人白细胞介素-11 预防急性白血病化疗后血小板减少疗效观察

唐春娟¹, 侯蕊², 李禹兵²

宝鸡市人民医院药剂科¹、血液肿瘤科², 陕西 宝鸡 721000

【摘要】 目的 探讨重组人白细胞介素-11 (rhIL-11) 预防急性白血病化疗后血小板减少的临床效果。方法 选择 2016 年 5 月至 2017 年 5 月宝鸡市人民医院收治的急性白血病患者共 56 例, 按照随机数表法分为观察组和对照组, 每组 28 例。对照组采用常规化疗, 观察组在此基础上采用 rhIL-11 治疗, 治疗时间 28 d。治疗后比较两组患者的血小板计数最低值、血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的时间、平均血小板输注量、出血情况和不良反应发生率。结果 观察组和对照组血小板最低值 $[(8.5 \pm 1.6) \times 10^9/L$ vs $(8.4 \pm 1.9) \times 10^9/L]$ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者血小板最高值为 $(167.4 \pm 25.3) \times 10^9/L$, 明显高于对照组的 $(91.8 \pm 20.6) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的血小板恢复时间为 (12.1 ± 5.4) d, 明显短于对照组的 (16.7 ± 6.1) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者血小板输注量为 (7.0 ± 3.5) U, 明显低于对照组 (10.4 ± 3.9) U, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者中有 6 例 (21.4%) 出现出血状况, 包括 3 例皮肤瘀点瘀斑, 2 例黏膜出血和 1 例内脏出血, 对照组有 17 例 (60.7%) 出现出血状况, 包括 9 例皮肤瘀点瘀斑, 6 例黏膜出血和 2 例内脏出血, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 rhIL-11 预防急性白血病化疗后血小板减少效果确切, 可以有效促进血小板生成, 值得临床推广应用。

【关键词】 重组人白细胞介素-11; 急性白血病; 化疗; 血小板减少; 疗效

【中图分类号】 R733.71 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)02-169-03

Therapeutic effect of recombinant human interleukin-11 on prevention of thrombocytopenia after chemotherapy in acute leukemia. TANG Chun-juan¹, HOU Rui², LI Yu-bing². Department of Pharmacy¹, Department of Hematology and Oncology², Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in preventing thrombocytopenia after chemotherapy in acute leukemia. **Methods** A total of 56 patients with acute leukemia admitted to Baoji People's Hospital from May 2016 to May 2017 were randomly divided into an observation group and a control group according to the random number table method, with 28 cases in each group. The control group received conventional chemotherapy, and the observation group was treated with rhIL-11 on the basis of the control group; the treatment time was 28 days. After treatment, the lowest platelet counts, the time of platelet recovery to $100 \times 10^9/L$, mean platelet transfusion volume, bleeding, and adverse reaction rates were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the lowest platelet count between the observation group and the control group: $(8.5 \pm 1.6) \times 10^9/L$ vs $(8.4 \pm 1.9) \times 10^9/L$, $P > 0.05$. The highest platelet value in the observation group was $(167.4 \pm 25.3) \times 10^9/L$, which was significantly higher than $(91.8 \pm 20.6) \times 10^9/L$ in the control group ($P > 0.05$). The platelet recovery time in the observation group was significantly shorter than that in the control group: (12.1 ± 5.4) d vs (16.7 ± 6.1) d, $P < 0.05$. The platelet transfusion volume of the observation group was significantly lower than that of the control group: (7.0 ± 3.5) U vs (10.4 ± 3.9) U, $P < 0.05$. Bleeding occurred in 6 patients (21.4%) in the observation group, including 3 cases of skin ecchymosis, 2 cases of mucosal hemorrhage and 1 case of visceral hemorrhage. In the control group, 17 cases (60.7%) showed bleeding, including 9 cases of skin petechia, 6 cases of mucosal hemorrhage and 2 cases of visceral hemorrhage; all differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant human interleukin-11 can prevent thrombocytopenia after chemotherapy in acute leukemia, and can effectively promote platelet production, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Human recombinant interleukin-11; Acute leukemia; Chemotherapy; Thrombocytopenia; Therapeutic effect

针对白血病的挽救性治疗除了骨髓移植, 化疗也是较为常用的治疗措施, 其通过抑制白细胞克隆控制和消灭白细胞的异常增值, 缓解白细胞浸润产生的症状, 重建骨髓使其恢复正常造血功能^[1]。然而, 化疗药物的无选择性杀伤作用使白血病患者容易发生骨髓

抑制, 损伤正常骨髓造血干细胞和造血微环境, 副作用严重程度与化疗药物剂量呈正相关, 导致血小板减少, 患者的出血倾向加大, 严重者威胁患者生命, 是限制化疗剂量的主要原因^[2]。临床上对于治疗急性白血病化疗后血小板减少的措施尚无定论, 输注血小板是

常规治疗方法,但血小板来源紧张,保存时间短,费用高,且在输注时容易发生输血反应^[3]。白细胞介素-11(IL-11)是由人类成纤维细胞和间质细胞分泌产生,其作用是直接刺激造血干细胞、多能祖细胞和巨核祖细胞增殖,诱导和促进巨核细胞生成血小板,从而增加外周血小板数量^[4]。动物实验证实,IL-11可以在用药后的14~21 d使外周血中的血小板数量达到峰值^[5]。重组人白细胞介素-11(rhIL-11)是在大肠杆菌中通过基因工程技术重组DNA产生的,在其作用下,促进巨核细胞发育成熟,且巨核细胞的超微结构是正常的,对正常巨核系、红系及粒系造血祖细胞均有刺激作用,诱导血小板生成,其形成的血小板在形态、功能和寿命上均与正常血小板相同^[6]。通过动物实验发现,rhIL-11可以快速恢复经化疗处理后动物体内的外周血小板数量^[7]。本研究旨在观察rhIL-11在预防急性白血病化疗后血小板减少的疗效和不良反应,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2017年5月宝鸡市人民医院收治且符合以下纳入和排除标准的急性白血病患者共56例,所有患者经病理诊断确诊,诊断符合《血液病诊断与疗效标准》^[8]。纳入标准:①化疗方案不限,用药时间限制在8 d内完成;②化疗前血小板计数正常,化疗后血小板减少(世界卫生组织抗癌药物毒副反应标准血小板 $\leq 75 \times 10^9/L$);③预计生存期超过3个月。排除标准:①治疗周期内有重要脏器功能障碍者;②患有其他系统恶性肿瘤者;③化疗前血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 者;④患有血液系统疾病者。所有患者化疗前和化疗期间均未使用过血小板生成素(TPO)、IL-11等药物。按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组28例。观察组中男性16例,女性12例;年龄15~62岁,平均(43.65±8.2)岁;急性淋巴细胞白血病10例,其中急性髓细胞白血病18例,化疗前血小板计数为(238.5±25.3) $\times 10^9/L$ 。对照组中男性18例,女性10例;年龄16~64岁,平均(44.27±7.9)岁;急性淋巴细胞白血病9例,急性髓细胞白血病19例,化疗前血小板计数为(246.1±28.7) $\times 10^9/L$ 。两组患者的性别、年龄、白血病类型和治疗前血小板计数比较差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者自愿签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者入院和治疗期间定期复查血常规、心电图、肝肾功能和凝血功能。急性淋巴细胞白血病采用VDCP方案(长春新碱、环磷酰胺、泼尼松和柔红霉素)或VDLP方案(长春新碱、左旋门冬酰胺酶、泼尼松和柔红霉素)治疗。急性非淋巴细胞白血病采用吡喃阿霉素和阿糖胞苷(TA)、柔红霉素和

阿糖胞苷(DA)、高三尖杉酯碱和阿糖胞苷(HA)。治疗时间为28 d。观察组在化疗结束后2 d开始皮下注射rhIL-11(山东齐鲁制药厂,1.5 mg),连续用药14 d,每天1.5 mg,治疗期间血小板计数超过 $100 \times 10^9/L$ 时停止用药,治疗期间血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 或有其他出血症状时给予输注血小板治疗。对照组在血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 或有其他出血症状时给予输注血小板治疗。所有患者治疗期间给予常规止血和抗感染治疗,每3 d复查一次血常规。

1.3 观察指标 患者化疗后外周血小板计数最低值;患者化疗后血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的时间;患者平均血小板输注量;患者治疗期间出现的不良反应。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗后血小板计数最低值和平均血小板输注量比较 观察组和对照组血小板最低值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组血小板最高值明显高于对照组,血小板平均输注量明显低于对照组,血小板平均恢复时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者化疗后的血小板数值、平均血小板输注量和恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数最低值($\times 10^9/L$)	血小板计数最高值($\times 10^9/L$)	平均血小板输注量(U)	血小板恢复时间(d)
观察组	28	8.5±1.6	167.4±25.3	7.0±3.5	12.1±5.4
对照组	28	8.4±1.9	91.8±20.6	10.4±3.9	16.7±6.1
t 值		0.213	12.261 3	3.433 3	2.987 8
P 值		0.831 3	0.000 0	0.000 6	0.002 8

2.2 两组患者治疗期间的出血状况比较 观察组患者中有6例(21.4%)出现出血状况,包括3例皮肤瘀点瘀斑、2例黏膜出血和1例内脏出血,对照组有17例(60.7%)出现出血状况,包括9例皮肤瘀点瘀斑、6例黏膜出血和2例内脏出血,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗期间的出血状况比较(例)

组别	例数	皮肤瘀点瘀斑	黏膜出血	内脏出血	总发生率(%)
观察组	28	3	2	1	21.4
对照组	28	9	6	2	60.7
χ^2 值					7.378 1
P 值					0.006 6

2.3 两组患者治疗期间的不良反应比较 观察组有3例发生不良反应,1例为急性肺水肿,立即给予停药并抗心衰处理后好转;1例发热和1例呕吐,停药后症状消失。

3 讨论

急性白血病是由于造血干细胞和祖细胞发生恶变,导致失去正常增殖、分化和成熟的能力。临床上治疗白血病最常用也是最有效的方法是化疗,其优点是在控制白细胞异常增殖的同时,缓解因白细胞浸润而造成的不良影响。但其弊端是抑制了骨髓的造血功能,导致粒细胞减少和血小板计数减少,患者出现出血状况和其他严重并发症,甚至威胁患者生命,其副作用大小与化疗药物剂量呈正相关,血小板计数的减少严重影响了化疗疗程的如期进行和化疗剂量的保证^[9]。化疗所致血小板减少治疗相对困难,临床上针对严重血小板减少者多采取输入血小板治疗,但此种治疗方式会增加肝炎等传染病的发生率,且输入血小板后患者可能发生自身机体免疫反应,降低治疗效果^[10]。

rhIL-11 是一种由骨髓基质细胞产生的多功能细胞因子,具有促进血小板生产的作用,其可以诱导前体细胞增殖分化,刺激巨核细胞成熟,增加骨髓中血小板的生长速度,提升外周血中血小板计数^[11]。同时, rhIL-11 还可以促进促血小板生成素的合成和释放,并与内源性促血小板生成素发挥协同作用,增强巨核细胞血小板生成能力^[12]。据报道,对化疗后血小板减少的患者应用 rhIL-11 可以显著提高血小板计数^[13],且血小板恢复至正常的时间明显短于未进行 rhIL-11 治疗的患者,说明 rhIL-11 对提升化疗后血小板计数具有显著作用,可减少患者血小板输注量^[14]。本研究结果显示,观察组患者血小板平均输注量明显少于对照组,且化疗后观察组患者血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的时间明显短于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均出现出血状况,观察组患者出现 6 例,包括 3 例皮肤瘀点瘀斑,2 例黏膜出血和 1 例内脏出血;对照组出现 17 例,包括 9 例皮肤瘀点瘀斑,6 例黏膜出血和 2 例内脏出血,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。注射 rhIL-11 后观察组发生 1 例急性肺水肿,立即给予停药并抗心衰处理后好转;1 例发热和 1 例呕吐,不良反应均为轻中度,停药后症状迅速消失。发生急性肺水肿主要是由于患者在注射 rhIL-11 后出现钠潴留,导致体液潴留引发水肿。发生的不良反应表现轻微,患者均能耐受,未出现严重不良反应。

综上所述,重组人白细胞介素-11 对急性白血病化疗后血小板减少症具有确切的临床效果,其可以明显提升血小板计数,缩短血小板恢复至正常的时间,安全性好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 盖灿, 陆跃武. rhIL-11 对急性白血病化疗后血小板减少的疗效分析[J]. 中华全科医学, 2013, 11(7): 1071-1072.
- [2] 胡媛媛, 高小见, 肖传宇. 重组人白介素 11 治疗急性白血病化疗后血小板减少的临床疗效[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2434-2436.
- [3] 曾艳, 刘羽, 谭艳丽, 等. 白血病化疗后血小板减少症的临床特点及个性化护理体会[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(1): 104-106.
- [4] 付岭, 张涛, 刘金梅, 等. 重组人血小板生成素与白介素-11 治疗白血病化疗后血小板减少症的疗效比较[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(3): 240-242.
- [5] MASESHIAMA K, TAKAHASHI T, NAKAHIRA K, et al. A protective role of interleukin 11 on hepatic injury in acute endotoxemia [J]. Shock, 2004, 21(2): 134-138.
- [6] 王凤云, 孔凡良, 蒋英俊, 等. 重组人白介素-11 应用白血病化疗后血小板减少疗效观察[J]. 安徽医药, 2015, 19(9): 1816-1817.
- [7] 马杉珊, 胡成炫, 王洪领, 等. 聚乙二醇化重组人改构白介素 11 对骨髓抑制的小鼠促血小板生成作用的评价[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1511-1517.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断与疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 103-123.
- [9] 王萍, 葛守辈, 刘晓娟, 等. 重组人白细胞介素-11 治疗急性髓系白血病化疗后血小板减少效果观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(3): 301-302.
- [10] SANO E, TAKEI T, UEDA T, et al. Production and characterization of genetically modified human IL-11 variants [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1861(2): 205-217.
- [11] 曹静, 黄琨, 徐敏. 重组人白细胞介素-11 联合糖皮质激素治疗免疫性血小板减少症的疗效分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(1): 4-8.
- [12] SOKOLOV AS, KAZAKOV AS, SOLOVYEV VV, et al. Expression, purification, and characterization of interleukin-11 orthologues [J]. Molecules, 2016, 21(12): 1632-1633.
- [13] 杨弘, 聂波. 自体血小板输注与重组人白介素 11 治疗急性白血病化疗相关性血小板减少的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(3): 85-86.
- [14] 李思, 洪珞珈, 展昭民, 等. 重组人血小板生成素与白介素-11 治疗急性白血病化疗后血小板减少 96 例的疗效对比观察[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(4): 433-434.

(收稿日期: 2018-07-30)