

• 指南与解读 •

# 重组人白介素-11 治疗血小板减少症临床应用 中国专家共识(2018 年版)\*

中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 中华医学会血液学分会

**【摘要】** 重组人白介素-11 (rhIL-11) 是促血小板生成药物,主要通过促进造血干细胞和巨核祖细胞的增殖,诱导巨核细胞成熟,促进高倍性巨核细胞生成,从而增加血小板的生成。多项临床研究充分表明, rhIL-11 能够减少严重血小板减少症的发生率,降低患者血小板输注需求,具有较高的客观有效性,并且明显改善患者的生存质量,不良反应发生率低,耐受性良好。为了更好地指导临床上合理、有效地应用 rhIL-11 防治血小板减少症,中国临床肿瘤学会等组织了相关领域的多学科专家学者,根据 rhIL-11 上市后多年国际、国内用药情况,参考其他血小板生成药物的使用经验,共同讨论,多次修改,最终形成了本共识,以供临床医师作为重要参考。

**【关键词】** 促血小板生成药物; 重组人白介素-11; 血小板减少症; 合理应用; 安全管理; 专家共识  
中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2018)03-0260-07

## 1 概述

1.1 血小板减少症 (Thrombocytopenia) 血小板减少症是指外周血血小板计数 (PLT) < 100 × 10<sup>9</sup> /L。通常情况下,血小板 < 50 × 10<sup>9</sup> /L 时,即存在皮肤、黏膜出血的危险性; < 20 × 10<sup>9</sup> /L 时,有自发性出血的高度危险性; < 10 × 10<sup>9</sup> /L 时则有极高度危险性<sup>[1]</sup>。

血小板数量减少是出血性疾病最常见的病因。单纯血小板减少症的病因可分为血小板生成减少、血小板破坏增加和血小板分布异常三大类。血小

板生成减少主要见于放/化疗所致骨髓抑制、再生障碍性贫血 (AA)、急性白血病 (AL) 以及感染等。血小板破坏增加主要包括原发免疫性血小板减少症 (ITP)、弥散性血管内凝血 (DIC)、血栓性血小板减少症 (TTP)、肝素诱发的血小板减少症 (HIT)、系统性红斑狼疮 (SLE)、HIV-1 相关血小板减少症以及其他药物诱发的血小板减少症等。血小板分布异常主要见于脾功能亢进<sup>[2-3]</sup> 以及其他药物诱发。

临床上,可根据外周血象检查结果,对血小板减少的严重程度进行分级;常用的有美国国立癌症研究院通用毒性标准 (CTCAE-4.03)<sup>[4]</sup>, 参见表 1。

表 1 CTCAE-4.03 血小板减少反应分级标准

不良事件	分级			
	I	II	III	IV
		< 30 × 10 <sup>9</sup> /L	< 20 × 10 <sup>9</sup> /L	< 10 × 10 <sup>9</sup> /L

注: LLN (lower limit of normal): 正常值下限

对于血小板减少症的治疗,首先为病因处理,例如对于 ITP,可以采用糖皮质激素、丙种球蛋白以及脾切除治疗<sup>[5]</sup>;对于 AA 可采用免疫抑制方案等治疗<sup>[6]</sup>。血小板输注主要用于预防和治疗血小板

减少或血小板功能缺失患者的出血症状,恢复和维持人体正常止血和凝血功能;并不适用于所有的血小板减少情况。

早在 2007 年,美国血液学协会 (ASH)<sup>[7]</sup> 以及

\* 主要执笔者: 马 军 秦叔逵 候 明 邵宗鸿

2014 年美国血库协会 (AABB)<sup>[8]</sup> 先后发布《血小板输注指南》,明确提出:预防性血小板输注的阈值为患者外周血 PLT  $< 10 \times 10^9 / L$ ; 而治疗性血小板输注仅推荐用于患者存在明显的出血症状,或预期将实施侵入性操作前输注血小板。然而,输注血小板的作用有限,可能引起输血相关性病毒或细菌感染,且反复多次输注容易导致机体产生抗血小板抗体,后者日益受到重视。目前认为,对于因血小板减少而非血小板功能缺陷发生显著出血的患者,为了获得持续的后续升血小板效应,可以考虑在血小板输注的同时,应用促血小板生成药物,例如重组人白介素-11 (rhIL-11) 等<sup>[1]</sup>。近年的研究表明,使用 rhIL-11 类促血小板药物可以缩短血小板减少症的病程,减少血小板的输注,从而降低血小板输注的风险,并减轻其严重程度<sup>[9-10]</sup>。

1.2 rhIL-11 白介素-11 (IL-11) 是由造血微环境基质细胞和部分间叶细胞产生的多效性细胞因子。IL-11 通过与细胞表面特异性受体-配体结合链 IL-11R $\alpha$  结合,并连接到信号传导链可溶性糖蛋白 130 (gp130) 后发挥其生物学作用,可以直接作用于骨髓巨核系祖细胞、巨噬细胞、T 细胞、上皮细胞和肝细胞,具有促进巨核细胞和血小板生成、调控免疫、抗炎和保护黏膜上皮等多种功能<sup>[11-12]</sup>。

IL-11 的促造血功能主要表现在直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖,诱导巨核细胞分化成熟,促进高倍性巨核细胞生成,增加单个巨核细胞血小板的产量,从而增加血小板的生成<sup>[13]</sup>。1991 年,IL-11 基因被克隆,转入大肠杆菌表达成功,成为 rhIL-11 并且进入临床试验阶段,以促进巨核细胞和血小板生成,增加体内血小板计数。

1997 年,美国食品和药品监督管理局 (FDA) 正式批准 rhIL-11 上市,用于预防高风险骨髓抑制化疗方案所致严重血小板减少症的发生,降低患者血小板输注的需求<sup>[13]</sup>。2003 年,中国食品药品监督管理局 (CFDA) 批准了国产 rhIL-11 (商品名:巨和粒) 在我国上市,用于实体瘤、非髓性白血病化疗后 III、IV 级血小板减少症的二级预防和有指征治疗<sup>[14]</sup>。

近年来,美国肿瘤护理学会 (ONS) 制定的《化学治疗与生物治疗实践指南及建议 (2014 年版)》推荐 rhIL-11 作为化疗所致血小板减少 (CIT) 的首选用药<sup>[15]</sup>。中国临床肿瘤学会 (CSCO) 制定的《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 (2014 年

版)》,推荐 rhIL-11 用于肿瘤化疗所致血小板减少症 (CIT)<sup>[16]</sup>。国家卫生部医政司组织编写的《临床路径释义—血液内科分册 (2016 年版)》推荐 rhIL-11 用于 ITP 的治疗<sup>[17]</sup>。中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组制定的《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版)》推荐 rhIL-11 用于 AA 的促造血治疗<sup>[6]</sup>。上述多种临床实践指南、共识或路径收入 rhIL-11,表明以 IL-11R $\alpha$  作为血小板减少症治疗靶点的有效性和可行性。

经过国际 21 年和国内 15 年的临床实践,一系列临床研究已证明:rhIL-11 独具的多效性,能改善造血微环境<sup>[18]</sup>、延缓骨髓脂肪化进程<sup>[19]</sup>、降低化疗所致感染的发生率<sup>[20]</sup>、改善化疗所致黏膜炎症状<sup>[21-23]</sup>、纠正 ITP 患者 Th1 极化优势<sup>[24-25]</sup> 等,用于实体瘤、血液病血小板减少症的治疗是有效和安全的。在提升血小板计数、降低出血风险的同时, rhIL-11 有助于保障化疗的顺利进行,有利于使患者免于依赖输血,获益更多。

在安全性方面, rhIL-11 的大多数不良反应均为轻至中度,且停药后均能迅速消退。常见的不良反应可有乏力、发热、水肿、房性心律失常、短暂贫血以及结膜充血等;且多数不良反应均可通过暂停给药、剂量下调以及支持对症处理实现控制和逆转。

为了进一步提高 rhIL-11 合理地用于治疗血小板减少症的水平,针对国内、外的符合循证医学原则的高级别证据,参考国外诊治指南和新近相关文献,经过多学科专家共同讨论和反复修改,在 2010 年版《重组人白细胞介素 11 在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识》的基础上,重新补充修订,形成了本专家共识,作为临床医师有效、安全地应用 rhIL-11 的重要参考。

## 2 rhIL-11 治疗血小板减少症

2.1 肿瘤化疗所致血小板减少症 (CIT)<sup>[16]</sup> CIT 是临床常见的化疗药物的剂量限制性毒性反应,有可能导致降低化疗药物剂量强度、密度或推迟化疗,甚至终止化疗,由此明显地影响客观疗效和生存获益,并且增加医疗费用<sup>[1]</sup>。

对于 CIT 的治疗通常采取调整化疗方案、输注血小板和/或给予促血小板生成药物。当患者存在明显的出血倾向时,需要输注血小板治疗;而患者虽未出现明显的出血症状,但 PLT 很低 ( $\leq 10 \times 10^9 / L$ ),存在较大的出血风险,或者 PLT 较低 ( $\leq 20$

$\times 10^9/L$ ) 伴发热时,需要预防性输注血小板<sup>[26]</sup>。促血小板生成药物除了 rhIL-11 外,还有重组人血小板生成素(rhTPO)、TPO 受体激动剂罗米司亭(Romiplostim)和艾曲波帕(Ehmmbopag)。目前,只有 rhIL-11 和 rhTPO 获得我国 CFDA 批准用于治疗 CIT。

治疗恶性肿瘤患者放、化疗后的血小板减少症的临床观察中,rhIL-11 和 rhTPO 两者的疗效相似<sup>[27-28]</sup>;rhIL-11 停药后,药物后续效应仍然存在,回升血小板作用维持时间较长<sup>[29]</sup>。rhTPO 能够作用

于早期干细胞,扩大定向巨核系祖细胞池,其在早期的造血调控中作用较为明显。rhIL-11 和 rhTPO 两者联用,可能具有协同增效作用<sup>[30]</sup>。

2.1.1 CIT 的有指征治疗<sup>[1,16]</sup> 目前认为化疗后 6~24 h 即可开始应用促血小板生成药物,rhIL-11 推荐剂量为 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,皮下注射,每天 1 次,连用 7~14 天,直至血小板计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ ,或至血小板绝对值较基线提高  $50 \times 10^9/L$  时停药。在下一个周期化疗开始前 2 天和化疗中不得应用 rhIL-11。治疗流程见图 1。

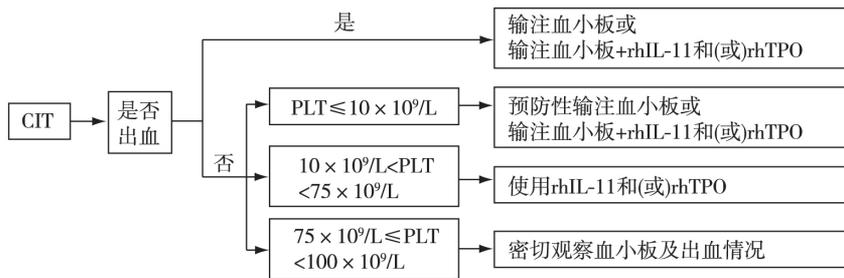


图 1 CIT 的有指征治疗流程图

2.1.2 CIT 的二级预防(secondary prevention)<sup>[1,16]</sup>

二级预防又称为临床前期预防(或次级预防),即对既往曾经发生 III/IV 级血小板减少的患者而言,针对可能导致血小板再次减少、出血风险较高的致病因素所进行的预防性措施。二级预防用药的目的为预防化疗后血小板减少或保证化疗能够按照预定计划顺利进行。

一般认为 CIT 出血的高风险因素包括:(1)既往有出血史;(2)化疗前  $PLT < 75 \times 10^9/L$ ;(3)接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷以及蒽环类等药物的化疗;(4)肿瘤细胞骨髓浸润所造成的血小板减少;(5)体能状态 ECOG 评分  $\geq 2$  分;(6)既往接受过放疗,特别是长骨、扁骨(如骨盆、胸骨等)接受过放疗。

如果患者既往化疗后发生 III/IV 级血小板减少、本周期化疗结束后有血小板下降趋势,存在出血高风险因素,推荐化疗后 6~24 h 开始预防性应用促血小板生成药物。如果患者无出血高风险因素,推荐在  $PLT < 75 \times 10^9/L$  时开始使用促血小板生成药物,至化疗抑制作用消失,且  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  时停药。rhIL-11 推荐剂量为 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,皮下注射,每天 1 次;但是在下一个周期化疗开始前 2 天和化疗中不得应用 rhIL-11。

2.2 白血病患者血小板减少 感染、出血和多脏器

衰竭是 AL 患者死亡的主要原因,随着高效抗生素的不断问世和积极应用,感染所致的病死率逐渐下降,而颅内出血(ICH)仍是白血病死亡的常见原因。AL 患者引起出血的原因比较复杂,包括血小板数量减少和功能异常、凝血因子异常、纤溶亢进以及白血病细胞血管浸润等<sup>[31]</sup>。

白血病疾病浸润骨髓,直接破坏造血微环境和造血干细胞,导致血小板生成减少,患者初诊时常有血小板中到重度减少。化疗是 AL 治疗的主要手段。临床上通常主张对白血病患者采取大剂量化疗,通过防止髓外复发、克服耐药性和清除残留的病灶,以提高治疗效果,化疗严重的骨髓抑制将进一步降低血小板计数。

国内、外大量的体外白血病细胞培养和动物体内实验证实,IL-11 无刺激急性髓性白血病(AML)恶性克隆增殖作用,可以安全地用于防治白血病患者化疗所致血小板减少<sup>[32]</sup>。

2.2.1 白血病化疗所致血小板减少的有指征治疗 治疗流程参见图 2<sup>[1]</sup>。

2.2.2 白血病化疗所致血小板减少的一级预防(primary prevention) 一级预防亦称为病因预防(或初级预防),是指在疾病发生前的预防。对首次接受大剂量化疗的患者而言,一级预防是指针对可

能导致出现出血风险较高的因素 ,在第 1 个周期化疗后立即进行的预防措施。

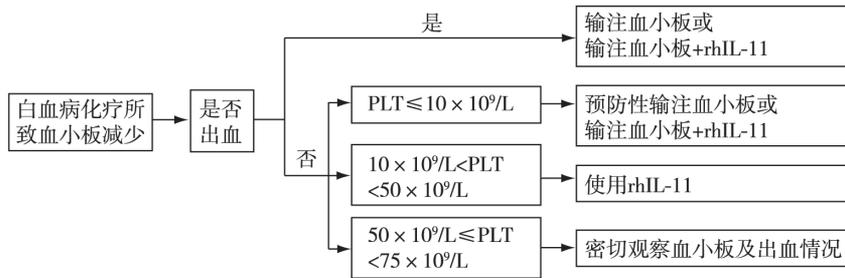


图 2 白血病化疗所致血小板减少的有指征治疗流程图

白血病患者出血的高风险因素 ,包括:(1) 疾病恶性程度高;(2) 既往有出血史;(3) 接受高剂量阿糖胞苷、地西他滨等药物的化疗;(4) 体能状态 ECOG 评分  $\geq 2$  分;(5) 合并感染。

对于接受高出血风险化疗方案的 AL 患者 ,无论治疗目的是治愈、延长生存期或是改善疾病相关症状 ,均建议化疗后预防性应用促血小板生成药物 (rhIL-11 等)。通常采取化疗后 6 ~ 24 h 应用 rhIL-11 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ,皮下注射 ,每天 1 次 ,连用 7 ~ 14 天 ,或至化疗抑制作用消失 ,且  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$  时停药。

多项研究表明 ,对 AL 患者首次诱导化疗后 24 h 皮下注射 rhIL-11 ,较之未应用 rhIL-11 者 ,患者的血小板恢复更快 ,血小板输注较少<sup>[33-34]</sup>。在化疗有效组 ,患者血小板增幅显著 ,提示 rhIL-11 对于促进化疗有效患者血小板恢复有意义;而化疗无效组患者 ,血小板也有一定涨幅 ,提示及时应用 rhIL-11 可能在一定程度上加速血小板数量的恢复 ,有利于患者及时开始和耐受第 2 个周期的诱导化疗<sup>[33]</sup>。

2.2.3 rhIL-11 降低血液病化疗患者感染发生率 一项 rhIL-11 对 AML 巩固化疗时血小板输注影响的随机、对照、双盲 II / III 期多中心临床试验证实 ,rhIL-11 能够降低血小板输注的依赖性 ,减少化疗所致感染的发生率 ,感染性发热发生率明显减低 ,用药组口腔炎发生率大大降低 (2.8% vs. 21.6%  $P = 0.0012$ ) ; 中位随访 15 个月 ,试验组患者总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS) 略优于安慰剂组 ,但无统计学差异 ,提示对于髓性疾病 ,rhIL-11 不会导致患者的不良预后 ,还有可能改善预后<sup>[21]</sup>。

一项 rhIL-11 治疗血液病化疗患者细菌感染的随机、双盲、安慰剂对照试验结果表明 ,接受 rhIL-11 治疗的试验组血小板上升显著高于安慰剂组 ,患者菌血症发生率显著降低 ,特别是胃肠起源的菌血

症 ,首次发生菌血症的时间也得以延迟 ;提示 rhIL-11 能够降低菌血症的发生频次 ,减轻严重程度 ,为临床败血症治疗提供了一个新的非抗生素解决方案<sup>[20]</sup>。

2.3 再生障碍性贫血所致血小板减少 IL-11 协同 IL-3、干细胞因子 (SCF) 等能够促进原始祖细胞的增殖 ,在造血微环境中能旁分泌和自分泌生长因子 ,改善造血微环境<sup>[18]</sup>。IL-11 又称作脂肪生长抑制因子 (adipogenesis inhibitory factor ,AGIF) ,研究提示 rhIL-11 能够抑制骨髓脂肪组织的增生 ,延长骨髓细胞培养的存活期 ,延缓骨髓纤维化进程 ,这对于再障患者和反复化疗患者具有重要的意义<sup>[19, 35]</sup>。

rhIL-11 治疗 AA 患者血小板减少 ,呈时间依赖性 ,用药时间越长 ,患者血小板涨幅越明显 ,血小板输注比例越低 ,患者出血体征改善越明显 ,药物安全性、耐受性良好<sup>[36]</sup>。采用 rhIL-11 联合免疫抑制方案对照单纯免疫抑制方案治疗急性重型再障患者<sup>[37]</sup> ,研究结果提示 ,在应用 rhIL-11 治疗急性重型再障的过程中 ,rhIL-11 显示出时间和剂量的依赖性 ,rhIL-11 用药时间越长、剂量越大 ,血小板增幅越明显。

中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组制定的《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版)》中 ,推荐 rhIL-11 用于 AA 的促造血治疗<sup>[6]</sup>。rhIL-11 推荐用法 :50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ,皮下注射 ,每天 1 次 ,连用 12 周 ,或至  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$  时停药。

2.4 原发免疫性血小板减少症 (ITP) 近年来国际上采用促血小板生成药物治疗 ITP 业已成为新的热点<sup>[5]</sup>。《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2016 版)》推荐促血小板生成药物用于 ITP 的二线治疗 ,或存在严重出血或出血风险伴  $\text{PLT} < 10 \times 10^9/\text{L}$  的 ITP 患者的紧急治疗。原国家卫生部医政司制定的《临床路径释义—血液内科

分册(2016年版)》推荐 rhIL-11 用于 ITP 的急性治疗<sup>[17]</sup>。一般认为,此类药物起效快(1~2周),但停药后疗效一般不能维持,需要进行个体化的维持治疗。

临床研究证实,rhIL-11 治疗慢性难治性 ITP 均能够有效地升高血小板计数,减轻出血情况和改善临床症状<sup>[38-39]</sup>。rhIL-11 给药方法:50 μg/kg,皮下注射,每天1次,连用14天;或至 PLT $\geq$ 200 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 时停药。

临床前研究表明,体内应用 rhIL-11 后发育成熟的巨核细胞在超微结构上完全正常,生成的血小板的形态、功能和寿命也均正常,提高血液血小板计数,而血小板功能无明显改变<sup>[14]</sup>;提示 rhIL-11 不会活化血小板,不会增加血小板的粘附力,无形成血栓风险。

体外研究<sup>[24]</sup>从不同的角度表明,rhIL-11 在体外能促使 ITP 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞从 Th1 极化优势向 Th2 极化优势转化,这种转化可能是通过其调控基因 T-bet mRNA 和 GATA-3 mRNA 来控制,这可能是 IL-11 有效治疗 ITP 的机制之一。临床研究发现<sup>[25]</sup>,ITP 患者体内存在 Th1 细胞、Th2 细胞失衡,Th 细胞呈 Th1 极化优势,其相应的调控因子 T-bet、GATA-3 亦呈同样变化,rhIL-11 治疗有效患者 Th1 极化优势得以纠正,T-bet、GATA-3 表达亦呈相应改变。

### 3 rhIL-11 用药的安全性管理建议

**3.1 不良反应概述** 临床上使用 rhIL-11 后主要不良反应,包括:乏力、发热、水肿、心动过速、短暂贫血及结膜充血等<sup>[10,41-42]</sup>;大多数为轻至中度,停药后均能迅速消退。

#### 3.2 一般不良反应

**3.2.1 乏力** 乏力常常与肿瘤的疾病本身以及针对肿瘤的治疗相关。rhIL-11 临床研究中,乏力的发生率约为 3.45%,对于 1~2 级乏力,无需剂量调整;而 3~4 级乏力则需进行积极对症处理<sup>[14]</sup>。需要提醒的是患者的乏力也有可能是继发于甲状腺功能减退、抑郁、贫血或疼痛等原因,应予鉴别诊断和相应处理<sup>[42]</sup>。

**3.2.2 发热** rhIL-11 引起的发热多为一过性轻、中度发热,发生率约为 7.7%<sup>[33]</sup>,通常发生在用药后的 7~14 h;如体温高于 39℃,应排除其他原因所致发热(特别是感染)的可能性,且必要时可用解

热镇痛药缓解。

**3.2.3 短暂贫血** 实验室检查中 rhIL-11 用药组患者最常见的化验指标异常,通常为因血浆容量的扩张引起的血红蛋白浓度降低。血浆容量的扩张,还可以引起白蛋白等其他血浆蛋白(如转铁蛋白和  $\gamma$ -球蛋白浓度)的降低。血钙浓度也可能出现相应的降低,但无临床表现<sup>[14,43]</sup>。

**3.2.4 结膜充血** rhIL-11 引起的结膜充血发生率约 5%,偶见用药后一过性视力模糊,无需处理。

#### 3.3 特别关注的不良反应

**3.3.1 水肿** 应用 rhIL-11 后水肿的发生率约为 8%。通过动物实验提示:rhIL-11 引起的水肿可能是由于 rhIL-11 促进肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统分泌醛固酮,引起水钠潴留,但是人体试验中未得到相似的结果<sup>[43]</sup>,因此 rhIL-11 与水肿的具体机制仍需临床进一步探索。

防治建议:在 rhIL-11 用药过程中,需要每日监测患者体重和液体出入量,不建议常规应用利尿剂。如在开始治疗 3 天内体重增加 $\geq$ 2 kg,提示已存在水钠潴留,即隐性水肿,此时可给予保钾排钠利尿剂进行治疗,并且监测电解质平衡。

rhIL-11 主要通过肾脏排泄。严重肾功能受损患者和肌酐清除率(Cler) $<$ 30 ml/min 者,需减少剂量至 25 μg/kg<sup>[1]</sup>。

**3.3.2 心房颤动** 基础研究表明,rhIL-11 并不影响心肌细胞动作电位和离子流的变化<sup>[44]</sup>。3 项随机、对照的临床研究结果表明<sup>[9-10,21]</sup>:发生房性心律失常者,rhIL-11 不同剂量组间以及与对照组间均未见明显差异,部分患者原来存在主动脉狭窄或房性心律失常史。基于目前的研究结果,rhIL-11 与房性心律失常的直接相关性尚缺乏相应的基础研究和临床证据,可能的机制仍需进一步探索。

防治建议:欧洲心脏病学会(ESC)最新指南<sup>[45]</sup>指出:心房颤动的治疗目标为寻找和纠正诱因及病因、控制心室率、恢复窦性心律及预防血栓栓塞并发症。

对于老年患者或合并应用葱环类药物等患者,应用 rhIL-11 之前须行心电图检查<sup>[45-46]</sup>,用药后密切监测心电图,存在高风险因素的患者可酌情减少剂量至 25 μg/kg;如发现新发心房颤动或用药过程中突发胸闷、心慌和气促等症状,应及时停药。

当患者应用高风险致吐化疗方案时,建议监测电解质水平,出现低钾、低镁时应及时补充。当患

者存在充血性心力衰竭 (CHF)、房性心律失常史时,应用 rhIL-11 前需权衡患者的获益与潜在风险<sup>[1 47]</sup>。如需用药建议邀请肿瘤心脏病专科医师评估病情,并与血液、肿瘤科专科医师协商共同制定防治方案。

rhIL-11 在心脏方面的不良反应主要为 1~2 级且可防、可控和可逆,一般不会引起患者心功能不全情况的发生,也不会导致心脏器质性病变<sup>[48-50]</sup>,不影响下次化疗时间,患者可以耐受<sup>[1]</sup>。

#### 4 结 语

一系列临床研究和长期应用实践证明,采用 rhIL-11 治疗血小板减少症疗效确切,具有较好的客观疗效和明显的生存质量获益。国内外有关临床实践指南对 rhIL-11 进行了重点推荐。本共识结合了 rhIL-11 上市后临床应用情况、专家学者的经验以及其他促血小板生成药物的使用情况,对于如何合理、安全有效地应用 rhIL-11 提出了意见和建议,提供给临床医师作为用药参考。

由于血液病和实体肿瘤的临床诊治、研究进展迅速,需要进一步开展探索 rhIL-11 的最佳给药方法、剂量、用药终点以及不良反应的防治等研究,密切观察和积累证据,用以完善用药细节和注意事项,我们将据此对本共识及时进行更新和补充。

#### 共识专家组 (姓氏拼音为序):

龚新雷 侯 明 贾永前 金成豪 李贵玲  
刘 波 刘 巍 刘 勇 罗素霞 马 军  
潘宏铭 秦叔逵 邵宗鸿 沈志祥 王 椿  
王华庆 杨 威 张 梅 张明智 张为民  
张沂平 张宇辉 郑振东 周 辉

#### 参考文献

[ 1 ] 马 军. 重组人白介素 11 在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(12): 948-950.  
[ 2 ] Michelson AD. The clinical approach to disorders of platelet number and function [M]//Michelson AD. Platelets, 3rd ed. Pittsburgh: Academic Press, 2013:813-818.  
[ 3 ] 杨九一, 顾 健. 药源性血小板减少症机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22):1874-1877.  
[ 4 ] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0.3 [EB/OL]. 2010-06-14 [2018-01-12]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/adverse\\_effects.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/adverse_effects.htm).

[ 5 ] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2):89-93.  
[ 6 ] 付 蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1):1-5.  
[ 7 ] Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 1(1):172-178.  
[ 8 ] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(3):205-213.  
[ 9 ] Tepler I, Elias L, Hussein M, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy [J]. Blood, 1996, 87(9):3607-3614.  
[10] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(11):3368-3377.  
[11] Schwertschlag US, Trepicchio WL, Dykstra KH, et al. Hematopoietic, immunomodulatory and epithelial effects of interleukin-11 [J]. Leukemia, 1999, 13(9):1307-1315.  
[12] Turner KJ, Neben S, Weich N, et al. The role of recombinant interleukin 11 in megakaryocytopoiesis [J]. Stem Cells, 1996, 14 (Suppl 1):53-61.  
[13] Pfizer Inc. NEUMEGA® Instrument [EB/OL]. 2012-10-30 [2018-01-12]. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/neumega>.  
[14] 齐鲁制药有限公司. 注射用重组人白介素 11 说明书 [EB/OL]. 2007-04-22 [2018-01-12]. [http://www.qilu-pharma.com/products\\_detail/product\\_id:51.html](http://www.qilu-pharma.com/products_detail/product_id:51.html).  
[15] Polovich M, Whitford JM, Olsen M, et al. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice [M]. 4th ed. Oncology Nursing Society, 2014.  
[16] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(11):876-879.  
[17] 黄晓军. 临床路径释义—血液内科分册 [M]. 北京: 中国协和医科大学, 2016:5.  
[18] 郑杰华, 吕 炜. 重组人白介素-11 临床应用进展 [J]. 临床血液学杂志, 2006, 19(2):125-128.  
[19] Keller DC, Du XX, Srou EF, et al. Interleukin-11 inhibits adipogenesis and stimulates myelopoiesis in human long-term marrow cultures [J]. Blood, 1993, 82(5):1428-1435.  
[20] Ellis M, Zwaan F, Hedström U, et al. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with haematological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial [J]. Lancet, 2003, 361(9354):275-280.  
[21] Usuki K, Urabe A, Ikeda Y, et al. A multicenter randomized,

- double-blind, placebo-controlled late-phase II/III study of recombinant human interleukin 11 in acute myelogenous leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2007, 85(1):59-69.
- [22] 龙生平,胡美兰. 重组人白介素-11 防治急性白血病化疗所致的口腔黏膜炎疗效观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(25):11-11.
- [23] 黄引芳,傅深,章青,等. 白细胞介素-11 预防和治理头颈部肿瘤放疗导致口腔黏膜反应的疗效观察[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010, 37(9):710-712.
- [24] 姚荣欣,李欠欠,林颖,等. IL-11 对 ITP 患者 Th1、Th2 细胞及 T-bet、GATA-3 mRNA 的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2014, 44(7):494-497.
- [25] Lin Y, Zhou X, Guo W, et al. RhIL-11 treatment normalized Th1/Th2 and T-bet/GATA-3, imbalance in human immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38:40-44.
- [26] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. *Oncology*, 2015, 29(4):282-294.
- [27] 杨凯,何学鹏,郭智,等. rhTPO 和 rhIL-11 促进老年 AML 患者化疗后血小板恢复的疗效比较[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(10):1564-1566.
- [28] 陈坚,瞿琴,魏燕,等. 重组人促血小板生成素与重组人白细胞介素-11 治疗肿瘤患者血小板减少症的疗效比较[J]. *实用肿瘤杂志*, 2010, 25(3):318-320.
- [29] 朱宝玲,姚荣欣,夏轶姿,等. 重组人白介素-11 在肝硬化脾功能亢进患者中的术前应用[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(10):1805-1806.
- [30] 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.
- [31] 季素芳,朱培林,屠其华,等. 急性白血病并发颅内出血高危因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2004, 7(5):7-8.
- [32] Tafuri A, Lemoli RM, Petrucci MT, et al. Thrombopoietin and interleukin 11 have different modulatory effects on cell cycle and programmed cell death in primary acute myeloid leukemia cells [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(8):1255-1263.
- [33] 王爱华,陈瑜,陈颖,等. 重组人白细胞介素 11 对急性白血病患者诱导化疗后血小板恢复的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(3):190-192.
- [34] 张秋荣,吴德沛,苗瞄,等. 白介素-11 及可溶性糖蛋白 130 在急性白血病诱导缓解过程中的变化及其意义[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(17):1376-1378.
- [35] 王孟昭,李龙芸. 重组白细胞介素 11 预防肿瘤化疗后血小板减少[J]. *肿瘤学杂志*, 2002, 8(4):230-232.
- [36] 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.
- [37] 冯莹,叶絮,庞纓,等. 重组人白介素-11 在急性重型再障促血小板生成作用的临床观察[J]. *血栓与止血学*, 2005, 11(3):128-131.
- [38] 陈曙平,何群,吴登蜀,等. 重组人白细胞介素-11 治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. *中国医学工程*, 2006, 14(4):417-418.
- [39] 秦兰,袁忠,杜晓军,等. 重组人白介素 11 治疗慢性特发性血小板减少性紫癜 26 例观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(5):1219-1221.
- [40] Du X, Williams DA. Interleukin-11: review of molecular, cell biology, and clinical use [J]. *Blood*, 1997, 89(11):3897-3908.
- [41] 储大同,徐兵河,宋三泰,等. 重组人白细胞介素 11 (迈格尔)对化疗引起骨髓抑制肿瘤病人的促血小板生成作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2001, 9(4):314-317.
- [42] 秦叔逵,李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9):841-847.
- [43] Dykstra KH, Rogge H, Stone A, et al. Mechanism and amelioration of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11)-induced anemia in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(8):880-888.
- [44] Sartiani L, De PP, Lonardo G, et al. Does recombinant human interleukin-11 exert direct electrophysiologic effects on single human atrial myocytes? [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(3):425-434.
- [45] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1):9-42.
- [46] 苗文春,蒋志相,董晓燕,等. 注射用重组人白介素-11 所致心脏毒性的临床观察[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(7):849-852.
- [47] Nd SJ. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11 [J]. *Oncology*, 2000, 14(8):41-47.
- [48] Kimura R, Maeda M, Arita A, et al. Identification of cardiac myocytes as the target of interleukin 11, a cardioprotective cytokine [J]. *Cytokine*, 2007, 38(2):107-115.
- [49] Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2010, 121(5):684-691.
- [50] Nakagawa M, Owada Y, Izumi Y, et al. Four cases of investigational therapy with interleukin-11 against acute myocardial infarction [J]. *Heart & Vessels*, 2016, 31(9):1-5.

收稿日期:2018-01-20