

[文章编号] 1007-0893(2024)07-0019-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.005

TP 患者应用 IL-11 联合重组人血小板生成素治疗的临床疗效及安全性

梁 靛 李变锋 程 苗

(漯河医学高等专科学校第二附属医院, 河南 漯河 462300)

[摘要] 目的: 探讨血小板减少症 (TP) 患者应用白细胞介素 (IL)-11 联合重组人血小板生成素注射液治疗的临床疗效及安全性。方法: 选取 2022 年 8 月至 2023 年 8 月在漯河医学高等专科学校第二附属医院接受治疗的 150 例 TP 患者, 随机均分为常规组与联合组, 每组各纳入 75 例。常规组给予应用 IL-11 治疗, 联合组在常规组的基础上联合应用重组人血小板生成素输注治疗。观察两组患者治疗期间血小板计数的变化, 比较血小板计数达标时间; 治疗 14 d, 观察血清学检测指标的变化; 出院前统计两组患者不良反应发生情况并比较。结果: 治疗 3 d、7 d、14 d 时, 联合组患者血小板计数均高于常规组; 联合组患者血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间、 $\geq 70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间、 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间均短于常规组; 治疗 14 d 时, 联合组血清促血小板生成素 (TPO)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均低于常规组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: IL-11 联合重组人血小板生成素注射液治疗 TP 可获得理想的临床疗效, 能有效缩短血小板达标时间, 且联合方案安全性可靠。

[关键词] 血小板减少症; 白细胞介素-11; 重组人血小板生成素

[中图分类号] R 558 **[文献标识码]** B

Clinical Efficacy and Safety of IL-11 Combined with Recombinant Human Thrombopoietin in the Treatment of TP Patients

LIANG Liang, LI Bianfeng, CHENG Miao

(The Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Henan Luohe 462300)

[Abstract] **Objective** Exploring the clinical efficacy and safety of using interleukin-11 (IL-11) combined with recombinant human thrombopoietin injection in the treatment of patients with thrombocytopenia (TP). **Methods** 150 TP patients who received treatment at the Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College from August 2022 to August 2023 were randomly divided into a conventional group and a combination group, with 75 patients in each group. The conventional group was treated with IL-11, while the combination group was treated with recombinant human thrombopoietin infusion in addition to the conventional group. Observe the changes in platelet count during treatment in two groups of patients and compare the time when platelet count meets the standard; After 14 days of treatment, observe the changes in serum indicators; Count and compare the incidence of adverse reactions between two groups of patients before discharge. **Results** At 3, 7, and 14 days of treatment, the platelet count of patients in the combination group was higher than that in the conventional group; The time for platelet count recovery to $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\geq 70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, and $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ in the combined group was shorter than that in the conventional group; After 14 days of treatment, serum levels of thrombopoietin (TPO), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the combination group were lower than those in the conventional group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups of patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of IL-11 and recombinant human thrombopoietin injection can achieve ideal clinical efficacy in the treatment of TP, effectively shorten the time for platelet compliance, and the combination regimen is safe and reliable.

[Keywords] Thrombocytopenia; Interleukin-11; Recombinant human thrombopoietin

[收稿日期] 2024-02-23

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200886)

[作者简介] 梁靛, 女, 主治医师, 主要从事肾内科工作。

血小板减少症 (thrombocytopenia, TP) 是指因各种原因导致的骨髓抑制从而形成的外周血内血小板计数异常降低至 $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 及以下^[1-2]。TP 可导致出血风险升高以及患者原发疾病治疗时间延长,甚至可能引起脑、肾、肝、消化系统等重要器官出血,从而威胁患者的生命安全^[3-4]。目前重组人血小板生成素、白细胞介素 (interleukin, IL) -11 均为 TP 治疗的常用药物。既往临床研究表明单纯用药治疗难以获得理想的临床疗效^[5-6]。因此笔者采用 IL-11 联合重组人血小板生成素治疗 TP,旨在评估这一联合用药方案的临床疗效与安全性,为临床用药提供参考依据,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 8 月至 2023 年 8 月在漯河医学高等专科学校第二附属医院接受治疗的 150 例 TP 患者,随机均分为常规组与联合组,每组各纳入 75 例。常规组的患者中,男 39 例,女 36 例;年龄为 27 ~ 78 岁,年龄 (54.85 ± 10.26) 岁;血小板减少严重程度^[7]: 2 级 22 例,3 级 41 例,4 级 12 例。联合组的患者中,男 41 例,女 34 例;年龄为 26 ~ 79 岁,年龄 (55.07 ± 11.13) 岁;血小板减少严重程度: 2 级 20 例,3 级 42 例,4 级 13 例。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过漯河医学高等专科学校第二附属医院伦理委员会审核 (202104-0115)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参考《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版)》^[7] 中 TP 的诊断标准进行诊断。

1.2.2 纳入标准 (1) 年龄为 18 ~ 80 岁; (2) 符合上述诊断标准,入院时血小板计数为 $(10 \sim 75) \times 10^9 \cdot L^{-1}$; (3) 卡氏行为状态评分 (Karnofsky performance status, KPS)^[8] ≥ 60 分; (4) 在漯河医学高等专科学校第二附属医院的相关资料完整。

1.2.3 排除标准 (1) 对于研究药物过敏; (2) 特发性 TP; (3) 存在遗传性血栓前综合征史; (4) 合并慢性肝脏疾病、脾功能亢进; (5) 合并自身免疫性疾病。

1.3 方法

1.3.1 常规组 给予 IL-11 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 S20053046) 1.5 mg, 血小板计数 $< 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时 1 次 $\cdot d^{-1}$, 皮下注射; 血小板计数 $> 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时停止治疗。

1.3.2 联合组 在常规组的基础上联合应用重组人血小板生成素输注治疗。重组人血小板生成素注射液 (沈阳三生制药有限责任公司, 国药准字 S20050049) 15 000 U,

血小板计数 $< 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时 1 次 $\cdot d^{-1}$, 皮下注射; 血小板计数 $> 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时停止治疗。

1.4 观察指标

于治疗前与治疗 3 d、7 d、14 d 时采集患者的 2 份 3 mL 空腹静脉血; 其中一份静脉血使用全自动型血细胞分析仪检测血小板计数。另一份置入离心机, 按 $3000 r \cdot min^{-1}$ 的速度、12.5 cm 半径, 离心 10 min, 取血清按免疫酶联吸附法检测血清指标水平。

(1) 于治疗前与治疗 3 d、7 d、14 d 时两组患者的血小板计数。(2) 比较两组患者血小板计数恢复时间。

(3) 治疗 14 d 时, 观察并比较两组患者的血清指标: 促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)、IL-6、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (tumor necrosis factor- α , TNF- α); (4) 出院前统计两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的不同时间的血小板计数比较

治疗前, 两组患者血小板计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 d、7 d、14 d, 联合组患者的血小板计数均高于常规组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的不同时间的血小板计数比较

($n = 75, \bar{x} \pm s, \times 10^9 \cdot L^{-1}$)

组别	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗 14 d
常规组	26.37 ± 1.83	65.29 ± 7.96	82.67 ± 9.26	114.27 ± 13.64
联合组	26.19 ± 1.64	74.46 ± 8.21^a	95.29 ± 10.13^a	126.31 ± 14.82^a

注: 与常规组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者的血小板计数恢复时间比较

联合组患者血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间、 $\geq 70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间、 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间均短于常规组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者的血小板计数恢复时间比较 ($n = 75, \bar{x} \pm s, d$)

组别	$\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间	$\geq 70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间	$\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时间
常规组	8.37 ± 0.92	19.21 ± 3.41	25.89 ± 5.68
联合组	5.14 ± 0.68^b	12.26 ± 3.29^b	14.25 ± 4.29^b

注: 与常规组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的血清学检测指标比较

治疗前, 两组患者各项血清学检测指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 14 d 时, 联合组患者

血清 TPO、IL-6、TNF-α 水平均低于常规组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血清学检测指标比较
($n = 75, \bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	时间	TPO	IL-6	TNF-α
常规组	治疗前	291.39 ± 31.26	44.91 ± 6.23	37.46 ± 4.21
	治疗 14 d	158.37 ± 18.43	30.24 ± 5.19	22.32 ± 3.15
联合组	治疗前	292.06 ± 31.82	45.51 ± 7.02	38.02 ± 4.36
	治疗 14 d	122.29 ± 14.47 ^c	18.72 ± 4.36 ^c	15.37 ± 2.92 ^c

注：TPO—促血小板生成素；IL—白细胞介素；TNF-α—肿瘤坏死因子-α。

与常规组治疗 14 d 比较，^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应情况比较 [$n = 75, n(\%)$]

组别	胃肠道反应	肌肉酸痛	转氨酶升高	头痛	发热	乏力	总发生
常规组	1(1.33)	1(1.33)	0(0.00)	1(1.33)	1(1.33)	1(1.33)	5(6.67)
联合组	2(2.67)	2(2.67)	1(1.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.33)	6(8.00)

3 讨论

放疗、化疗为各种恶性肿瘤治疗的常用方法，但放疗、化疗均可诱发不同程度的骨髓抑制，形成 TP^[9]。TP 发生后可导致患者出血风险升高，其原发疾病的治疗可受到一定干扰，同时还可能因继发出血性疾病而直接威胁患者的生命安全^[10]。为了保障 TP 患者的治疗效果，降低出血风险，临床上对于 TP 主张给予积极治疗。

重组人血小板生成素与 IL-11 均为临床上治疗 TP 的常用药物^[11]。重组人血小板生成素是一种高特异性血小板刺激因子，直接于骨髓的造血干细胞发挥作用，促进血小板的生成，其可促进内源性血小板的合成，因此能够直接提升 TP 患者的血小板水平。避免了外源性补充血小板后的流失。IL-11 是一种利用基因重组技术合成的 IL-11。IL-11 可通过刺激骨髓造血干细胞增殖，发挥促进血小板合成与生长的作用。但由于 TP 患者多存在有不同程度的骨髓造血干细胞功能衰减，因此单纯应用 IL-11 的效果不佳，且长期使用可导致不良反应增多。为此漯河医学高等专科学校第二附属医院采用重组人血小板生成素与 IL-11 联合方案治疗 TP。两种药物联合应用时可通过药物的协同作用，直到增强临床疗效的作用。

本研究结果表明，治疗 3 d、7 d、14 d 联合组患者血小板计数均高于常规组；提示联合用药方案能够有效提高 TP 的临床疗效，在治疗过程中有效提升患者的血小板计数。这一研究结果与韩瑛等^[12]的研究结论相符。联合组患者血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时间、 \geq

$70 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时间、 $\geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时间均短于常规组；提示联合用药方案能够缩短 TP 患者血小板计数恢复时间，为更好的保障患者原发疾病的治疗提供了良好基础。治疗后联合组血清 TPO、IL-6、TNF-α 水平均低于常规组；提示重组人血小板生成素联合 IL-11 可辅助增强 TP 患者拮抗炎症反应的能力，促进血小板合成。通过组间比较可知，两组不良反应的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；提示联合用药方案安全可行。

综上所述，IL-11 联合重组人血小板生成素注射液治疗 TP 可获得理想的临床疗效，能有效缩短血小板达标时间，且联合方案安全性可靠。

[参考文献]

- [1] 李蓉蔚, 杨仁池. 巨核细胞分化与血小板生成机制的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42 (1): 30-35.
- [2] 乌雅罕, 李全福, 陈凤, 等. 药物预防化疗所致血小板减少症研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27 (17): 3138-3143.
- [3] 王理伟.《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》述评 [J]. 肿瘤, 2021, 41 (12): 828-831.
- [4] 杨宏, 孔天东, 陈露, 等. 重组人血小板生成素对化疗所致血小板减少症的预防方案优化研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45 (1): 98-103.
- [5] 章冰玉, 杨峰, 郭恩伟, 等. 重组人血小板生成素治疗创伤并发严重血小板减少症初步疗效观察 [J]. 内科理论与实践, 2020, 15 (4): 257-260.
- [6] 于乃浩, 褚玉茹, 阚建英, 等. 血必净注射液联合重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35 (8): 1684-1687.
- [7] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46 (18): 923-929.
- [8] 王博昊, 易志杰, 黄雨馨, 等. 发热伴血小板减少综合征患者病情严重程度关联因素分析 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2021, 56 (5): 640-644.
- [9] 郁飞文, 彭猛青, 张茹茹, 等. 海曲泊帕乙醇胺片对抗肿瘤治疗后血小板减少症患者临床疗效及对血清 TPO、STAT3、MAPK 的影响 [J]. 药物评价研究, 2023, 46 (3): 614-620.
- [10] 黄月华, 张苗苗, 李利红, 等. 艾曲泊帕在实体肿瘤化疗所致血小板减少症治疗中的应用 [J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32 (9): 652-654.
- [11] 韩晶, 门鹏, 刘维, 等. 重组人血小板生成素治疗原发性免疫性和肿瘤化疗后血小板减少症的快速卫生技术评估 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29 (5): 589-594.
- [12] 韩瑛, 张晶, 李淑敏, 等. 重组人血小板生成素预防卵巢癌化疗相关血小板减少症的疗效和安全性 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30 (10): 1855-1859.