

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

【主题词】 白细胞介素 11； 血液肿瘤； 实体瘤； 专家共识

【Subject words】 Interleukin-11； Hematologic diseases； Solid tumors； Expert consensus

为提高血小板减少症治疗水平,促进重组人白细胞介素 11 (rhIL-11)在血液病、实体瘤领域的合理用药,2010 年 4 月 17 日在北京举行了 rhIL-11 在血液病、实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识研讨会。孙燕院士担任会议主席,马军、石远凯教授联袂担任共同主持人,马军、侯明教授分别进行主题发言,20 余位来自血液病、肿瘤学领域的知名专家与会并展开讨论,针对国内、外符合循证医学原则的高级别证据,参考 2010 年美国国家癌症网(NCCN)肿瘤临床实践指南、2009 年美国肿瘤护理学会(ONS)化疗和生物治疗临床实践指南、2001 年美国临床肿瘤学会(ASCO)癌症患者血小板输注临床实践指南^[1],达成如下共识。

一、血小板减少症的定义

血小板减少症是指血小板 $<100 \times 10^9/L$ 。血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时,患者存在皮肤、黏膜出血的危险性;血小板 $<20 \times 10^9/L$ 时,有自发性出血的高度危险性;血小板 $<10 \times 10^9/L$ 时,则有自发性出血的极高危险性。

二、rhIL-11 在化疗所致血小板减少症预防和治疗中的应用

由化疗引起的小血小板减少是常见的化疗药物剂量限制性毒性,常导致化疗药物剂量降低或化疗延迟,甚至终止化疗,这些都可能影响临床疗效。当化疗引起严重血小板减少症时,以往常用的治疗方法是输注血小板,其引起的输血相关性病毒或细菌感染,以及反复多次输注血小板产生抗体导致的异体免疫反应等问题日益突出。近年的研究表明,使用 rhIL-11 可以降低这些风险并减轻其严重程度,并缩短血小板减少症的病程,减少血小板的输注^[2]。

1. rhIL-11 治疗实体瘤、白血病化疗所致血小板减少症: ASCO 癌症患者血小板输注临床实践指南推荐:对于成人白血病和多数实体瘤患者,当血小板 $\leq 10 \times 10^9/L$ 时,需预防输注血小板,特别是有出血危险的肿瘤,如白血病、恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤、结直肠癌等,当患者的血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$ 时,应考虑输注血小板^[1]。

对于不符合血小板输注指征的血小板减少患者,实体瘤患者应在血小板介于 $(20 \sim 75) \times 10^9/L$ 、白血病化疗患者应在血小板介于 $(10 \sim 50) \times 10^9/L$ 时应用 rhIL-11。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,为获得 rhIL-11 持续的后续升血小板效应,可以考虑在血小板输注的同时使用 rhIL-11。rhIL-11 治疗实体瘤化疗所致血小板减少症的流程见图 1,治疗白血病化疗所致血小板减少症的流程见图 2。

rhIL-11 用药方法:推荐剂量为 $25 \sim 50 \mu g/kg$,皮下注射,1 次/d,至少连用 7~10 d,至化疗抑制作用消失并血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或至血小板较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 以上时停药,在下一周期化疗开始前 2 d 及化疗中不得用药。

2. rhIL-11 的二级预防用药:rhIL-11 的二级预防用药是指在上一周期化疗后出现Ⅲ度和(或)Ⅳ度血小板减少的患者,为预防下个周期化疗再发生血小板减少而预防应用 rhIL-11 的方法。rhIL-11 的二级预防用药以预防化疗后血小板减少或保证化疗能够按照预定计划进行为目的。

rhIL-11 的二级预防用药方法:前一周期化疗后发生Ⅲ度和(或)Ⅳ度血小板减少、下一周期化疗结束后伴有血小板下

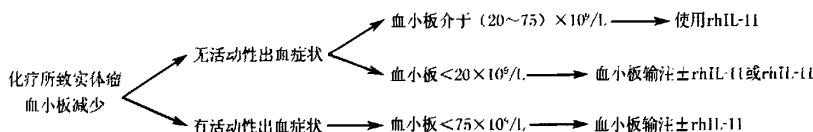


图 1 rhIL-11 治疗实体瘤化疗所致血小板减少症流程图

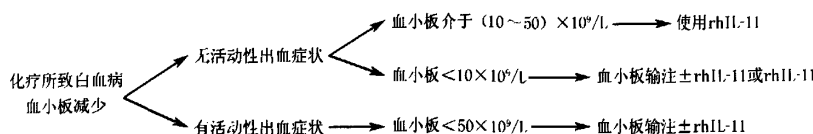


图 2 rhIL-11 治疗白血病化疗所致血小板减少症流程图

降趋势的患者,须在化疗后 6~24 h 皮下注射 rhIL-11,1 次/d,至化疗抑制作用消失并血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时停药,在下一周期化疗开始前 2 d 及化疗中不得用药。

三、rhIL-11 在伴有血小板减少症的血液病治疗中的应用

1. 成人特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP): 临床研究证实,对糖皮质激素类药物、免疫球蛋白药物或脾切除术治疗无效的 ITP 患者, rhIL-11 能够升高其血小板,降低出血风险^[34]。成人 ITP 的治疗流程见图 3。

2. 再生障碍性贫血: rhIL-11 协同 IL-3、干细胞因子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^[6]。rhIL-11 又称作脂肪生长抑制因子,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。这两点对于再生障碍性贫血的治疗具有重要意义^[7]。

王爱华等^[8]报道, rhIL-11 治疗再生障碍性贫血患者血

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,患者出血症状改善越明显,其安全性和耐受性良好。

冯莹等^[9]报道,在应用 rhIL-11 治疗急性重型再生障碍性贫血的过程中, rhIL-11 显示出时间和剂量依赖性, rhIL-11 用药时间越长、剂量越大,血小板增幅越明显。

3. 骨髓增生异常综合征: NCCN 指南将骨髓增生异常综合征的治疗分为低强度治疗和高强度治疗。低强度治疗为门诊治疗,如选用造血细胞生长因子、诱导分化药物、生物反应调节剂和低强度化疗等。美国 M. D. Anderson 癌症中心的研究显示,低剂量 rhIL-11 对于骨髓衰竭患者有积极的作用,耐受性较好^[10]。

NCCN 曾推荐 rhIL-11 用于骨髓增生异常综合征的治疗: 低剂量 ($10 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$) rhIL-11 应用 2 周,休息 2 周, 45% 左右的骨髓增生异常综合征患者血小板上升,有效期能延续 12~30 周。毒性反应轻微,患者耐受性好^[11]。

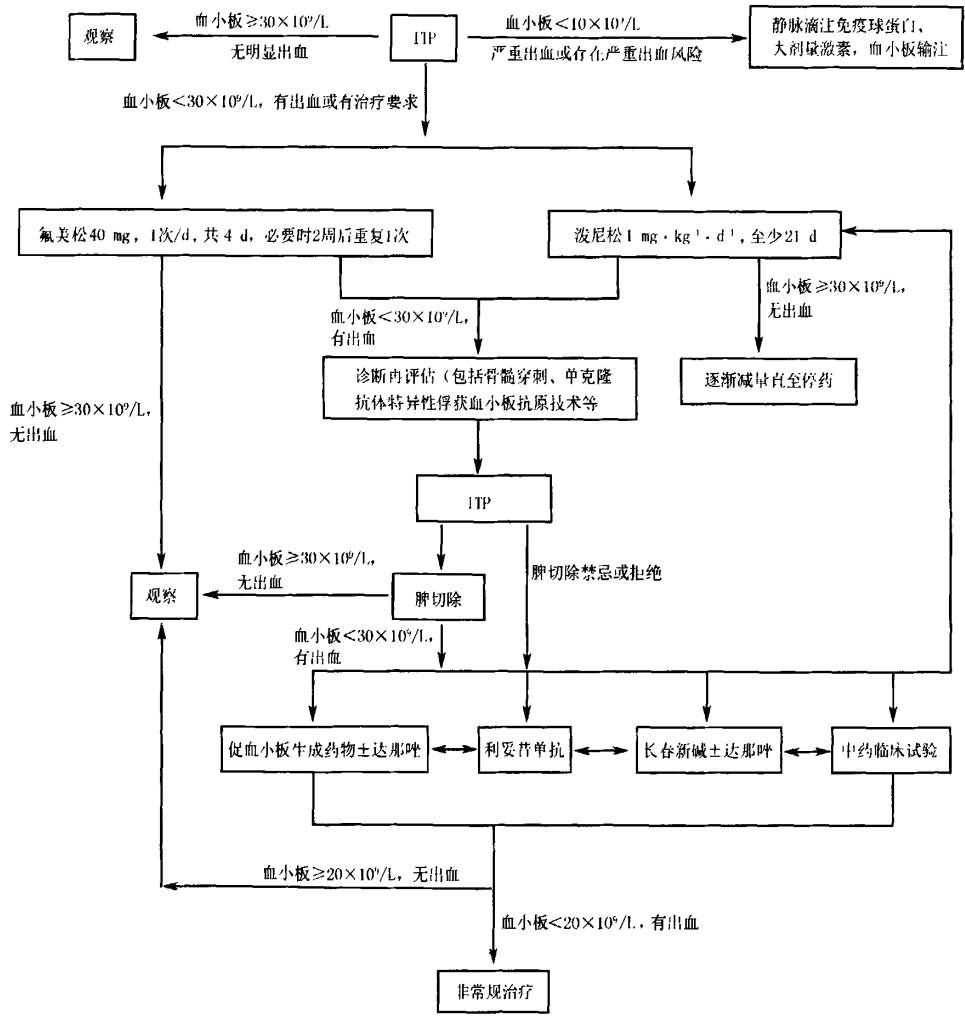


图 3 成人 ITP 的治疗流程图^[4]

四、rhIL-11 用药注意事项

1. 肾功能受损患者须减量使用:rhIL-11 主要通过肾脏排泄。严重肾功能受损、肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ 者需减少剂量至 $25 \mu\text{g/kg}$ 。

2. 老年患者,尤其有心脏病史者慎用: Xu 等^[12]报道, rhIL-11 会增加中老年患者心房颤动的发生率,且呈年龄依赖性,40 岁以上的患者有可能发生心房扑动,65 岁以上患者心房颤动发病率有所提高。

ONS 指南重点提示:对于既往有液体滞留、充血性心力衰竭、房性心律不齐或冠状动脉疾病史的患者,尤其是老年患者,使用 rhIL-11 应慎重。

综上所述, rhIL-11 是首个经美国食品和药品管理局批准的升血小板细胞因子药物,其大部分不良反应均为轻至中度,且停药后均能迅速消退。深刻认识及熟练掌握 rhIL-11 的用药规范,可确保更安全、有效、合理地应用该类药物。

(马军 整理)

专家组成员 孙燕、石远凯(中国医学科学院肿瘤医院)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、陈协群(第四军医大学西京医院)、陈志哲(福建省血液病研究所)、冯继锋(江苏省肿瘤医院)、韩宝惠(上海市胸科医院)、侯明(山东大学齐鲁医院)、焦顺昌(解放军总医院)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院)、李建勇(江苏省人民医院)、李艳(中国医科大学第一附属医院)、卢铀(四川大学华西医院)、吕跃、张力(中山大学附属肿瘤医院)、任汉云(北京大学第一医院)、沈一平(浙江省中医院)、邵宗鸿(天津医科大学总医院)、沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王健民(第二军医大学附属长海医院)、王欣(山东省立医院)、王哲海(山东省肿瘤医院)、吴德沛(江苏省血液研究所)、张梅(西安交通大学医学院第一附属医院)、张广森(中南大学湘雅二医院)、周郁鸿(浙江省中医院)、赵永强(北京协和医院)

参 考 文 献

[1] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion

for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19: 1519-1538.

- [2] Kaushansky K. Use of thrombopoietic growth factors in acute leukemia. Leukemia, 2000, 14:505-508.
- [3] 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. 中国医学工程, 2006, 14:417-418.
- [4] 谭琳,周华,谢瑜. 重组人白细胞介素-11 和长春新碱联合治疗难治性特发性血小板减少性紫癜. 云南医药, 2009, 30: 38-39.
- [5] 侯明. 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识. 中华血液学杂志, 2009, 30:647-648.
- [6] 王震,李扬秋. 白介素在骨髓造血微环境调控中的作用. 国外医学输血及血液学分册, 2002, 25:160-163.
- [7] Keller DC, Du XX, Scour EF, et al. Interleukin-11 inhibits adipogenesis and stimulates myelopoiesis in human long-term marrow cultures. Blood, 1993, 82:1428-1435.
- [8] 王爱华,沈志祥,冯莹,等. 重组人白介素-11 治疗再生障碍性贫血血小板减少的临床观察. 中华血液学杂志, 2010, 31: 719-711.
- [9] 冯莹,叶絮,庞璆,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. 血栓与止血学, 2005, 11:128-131.
- [10] 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. Ann Oncol, 2005, 16:139-145.
- [11] 陈书长. 如何选择骨髓增生异常综合征治疗:比较 NCCN 治疗指南与协和阶梯治疗方案异同. //马军,秦叔逵,张清媛. 中国临床肿瘤学教育专辑. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社, 2007: 446-451.
- [12] Xu J, Ren JF, Mugelli A, et al. Age-dependent atrial remodeling induced by recombinant human interleukin-11: implications for atrial flutter/fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 39:435-440.

(收稿日期:2010-08-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

医学科论文中阿拉伯数字的使用规则

1. 凡是可以使用阿拉伯数字而且很得体的地方,均应使用阿拉伯数字。

2. 公历世纪、年代、年、月、日和时刻必须使用阿拉伯数字。

3. 日期可采用全数字式写法,例如:1999-02-18, 或 1999 02 18, 或 19990218。年份用 4 位数表示,不能简写,例如:1999 年不能写成 99 年。

4. 日的时间表示,按 GB/T 7408-94《数据元和交换格式 信息交换 日期和时间表示法》规定的写法,如下午 3 时 9 分

38.5 秒写作 15:09:38.5 或 150938.5。

5. 计量和计数单位前的数字一律使用阿拉伯数字。

6. 引文标注中的版次、卷号、期号、页码等用阿拉伯数字。

7. 小数点前或后若超过 4 位数(含 4 位),应从小数点起向左或向右每 3 位空半个阿拉伯数字(1/4 汉字)的空隙,不用千分撇“,”分节法。年份、部队代号、仪器型号、标准号等非计量数字不分节。

本刊编辑部

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

作者: [马军](#)
作者单位:
刊名: [中华肿瘤杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF ONCOLOGY](#)
年, 卷(期): 2010, 32(12)
被引用次数: 2次

参考文献(12条)

1. [Schiffer CA;Anderson KC;Bennett CL](#) Platelet transfusion for patients with cancer:clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[外文期刊] 2001
2. [Kaushansky K](#) Use of thrombopoietic growth factors in acute leukemia[外文期刊] 2000(3)
3. [陈曙平;何群;吴登蜀](#) 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[期刊论文]-[中国医学工程](#) 2006(4)
4. [谭琳;周挚;谢瑜](#) 重组人白细胞介素-11和长春新碱联合治疗难治性特发性血小板减少性紫癜[期刊论文]-[云南医药](#) 2009(1)
5. [侯明](#) 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识[期刊论文]-[中华血液学杂志](#) 2009(9)
6. [王震;李扬秋](#) 白介素在骨髓造血微环境调控中的作用[期刊论文]-[国外医学\(输血及血液学分册\)](#) 2002(2)
7. [Keller DC;Du XX;Srour EF](#) Interleukin-11 inhibits adipogenesis and stimulates myelopoiesis in human long-term marrow cultures 1993
8. [王爱华;沈志祥;冯莹](#) 重组人白介素-11治疗再生障碍性贫血血小板减少的临床观察 2010
9. [冯莹;叶絮;庞璿](#) 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[期刊论文]-[血栓与止血学](#) 2005(3)
10. [Tsimberidou AM;Giles FJ;Khouri I](#) Low-dose interleukin11 in patients with bone marrow failure:update of the M.D. Anderson Cancer Center experience[外文期刊] 2005(1)
11. [陈书长](#) 如何选择骨髓增生异常综合征治疗:比较NCCN治疗指南与协和阶梯治疗方案异同 2007
12. [Xu J;Ren JF;Mugelli A](#) Age-dependent atrial re modeling induced by recombinant human interleukin-11:implications for atrial flutter/fibrillation 2002

引证文献(2条)

1. [冯力](#) 白介素-11治疗恶性肿瘤放疗引起血小板减少的49例疗效观察[期刊论文]-[中国医疗前沿](#) 2011(14)
2. [张越峰. 胡美薇. 姚国丽. 冯健](#) 重组人白细胞介素-11治疗急性髓系白血病巩固化疗后血小板减少的疗效观察和药物经济学评价[期刊论文]-[全科医学临床与教育](#) 2012(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxl201012016.aspx