

重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛

■背景资料

血小板减少是肝硬化脾功能亢进常见的并发症, 血小板严重减少时会发生致命的危害, 近年来注射重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)被证实有助于改善血小板数量, 但是对二者在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少中疗效的报道较少, 因此研究比较rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的疗效, 对指导临床治疗具有重要意义。

刘保文, 天津医科大学第三中心临床学院消化内科 天津市 300170

向慧玲, 梁静, 韩涛, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

刘保文, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究。

作者贡献分布: 临床资料整理、数据分析、文章起草由刘保文完成; 病例选择、资料收集由梁静完成; 课题设计、文章修改及审阅由向慧玲完成; 意见指导由韩涛完成。

通讯作者: 向慧玲, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com
电话: 022-84112324

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-16
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-08

Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients

Bao-Wen Liu, Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han

Bao-Wen Liu, Department of Gastroenterology, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central

Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com

Received: 2016-09-04

Revised: 2016-10-16

Accepted: 2016-10-24

Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To compare the efficacy of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in the treatment of thrombocytopenia with hypersplenism in patients with cirrhosis.

METHODS

Sixty-six cirrhotic patients with thrombocytopenia and hypersplenism were divided into two groups to receive either subcutaneous injection of rhIL-11 3 mg/d, once per day ($n = 42$) or subcutaneous injection of rhTPO 15000 $\mu\text{g}/\text{d}$, once per day ($n = 24$). Therapeutic efficacy was compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, mean platelet counts in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the increase ranges in the rhIL-11 group and rhTPO group were $5.95 \times 10^9/\text{L} \pm 12.31 \times 10^9/\text{L}$ and $45.92 \times 10^9/\text{L} \pm 37.47 \times 10^9/\text{L}$, respectively. Mean platelet count rose significantly from the 10th day in the rhIL-11 group ($P < 0.05$), but the rhTPO group had a significant increase from the 7th day ($P < 0.05$). In both groups, platelet count escalated on the 3rd day and reached the maximum on 10th day. Compared with

□同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

the value before treatment, platelet count increased by 4%, 18%, 21%, and 50% on the 3rd, 5th, 7th, and 10th day, respectively, after rhIL-11 treatment; the corresponding values in the rhTPO group were 39%, 84%, 145% and 267%. For severe thrombocytopenia, there was no statistical difference in platelet count between pre- and post-rhIL-11 therapy, but mean platelet count was $75.25 \times 10^9/L \pm 25.31 \times 10^9/L$ after rhTPO treatment, which was significantly higher than the value before treatment ($P < 0.05$). The effective rates of rhIL-11 and rhTPO therapies were 75% and 100%, respectively ($P < 0.05$). After rhIL-11 therapy, mean hemoglobin was significantly less than the value before treatment ($P < 0.05$), although rhTPO treatment had no significant influence on hemoglobin. Both rhIL-11 and rhTPO therapies had no influence on WBC count, liver function or coagulation function. The incidence of adverse reactions in the rhTPO group was lower than that of the rhIL-11 group.

CONCLUSION

Both rhIL-11 and rhTPO are effective in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients. rhTPO is superior to rhIL-11 with regard to increasing platelet count, improving severe thrombocytopenia and reducing adverse reactions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Thrombocytopenia; Recombinant human interleukin-11; Recombinant human thrombopoietin

Liu BW, Xiang HL, Liang J, Han T. Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhosis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4608-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4608>

摘要

目的

探讨重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的临床疗效及差异。

方法

选取肝硬化脾功能亢进所致血小板减少($PLT \leq 75 \times 10^9/L$)的患者66例分为两组, 一组接受皮下注射rhIL-11 3 mg/次, qd; 另一组接受皮下注射rhTPO 15000 μg /次, qd; 观察及比较两组治疗效果。

结果

rhIL-11和rhTPO两个治疗组入组例数分别为42例和24例, rhIL-11和rhTPO治疗后血小板数值均较治疗前增高($P < 0.05$), rhIL-11和rhTPO两组平均升高幅度分别为 $5.95 \times 10^9/L \pm 12.31 \times 10^9/L$ 、 $45.92 \times 10^9/L \pm 37.47 \times 10^9/L$; rhIL-11治疗的第10天血小板较治疗前明显改善($P < 0.05$), 而rhTPO治疗的第7天血小板数值就较治疗前明显升高($P < 0.05$); 两组均在治疗开始的第3天血小板计数开始升高, 在第10天达到最大值, rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板相比治疗前分别增长了4%、18%、21%、50%, 相比治疗前, rhTPO组第3、5、7、10天的血小板分别增长了39%、84%、145%、267%; 对于重度血小板减少患者, rhIL-11治疗前后血小板差异无统计学意义; 在重度血小板减少患者中, rhTPO治疗后血小板数值较治疗前升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症的有效率分别为75%和100%, 且二者之间有效率差异具有统计学意义($P < 0.05$); rhIL-11治疗后血红蛋白低于治疗前($P < 0.05$), 治疗前后rhTPO对血红蛋白无影响; rhIL-11和rhTPO对治疗前后的白细胞、肝功能及凝血无影响; rhTPO不良反应发生率低于rhIL-11($P < 0.05$)。

结论

rhIL-11与rhTPO均能短期显著升高肝硬化脾功能亢进患者血小板水平, 相比rhIL-11, rhTPO提升血小板时间更快, 对于重度血小板减少疗效更好, 不良反应发生率更低。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 血小板减少症; 重组人白介素-11; 重组人血小板生成素

核心提要: 对于短期内改善肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少, 重组人白介素和重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)均有确切疗效, 且rhTPO在起效时间、

研究前沿

近年来, 随着rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的应用不断增加, rhIL-11和rhTPO将成为继脾切除、脾动脉栓塞术、输注血小板等治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的一种新的治疗方法。

□ 相关报道

陈朴等研究表明, rhTPO与rhIL-11均能提高脓毒症相关性血小板减少患者的血小板水平。但是在严格控制感染的情况下, rhTPO升高血小板数量的临床效果要优于rhIL-11, 减少患者输注血小板等血制品的数量, 降低病死率, 同时不良反应发生率低。

治疗重度血小板减少、不良反应发生率等方面更优。

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛. 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4608-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4608>

0 引言

肝硬化是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害, 是临床常见的慢性进行性肝病。其中血小板减少是临床中肝硬化合并脾功能亢进患者常见的并发症, 当血小板降低一定程度时, 患者随时会因上消化道出血, 危及生命。同时肝硬化患者因各种原因需要接受干扰素或手术治疗, 这些治疗对血小板水平有较高要求。因此, 选择合适的治疗方法短期改善肝硬化所致血小板减少症状具有非常重要的意义。目前, 治疗肝硬化血小板减少的方法主要有脾切除、脾动脉栓塞、输注血小板等。近来的研究^[1]表明在肝硬化所致血小板减少患者中, 重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)能够有效升高血小板水平。对于由肝病导致血小板减少的患者重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)可以减少其出血的风险^[2], 但是对rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效比较研究较少。因此, 本课题主要观察rhIL-11与rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的临床疗效以及差异。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市第三中心医院2013-01/2016-01诊断为肝硬化血小板减少($PLT \leq 75 \times 10^9/L$)的住院患者66例, 男42例, 女24例, 年龄范围36-80岁。

1.1.1 病例选择标准: 入选标准: 所有患者均符合肝硬化的诊断标准^[3]; 血小板水平 $< 75 \times 10^9/L$; 应用rhIL-11或rhTPO治疗超过3 d以上并具备14 d以上随访资料; 自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: 入选前1 mo使用干扰素治疗, 2 wk内接受其他升高血小板的药物; 严重心肺功能障碍; 患有严重感染; 有活动性出血或血栓形成; 对药物过敏的患者。

1.1.3 病例分组: 将66例患者根据治疗方法不同分为两组, rhIL-11治疗组42例, rhTPO治疗组24例。

1.2 方法

1.2.1 给药剂量及方法: rhIL-11, 3 mg/次, qd, 皮下注射; rhTPO, 15000 μg /次, qd, 皮下注射。

1.2.2 观察指标: (1)治疗前、治疗中第3、5、7、10天的血常规; (2)治疗前后肝功能, 凝血常规; (3)药物使用后的不良反应。

1.2.3 疗效评判标准: 根据全国血液病学学术会议制定标准将疗效判定分为4级: 显效: 血小板恢复至正常范围; 良效: 血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或较原水平升高 $30 \times 10^9/L$ 以上; 进步: 血小板较之前有所上升; 无效: 血小板无变化或继续下降。显效、良效、进步均为有效。

1.2.4 血小板严重程度分级: 根据世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性不良反应分级标准将血小板严重程度分为5级, 分为: 0级: $100 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$; 1级: $75 \times 10^9/L - 100 \times 10^9/L$; 2级: $50 \times 10^9/L - 75 \times 10^9/L$; 3级: $25 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$; 4级: $0 \times 10^9/L - 25 \times 10^9/L$ 。1级为轻度, 2级为中度, 3、4级为重度^[4]。

统计学处理 资料分析采用SPSS23.0统计学软件, 计量资料用mean \pm SD表示, 两独立样本比较采用t检验, 计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究共纳入符合入组条件的肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者66例(男42例, 女24例), 其中rhIL-11治疗组患者42例, rhTPO治疗组患者24例, 病因涉及两组治疗前的各项指标差异无统计学意义(表1)。

2.2 rhIL-11与rhTPO两组治疗前及治疗后血小板数值变化 rhIL-11治疗前血小板平均值 $31.43 \times 10^9/L \pm 11.50 \times 10^9/L$, 平均治疗时间为 $6.82 d \pm 3.51 d$, 治疗后血小板数值为 $40.31 \times 10^9/L \pm 16.40 \times 10^9/L$, 平均升高幅度为 $5.95 \times 10^9/L \pm 12.31 \times 10^9/L$, rhTPO治疗前血小板为 $29.75 \times 10^9/L \pm 10.49 \times 10^9/L$, 平均治疗时间为 $8.33 d \pm 2.73 d$, 治疗结束后血小板数值为 $75.25 \times 10^9/L \pm 38.22 \times 10^9/L$, 平均升高幅度为 $45.92 \times 10^9/L \pm 37.47 \times 10^9/L$, rhTPO治疗后血小板平均升高幅度明显高于rhIL-11治疗组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2)。

2.3 rhIL-11和rhTPO两组不同时间点血小板

表 1 rhIL-11和rhTPO两治疗组基本情况比较

	rhIL-11	rhTPO	P值
研究对象(n)	42	24	
男/女	28/14	14/10	0.42
年龄(岁)	51.84 ± 8.93	53.33 ± 10.74	0.55
治疗时间(d)	6.82 ± 3.51	8.33 ± 2.73	0.12
血小板基数(× 10 ⁹ /L)	31.43 ± 11.50	29.75 ± 10.49	0.88
Child - Pugh分级	A/B(39/3)	A/B(20/4)	0.25

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 2 治疗前后两组血小板数值比较 (mean ± SD, × 10⁹/L)

	治疗前	治疗后 ¹	平均升高幅度	P值
rhIL-11组	31.43 ± 11.50	40.31 ± 16.4	5.95 ± 12.31	0.0050
rhTPO组	29.75 ± 10.49	75.25 ± 38.22	45.92 ± 37.47	0.0002
P值	0.850	<0.0001	<0.0001	

¹每例患者各自治疗疗程中最后1 d的血小板数值. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 3 两组不同时间点(3、5、7、10 d)血小板数值 (mean ± SD, × 10⁹/L)

	治疗前	3 d	5 d	7 d	10 d
rhIL-11	31.43 ± 11.50	32.64 ± 11.12	37.00 ± 10.87	38.06 ± 10.00	47.20 ± 15.84 ^a
rhTPO	29.75 ± 10.49	41.33 ± 11.66	54.67 ± 23.90	73.00 ± 33.07 ^a	109.25 ± 53.84 ^a
P值	0.850	0.720	0.001	<0.0001	0.002

^aP<0.05 vs 治疗前. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

变化情况比较 rhIL-11组治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别为 $32.64 \times 10^9/L \pm 11.12 \times 10^9/L$ 、 $37.00 \times 10^9/L \pm 10.87 \times 10^9/L$ 、 $38.06 \times 10^9/L \pm 10 \times 10^9/L$ 、 $47.22 \times 10^9/L \pm 15.84 \times 10^9/L$; rhTPO治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别是 $41.33 \times 10^9/L \pm 11.66 \times 10^9/L$ 、 $54.67 \times 10^9/L \pm 23.90 \times 10^9/L$ 、 $73.00 \times 10^9/L \pm 33.07 \times 10^9/L$ 、 $109.25 \times 10^9/L \pm 53.84 \times 10^9/L$. 其中rhIL-11治疗组的第10天血小板数值较治疗前有明显升高($P<0.05$), 而在rhTPO治疗的第7天血小板数值较治疗前有明显升高($P<0.05$), 且两组在第7天至10天有显著差异, rhTPO组的血小板明显高于rhIL-11组(表3).

两组均在治疗开始后的第3天血小板开始升高, 于第10天达到最大值. rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了4%、18%、21%、50%; rhTPO组第3、

5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了39%、84%、145%、267%(图1).

2.4 rhIL-11及rhTPO在治疗重度血小板减少中的疗效比较 rhIL-11治疗重度血小板减少, 平均治疗时间为 $6.69 d \pm 3.35 d$, 治疗前血小板为 $28.51 \times 10^9/L \pm 9.03 \times 10^9/L$, 治疗后血小板为 $35.11 \times 10^9/L \pm 12.60 \times 10^9/L$, 差异无统计学意义($P<0.05$), 相比rhIL-11, rhTPO治疗重度血小板减少, 治疗前血小板数值是 $29.75 \times 10^9/L \pm 10.38 \times 10^9/L$, 治疗后血小板数值 $75.25 \times 10^9/L \pm 38.22 \times 10^9/L$, 相比治疗前血小板数值升高了153%, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 且平均治疗时间为 $8.33 d \pm 2.73 d$, 与rhIL-11治疗时间差异无统计学意义(表4).

2.5 rhIL-11和rhTPO两组总体有效率比较 以血小板计数作为疗效评判的指标, 治疗结束后rhIL-11组治疗有效例数为31例, 有效率为75%,

创新盘点

本研究分别从治疗前后、治疗中的多个时间点、不同严重程度以及总体有效率等多方面研究比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进患者的血小板数量的影响, 为临床应用提供了可靠依据.

应用要点

本研究观察比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的治疗效果, 短期内提升血小板的疗效确切, 为临床应用提供了依据。

表 4 rhIL-11及rhTPO对重度血小板减少疗效比较 (mean ± SD, × 10 ⁹ /L)				
	治疗前平均值	治疗后平均值	P值	
rhIL-11组	28.51 ± 9.03	35.11 ± 12.60	0.1120	
rhTPO组	29.75 ± 10.38	75.25 ± 38.22	0.0002	
P值	0.12	0.002		

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

表 5 rhIL-11与rhTPO总体疗效比较 (%)					
	显效	良效	进步	无效	有效率
rhIL-11	0	4	27	11	75
rhTPO	4	13	7	0	100

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

rhTPO组有效例数为24例, 有效率为100%, rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症有效率的差异具有统计学意义($P<0.05$, 表5)。

2.6 rhIL-11及rhTPO对血红蛋白的影响 rhIL-11组治疗前血红蛋白基线平均水平为110.97 g/L ± 24.91 g/L, 治疗期间血红蛋白数值呈下降趋势, 治疗后平均值为104.2 g/L ± 9.36 g/L, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$), 提示rhIL-11可能引起血红蛋白的下降; rhTPO组治疗前后血红蛋白水平差异无统计学意义。

2.7 rhIL-11及rhTPO对白细胞的影响 rhIL-11治疗前, 患者白细胞平均水平为 $2.70 \times 10^9/L \pm 1.31 \times 10^9/L$, 治疗期间白细胞水平持续上升, 最高平均水平为 $5.34 \times 10^9/L \pm 1.53 \times 10^9/L$, 恢复至正常范围, 平均治疗时间结束后白细胞水平为 $3.37 \times 10^9/L \pm 1.69 \times 10^9/L$, 治疗前后白细胞水平无统计学意义; rhTPO治疗前白细胞平均值是 $3.07 \times 10^9/L \pm 1.71 \times 10^9/L$, 治疗期间白细胞水平同样持续升高, 最高达 $6.17 \times 10^9/L \pm 3.10 \times 10^9/L$, 平均治疗时间结束后白细胞水平为 $3.72 \times 10^9/L \pm 1.81 \times 10^9/L$, 差异无统计学意义。

2.8 两组的处理方式对肝功能及凝血常规的影响 rhIL-11和rhTPO两组检测指标AST、ALT、TBIL、PTA治疗前后差异无统计学意义, 说明rhIL-11、rhTPO对肝功能及凝血常规无明显影响。

2.9 不良反应 rhIL-11治疗组患者出现发热(5/42)、关节疼痛(5/42)、水肿(6/42)、结膜充

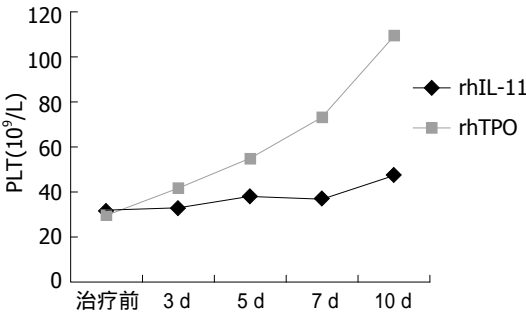


图 1 不同时间点血小板计数情况. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

血(1/42)、rhTPO治疗组患者出现发热(3/24)、头晕头痛(1/24); 所有症状在停药后均逐渐缓解. rhTPO治疗组不良反应发生率低于rhIL-11治疗组(16.7% vs 40.5%, $P<0.05$).

3 讨论

临床中肝硬化伴发血小板减少十分常见, 造成这一结果的原因有很多种, 其主要包括: 脾功能亢进; 血小板生成素水平的降低; 抗血小板自身抗体的存在; 肝炎病毒对骨髓抑制作用; 过量酒精摄入的不良反应; 肝功能减退; 维生素B12、叶酸等摄入不足. 其中脾功能亢进是肝硬化血小板减少的最常见原因, 脾切除是治疗脾功能亢进常用的外科治疗方法, 其优点是适用于巨脾及重度脾功能亢进者, 可降低肝硬化患者的门脉高压, 减少其出血的风险^[5], 但是其手术本身存在创伤性大、门静脉血栓形成等弊端; 脾动脉栓塞术作为一种非手术治疗且因其微创、康复快、适用于肝功能较差的患者^[6]等优点在脾功能亢进中有较广泛的临床应用, 但是其缺点是并发症发生率高; 输注血小板是短时间内提升血小板最直接的方法, 但是易发生输血相关并发症, 同时血源供应较紧缺也限制其临床应用。

白介素-11(interleukin-11, IL-11)作为一种造血因子, 具有促进骨髓造血干细胞和巨核细胞前体细胞增殖, 诱导巨核细胞成熟分化, 继而增加血小板数量的作用^[7]. rhIL-11由美国GI公司通过基因工程研制成功并经食品及药物管理局批准上市, 目前在国内外主要应用于肿瘤化疗所致的血小板减少, 而且研究表明在化疗所致的血小板减少中rhIL-11能显著降低血小板下降幅度^[8,9], 同时也不会改变化疗药物的抗癌活性^[10]. 对于再生障碍性贫血及难治性

特发性血小板减少症等血液系统疾病, rhIL-11也有较好的效果^[11,12]。对于改善肝硬化脾功能亢进患者手术治疗前血小板水平也有较好疗效, 治疗后血小板总有效率为64%(14/22)^[13]。本研究表明在42例肝硬化血小板减少症患者中, rhIL-11治疗能提高肝硬化患者血小板水平, 升高幅度为28.3%, 改善血小板有效率达75%, 主要是对于中度血小板减少的效果良好。该结果产生的机制主要是rhIL-11作用于骨髓造血细胞, 促进其增殖, 诱导巨核细胞的成熟和分化, 诱导粒细胞增多, 促进血小板的生长从而增加外周血小板数量。对于rhIL-11降低血红蛋白水平的研究结果与Ghalib等^[14]的研究结果一致, 可能是因为血浆容量增加的原因特别是肾脏的钠水潴留, 造成稀释性贫血, 血红蛋白的降低尽管常见但是没有太大的临床意义^[15]。对于重度血小板减少的患者本研究表明rhIL-11的治疗效果欠佳, 可能原因是因为重度血小板减少患者的巨核细胞系损害严重, 对于rhIL-11的治疗不敏感。

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)促进巨核细胞的增殖分化成熟, 直接作用于造血干细胞, 调控血小板生成的各个阶段, 进而提升血小板数量^[16]。rhTPO是通过基因组技术表达提纯的一种全长糖基化蛋白分子, 与天然TPO具有相同功效即升高血小板水平。rhTPO在肿瘤化疗后血小板减少的患者中能够减轻血小板下降程度, 缩短血小板减少持续时间^[17]。在治疗特发性血小板减少性紫癜rhTPO也具有明确的疗效^[18]。我们前期一些研究数据提示病毒性肝炎肝硬化患者应用rhTPO治疗可以显著提升血小板数量, 3、5、7 d血小板计数达到 $50 \times 10^9/L$ 的有效率分别为12.50%、45.83%及70.83%。本研究在前期研究的基础上进一步研究rhTPO和rhIL-11肝硬化血小板减少患者中的疗效差异, 结果表明rhTPO和rhIL-11均可短期内有效提高肝硬化脾功能亢进患者的血小板水平, 但是rhTPO起效时间更快, 尤其对于重度血小板减少rhTPO疗效较明显, 其可能原因是rhTPO早期造血系统调控中要优于rhIL-11^[19]。有研究^[20]显示在巨核细胞发育初始阶段TPO可促进前体细胞乙酰胆碱酯酶的活性, 进一步促进乙酰胆碱酯酶阳性细胞的有丝分裂, 这一作用要比IL-11大的多, 在巨核细胞分化成熟阶段TPO还可以促进细胞区与边缘

区分裂形成无核的血小板, 而IL-11无此作用。陈朴等^[21]和王延朋^[22]的研究同样显示在脓毒症以及化疗相关的血小板减少患者中, rhTPO在促进血小板计数恢复方面要优于rhIL-11。

rhIL-11与rhTPO均能短期提高肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者的血小板水平, 但rhTPO提升血小板时间更快且对于重度血小板减少的效果要更明显, 二者在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的患者中均具备良好的安全性。这就为临床中肝硬化血小板减少的患者带来更多的治疗选择, 特别是对于不适合做肝移植或脾切除的患者, 值得临床推荐。本研究病例数较少, 尚需进一步在临床实践中验证。

4 参考文献

- 1 左新年, 刘平. 白介素-11治疗肝硬化所致血小板减少症. 实用临床医学 2005; 6: 26-27
- 2 Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100: 3457-3469 [PMID: 12411315 DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457]
- 3 青虎. 肝硬化诊断治疗与新进展. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2016; 16: 143
- 4 Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 1000-1007 [PMID: 18433919 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009]
- 5 卢武胜, 贺庆, 郑志勇, 吴少平, 徐大伟. 脾动脉栓塞与脾切除的对比分析. 介入放射学杂志 2006; 15: 399-401
- 6 朱鹏, 何登明, 王宇明. 肝硬化脾功能亢进时脾切除术的重新评价. 肝脏 2013; 18: 258-261
- 7 Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, Schuster MW, Overmoyer B, Graham M, Cai B, Beach KJ, Loewy JW, Kaye JA. 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 Clin Oncol* 1997; 15: 3368-3377 [PMID: 9363868]
- 8 陈栋晖, 吴晴. 重组人白介素-11治疗化疗引起的血小板减少症的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2007; 14: 1506-1507
- 9 李亚荣, 夏大文, 胡春梅, 赵雷. 白细胞介素-11治疗肿瘤化疗后血小板减少47例临床观察. 中国肿瘤生物治疗杂志 2004; 11: 298-298 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2004.04.016]
- 10 Saitoh M, Taguchi K, Momose K, Suga K, Yamazaki N, Ono C, Suzuki T, Takeuchi O, Yasuda S, Miyata K. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 161-166 [PMID: 11862431 DOI: 10.1007/s00280-001-0387-1]
- 11 商安芳, 郭静明, 商建东, 刘小慧, 艾红, 朱磊, 曾一琴. 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. 中国实验血液学杂志 2005;

□名词解释

重组人血小板生成素(rhTPO): 是一种全长糖基化修饰的糖蛋白分子, 利用基因重组技术, 由中国仓鼠卵巢细胞表达提纯而成, 与天然TPO具有相似的升高血小板的作用; 重组人白介素-11(rhIL-11): 是一种非特异造血生长因子, 通过基因工程研制而成, 能够促进骨髓造血干细胞及巨核系祖细胞的增殖, 进而增加血小板和巨核细胞的数量。

□ 同行评价

文章立题新颖, 实验设计合理, 具有临床指导价值, 全文流畅, 逻辑性、科学性均强, 目前国内尚未见相关报道。

- 12 孙川, 李倩. 白介素-11在难治性特发性血小板减少性紫癜中的临床应用. 现代预防医学 2012; 39: 6031-6032
- 13 朱宝玲, 姚荣欣, 夏轶姿, 金粟名. 重组人白介素-11在肝硬化脾功能亢进患者中的术前应用. 实用医学杂志 2008; 24: 1805-1806
- 14 Ghalib R, Levine C, Hassan M, McClelland T, Goss J, Stribling R, Seu P, Patt YZ. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1165-1171 [PMID: 12717398 DOI: 10.1053/jhep.2003.50160]
- 15 Smith JW. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11. *Oncology* (Williston Park) 2000; 14: 41-47 [PMID: 11033837]
- 16 McDonald TP. Thrombopoietin. Its biology, clinical aspects, and possibilities. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 8-21 [PMID: 1550268 DOI: 10.1097/00043426-199221000-00002]
- 17 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 韩少梅, 单渊东. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验. 中国医学科学院学报 2004; 26: 437-441
- 18 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 侯明, 吴德沛, 沈志祥, 卢锡京, 李艳, 陈协群, 牛挺, 孙慧, 于力, 王昭, 张茵, 常乃柏, 张高魁, 赵永强. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验. 血栓与止血学 2010: 149-153
- 19 王梅, 王雅杰. 细胞因子对造血干/祖细胞在体外扩增作用的研究进展. 中国癌症杂志 2000; 10: 87-89
- 20 刘一平. 血小板生成素及其临床应用前景. 中国生物工程杂志 1998; 18: 21-25
- 21 陈朴, 叶克俭, 郑宇. 重组人血小板生成素与白介素-11对脓毒症相关性血小板减少症的疗效比较. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2840-2842
- 22 王延朋. 白介素-11对比重组人血小板生成素在化疗后血小板减少中的临床研究. 中国实用医药 2015; 10: 181-182

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

