

重组人白介素-11 防治血小板减少症临床应用 中国专家共识(2021 年版)*



扫一扫下载指南原文

中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟

中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会

【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。多项临床研究也已证实,rhIL-11 治疗血小板减少症,能够降低患者血小板输注需求,具有较高的客观有效性。同时,不良反应发生率较低,耐受性良好。为了更好地指导临床上合理、有效地应用 rhIL-11,中国临床肿瘤学会和中国抗癌协会的 4 个专家委员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、国内临床用药经验和研究进展,认真讨论,多次修改,最终形成了本项专家共识,以供临床医师参考。

【关键词】 促血小板生成药物; 重组人白介素-11; 血小板减少症; 预防治疗; 专家共识

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2020)12-1129-09

1 概述

1.1 血小板减少症(Thrombocytopenia) 血小板减少症是指外周血象中血小板计数(PLT) $<100 \times 10^9/L$ 的情况。一般而言,PLT $<50 \times 10^9/L$ 时,即存在皮肤黏膜出血倾向的危险性;PLT $<20 \times 10^9/L$ 时,有皮肤黏膜自发性出血的高度危险性;PLT $<10 \times 10^9/L$ 时,则有皮肤黏膜出血的极高度危险性^[1]。

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,常见于放/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,常见于原发性/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,常见于脾功能亢进^[2-3]以及其他药物所诱发。

临床上,可根据外周血象的 PLT 检查结果,对血小板减少的严重程度进行分级;常采用的有美国国立癌症研究院不良事件通用术语标准(NCI CTC AE-5.0 版)^[4](表 1)。

表 1 NCI CTC AE-5.0 血小板减少的分级标准

不良事件	分级			
	I	II	III	IV
PLT 减少	$<LLN \sim 75000/mm^3$	$<75000 \sim 50000/mm^3$	$<50000 \sim 25000/mm^3$	$<25000/mm^3$
	$<LLN \sim 75.0 \times 10^9/L$	$<75.0 \sim 50.0 \times 10^9/L$	$<50.0 \sim 25.0 \times 10^9/L$	$<25.0 \times 10^9/L$

注:LLN(lower limit of normal);正常值下限

对于血小板减少症的治疗,首先应针对病因处理。例如,对于 ITP,可以采用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)以及脾切除等治疗^[5];对于 AA 可采用免疫抑制方案等治疗^[6]。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,但是并不适用于所有血小板减少的情况。

2015 年美国血库协会(AABB)^[7]和 2017 年英

* 通讯作者,马军, E-mail: majun@cSCO.org.cn

国血液学标准委员会^[8]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时,或者预期将实施侵入性操作前。然而,输注血小板的作用有限,还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,后者已经日益受到重视。目前认为,对于因血小板数量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(rhIL-11等)^[9]。研究表明,使用rhIL-11类促血小板生成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,并且减轻其严重程度^[10-11]。

1.2 重组人白介素-11(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 α 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^[12-13]。

IL-11的促造血功能,主要表现于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^[14]。

1991年,IL-11基因被克隆,且转入大肠杆菌表达成功,后来rhIL-11进入临床试验阶段。1997年,美国食品药品监督管理局(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^[14]。2003年,中国食品药品监督管理局(CFDA)批准了国产rhIL-11在我国上市,用于实体瘤、非髓系白血病化疗后Ⅲ/Ⅳ级血小板减少症的二级预防和有指征治疗^[15]。

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作为肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的首选用药^[16]。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(2018年版)》,推荐rhIL-11用于CIT^[1]。国家卫健委组织编写了《临床路径释义-血液内科分册(2018

年版)》,推荐rhIL-11用于治疗ITP^[17]。中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组制定了《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^[6]。上述多项临床实践指南和专家共识均纳入和推荐rhIL-11,表明以IL-11R α 作为血小板减少症治疗靶点的有效性和可行性。

经过国际23年和国内17年的临床实践,结合一系列临床研究,也已充分证明了rhIL-11独具的多效性,可以改善造血微环境^[18]、延缓骨髓脂肪化进程^[19]、调节体内炎症因子^[20-21]、降低化疗所致感染的发生率^[22-23]、改善化疗所致黏膜炎症症状^[24-29]以及纠正ITP患者Th1极化优势^[30-31]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PLT、降低出血风险的同时,rhIL-11有助于保障抗肿瘤化疗的顺利进行,有利于患者免于输血依赖。

在安全性方面,rhIL-11大多数不良反应均为可以预期的轻至中度反应,且停药后均能迅速消退。多数不良反应均可通过剂量下调、暂停给药以及支持对症处理进行控制或逆转。

为了进一步提高rhIL-11合理有效地治疗血小板减少症的临床水平,中国临床肿瘤学会和中国抗癌协会的4个专家委员会等,依据国内、外文献中有关循证医学证据,参考其他诊治指南和学术进展,组织多学科专家学者共同讨论和反复修改,在2018年版《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》的基础上,重新补充修订,形成了本项专家共识,作为临床医师的重要参考。

2 rhIL-11 治疗血小板减少症

2.1 CIT CIT指抗肿瘤化疗药物抑制骨髓功能,导致外周血中PLT低于正常值的一种最常见的肿瘤治疗并发症。CIT是临床常见的血液学毒性反应^[1],可能增加患者出血风险,导致化疗时间延迟,降低化疗药物剂量,甚至终止化疗,进而影响患者的治疗效果,增加医疗费用^[32-34]。

CIT的发生率与CIT的定义、纳入标准、肿瘤类型、化疗方案以及药物等因素有关。一项美国的流行病学调查^[32]对接受化疗的43995例肿瘤患者进行分析,结果发现:结直肠癌(61.7%)、非小细胞肺癌(50.5%)、卵巢癌(45.6%)和乳腺癌(37.6%)更容易出现CIT(该研究CIT定义: $PLT < 150 \times 10^9/L$)。

含吉西他滨、铂类、蒽环类和紫杉醇类的化疗方案的 CIT 发生率较高,分别为 64.2%、55.4%、37.8% 和 21.9%;且在使用以上 4 类药物为基础的化疗方案中,PLT $<75\times 10^9/L$ 的患者占 4.3%~23.2%;PLT $<50\times 10^9/L$ 的患者占 1.9%~11.2%。另一项美国的回顾性临床研究^[35] 纳入接受多种药物化疗的实体瘤和非霍奇金淋巴瘤患者($n=215508$),分析 CIT 发生率与化疗药物的关系。结果显示:CIT(本研究 CIT 定义:PLT $<75\times 10^9/L$)总体发生率为 9.7%。不同化疗方案 CIT 的发生率不同,发生率最高的为含吉西他滨方案(13.5%),其次为含卡铂方案(13.2%)等。

血小板的正常寿命为 8~10 天,PLT 一般在化疗后第 5 天开始下降,化疗后第 7~14 天达到最低点,之后缓慢上升,在第 28~35 天恢复到基线水平^[36]。

2.1.1 CIT 的有指征治疗 CIT 的治疗包括输注血小板^[37]和给予促血小板生长因子,治疗流程参见图 1。

促血小板生长因子包括 rhIL-11、重组人血小板

生成素(rhTPO)、TPO 受体激动剂罗米司汀(Romiplostim)^[38]和艾曲泊帕(Eltropogag)^[39]等。目前,只有 rhIL-11 和 rhTPO 获得了中国国家药品监督管理局批准上市,可用于治疗 CIT^[1],且 rhIL-11 也获得美国 FDA 的批准用于治疗 CIT^[40]。

多项前瞻性及回顾性随机对照研究表明^[41-44]:rhIL-11 和 rhTPO 治疗肿瘤患者 CIT 时,两药的临床疗效相近,包括起效时间、血小板的恢复时间和恢复程度、血小板输注量以及不良反应发生率等的差异均无统计学意义。IL-11 和 TPO 均作用于血小板生成的全过程^[45],但是两者在巨核细胞表面的结合位点不同,IL-11 为 IL-11R α ^[46],TPO 为 Mpl 受体^[47]。

目前认为化疗后 6~24 小时(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 PLT $\geq 100\times 10^9/L$,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,不宜应用 rhIL-11。

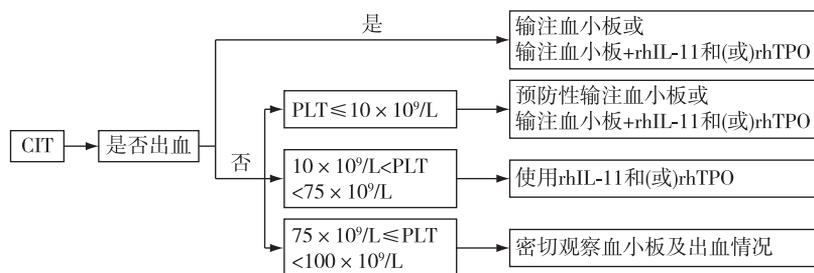


图 1 CIT 有指征治疗流程图

2.1.2 CIT 的二级预防 CIT 的二级预防(secondary prevention),又称为临床前期预防(或次级预防)。曾经发生 III/IV 级血小板减少的患者,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 ≥ 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。

如果患者在既往化疗后发生过 III/IV 级血小板减少,本周期化疗结束后有血小板下降趋势或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,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 天和化疗中不宜应用 rhIL-11。目前国内批准的 CIT 治疗用药中,仅 rhIL-11 具有 CIT 二级预防用药适应症^[14]。

2.2 急性白血病(AL)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

死亡率逐渐下降,而颅内出血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^[48]。

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、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病灶,以提高治疗效果。但是强烈化疗往往引起严重

的骨髓抑制,将进一步降低 PLT。

根据 rhIL-11 治疗 AL(包括 AML 和 ALL)患者 CIT 疗效和安全性的 meta 分析提示,rhIL-11 能够缩短 AL 患者 CIT 治疗中 PLT 的恢复时间,减少出血发生率,且安全有效^[49]。国内、外多项体外白血病细胞培养和动物体内实验均表明,IL-11 没有刺激急性髓系白血病恶性克隆增殖的作用,可以安全地用于防治白血病患者化疗所致血小板减少^[50]。

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^[9]。

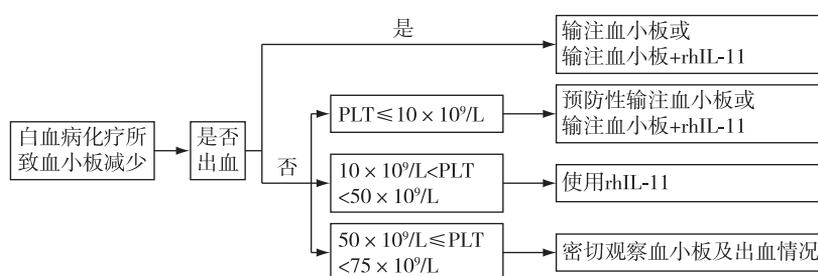


图 2 白血病化疗所致血小板减少的有指征治疗流程图

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),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。

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 ≥ 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)。通常在化疗后 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,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,血小板输注更少^[51-52]。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^[51]。

2.2.3 rhIL-11 降低血液病化疗患者感染发生率

2.2.3.1 rhIL-11 通过保护黏膜上皮降低感染 多项基础研究结果表明,rhIL-11 可以保护小肠上皮细胞的正常状态^[53],促进肠道腺窝祖细胞的增生,修复受损的小肠绒毛^[54]。

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^[22]结果表明,接受 rhIL-11 治疗的试验组患者,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。

一项探索 rhIL-11 调节辐射诱发口腔黏膜炎的试验研究^[55]表明,rhIL-11 可以显著降低口腔黏膜炎发生水平。多项临床随机、对照研究^[27-29]证明,rhIL-11 治疗化疗后口腔黏膜炎较对照组疗效显著提高,溃疡所致的疼痛程度及持续时间等均较对照组明显好转。

2.2.3.2 rhIL-11 通过调节炎症因子降低感染 多项研究表明,IL-11 可以通过降低 $\text{IFN-}\gamma$ 和 IL-12 水平,增加 IL-4、IL-5 的表达^[21,56],抑制巨噬细胞产生内毒素脂多糖,抑制 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,进一

步降低 IFN- γ 、TNF 等促炎因子的产生^[21,57]。同时 IL-11 可以促进 Th0 细胞向 Th2 细胞分化^[57],参与体液免疫应答。

一项 rhIL-11 治疗血液系统恶性肿瘤患者的随机、双盲、安慰剂对照试验^[23]结果表明, rhIL-11 组较安慰剂组,高热患者、病因不明的发热患者、侵袭性真菌感染和局灶性感染患者的例次均减少;通过检测每日血清可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFRI) 的浓度变化提示, rhIL-11 可以诱导循环中的 sTNFRI 水平增加,与膜型 TNFR 竞争结合 TNF- α ,从而抑制 TNF- α 功能,降低炎症反应,进而降低感染的发生。

2.3 化疗联合放疗引起 CIT 化疗联合放疗(包括同步放疗)可能提高恶性肿瘤患者的生存率和生存质量,但会增加血液学毒性反应,可能造成血小板急剧降低。有研究显示^[1],实体瘤患者同步放化

疗后血小板开始下降时间较早,下降至最低值的时间较单纯化疗有所提前,且血小板下降程度更为明显。

多项研究表明^[58-61],使用 rhIL-11 可以显著降低肿瘤患者放化疗后血小板减少症的发生率,提升血小板的最低值,缩短血小板恢复时间,不影响下一周期化疗时间,不良反应可耐受。对于化疗联合放疗引起的血小板减少要密切关注,应尽早干预避免严重 CIT 的发生。具体治疗流程可参考本共识 CIT 治疗部分。

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^[11,62-63]。大多数为轻至中度,停药后均能迅速消退(表 2)。

表 2 rhIL-11 常见不良反应及处理

类别	发生率	程度	处理方法
短暂贫血	暂无相关数据	轻度	因血浆容量的扩张引起血红蛋白浓度降低,无临床表现,无需处理。
水肿	3.1%~8%	轻、中度	建议限制钠盐摄入量。如开始治疗 3 天内体重增加 ≥ 2 kg 或出现局部、全身性水肿,建议加用常规利尿剂,尽快纠正体液量和钠钾离子水平。
发热	7.7%	轻、中度	如体温高于 39 $^{\circ}\text{C}$,应排除其他原因所致发热(特别是感染)的可能性,必要时可用解热镇痛药缓解。
结膜充血	5%	轻度	偶见用药后一过性视力模糊,无需处理。
乏力	3.45%	多为轻度	对于 1~2 级乏力,无需剂量调整;而 3~4 级乏力则需进行对症处理。
心房颤动	0.49%	多为 I~II 级	密切监测患者水钠潴留情况。如出现房颤,鉴别病因后,对因、对症治疗。
过敏反应	偶发	症状严重	面部、舌头或喉部水肿,呼吸急促,喘息,胸痛,低血压(包括休克),发音困难,意识丧失,精神状态改变,皮疹,荨麻疹,潮红和发热等。应该按照药物过敏反应常规处理,立即积极抢救,并且永久停用 rhIL-11。

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^[15]。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^[63]。

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%^[51],通常发生在用药后的 7~14 h。如体温高于 39 $^{\circ}\text{C}$,应排除其他原因所致发热(特别是感染)的可能性,必要时可用解热镇痛药对症处理。

3.2.3 短暂贫血 短暂贫血是 rhIL-11 用药患者常见的化验指标异常,通常为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 γ -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^[15,64],无需处理。

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 特殊关注的不良反应

3.3.1 水肿 应用 rhIL-11 后水肿的发生率约为 3.1%~8%^[65]。曾有研究^[64]提示: rhIL-11 引起的水肿可能是由于 rhIL-11 给药后激活 RAAS(肾素-血管紧张素-醛固酮)系统引起的初始外周血管舒张反应和代偿性反应, 早期引起机体钠离子排泄减少, 体内总液体量增加。联用利尿剂(如氢氯噻嗪 25 mg 和氨苯喋啶 37.5 mg)可以增加钠离子排泄, 增加人体液体排泄, 逆转水钠潴留情况。

在 rhIL-11 用药过程中, 建议限制钠盐摄入量。如患者应用顺铂等需要生理盐水水化的药物后, 建议在应用常规利尿剂的基础上, 加大保钾排钠利尿剂的剂量(呋塞米+螺内酯), 尽快纠正体液量和钠钾离子水平。

监测患者每日清晨空腹体重和液体出入量, 如在开始治疗 3 天内体重增加 ≥ 2 kg, 提示已存在隐性水肿, 即水钠潴留。此外, 注意观察患者临床表现, 如患者出现水肿表现或自觉下肢、颜面部肿胀感, 此时可适当给予保钾排钠利尿剂进行治疗^[64-66], 并且监测电解质平衡, 严重水肿时考虑停用 rhIL-11。

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 < 30 ml/min 者, 需减少剂量至 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[9]。

3.3.2 心房颤动 rhIL-11 引起心房颤动的发生率约 0.49%^[67]; 主要为 I~II 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^[68-70], 不影响下次化疗时间, 患者可以耐受^[9]。

研究表明^[71-72], rhIL-11 并不直接影响心肌细胞动作电位和离子流的变化, 对成年大鼠的心房直径及心房不应期时间无影响, 水钠潴留是 rhIL-11 诱导房颤发生最可能的机制。同时研究指出, 限制钠盐摄入会减轻老年大鼠由 rhIL-11 所诱发的心血管不良事件。

当患者存在充血性心力衰竭、房性心律失常病史时, 应考虑预期获益与潜在风险后谨慎使用 rhIL-11^[9,65]。如需用药, 建议邀请肿瘤心脏病专科医师协助评估病情, 并与血液病医师或肿瘤科医师共同协商, 制定防治方案。

需要提醒的是, 患者应用葱环类药物、烷化剂类药物或者抗血管生成靶向药物等具有明确或潜在心脏毒性的药物时, 可能诱发心律失常。如合并应用 rhIL-11 和以上类型药物后出现房颤, 建议进行鉴别诊断后给予相应处理。

当患者应用高致吐风险化疗方案时, 易因呕吐导致水、电解质失衡, 可能引起心律失常。如合并应用 rhIL-11 和高致吐风险化疗方案, 应注意监测电解质水平, 如出现房颤, 建议鉴别诊断后给予相应处理。

3.3.3 过敏反应 根据国家药品监督管理局关于修订重组人白介素-11 注射剂说明书的公告^[73], 由于上市后监测已收集到 rhIL-11 引起的过敏反应报告, 将 rhIL-11 注射剂的说明书中“同类产品国外曾发生严重过敏反应”修改为“本品有严重过敏反应风险”。

临床使用过程中应警惕可能发生的过敏反应。应告知患者出现过敏症状后需及时报告医务人员。已报道的过敏反应相关体征和症状包括面部、舌头或喉部水肿, 呼吸急促, 喘息, 胸痛, 低血压(包括休克), 发音困难, 意识丧失, 精神状态改变, 皮疹, 荨麻疹, 潮红和发热等; 应该按照药物过敏反应常规处理, 立即实施积极抢救。过敏反应在本品首次给药或多次给药后均可能发生, 一旦发生过敏反应, 应永久停用。

4 结 语

一系列有关研究结果和长期临床应用实践已充分证明, 采用 rhIL-11 治疗血小板减少症的疗效确切, 具有较好的客观疗效和明显的生存质量获益。因此, 多个国内、外相关临床实践指南和专家共识均对 rhIL-11 进行了重点推荐。本专家共识系统地总结了国产 rhIL-11 上市后的用药情况、专家学者的临床经验以及有关研究进展, 就如何合理、安全、有效地应用 rhIL-11 提出了指导意见和建议, 提供给临床医师作为重要参考。

需要说明的是, 由于血液病和实体肿瘤的临床诊治和研究进展迅速, 需要进一步探索 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, 积极开展研究, 密切观察和积累证据, 以不断完善用药细节和注意事项, 我们将据此及时对本项共识进行更新和补充。

共识专家组**专家组组长:**

马 军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)
秦叔逵(中国人民解放军东部战区总医院)
朱 军(北京大学肿瘤医院)

审 阅:

沈志祥(上海瑞金医院)
李 进(同济大学附属东方医院)
王建祥(中国医学科学院血液学研究所)
黄晓军(北京大学人民医院)
吴德沛(苏州大学附属第一医院)
胡 豫(华中科技大学医学院附属协和医院)

专家组成员(姓氏拼音为序):

白 鸥(吉林大学白求恩第一医院)
鲍慧铮(吉林省肿瘤医院)
陈协群(第四军医大学西京医院)
崔久嵬(吉林大学白求恩第一医院)
冯继锋(江苏省肿瘤医院)
侯 明(山东大学齐鲁医院)
胡建达(福建医科大学附属协和医院)
胡 豫(华中科技大学医学院附属协和医院)
黄慧强(中山大学附属肿瘤医院)
黄晓军(北京大学人民医院)
金 洁(浙江大学医学院附属第一医院)
李 进(同济大学附属东方医院)
林桐榆(四川省肿瘤医院)
柳 斌(四川省肿瘤医院)
刘代红(中国人民解放军总医院)
刘 澎(复旦大学附属中山医院)
刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院)
马 军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)
牛 挺(四川大学华西医院)
潘宏铭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)
秦叔逵(中国人民解放军东部战区总医院)
沈志祥(上海瑞金医院)
宋永平(河南省肿瘤医院)
宋玉琴(北京大学肿瘤医院)
孙秀华(大连医科大学附属第二医院)
王建祥(中国医学科学院血液学研究所)
王树叶(哈尔滨医科大学附属第一医院)
吴德沛(苏州大学附属第一医院)
张明智(郑州大学第一附属医院)
张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

赵维莅(上海瑞金医院)

赵谢兰(中南大学湘雅医院)

周 辉(湖南省肿瘤医院)

周剑峰(华中科技大学同济医学院同济医院)

朱 军(北京大学肿瘤医院)

秘 书:

赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720.
- [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 (CTC AE) Version 5.0 [EB/OL]. 2017-05-22 [2019-11-12]. https://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/ctc.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] 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.
- [8] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. Br J Haematol, 2017, 176(3): 365-394.
- [9] 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. 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)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(3): 260-266.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Schwertschlag US, Trepicchio WL, Dykstra KH, et al. Hematopoietic immunomodulatory and epithelial effects of interleukin-11 [J]. Leukemia, 1999, 13(9): 1307-1315.
- [13] 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.
- [14] Pfizer Inc. NEUMEGA Instrument [EB/OL]. 2012-10-30[2018-01-12]. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/neumega>.
- [15] 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/productId;51.html>.
- [16] Polovich M, Whitford JM, Olsen M, et al. Chemotherapy and bi-therapy guidelines and recommendations for practice [M]. 4th ed. Oncology Nursing Society, 2014.
- [17] 黄晓军. 临床路径释义(血液病分册 2018 年版)[M]. 北京: 中国协和医科大学, 2018; 6.
- [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, Srour EF, et al. Interleukin-11 inhibits adipogenesis and stimulates myelopoiesis in human long-term marrow cultures [J]. *Blood*, 1993, 82(5): 1428-1435.
- [20] Hill GR, Cooke KR, Teshima T, et al. Interleukin-11 promotes T cell polarization and prevents acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(1): 115-23.
- [21] Curti A, Ratta M, Corinti S, et al. Interleukin-11 induces Th2 polarization of human CD4+ T cells [J]. *Blood*, 2001, 97(9): 2758-2763.
- [22] 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.
- [23] Ellis M, Hedstrom U, Frampton C, et al. Modulation of the systemic inflammatory response by recombinant human interleukin-11: a prospective randomized placebo controlled clinical study in patients with hematological malignancy [J]. *Clin Immunol*, 2006, 120(2): 129-137.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 黄引芳, 傅 深, 章 青, 等. 白细胞介素-11 预防和治疗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.
- [27] 蓝余钊, 张绪慧, 汤新跃, 等. 重组人白介素-11 在防治鼻咽癌放射性口腔黏膜炎的疗效观察 [J]. *医药前沿*, 2015, 5(16): 55-57.
- [28] 刘洪波, 徐晓南, 赖淑贞. 白介素-11 治疗口腔黏膜炎的疗效观察 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(16): 119-120.
- [29] 张雪花, 王秀芬, 邓牡红. 白介素-11 治疗化疗所致口腔溃疡的疗效观察 [J]. *现代护理*, 2005, 11(22): 1872-1873.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007 [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(Pt 2): 2416-2432.
- [33] Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review [J]. *Clin Drug Investig*, 2007, 27(6): 381-396.
- [34] Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(4): 312-319.
- [35] Weycker D, Hatfield M, Grossman A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 151.
- [36] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. *Oncology*, 2015, 29(4): 282-294.
- [37] Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 283-299.
- [38] Parameswaran R, Lunning M, Mantha S, et al. Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(5): 1217-1222.
- [39] Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(6): 765-776.
- [40] Kaye JA. FDA licensure of NEUMEGA to prevent severe chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Stem Cells*, 1998, 16(Suppl 2): 207-223.
- [41] Xu Y, Song X, Du F, et al. A randomized controlled study of rhTPO and rhIL-11 for the prophylactic treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(24): 4718-4725.
- [42] 李 焕, 刘洪悦, 张志圣, 等. 化疗所致血小板减少症的治疗药物选择 [J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(6): 467-471.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Italiano J, Hartwig J, Michelson A. Megakaryocyte development

- and platelet formation [M]//Platelets. Academic Press, 2013: 72-94.
- [46] Du X, Williams DA. Interleukin-11: review of molecular, cell biology and clinical use [J]. *Blood*, 1997, 89(11): 3897-3908.
- [47] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4607-4616.
- [48] 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.
- [49] Liu Z, Wang Y, Yan J, et al. Efficacy and safety of recombinant human interleukin-11 in the treatment of acute leukaemia patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Eval Clin Pract*, 2020, 26(1): 262-271.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Yang L, Wang R, Gao Y, et al. The protective role of interleukin-11 against neutron radiation injury in mouse intestines via MEK/ERK and PI3K/Akt dependent pathways [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7): 1406-1414.
- [54] Du XX, Doerschuk CM, Orazi A, et al. A bone marrow stromal-derived growth factor, interleukin-11, stimulates recovery of small intestinal mucosal cells after cytoablative therapy [J]. *Blood*, 1994, 83(1): 33-37.
- [55] Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters [J]. *Oral Oncol*, 2000, 36(4): 373-381.
- [56] Hill GR, Cooke KR, Teshima T, et al. Interleukin-11 promotes T cell polarization and prevents acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(1): 115-123.
- [57] Bozza M, Bliss JL, Dorner AJ, et al. Interleukin-11 modulates Th1/Th2 cytokine production from activated CD4+ T cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2001, 21(1): 21-30.
- [58] 方恒虎, 康静波, 赵向飞, 等. 重组白介素-11 预防髓母细胞瘤后放射治疗所致血小板减少的临床研究[J]. *中国医学装备*, 2014, 11(11): 104-107.
- [59] 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[J]. *中国医疗前沿*, 2011, 6(14): 43-44.
- [60] 万里新, 单丽红, 王 旸, 等. 重组人白介素-11 治疗恶性肿瘤放疗后血小板减少 28 例[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2007, 42(5): 966-967.
- [61] 雷 炜, 梁 军, 陈维刚. 重组人白介素-11 治疗化疗所致血小板减少的临床观察[J]. *中国肿瘤杂志*, 2006, 28(7): 542-544.
- [62] 储大同, 徐兵河, 宋三泰, 等. 重组人白细胞介素-11 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] ND SJ. Tolerability and side effect profile of rhIL-11 [J]. *Oncology*, 2000, 14(8): 41-47.
- [66] Ghalib R, Levine C, Hassan M, et al. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1165-1171.
- [67] 黎 苏, 霍 红, 崔红霞, 等. RhIL-11 治疗化疗所致血小板减少症的应用分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14): 1530-1533, 1544.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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): 1574-1578.
- [71] 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.
- [72] Xu J, Ren JF, Mugelli A, et al. Age-dependent atrial remodeling induced by recombinant human interleukin-11: implications for atrial flutter/fibrillation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(3): 435-440.
- [73] 国家药品监督管理局关于修订重组人白介素-11 注射剂说明书的公告(2018 年第 44 号)[EB/OL]. 2018-07-12[2019-11-16]. https://www.sohu.com/a/240848071_467781.