

· 临床研究 ·

重组人血小板生成素对促进急性髓系白血病化疗后血小板减少恢复的作用

吕晓伟, 毕作木, 周其锋

淄博市第一医院血液科, 山东 淄博 255200

摘要: **目的** 探讨急性髓系白血病(AML)化疗后血小板减少治疗中重组人血小板生成素的作用。**方法** 从2015年7月至2018年2月收治并采用DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷)化疗的AML患者中选取114例作为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各57例。两组化疗后血小板计数(BPC)最低值 $\leq 30 \times 10^9/L$;在化疗结束后24 h,治疗组给予给予重组人血小板生成素(rhTPO)15 000 U/d,皮下注射,对照组给予重组人白介素-11(rhIL-11)1.5 mg/d,皮下注射。两组均用至BPC持续 $2 d \geq 50 \times 10^9/L$,或 $BPC \geq 100 \times 10^9/L$ 时停药。对比两组患者治疗前后BPC恢复及不良反应发生情况。**结果** 两组患者自化疗后8、14、20、26 d BPC较化疗后当天稳定上升(P 均 < 0.01),且治疗组化疗后8、14、20、26 d BPC均明显高于对照组(P 均 < 0.01);治疗组BPC $< 20 \times 10^9/L$ 的持续时间、BPC达 $50 \times 10^9/L$ 所需时间、BPC达 $100 \times 10^9/L$ 所需时间均明显低于对照组(P 均 < 0.01);治疗组血小板输注(2.88 ± 2.54)例次,明显低于对照组的(4.74 ± 2.33)例次($P < 0.01$)。治疗组不良反应发生率稍低于对照组,但差异无统计学意义(7.02% vs 15.79% , $P > 0.05$)。**结论** 在AML化疗后血小板减少患者中应用rhTPO,可明显加快血小板恢复速度,减少血小板输注,且安全性较高。

关键词: 重组人血小板生成素;急性髓系白血病;化疗;血小板计数

中图分类号: R 733.71 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)04-0497-04

Effect of recombinant human thrombopoietin on the recovery of thrombocytopenia after chemotherapy for acute myeloid leukemia

LV Xiao-wei, BI Zuo-mu, ZHOU Qi-feng

Department of Hematology, Zibo First Hospital, Zibo, Shandong 255200, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on thrombocytopenia after chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From July 2015 to February 2018, 114 AML patients treated with DA regimen (daunorubicin + cytarabine) were selected as the study subjects and randomly divided into treatment group and control group ($n = 57$, each). The lowest blood platelet count (BPC) after chemotherapy was less than $\leq 30 \times 10^9/L$ in two groups. Twenty-four hours after the end of chemotherapy, the rhTPO 15 000 U/d was given subcutaneously in treatment group, and the recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) 1.5 mg/d was given subcutaneously in control group. The patients took medicine until their $BPC \geq 50 \times 10^9/L$ for two days, or $BPC \geq 100 \times 10^9/L$. BPC recovery and adverse reactions were compared after treatment between two groups. **Results** BPC increased steadily at 8-, 14-, 20-, 26-day of chemotherapy compared with that on the day of chemotherapy in both groups (all $P < 0.01$), and BPC were significantly higher in treatment group than those in control group (all $P < 0.01$). The duration of $BPC < 20 \times 10^9/L$, the time for BPC reaching $50 \times 10^9/L$ and the time for reaching $100 \times 10^9/L$ in treatment group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The times of platelet transfusion in treatment group (2.88 ± 2.54) were significantly lower than those (4.74 ± 2.33) in control group ($P < 0.01$). Even though the incidence of adverse reactions in treatment group was lower than that in control group, there was no statistical difference in it between two groups (7.02% vs 15.79% , $P > 0.05$). **Conclusion** In AML patients with thrombocytopenia after chemotherapy, rhTPO can significantly accelerate BPC recovery, shorten the BPC recovery time and reduce platelet transfusion with high safety.

Key words: Recombinant human thrombopoietin; Acute myeloid leukemia; Chemotherapy; Blood platelet count

Fund program: Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (2015WS0119)

急性白血病(acute leukemia, AL)是一种骨髓中异常原始细胞及幼稚细胞恶性克隆性疾病,包括急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)^[1]。其中 AML 为髓系造血干细胞恶性疾病,临床表现为贫血、出血、发热及浸润征象,多数病情较严重,预后极为凶险,治疗不当常可危及生命。目前临床治疗 AML 多采取支持治疗、化疗以及骨髓移植等手段,其中化疗最为常用,经过治疗不少患者可获得长期存活,甚至可治愈^[2],但化疗常伴有骨髓抑制,导致血小板降低,引起出血倾向,此时多给予血小板输注或重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)治疗,但反复输注血小板使机体产生同种血小板抗体, rhIL-11 副作用较多,治疗效果欠佳。本院采用重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)治疗 AML 化疗后血小板降低患者,取得满意疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2015 年 7 月至 2018 年 2 月收治并采用 DA 方案(柔红霉素+阿糖胞苷)化疗的 AML 患者中选取 114 例作为研究对象,所有患者均符合《血液病诊断与疗效标准》^[3]的诊断标准。采用随机数字表法分为治疗组(57 例)和对照组(57 例)。治疗组男 29 例,女 28 例;年龄 18~75(46.48±6.96)岁;根据法、美、英分型系统(French-American-British classification systems, FAB)分型标准^[4]: AML 原粒细胞微分化型(M₀)2 例,原粒细胞白血病未分化型(M₁)7 例,原粒细胞白血病部分分化型(M₂)14 例,颗粒增多的早幼粒细胞白血病(M₃)8 例,粒-单核细胞白血病(M₄)12 例,单核细胞白血病(M₅)12 例,红白血病(M₆)2 例。对照组男 30 例,女 27 例;年龄 19~72(46.61±6.74)岁;AML 分型 M₀1 例, M₁8 例, M₂14 例, M₃8 例, M₄13 例, M₅11 例, M₆2 例。两组患者性别、年龄、分型情况(*P*均>0.05)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)卡式功能状态(KPS)^[5]评分≥60 分;(3)前一次化疗周期内,血小板计数(BPC)最低值≤30×10⁹/L;(4)BPC 恢复后最高值≤350×10⁹/L;(5)需化疗至少 2 个周期,且剂量调整不超过±10%;(6)符合医学伦理学要求,患者及家属已自愿签署知情同意书。排除标准:(1)伴有心、肝、肾严重功能障碍者;(2)妊娠及哺乳期患者;(3)对所服用药物有过敏反应;(4)伴有感染性休克、弥散性血管内凝血(DIC)、活动性出血或血栓病史者;(5)用药依从

性差,不配合治疗者。

1.3 治疗方法 两组均采用 DA 方案(柔红霉素+阿糖胞苷)化疗:柔红霉素(浙江海正药业;批准文号:国药准字 H33020925,规格:20 mg)45 mg/m²,每天 1 次,连续用药 3 d;阿糖胞苷(意大利 Actavis Italy S. p. A.,注册证号:H20100594,规格:0.1 g)100 mg/m²,每天 1 次,连续用药 7 d。治疗组在化疗结束后 24 h 给予 rhTPO(沈阳三生制药,批准文号:国药准字 S20050048,规格:1 ml:15 000 U)皮下注射,每次 15 000 U,每天 1 次,用药时间一般为 7~14 d,最多不超过 14 d,当 BPC 持续 2 d≥50×10⁹/L,或 BPC≥100×10⁹/L,即可停药;若 WHO 不良反应分级标准出现 3 级以上的反应则停止治疗。对照组在化疗结束后 24 h 给予 rhIL-11(齐鲁制药,批准文号:国药准字 S20030016,规格:1.5 mg),每次 1.5 mg,每天 1 次,连续用药不超过 14 d,停药标准与治疗组一致。两组患者用药后若出现 BPC<20×10⁹/L 或有出血倾向,应及时给予单采血小板输注。

1.4 观察指标 (1)两组患者均于化疗结束后开始检测 BPC,记录化疗后 2、8、14、20、26 d 的 BPC;(2)血小板恢复所需时间、BPC<20×10⁹/L 的持续时间、BPC 达 50×10⁹/L 所需时间、BPC 达 100×10⁹/L 所需时间;(3)记录血小板输注次数;(4)观察并记录两组患者治疗期间是否出现发热、肌肉酸痛、头晕、乏力、腹痛、恶心、便秘等不良反应。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件分析数据。采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,符合正态者及非正态者采用倒数转换为接近正态后,组间比较采用成组 *t* 检验,不同时间点比较采用重复测量方差分析;计数资料用“率”表示,组间比较用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗后不同天数 BPC 变化比较 两组患者均完成治疗,均未出现 WHO 不良反应分级标准 3 级以上者。两组患者自化疗后 8、14、20、26 d BPC 较化疗后当天稳定上升(*P*均<0.01),且治疗组化疗后 8、14、20、26 d BPC 均明显高于对照组(*P*均<0.01)。见表 1、图 1。

2.2 BPC 恢复所需时间比较 治疗组 BPC<20×10⁹/L 的持续时间、BPC 达到 50×10⁹/L 所需时间、BPC 达到 100×10⁹/L 所需时间均明显低于对照组(*P*均<0.01)。见表 2。

2.3 血小板输注例次比较 治疗组血小板输注(2.88±2.54)例次,明显低于对照组的(4.74±

表 1 两组患者化疗后不同天数 BPC 变化比较 (n = 57, × 10⁹/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	化疗后 BPC						F 值	P 值
	当天	2 d	8 d	14 d	20 d	26 d		
治疗组	19.65 ± 8.79	17.81 ± 9.87	42.36 ± 22.13*	76.09 ± 29.48*	103.97 ± 22.65*	104.23 ± 23.26*	229.101	0.000
对照组	19.76 ± 8.06	16.98 ± 8.69	23.56 ± 18.93*	56.79 ± 26.41*	83.78 ± 19.23*	85.63 ± 20.01*	198.352	0.000
t 值	0.071	0.477	4.874	3.681	5.130	4.577		
P 值	0.945	0.635	0.000	0.000	0.000	0.000		

注:与化疗后当天比较,*P < 0.01。

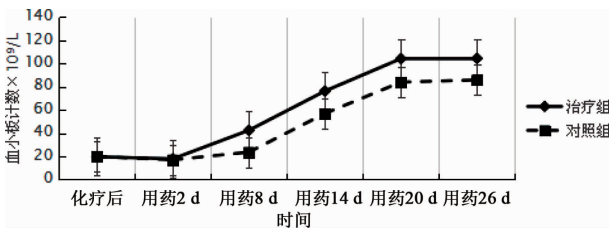


图 1 两组化疗后不同天数 BPC 变化

表 2 两组患者 BPC 恢复所需时间比较 (n = 57, d, $\bar{x} \pm s$)

组别	< 20 × 10 ⁹ /L	达 50 × 10 ⁹ /L	达 100 × 10 ⁹ /L
	持续时间	所需时间	所需时间
治疗组	8.38 ± 3.23	13.12 ± 3.45	14.69 ± 3.03
对照组	10.74 ± 3.12	17.01 ± 3.52	18.56 ± 2.67
t 值	3.968	5.959	7.235
P 值	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者不良反应发生情况 [n = 57, 例(%)]

组别	发热	肌肉酸痛	乏力	头晕	恶心	心动过速	皮疹	总发生
治疗组	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	0	0	0	4(7.02)
对照组	2(3.51)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	2(3.51)	1(1.75)	9(15.79)
χ ² 值								2.171
P 值								0.141

2.33) 例次, 差异有统计学意义 (P < 0.01)。

2.4 不良反应发生情况比较 治疗组不良反应率低于对照组, 但无统计学差异 (P > 0.05)。见表 3。

3 讨论

AML 是一种骨髓与外周血原始和幼稚粒细胞异常大量增殖的髓系造血干细胞恶性克隆性疾病。目前病因尚不明确, 考虑与吸烟、酗酒、电离辐射、化学接触、遗传及环境等有关, 贫血常为发病时首发症状, 表现为苍白、乏力、耳鸣, 贫血严重者甚至发生贫血性心力衰竭^[6], 出血以皮肤黏膜出血最为常见, 尤其 M3 型常伴发严重出血及 DIC; 发热及白血病细胞浸润也较常见, 浸润可发生于各个亚型, 常见有皮肤斑丘疹、牙龈肿胀出血、肝脾肿大、骨关节痛等表现, 若浸润至中枢神经系统, 可导致患者瘫痪甚至意识障碍, 侵及眼部还可造成眼球突出甚至失明^[7]。

AML 发病率及死亡率均较高, 其中因化疗后骨髓抑制死亡者占一大部分, 化疗可控制疾病进展, 降低肿瘤负荷, 但化疗药物常伴有严重副反应, 在杀死肿瘤细胞的同时, 也会杀死正常细胞, 而正常细胞的死亡将产生骨髓抑制, 引起血小板减少, 降低治疗规范性, 减慢治疗进程, 影响治疗效果, 若为脑等重要部位出血, 将会危及患者生命, 导致死亡^[8]。研究指出, 血小板 < 20 × 10⁹/L 患者有自发性出血的危险性^[9]; 血小板 < 50 × 10⁹/L 可导致患者皮肤、黏膜出血, 且此时禁忌手术和侵袭性操作检查, 故临床上将

血小板 < 20 × 10⁹/L 定为输注单采血小板的界值, 但患者若同时伴有感染、出血及凝血功能障碍, 以上指标应适当放宽。

目前临床主要采用输注血小板、rhIL-11、中医中药等治疗, 其中输注血小板虽可快速提升 BPC, 但可增加感染 HIV、病毒性肝炎、梅毒等传染病的几率, 还可引起溶血性输血反应, 造成休克甚至死亡等严重后果; 而反复输注血小板机体易产生血小板抗体, 主要是 HLA 抗体, 可破坏血小板, 降低输血效果, 使输注血小板不再起效; 也会引起急性肺损伤等严重并发症; 同时血小板费用较高且供应短缺, 输注血小板不仅浪费资源, 也加重患者经济负担, 因此输注血小板不作为常规疗法, 一般用于紧急状态急救^[10-11]。rhIL-11 是首个经美国食品药品监督管理局批准的升血小板细胞因子类药物, 是一种由骨髓基质细胞产生的、受体表达于破骨细胞、巨核细胞、淋巴细胞等细胞表面的、可多向刺激造血的细胞因子, 它可作用于造血干细胞及巨核细胞增殖过程, 促进巨核细胞成熟分化, 不仅可增加血小板数量, 还可增强血小板功能; 同时具有抗炎、抑制自身免疫、保护黏膜等作用^[12]。有研究报道, rhIL-11 可增加白血病化疗后血小板数量, 促进血小板恢复, 但其副作用较多, 可造成患者乏力、头晕、恶心、心动过速、房颤等, 严重者危及生命^[13]; 而且该药起效较慢, 且对难治性 AL 化疗后血小板减少作用欠佳, 对某些反复输注血小板的患者无效。

近年来关于 rhTPO 的研究快速进展, 逐渐成为

治疗 AML 化疗后血小板减少的主要药物。血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是一种主要来源于肝、肾及骨髓基质细胞的内源性生长因子,通过结合特异性受体 c-mpl,激活 MAP 激酶、JAK/STAT 等途径,调控巨核细胞系分化增殖,进而调节血小板生成,增加血小板数量^[14]。而 rhTPO 是通过应用基因重组技术,将中国仓鼠卵巢中高效表达 TPO 基因的细胞通过分离纯化后制成,是一种与内源性 TPO 作用相似的高度特异性血小板刺激因子,可参与巨核细胞分化增殖的各个阶段,增加巨核细胞数量及体积,促进巨核系增殖,从而特异性增加血小板数量,升高血小板^[15]。有研究显示,rhTPO 对难治型 AL 化疗后血小板较少及反复输注血小板无效的患者效果均较好,可使血小板快速恢复,且升高的血小板不易再下降^[16]。同时,其不良反应较轻微,偶见发热、头晕、肌肉酸痛等副反应,但一般无需处理,多可自行恢复。

本研究结果显示,两组患者化疗后 BPC 均稳定上升,且治疗组明显高于对照组,说明 rhTPO 升高血小板的疗效更显著;治疗组 BPC $< 20 \times 10^9/L$ 的持续时间、BPC 达 $50 \times 10^9/L$ 所需时间、BPC 达 $100 \times 10^9/L$ 所需时间均明显低于对照组,说明 rhTPO 能明显改善血小板恢复情况,加快血小板恢复速度,从而使患者出血相关症状得以改善;治疗组血小板输注例次明显低于对照组,进一步说明 rhTPO 可使血小板稳定上升,减少不必要的血小板输注,从而减少输血反应发生率。但有研究指出,化疗前就开始使用 rhTPO 比化疗后再开始使用能更有效缩短血小板恢复时间^[17],而本研究尚未对使用 rhTPO 时间进行分析,因此关于 rhTPO 给药时间还有待进一步研究。

综上所述,rhTPO 治疗 AML 化疗后血小板减少患者,可明显加快血小板恢复速度,且输注血小板次数明显减少,可有效预防输血反应的发生;不良反应发生率较低,安全性较高。但本研究未对 rhTPO 给药时间进行研究、纳入样本量较少、未评估远期疗效,此治疗方案的可行性还有待进一步验证。

参考文献

- [1] 唐艳萍,蔡政民,唐亚梅,等.成人和儿童急性白血病常见融合基因表达的比较[J].广西医学,2017,39(7):952-954.
- [2] Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide

and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(9): 1693-1698.

- [3] 张之南 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [4] Neame PB, Soamboonsrup P, Browman GP, et al. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB-immunologic classification of AML[J]. Blood, 1986, 68(6): 1355-1362.
- [5] Mor V, Laliberte L, Morris JN, et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting[J]. Cancer, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [6] 唐广, 王晓敏, 孟君霞, 等. 重组人血小板生成素与白介素-11 治疗急性髓系白血病化疗后血小板减少症的疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 234-238.
- [7] Estey EH, Estey EH, Estey EH. Acute Myeloid Leukemia (AML) [M]// Esley EH, Appelbaum FR. Leukemia and Related Disorders, Clifton: Humana Press Inc, 2012: 1-36.
- [8] 张旗, 慕荆君, 李伟平, 等. 大剂量阿糖胞苷治疗急性髓系白血病疗效及不良反应观察[J]. 医学与哲学(B), 2016, 37(1): 44-46, 73.
- [9] 邓彦珍, 斯思, 周守容, 等. 急性白血病患者输注冰冻单采血小板的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(4): 127-128.
- [10] 韩冰, 杨欢, 段笑生, 等. 184 例急性髓系白血病患者 DA 方案首次化疗后血小板输注调查[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(12): 1358-1360.
- [11] 周映君, 韦喜敢, 周建月, 等. 血液病患者血小板输注无效病因探析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1580-1582.
- [12] 胡媛媛, 高小见, 肖传宇. 重组人白介素 11 治疗急性白血病化疗后血小板减少的临床疗效[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2434-2436.
- [13] 串俊兰, 谭佳于, 唐梅, 等. 重组人血小板生成素及白介素-11 应用于白血病化疗所致血小板减少症的系统评价[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1): 110-114.
- [14] 王维娟, 李向培. 抗血小板生成素及其受体抗体在系统性红斑狼疮并发血小板减少发病机制中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(2): 156-160.
- [15] 李春霞. rhTPO 治疗 AML 患者化疗后血小板减少的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(15): 13-14.
- [16] 木合拜尔·阿布都尔, 刘鸿. 重组人血小板生成素治疗急性白血病化疗后血小板减少症的临床观察[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(4): 616-617.
- [17] 金婷. 重组人血小板生成素治疗成人急性髓系白血病化疗后血小板减少的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2711-2713.

收稿日期: 2018-08-30 修回日期: 2018-10-08 编辑: 石嘉莹