

白血病化疗相关药物所致血小板减少症治疗的研究进展

胡晓亮(综述), 陶 洁(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(胡晓亮); 030001 太原,山西医科大学第一医院(陶 洁)

作者简介: 胡晓亮(1990-),男,在读研究生,研究方向:出凝血疾病的临床研究。E-mail: hxl20091111208@126.com

通讯作者: 陶 洁(1972-),女,医学博士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:出凝血疾病及血液恶性疾病的基础与临床研究。

E-mail: sxtaojie@126.com

【摘要】 白血病化疗药物如环磷酰胺、吉西他滨、柔红霉素等可引起不同程度的血小板减少,进而导致皮肤黏膜及重要脏器出血而使化疗终止,甚至危及生命。目前临床上主要是通过输注血小板、应用促血小板生成药物等展开对症治疗。该文对白血病化疗后血小板减少症的发病机制、输血治疗、rhTPO 和 rhIL-11 等促血小板生长因子治疗等方面进行了综述。

【关键词】 白血病; 血小板减少症; 化疗; 重组人血小板生成素

【中图分类号】 R 733.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2017)05-0488-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.05.28

Research progress in the treatment of thrombocytopenia associated with leukemia chemotherapy HU Xiao-liang, TAO Jie. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Chemotherapeutic drugs applied to treating leukemia such as cyclophosphamide, gemcitabine, daunorubicin and so on can cause thrombocytopenia in varying degrees, leading to bleeding of the skin mucous membrane and the internal organs, and even the termination of chemotherapy and life threatening. At present platelet transfusion and platelet growth factors such as recombinant human interleukin-11 (rhIL-11), recombinant human thrombopoietin (rhTPO) have been used clinically to treat thrombocytopenia associated with leukemia chemotherapy. In this paper, the pathogenesis of thrombocytopenia after chemotherapy, and the treatments of platelet transfusion and platelet growth factors are reviewed.

【Key words】 Leukemia; Thrombocytopenia; Chemotherapy; Recombinant human thrombopoietin (rhTPO)

白血病是起源于造血干、祖细胞的恶性克隆性肿瘤,其主要治疗方案为联合化疗使疾病获得完全缓解,延长患者生存期。但是化疗后出现进行性血小板减少,增加了患者的致命性出血风险,甚至使后续化疗延迟。传统方法是在血小板减少期间给予血小板输注及预防性应用止血药物,但血源紧张,经输传播疾病,多次输血导致血小板抗体产生等诸多问题亟待解决。安全有效地刺激白血病患者化疗后血小板尽快恢复的药物是血液科医师追求的目标。目前只有 rhTPO 和 rhIL-11 被批准用于肿瘤化疗后血小板减少症。研究^[1]表明, rhTPO 和 rhIL-11 均能降低急性白血病化疗后血小板减少,增加外周血小板数目。新型 TPO 受体激动剂(TPODA)不良反应发生率低,耐受性好^[2],可短期内提高患者的血小

板水平,或能为恶性血液病相关血小板减少患者的治疗提供新的选择。本文对近年来白血病患者化疗后血小板减少症的治疗进展作一综述。

1 发病机制

血小板的详细产生过程尚不明确,如果没有在止血中消耗,则会经历程序性凋亡,其是由一个叫 Bcl-x(L) 的抗凋亡蛋白决定的,该蛋白抑制凋亡蛋白前体 Bax 和 Bak^[3]。当 Bcl-x(L) 数量减少, Bax 和 Bak 活性增加进而导致血小板凋亡。化疗药物可引起血小板减少,不同化疗药物影响巨核细胞和血小板产生的途径不同,有的抑制血小板产生,有些则增加血小板的破坏。烷化剂如白消安可引起线粒体依赖的血小板凋亡并且降低血小板寿命^[4]。环磷酰胺则通过抑制巨核祖细胞抑制血小板产生^[5]。

实验性化疗药物 ABT-737 通过降低 Bcl-x(L) 的活性快速诱导血小板凋亡^[3]。

2 治疗研究概况

2.1 输血治疗 化疗仍然是治疗白血病最主要的手段,不论白血病还是实体瘤,化疗后血小板减少,目前首选的治疗仍为血小板输注。根据美国临床肿瘤学会制定指南血小板计数为 $10 \times 10^9/L$ 时,是成人急性白血病患者血小板预防性输注的阈值。对于目前广泛采用的 $Plt < 20 \times 10^9/L$ 作为输注指征相比, $Plt < 10 \times 10^9/L$ 时为输注血小板可以显著减少血小板的总体需求,降低输注所需费用,且并不增加患者重要脏器出血风险。特别强调的是,预防性输注不可滥用,防止产生同种免疫反应导致输注无效。治疗急性白血病患者化疗后血小板减少的常用方法是异体血小板输注,但是目前血小板的来源紧张,费用昂贵,且多次输血小板后可产生血小板相关抗体,导致血小板输注无效^[6]。李毅等^[7]选取接受治疗的急性白血病化疗后血小板减少患者 40 例。基线评估具有可比性。对照组化疗后 3 d 皮下注射 rhIL-II ($50 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。治疗组化疗前行自体血小板采集,患者出血症状明显时回输。结果显示对照组与治疗组血小板的变化幅度分别为 $(5.37 \pm 6.38) \times 10^9/L$ 和 $(15.02 \pm 22.98) \times 10^9/L$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。输注自体血小板后患者的出血症状得到明显改善,治疗后血小板计数较对照组明显提高,无明显不良反应。表明自体血小板输注治疗急性白血病化疗后血小板减少疗效好,且无明显不良反应。

2.2 血小板生成素的应用

2.2.1 第 1 代血小板生成素 rhTPO 是刺激巨核细胞系生长、分化、成熟的一种细胞因子,通过刺激骨髓造血干细胞向巨核细胞分化,刺激巨核细胞发育和成熟,产生和释放血小板^[8]。rhTPO 可减轻实体瘤患者化疗后血小板下降的程度和缩短血小板减少的持续时间^[9,10]。近年国内应用 rhTPO 治疗白血病化疗后血小板减少症,安全可靠,可有效改善患者临床病症^[11~14]。一项关于 rhTPO 应用于白血病化疗所致血小板减少症的系统评价收集 rhTPO 治疗白血病化疗后血小板减少症的所有平行对照试验,共纳入 7 篇文献。与对照组相比,rhTPO 能使白血病患者恢复血小板的最高值,缩短白血病患者化疗后血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的持续时间及恢复至血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 的时间;不良反应发生率更低^[1]。

2.2.2 第 2 代血小板生成素 罗米司亭通过与 c-

mpl 胞外结构域结合,诱导 JAK-STAT、MARK、PI3K-AKT 信号途径激活,使巨核细胞增殖、促其成熟同时抑制其凋亡,从而增加血小板计数^[15]。罗米司亭与内源性 TPO 无序列同源性,有效降低了诱导产生与内源性 TPO 起交叉反应抗体的可能性。Parameswaran 等^[16]回顾性分析了 20 例化疗后血小板减少患者接受罗米司亭治疗后疗效。罗米司亭起始剂量 $1 \sim 2 \text{ mcg/kg/w}$,停药指征为血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。19 例患者血小板计数升高。16 例患者在 2 周时血小板计数恢复。14 例患者通过继续应用罗米司亭,可耐受至少 2 个疗程化疗,且化疗药物维持原剂量。3 例患者出现深静脉血栓,其中 1 例既往有深静脉血栓史,且并未经过抗凝治疗。表明罗米司亭可升高血小板计数且不良反应较少,耐受性较好。艾曲波帕通过结合 c-mpl 跨膜结构域,使细胞质的 JAK2 和酪氨酸激酶 2 活化,随后引起信号传导与转录活化因子,MARK,PI3K 激酶磷酸化,诱导巨核细胞增殖、分化,达到增加血小板计数的目的^[17]。一项 I 期临床试验评估了艾曲波帕应用于实体瘤患者化疗后血小板减少症的疗效。研究对晚期实体瘤且血小板计数 $\leq 300 \times 10^9/L$ 的患者给予吉西他滨联合顺铂或者卡铂(A 组)化疗或单纯吉西他滨组化疗(B 组),化疗后患者应用艾曲波帕或者安慰剂,结果血小板平均最低值艾曲波帕治疗组为 $115 \times 10^9/L$ (A 组)和 $143 \times 10^9/L$ (B 组),安慰剂组为 $53 \times 10^9/L$ (A 组)和 $103 \times 10^9/L$ (B 组)^[18]。患者应用艾曲波帕后未出现明显不良反应。艾曲波帕并不与内源性 TPO 竞争受体,对血小板生成素有一个协同作用,对于实体瘤化疗后血小板计数升高较明显,因此在白血病化疗中适当的时间应用艾曲波帕或能使急性髓系白血病患者化疗后血小板计数较快恢复,但仍有待进一步进行临床试验验证。

2.3 重组人白细胞介素-11(rhIL-11)的应用 rhIL-11 是通过刺激造血干细胞和巨核祖细胞不同分化阶段的增殖,增加体内血小板生成。Cripe 等^[19]评估 rhIL-11 对接受大剂量阿糖胞苷诱导化疗后的急性髓系白血病患者血小板减少症的疗效。纳入 34 例患者(中位年龄为 44 岁),患者接受阿糖胞苷和柔红霉素化疗后给予 rhIL-11 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。血小板恢复至 $20 \times 10^9/L$ 和 $50 \times 10^9/L$ 的中位时间分别为 25 d 和 27 d;表明 rhIL-11 在急性髓系白血病化疗血小板减少中可缩短血小板恢复时间,减少血小板输注次数,耐受性较好。且副作用如水肿、心律失常和胸腔积液未出现。

2.4 其他治疗 研究^[20]发现咖啡酸亦能减轻白血病患者化疗后血小板降低程度,加速其恢复,减少血小板输注量。国内也应用一些中医药来预防恶性血液病化疗后血小板减少^[21~23],但报道多为观察性研究,研究病例数较少,其疗效和安全性尚需高质量临床研究证据的支持。

3 结语

白血病患者化疗后血小板减少症的治疗面临着挑战,自体输血可能在保证有效提升血小板的同时,减少血小板抗体的产生和患者的经济负担,或可在临床推广。未来针对白血病或者其他恶性肿瘤化疗后血小板减少症研究方向应在于保护骨髓造血功能或者刺激血小板生成药物的开发及应用。近年来rhTPO、rhIL-11应用于白血病化疗后血小板减少症,治疗效果显著、安全可靠,可有效改善患者临床病症。艾曲波帕并不与内源性TPO竞争受体,对血小板生成素有一个协同作用,因此在白血病化疗中适当的时间应用艾曲波帕或能使急性髓系白血病患者血小板计数较快恢复。虽然一些研究表明重组细胞因子在化疗后血小板减少症治疗上疗效可观,但是目前治疗白血病化疗后血小板减少症仍旧依靠输注足够数量的血小板。而rhTPO和rhIL-11因其价格相对低廉且疗效肯定在临床上得到愈来愈多推广^[24]。

参考文献

- 1 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.
- 2 Saleh MN, Bussell JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. Blood, 2013, 121(3): 537-545.
- 3 Josefsson EC, James C, Henley KJ, et al. Megakaryocytes possess a functional intrinsic apoptosis pathway that must be restrained to survive and produce platelets[J]. J Exp Med, 2011; 208(10): 2017-2031.
- 4 Qiao J, Wu Y, Li X, et al. Busulfan Triggers Intrinsic Mitochondrial-Dependent Platelet Apoptosis Independent of Platelet Activation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(9): 1565-1572.
- 5 DeZern AE, Petri M, Drachman DB, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in 207 patients with aplastic anemia and other autoimmune diseases[J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(2): 89-98.
- 6 Jerry E. Squires. Indications for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia[J]. Blood Transfus, 2015, 13(2): 221-226.
- 7 李毅,黎承萍,董伟群.自体血小板输注治疗急性白血病化疗相关性血小板减少的临床疗效[J].临床输血与检验, 2015, 17(4): 364-365.
- 8 Vadhan -Raj S, Patel S, Bueso -Ramos C, et al. Importance of pre dosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-in-

duced early thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3158-3167.

- 9 Li Q, Ye M, Xiao W, et al. Prophylactic recombinant human thrombopoietin treatment alleviates chemotherapy-induced thrombocytopenia in tumor patients[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2012, 32(7): 1064-1066.
- 10 Vadhan-Raj S, Murray U, Bueso-Ramos C, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer. Ann Intern Med, 1997, 126(9): 673-681.
- 11 赵钰,徐茂忠,秦茹娟,等.重组人血小板生成素治疗恶性血液病化疗后血小板减少[J].血栓与止血学, 2014, 20(2): 53-56.
- 12 余丹,张念,程辉,等.重组人促血小板生成素治疗急性白血病化疗后血小板减少症的疗效[J].实用临床医药杂志, 2013, 17(17): 113-115.
- 13 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.
- 14 杨凯,何学鹏,郭智. 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.
- 15 Currao M, Balduini CL, Balduini A. High Doses of Romiplostim Induce Proliferation and Reduce Proplatelet Formation by Human Megakaryocytes[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54723.
- 16 Parameswaran R, Lunning M, Mantha S, et al. Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(5): 1217-1222.
- 17 Erhardt JA, Erickson-Miller CL, Aivado M, et al. Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on in vitro platelet function[J]. Exp Hematol, 2009, 37(9): 1030-1037.
- 18 Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study[J]. Cancer Med, 2015, 4(1): 16-26.
- 19 Cripe LD, Rader K, Tallman MS, et al. Phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin 11 with subcutaneous recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with acute myeloid leukemia (AML) receiving high-dose cytarabine during induction: ECOG 3997[J]. Leuk Res 2006, 30(7): 823-827.
- 20 田秋生. 咖啡酸对白血病化疗后血小板减少症疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(7): 163-164.
- 21 张苗海,张英羽. 中医药防治化疗后血小板减少症的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(23): 2868-2870.
- 22 傅华,甘新锦,杨文忠,等. 益肾健脾止血法干预急性白血病化疗后血小板减少临床研究[J]. 山西中医, 2015, 31(9): 17-19.
- 23 贾新颜,杨文忠,宗明,等. 骨髓增生异常综合征去甲基化治疗后血小板减少的中药疗效探讨[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(3): 249-253.
- 24 陈芳君,王增,张丹,等. 重组人白介素-11(I)与重组人促血小板生成素治疗化疗相关血小板减少的经济学评价[J]. 中国药师, 2015, 18(2): 250-252.

[收稿日期 2016-10-13][本文编辑 谭毅 刘京虹]