

# 重组人血小板生成素单用或联合重组人白介素-11 减轻三阴性乳腺癌患者化疗 GP 方案导致血小板减少

朱海龙 张璇

**【摘要】 目的** 观察重组人血小板生成素(rhTPO)、重组人白介素-11(rhIL-11)治疗三阴性乳腺癌患者应用 GP 方案化疗所致血小板减少症的临床疗效。**方法** 采用非随机自身对照法对 2014 年 4 月—2018 年 10 月本院收治的 90 例化疗后血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的三阴性乳腺癌患者进行分组观察, rhTPO 组 30 例,应用 rhTPO 300 U/(kg/d)皮下注射,直至血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ; rhIL-11 组 30 例,应用 rhIL-11 50  $\mu g/(kg/d)$ 皮下注射,直至血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ; rhTPO+rhIL-11 组 30 例,应用 rhTPO 300 U/(kg/d)皮下注射, rhIL-11 50  $\mu g/(kg/d)$ 皮下注射,直至血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ;观察血小板计数和血小板恢复时间、不良反应及生存期。**结果** rhTPO+rhIL-11 组血小板平均数明显高于 rhTPO、rhIL-11 组( $P < 0.05$ ),且 rhTPO+rhIL-11 组较 rhTPO、rhIL-11 组血小板升至  $100 \times 10^9/L$  以上所需时间显著缩短( $P < 0.05$ )。**结论** 对于三阴性乳腺癌患者应用 GP 方案化疗所致血小板减少症, rhTPO+rhIL-11 联合治疗较 rhTPO、rhIL-11 单药治疗更有效。

**【关键词】** 重组人血小板生成素; 重组人白介素-11; 三阴性乳腺癌化疗; 血小板减少症  
[中图分类号] R730.53 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.006

## Application of recombinant human thrombopoietin combined with recombinant human interleukin-11 in GP chemotherapy induced thrombocytopenia in patients with tri-negative breast cancer ZHU Hai-longi.

The first affiliated hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121000, China.

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effects of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) and recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) on thrombocytopenia after GP chemotherapy in patients with tri-negative breast cancer. **Methods** Ninety patients with tri-negative breast cancer, admitted to our hospital during April 2014 and October 2018, whose platelet equal to or lower than  $50 \times 10^9/L$  after chemotherapy, were divided into three groups according to non-random self-control method. Thirty patients in the rhTPO group were injected subcutaneously with rhTPO 300 U/(kg/d) until the number of platelets equal to or over  $100 \times 10^9/L$ . Thirty patients in rhIL-11 group were injected subcutaneously with 50  $\mu g/(kg/d)$  rhIL-11 until the number of platelets reached  $100 \times 10^9/L$  and over. Thirty patients in the combination group were given subcutaneous injection of rhTPO 300 U/(kg/d) and rhIL-11 50  $\mu g/(kg/d)$  until the number of platelets reached  $100 \times 10^9/L$  and over. The platelet count, platelet recovery time, adverse reaction and survival were observed. **Results** The average number of platelets in rhTPO and rhIL-11 combination group was significantly higher than that in rhTPO group and rhIL-11 group ( $P < 0.05$ ), and the time required for platelet count to rise to  $100 \times 10^9/L$  and above was significantly shorter than that need in the rhTPO group and rhIL-11 group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** For the treatment of thrombocytopenia after GP regimen chemotherapy in patients with tri-negative breast cancer, the combination use of rhTPO and rhIL-11 group is more effective than single use of rhTPO or rhIL-11.

**【Key words】** Recombinant human thrombopoietin; Recombinant human interleukin-11; Tri-negative breast cancer using GP chemotherapy; Thrombocytopenia

Meta 分析结果显示,GP 方案针对三阴性乳腺癌患者,尤其为转移的三阴性乳腺癌优选方案,针对存在 BRCA1/BRCA2 的突变基因,吉西他滨联合顺铂的方案效果佳<sup>[1]</sup>,但患者出现骨髓抑制及恶心呕吐等症状明显升高。针对三阴性乳腺癌应用 TAC 方案化疗效果差或患者基因评估存在突变的患者应用此方案会有很好的临床应用前景。临床发现 GP 更容

易引起血小板减少的问题,一旦发生严重的肿瘤化疗所致血小板减少症(chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT),使用重组人血小板生成素(rhTPO)、重组人白介素-11(rhIL-11)等升血小板药物治疗,都有较好的效果<sup>[2-3]</sup>。本研究应用 rhTPO 联合 rhIL-11 治疗 GP 方案对三阴性乳腺癌患者化疗导致的血小板减少症,观察其疗效及不良反应,现报道如下。

### 一、资料与方法

1. 临床资料:选择 2014 年 4 月—2018 年 10 月本

作者单位:121000 辽宁锦州,锦州医科大学附属第一医院

通信作者:张璇, Email: zhl375275678@126.com

院乳腺外科收治的经病理组织学或细胞学检查确诊为三阴性乳腺癌患者 90 例作为研究对象,平均分为 rhTPO、rhIL-11 及 rhTPO+rhIL-11 三组,每组各 30 例。其中 34 例为胸壁复发且不能行一期手术切除,其余 56 例患者为 IV 期乳腺癌,暂不予行一期手术治疗,且一线方案已结束。纳入标准:(1)肝肾功能正常或基本正常,无严重心肺功能障碍;(2)均应用 GP 方案(吉西他滨:1 000 mg/m<sup>2</sup>,d1 d8 ivgtt;顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,d1~3 ivgtt) 诱导化疗 3~4 周期达到 PR 或 SD;(3)年龄 61~68 岁;(4)一般情况良好,ECOG 评分 ≤1 分,化疗前血小板计数 ≥100×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞 ≥3.5×10<sup>9</sup>/L,骨髓增生活跃。排除标准:(1)患者其他血小板减少性疾病者;(2)伴有急性重症感染者;(3)有活动性出血史以及治疗前 3 个月有血栓栓塞病史,弥漫性血管内出血史。

2.研究方法:采用非随机自身对照法:连续 2 个周期采用相同化疗方案,剂量无调整。(1)对照组采用重组人白介素-11(生产厂家:成都地奥九泓制药厂,生产批号:国药准字 S20030034) 1.5 mg,皮下注射,1 次/d。(2)rhTPO 观察组采用(生产厂家:沈阳三生制药有限责任公司,生产批号:国药准字 S20050048) 15 000 U,皮下注射,1 次/d<sup>[5]</sup>。(3)rhTPO 联合重组人白介素-11 观察组,重组人白介素-11 1.5 mg,皮下注射,1 次/d,rhTPO 15 000 U,皮下注射,1 次/d。三组患者均连续治疗 2 周,治疗期间若发现血小板计数比给药前提升 50×10<sup>9</sup>/L,或血小板计数 ≥100×10<sup>9</sup>/L 时,必须停止药物治疗,当血小板计数 <20×10<sup>9</sup>/L,或发生出血倾向时,应输注血小板悬液治疗(肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 2018 版)。

3.评估指标:(1)观察指标:①化疗后血小板减少持续时间:化疗后每 2 天复查血常规,当血小板 ≤50×10<sup>9</sup>/L 后每天复查血常规,观察从血小板 <100×10<sup>9</sup>/L 的持续时间及血小板 ≤20×10<sup>9</sup>/L 的持续时间;②化疗后骨髓抑制期血小板最低值和骨髓恢复期血小板最高值;③生存期:生存期比较时,观察同期应用 rhTPO、rhIL-11 及 rhTPO+rhIL-11 组治疗的三阴性乳腺癌患者各 30 例,年龄、性别、病理分型无统计学差异,比较 3 组生存期;④不良反应:观察不良反应出现的例数及程度。(2)疗效评估:疗效评价采用 RISIST 实体瘤疗效评价标准,即分为完全缓解(complete response,CR):所有靶病灶完全消失;部分缓解(partial response,PR):靶病灶最长径与基线比较至少缩小 30%;稳定(stable disease,SD):介于部分

缓解和疾病进展中间;和进展(progression disease,PD):靶病灶最长径之和与治疗开始之后所记录到的最小的靶病灶最长径之和比较,增加 20%或出现一个或多个新病灶。

4.统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。血小板减少持续时间、血小板最低值与最高值等计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较进行 *t* 检验;不良反应发生率以 [*n*(%)]表示,比较采用四格表确切概率法分析,应用 Kaplan-Meier 曲线分析生存期。

## 二、结果

1.三组患者血小板减少持续时间比较:发现单独 rhTPO 组、rhIL-11 组较 rhTPO+rhIL-11 组观察组患者血小板 <50×10<sup>9</sup>/L 的持续时间和恢复到 100×10<sup>9</sup>/L 的时间均显著缩短降低(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组患者血小板减少持续时间比较( $\bar{x}\pm s$ ,d)

组别	50×10 <sup>9</sup> /L	100×10 <sup>9</sup> /L
rhTPO 组( <i>n</i> =30)	6.2±2.3 <sup>#△</sup>	10.4±3.4 <sup>#△</sup>
rhIL-11 组( <i>n</i> =30)	9.5±3.4* <sup>△</sup>	14.5±3.2* <sup>△</sup>
rhTPO+rhIL-11 组( <i>n</i> =30)	4.2±2.6* <sup>#</sup>	7.2±3.0* <sup>#</sup>

注:与 rhTPO 组相比,\**P*<0.05;与 rhIL-11 组相比,#*P*<0.05;与 rhTPO+rhIL-11 组相比,△*P*<0.05

2.三组患者治疗前、后血小板计数比较:治疗前,rhTPO、rhIL-11 及 rhTPO+rhIL-11 组血小板计数比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。经治疗后,rhTPO、rhIL-11 及 rhTPO+rhIL-11 组血小板计数均明显升高,且 rhTPO+rhIL-11 组显著 rhTPO、rhIL-11 组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 三组患者治疗前、后血小板计数比较( $\bar{x}\pm s$ ,×10<sup>9</sup>/L)

组别	化疗后	治疗后
rhTPO 组( <i>n</i> =30)	36.2±7.2	180±83.4 <sup>#△</sup>
rhIL-11 组( <i>n</i> =30)	35.4±6.6	117±86.8* <sup>△</sup>
rhTPO+rhIL-11 组( <i>n</i> =30)	34.5±7.9	235±85.2* <sup>#</sup>

注:与 rhTPO 组相比,\**P*<0.05;与 rhIL-11 组相比,#*P*<0.05;与 rhTPO+rhIL-11 组相比,△*P*<0.05

3.三组患者生存期情况比较:接受 rhTPO 治疗的患者中位 OS 为 19.9 个月(4.6~35.8 个月),rhIL-11 治疗的患者中位 OS 为 18.2 个月(3.9~38 个月),rhTPO+rhIL-11 组治疗的患者中位 OS 为 18.2 个月(3.9~37.5 个月),经 Kaplan-Meier 生存曲线分析表明两组患者生存期无统计学差异(*P*=0.826)。见图 1。

4.三组患者不良反应发生率比较:治疗过程中,rhTPO 组 9 例(30.0%)、rhIL-11 组 26 例(76.7%)及 rhTPO+rhIL-11 组例(33.3%)患者出现不同程度的不良反应,对症处理后症状缓解或消失。rhTPO+rhIL-11 组与 rhTPO 组不良反应发生率比较差异无统计

学意义 ( $P>0.05$ ) ; rhIL-11 组与 rhTPO 组及 rhTPO+ rhIL-11 组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) 。见表 3。

性为骨髓抑制,适用于复发性和耐受性较差的患者<sup>[1]</sup>。研究表明<sup>[4]</sup>,应用 GP 方案针对三阴性乳腺癌作为二三线方案效果确切。

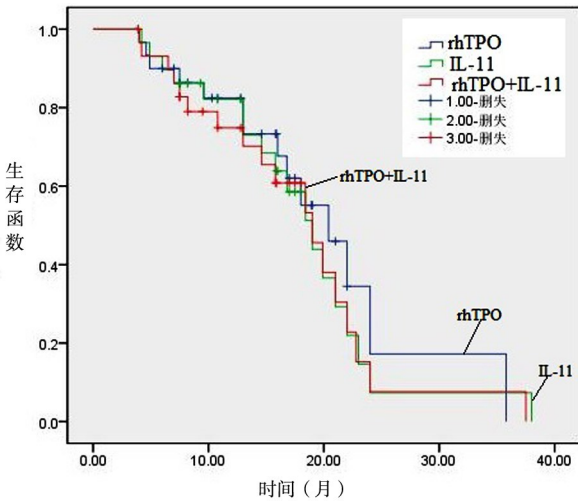


图 1 三组患者生存期比较

CIT 可能会导致化疗药物减量、延迟甚至终止化疗,进而影响抗肿瘤治疗的疗效。rhTPO 是利用基因重组技术合成的一种造血生长因子,与其特异性受体 Mpl 结合,刺激造血干细胞系向巨核细胞分化,并刺激巨核细胞发育和成熟,产生和释放有功能的血小板,对巨核细胞生长及血小板生成起调节作用。本文的观察结果初步显示,对采用 GP 方案治疗的患者,应用 rhTPO 和 rhIL-11 均有治疗血小板减少的作用,而 rhTPO 联合 rhIL-11 组在减轻血小板下降程度、缩短血小板恢复时间的疗效优于 rhTPO、rhIL-11 组,与周然等<sup>[6]</sup>研究结果相似。rhTPO、rhIL-11 组及 rhTPO 联合 rhIL-11 组对患者的生存期没有影响 ( $P=0.826$ ),与李骏<sup>[7]</sup>等临床随访结果一致。说明在临床工作中应用 rhTPO 及 rhI-11 治疗化疗所引起的血小板减少症效果良好,均未延长化疗周期,进而影响化疗效果。rhIL-11 组有 5 例患者合并心律失常, rhTPO 联合 rhIL-11 组有 1 例,分别在应用 rhIL-11 的 3~7 天发生,均经心电图证实。其中 4 例患者应用普罗帕酮后心律恢复正常。而 rhTPO 组患者心律失常发生较少,两组间差异有统计学意义,提醒肿瘤医生注意。

**讨论** 乳腺癌是一种全身性疾病,癌细胞一旦脱落,游离的癌细胞可以随着血液或淋巴液散播到全身,且在全身的转移多无固定的顺序,当患者确诊为晚期时,已经伴有皮肤和胸壁组织的侵犯或区域淋巴结广泛转移,此时已经失去了一期手术的时机,即使进行了早期手术治疗,术后 5 年仍有 30% 的患者复发及转移<sup>[10-11]</sup>,此时只能给予化疗的方式,其目的是用于缓解患者症状,提高患者生活质量,并延长患者生存周期,作为乳腺癌化疗的一线用药,蒽环类及紫杉类药物存在长期服用后易出现耐药性,临床应用出现局限性,此外,蒽环类药物的心毒性是其应用受限制的主要原因,自 2013 年开始,NCCN 指南不再推荐蒽环类联合紫杉类方案用于晚期乳腺癌的治疗。GP 方案联合用药临床研究证实,具有协同叠加功效,可进一步增强抗肿瘤的作用<sup>[6-7]</sup>。GP 方案针对三阴性乳腺癌的二三线化疗方案,其剂量限制毒

由于本观察为回顾性研究的限制,上述患者均为初次发生血小板减少病例,未能对反复多次血小板减少对升血小板药物反应、不同的给药时间进行对比,未来可在时间及剂量设置不同的分组进行对比以及不同的时间段给药观察疗效。

综上所述,本研究初步提示应用 rhTPO 联合 rhIL-11 对顺铂相关 CIT 的治疗效果优于 rhTPO、rhIL-11 单药治疗,且不良反应轻,安全性好,对 CIT 有积极治疗作用,因此应根据患者具体情况制定出合理的预防方案指导临床。

表 3 三组患者不良反应情况比较(n)

不良反应	rhTPO 组 (n=30)				rhIL-11 组 (n=30)				rhTPO+rhIL-11 组 (n=30)			
	n	I	II	III	n	I	II	III	n	I	II	III
发热	4	4	0	0	11	8	3	0	4	4	0	0
肌肉关节痛	4	4	0	0	5	5	0	0	4	4	0	0
水肿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
结膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心律失常	0	0	0	0	5	5	0	0	1	1	0	0
头痛	1	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0

参 考 文 献

[1] 王明喜,郑荣生,韩正全,等.吉西他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].中华全科医学,2013,11(4):520-

522.  
[2] 刘鹏辉,曲怡梅,廖国清,等.重组人白介素-11 治疗化疗后血小板减少症的临床研究[J].中国老年学杂志,2010,30(19):2756-2757.



- [3] 柴铁,刘艳春,李骏,等.重组人血小板生成素治疗老年人急性髓细胞白血病化疗后重度血小板减少 20 例[J].白血病淋巴瘤,2010,19(4):234-236.
- [4] 林坚,胡梅齐,彭炜,等.三阴乳腺癌临床病理特征及预后[J].中国癌症杂志,2010,20(6):462-465.
- [5] Goncalves I, Ladeira I, Castro A, et al. Advanced lung adenocarcinoma in an EGFR-positive patient treated with Erlotinib for 52 months[J].Respir Med Case Rep,2013,5(1):10-12.
- [6] 周然,王峰,曹蕾,等.重组人血小板生成素联合白介素-11 衍生物治疗化疗所致血小板减少症的临床观察[J].现代药物与临床,2014,29(1):59-63.
- [7] 李骏,柴铁,褚金龙,等.重组人血小板生成素在老年急性髓细胞白血病中的应用[J].中国肺癌杂志,2009,12(6):659-660.
- [8] 李慧慧,徐兵河.我国吉西他滨治疗晚期乳腺癌的应用[J].临床药物治疗杂志,2011,12(12):57-60.
- [9] 龚志敏,杜珂.吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期乳腺癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2011,19(1):63-64.
- [10] 莫军扬,黄平,庄亚强,等.长春瑞滨联合顺铂治疗 45 例蒽环类耐药转移性乳腺癌疗效及不良反应[J].重庆医学,2010,39(7):815-817.
- [11] 吴渊,陈桂芬,严宏,等.晚期乳腺癌联合应用吉西他滨、顺铂的临床疗效观察[J].黑龙江医药科学,2017,40(2):144-145,147.

(收稿日期:2019-05-30)

(本文编辑:卜明)

## 基于 PI-RADS v2 的多参数 MR 成像在前列腺癌中的诊断价值分析

于娟 马宜传

**【摘要】** 目的 基于 PI-RADS v2 探讨 3.0T 扩散加权成像(DWI)及动态增强扫描(DCE-MRI)在前列腺癌诊断中的价值。**方法** (1)回顾性分析经 3.0T MRI 扫描、由病理证实的 149 例前列腺疾病患者临床资料,其中前列腺癌 63 例,前列腺增生 86 例,后处理测量外周带、中央带病灶的 ADC 值、绘制 TIC 曲线,统计学方法分析 ADC 值及 TIC 曲线类型在前列腺良恶性病变中的诊断效能。(2)综合 T2WI、DWI、DCE-MRI 得出 PI-RADS v2 评分,统计学方法分析 PI-RADS v2 在前列腺病变中的诊断效能。**结果** (1)利用 ROC 曲线得出外周带病灶 ADC 值诊断前列腺癌的界值为  $0.995 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , 敏感度 90.2%、特异度 89.8%、准确度 90.1%,约登指数 0.800;中央带病灶 ADC 值诊断前列腺癌的界值为  $1.023 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , 敏感度 81.4%、特异度 84.2%、准确度 82.3%,约登指数 0.656;外周带、中央带 ADC 值诊断前列腺癌具有高度一致性。(2)TIC 曲线类型 I、II 型诊断为良性,III 型诊断为恶性,敏感度、特异度及准确度分别为 61.7%、70.8%、67.1%,TIC 曲线类型诊断前列腺癌的一致性一般。(3)PI-RADS v2 评分本研究取 1、2、3 分诊断为良性,4、5 分诊断为恶性,对应的敏感度、特异度及准确度分别为 84.6%、90.5%及 87.9%,两组间差异具有统计学意义;PI-RADS v2 诊断前列腺癌具有高度一致性。**结论** (1)DWI 和 DCE-MRI 在前列腺癌的诊断中具有重要的价值。(2)ADC 值在诊断外周带癌及中央带癌方面均具有较高的诊断效能。(3)TIC 曲线类型在前列腺癌中的诊断价值一般。(4)PI-RADS v2 在前列腺癌诊断中具有较高的诊断价值。

**【关键词】** 扩散加权成像; 动态增强扫描; 前列腺癌; PI-RADS v2

[中图分类号]R445 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.007

**Study on the diagnostic value of multi-parameter MR imaging based on PI-RADS v2 for in the diagnosis of prostate cancer** YU Juan. Radiological department, the first affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233030, China.

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of PI-RADS v2 based 3.0T diffusion weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in the diagnosis of prostate cancer. **Methods** Retrospectively analyzed 149 cases of prostatic diseases proved by 3.0T MRI examination and pathology, of which 63 cases of prostate cancer, 86 cases of benign prostatic hyperplasia. The ADC values of focus of peripheral and central bands of the prostate gland were detected and drew a TIC curve. The statistical analysis methods were used to analyze the diagnostic efficacy of ADC values and TIC curve types in diagnosis of benign and malignant lesions of prostate. The score of PI-RADS v2 was obtained from the synthesis of T2WI, DWI and DCE-MRI, and the diagnostic efficacy of PI-RADS v2 in prostatic lesions was analyzed statistically. **Results** The cut off value of ADC value of peripheral band was  $0.995 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  according the ROC curve, the sensitivity was 90.2%, the specificity was 89.8% and the accuracy was 90.1%, the Youden index was 0.800; The cutoff value of ADC value of central zone was  $1.023 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , the sensitivity was 81.4%, the specificity was 84.2% and the accuracy was 82.3%, the Youden index was 0.656. ADC values of both peripheral zone and central zone have high degree of consistency on diagnosis of prostate cancer. When the TIC curve was Type I and II, the disease was diagnosed