

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.019

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191223.1353.008.html>(2019-12-24)

rhIL-11 联合标准剂量地塞米松治疗新诊断 PITP 患者的临床评价*

封蔚莹, 罗洪强, 李丹, 金晶, 周炆, 洪攀, 钟永根

(浙江省绍兴市人民医院血液科 312000)

[摘要] **目的** 探讨重组人白细胞介素-11(rhIL-11)联合标准剂量地塞米松治疗新诊断原发免疫性血小板减少症(PITP)患者的近期疗效及对辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 失衡的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在该院就诊的新诊断 PITP 患者 66 例,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组 33 例。观察组采用 rhIL-11(25~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,皮下注射,每天 1 次)联合标准剂量地塞米松($0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注)治疗,对照组采用标准剂量地塞米松治疗。比较两组患者临床疗效、血小板计数(PLT)、PLT 开始上升时间、 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 所需时间及外周血白细胞介素-4(IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)、Th1、Th2 水平, Th1/Th2 细胞比值及不良反应发生率。**结果** 治疗 4 周后,观察组临床总有效率明显高于对照组(93.94% vs. 60.60%, $P < 0.05$)。治疗 1、2、3、4 周后观察组 PLT 水平明显高于对照组[(125.29 ± 13.39) $\times 10^9/\text{L}$ vs. (80.18 ± 3.27) $\times 10^9/\text{L}$ 、(164.58 ± 33.51) $\times 10^9/\text{L}$ vs. (106.15 ± 27.34) $\times 10^9/\text{L}$ 、(178.18 ± 28.45) $\times 10^9/\text{L}$ vs. (128.52 ± 31.88) $\times 10^9/\text{L}$ 、(176.06 ± 36.57) $\times 10^9/\text{L}$ vs. (126.15 ± 45.82) $\times 10^9/\text{L}$, $P < 0.05$]。观察组 PLT 开始上升时间及 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 所需时间均短于对照组[(4.18 ± 0.63)d vs. (6.24 ± 0.81)d、(5.21 ± 1.09)d vs. (7.25 ± 1.49)d, $P < 0.05$]。治疗 4 周后,观察组 Th1 和 Th1/Th2 水平明显低于对照组[(11.36 ± 2.03)pg/mL vs. (14.22 ± 1.93)pg/mL、(10.67 ± 2.35)% vs. (19.05 ± 2.17)%, $P < 0.05$],而 Th2 水平明显高于对照组[(1.14 ± 0.23)pg/mL vs. (0.87 ± 0.09)pg/mL, $P < 0.05$];观察组 IL-4、IFN- γ 水平均明显低于对照组[(7.94 ± 0.83)pg/mL vs. (8.73 ± 0.98)pg/mL、(40.19 ± 5.13)pg/mL vs. (49.35 ± 5.82)pg/mL, $P < 0.05$];观察组与对照组总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** rhIL-11 联合标准剂量地塞米松治疗新诊断 PITP 患者可提高近期疗效,并快速提升 PLT 及 Th1/Th2 细胞水平。

[关键词] 重组人白细胞介素-11;地塞米松;原发免疫性血小板减少症;辅助性 T 淋巴细胞 1/辅助性 T 淋巴细胞 2;失衡

[中图分类号] R558.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)09-1455-05

Clinical evaluation of rhIL-11 combined with standard dose dexamethasone in treating patients with newly diagnosed PITP*

FENG Weiyang, LUO Hongqiang, LI Dan, JIN Jing, ZHOU Yang, HONG Pan, ZHONG Yonggen
(Department of Hematology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short-term effect of recombinant human interleukin-11(rhIL-11) combined with standard dose dexamethasone in treating the patients with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia(PITP) and its effect on helper T lymphocytes(Th) 1/Th2(Th1/Th2) imbalance. **Methods** Sixty-six patients with newly diagnosed PITP in this hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the observation group ($n=33$) and control group ($n=33$) by adopting the random number table method. The observation group adopted the treatment of rhIL-11 (25–50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) by hypodermic injection, once daily, combined with standard dose of dexamethasone($0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ by intravenous drip, while the control group adopted the treatment of standard dose of dexamethasone. The clinical efficacy, PLT count, PLT start increasing time, required time of $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$, levels of peripheral blood IL-4, IFN- γ , Th1, Th2, Th1/Th2 cells and adverse reaction rate were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate after 4-week treatment in the observation group was significantly higher than that in the

* 基金项目:浙江省绍兴市公益性技术应用研究项目(2014B70064,2018C30066);2015 年度浙江省医坛新秀培养计划(浙卫发[2015] 70 号)。作者简介:封蔚莹(1975—),主任医师,博士,主要从事血液病临床与科研工作。

control group (93.94% vs. 60.60%, $P < 0.05$). After 1, 2, 3 and 4 weeks of treatment, the PLT level of the observation group was significantly higher than that of the control group [(125.29 ± 13.39) × 10⁹/L vs. (80.18 ± 3.27) × 10⁹/L, (164.58 ± 33.51) × 10⁹/L vs. (106.15 ± 27.34) × 10⁹/L, (178.18 ± 28.45) × 10⁹/L vs. (128.52 ± 31.88) × 10⁹/L, (176.06 ± 36.57) × 10⁹/L vs. (126.15 ± 45.82) × 10⁹/L, $P < 0.05$]. The rise time of PLT and the time required for PLT ≥ 50 × 10⁹/L in the observation group were shorter than those in the control group [(4.18 ± 0.63)d vs. (6.24 ± 0.81)d, (5.21 ± 1.09)d vs. (7.25 ± 1.49)d, ($P < 0.05$)]. After 4 weeks treatment, the levels of Th1 and Th1/Th2 in the observation group were significantly lower than those in the control group [(11.36 ± 2.03) pg/mL vs. (14.22 ± 1.93) pg/mL, (10.67 ± 2.35)% vs. (19.05 ± 2.17)%], $P < 0.05$, while Th2 level was significantly higher than that in the control group [(1.14 ± 0.23) pg/mL vs. (0.87 ± 0.09) pg/mL, ($P < 0.05$)]. Observation group of IL-4, IFN-γ gamma levels were significantly lower than the control group [(7.94 ± 0.83) pg/mL vs. (8.73 ± 0.98) pg/mL, (40.19 ± 5.13) pg/mL vs. (49.35 ± 5.82) pg/mL, $P < 0.05$]. There was no statistically significant difference in the total adverse reaction rate between the observation group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** rhIL-11 combined with standard dose dexamethasone can increase the short-term efficacy, rapidly elevate PLT count and level of Th1/Th2 cells in the treatment of newly diagnosed PITP patients.

[Key words] recombinant human interleukin-11; dexamethasone; primary immune thrombocytopenia; helper T lymphocytes1/helper T lymphocytes2; imbalance

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, PITP)是血液科常见的一种免疫性出血性疾病^[1]。PITP患者血小板计数(platelet, PLT)减少,故其常见症状是出血,轻者表现为皮肤黏膜出血,严重者则出现内脏或颅内出血,甚至死亡^[2]。抗体或细胞免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成减少是免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)发病的主要原因,而辅助性T淋巴细胞(helper T lymphocytes, Th)1/Th2细胞免疫失衡是其免疫异常机制之一^[3]。地塞米松对ITP有较好的疗效^[4],而重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)可直接促进ITP患者骨髓内巨核细胞增殖、分化、成熟和血小板生成,还能通过降低Th1和提高Th2水平调节ITP患者异常极化^[5]。本研究通过rhIL-11联合标准剂量地塞米松治疗新诊断PITP患者,探讨其临床疗效及对Th1/Th2失衡的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2018年12月在本院就诊的新诊断PITP患者66例,采用随机数字表法将其分为观察组与对照组,每组33例。纳入标准:符合成人PITP诊治的中国专家共识(修订版)诊断标准^[6],且符合以下条件者,(1)本研究获得伦理委员会伦理批准(2015伦审第056号),患者均签署知情同意书;(2)新诊断PITP患者;(3)有出血症状或PLT < 30 × 10⁹/L患者。排除标准:(1)合并难治性癫痫患者;(2)合并难以控制的高血压或糖尿病患者;(3)合并活动性消化道溃疡出血患者;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)有糖皮质激素和rhIL-11应用禁忌证者;(6)不配合治

疗者。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者在治疗期间均采用止血,质子泵抑制剂预防胃黏膜损伤,PLT < 10 × 10⁹/L及有严重出血时给予血小板输注等常规治疗。对照组患者先单用肾上腺糖皮质激素进行治疗,地塞米松0.15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹静脉滴注,至PLT恢复正常后改同等剂量泼尼松片口服并逐步减量,维持3~6个月后停用。观察组患者在对照组的基础上联用rhIL-11治疗,25~50 μg/kg,皮下注射,每天1次,连续治疗7d,若在治疗期间出现PLT ≥ 200 × 10⁹/L,则停止用药。两组患者治疗过程中均不使用其他治疗ITP的药物。

1.2.2 观察指标

(1)血常规检查:采集两组患者静脉血2 mL检查血常规,检查时间点分别为治疗前,治疗后1周内每天检查1次,治疗1、2、3、4周时,记录PLT开始上升时间、PLT ≥ 50 × 10⁹/L所需时间。(2)检测Th1、Th2细胞水平:采集两组患者静脉血2 mL行Th1、Th2细胞检测^[3],将培养4d后每孔细胞悬液分别取培养液200 μL,用流式细胞仪检测CD4⁺T细胞, Th1细胞和Th2细胞比例。(3)检测白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)水平:采用ELISA法检测IL-4和IFN-γ水平。(4)不良反应:记录两组患者治疗后出现的不良反应情况。(5)临床效果:疗效参照中国专家共识进行^[6],显效为治疗后PLT ≥ 100 × 10⁹/L且无出血症状,血小板恢复正常;有效为治疗后PLT ≥ 30 × 10⁹/L且至少比基线增加2倍,出血症状改善;无效为治疗后PLT < 30 × 10⁹/L或

表 1 两组患者一般资料比较 (n=33)

组别	性别(n)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 个月)	出血表现(n)			
	男	女			皮肤出血	鼻腔出血	牙龈出血	消化道出血
观察组	18	15	25.91±3.26	9.77±1.27	13	8	7	5
对照组	17	16	26.01±3.38	9.56±1.08	12	9	6	6
t/U/ χ^2	0.061		0.122	0.724	0.221			
P	0.805		0.903	0.472	0.825			

表 2 两组患者不同时间点的 PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$, n=33, $\times 10^9/L$)

组别	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 3 周后	治疗 4 周后
观察组	12.35±6.42	125.29±10.39 ^{ab}	164.58±33.51 ^{ab}	178.18±28.45 ^{ab}	176.06±36.57 ^{ab}
对照组	11.97±5.36	80.18±3.27	106.15±27.34 ^a	128.52±31.88 ^a	126.15±45.82 ^a

^a: P<0.05, 与同组治疗前比较; ^b: P<0.05, 于对照组比较。

者增加不到基线的 2 倍, 出血症状无改善或恶化。治疗有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理

数据使用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 等级资料选用 U 检验, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 PLT 及 PLT 升高时间比较

治疗前, 两组患者的 PLT 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 与治疗前比较, 两组患者治疗 2、3、4 周后 PLT 均明显升高 (P<0.05); 且观察组患者治疗 1、2、3、4 周后的 PLT 水平均明显高于对照组 (P<0.05), 见表 2。观察组 PLT 开始上升时间及 PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 所需时间均明显短于对照组 (P<0.05), 见表 3。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗 4 周后观察组总有效率为 93.94%, 明显高于对照组总有效率 60.60%, 两组患者总有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=10.439, P<0.05$), 见表 4。

表 3 两组患者 PLT 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$, n=33, d)

组别	开始上升时间	$\geq 50 \times 10^9/L$ 所需时间
观察组	4.18±0.63	5.21±1.09
对照组	6.24±0.81	7.25±1.49
t	6.532	3.571
P	0.000	0.000

表 4 两组患者临床疗效比较 [n(%), n=33]

组别	疗效			总有效率
	显效	有效	无效	
观察组	18(54.55)	13(39.39)	2(6.06)	31(93.94)
对照组	12(36.36)	8(24.24)	13(39.39)	20(60.60)
U/ χ^2	2.424			10.439
P	0.015			0.001

表 5 两组患者治疗前后 Th1、Th2 及 Th1/Th2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, n=33)

组别	Th1(pg/mL)		Th2(pg/mL)		Th1/Th2(%)	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	15.93±2.33	11.36±2.03	0.46±0.05	1.14±0.23	40.18±5.17	10.67±2.35
对照组	15.28±2.17	14.22±1.93	0.48±0.06	0.87±0.09	39.93±5.21	19.05±2.17
t	1.173	5.866	1.471	6.280	0.196	15.050
P	0.245	0.000	0.146	0.000	0.846	0.000

表 6 两组治疗前后 IL-4、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, n=33, pg/mL)

组别	IL-4		IFN- γ	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	9.77±1.22	7.94±0.83	58.94±6.71	40.19±5.13
对照组	9.72±1.01	8.73±0.98	58.79±6.36	49.35±5.82
t	0.181	3.534	0.093	6.783
P	0.857	0.001	0.926	0.000

2.3 两组患者 Th1、Th2 及 Th1/Th2 水平比较

治疗前, 两组患者 Th1、Th2 及 Th1/Th2 水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 治疗 4 周后, 观察组 Th1 和 Th1/Th2 水平明显低于对照组, 而 Th2 水平明显高于对照组, 两组患者比较差异均有统计学意义 (P<0.05), 见表 5。

2.4 两组患者 IL-4、IFN- γ 水平比较

治疗前, 两组患者 IL-4、IFN- γ 水平比较, 差异无

表 7 两组患者不良反应率比较[n(%), n=33]

组别	血糖升高	窦性心动过速	感染	水肿	乏力	合计
观察组	1(3.03)	1(3.03)	0	1(3.03)	0	3(9.09)
对照组	2(6.06)	0	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	4(12.12)

统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周后,观察组 IL-4、IFN- γ 水平均明显低于对照组($P<0.05$),见表 6。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗 4 周后,观察组总不良反应发生率为 9.09%,对照组为 12.12%,但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.160, P=0.689$),见表 7。

3 讨论

ITP 是临床最常见的出血性疾病,该病起病急,出血风险大,危害性大,值得临床进一步探讨。迄今为止,ITP 的主要发病机制认为是免疫介导的血小板破坏和血小板不足,但具体机制尚未完全阐明。有研究表明,Th1/Th2 失衡是 ITP 发病机制之一,Th1/Th2 检测对 ITP 患者治疗具有十分重要的指导意义^[7-8]。ITP 患者存在 Th1/Th2 细胞失衡,主要表现为 Th1 细胞分泌的下游因子增加,Th2 细胞分泌的下游因子减少,促进前 Th0 向 Th1 分化,进而可进一步增加 Th1 细胞下游因子的分泌,形成正反馈通路,诱导巨噬细胞激活及细胞毒活性增加,并可导致血小板被单核巨噬系统吞噬和破坏^[9]。由此可见,改善 ITP 患者的 Th1/Th2 细胞失衡对 ITP 治疗有重要作用。

有学者从 ITP 的发病机制研究发现,抑制血小板过度破坏和促进血小板生成是目前 ITP 的主要治疗手段^[10-11]。目前激素仍是治疗 ITP 的首选用药,也是使用最广泛,疗效最佳的经典用药,但起效时间需 1~2 周,所以临床多数研究均在此基础上联用其他药物提高疗效,缩短起效时间,降低出血风险,如丙种球蛋白、重组人血小板生成素、rhIL-11 等^[12]。肾上腺糖皮质激素是目前 ITP 的一线治疗药物,地塞米松是长效糖皮质激素,其治疗 ITP 的疗效比泼尼松龙更有优势^[13]。研究发现,rhIL-11 不仅能促进造血干细胞向巨核细胞分化成熟及血小板生成,还通过抑制 Th1 细胞因子分泌、上调 Th2 细胞因子表达、纠正 Th1/Th2 失衡和改善调节性 T 细胞功能发挥作用^[14]。近来将免疫抑制和促血小板生成药物联合用于 ITP 治疗的研究逐步增多^[15-16]。rhIL-11 联合激素治疗也有报道^[17-18],一方面可利用 rhIL-11 对巨核细胞的刺激和促血小板生成作用,另一方面可发挥糖皮质激素的免疫抑制作用,认为与激素单药相比较,可以快速升高 PLT,从而改善出血症状,提高疗效。

为快速提升 PLT,降低出血风险,同时也为患者

减轻经济负担,作者尝试使用 rhIL-11 联合标准剂量地塞米松治疗 PITP,在本研究中,rhIL-11 联合地塞米松治疗的近期疗效明显优于单用地塞米松,rhIL-11 联合地塞米松治疗的 Th1 和 Th1/Th2 水平、IL-4 水平明显低于单用地塞米松,而 Th2 水平明显高于单用地塞米松,提示 rhIL-11 联合地塞米松治疗后,PITP 患者的 Th1 细胞极化在一定程度上得到改善。有研究报道 rhIL-11 可能引起心血管系统的不良反应^[19-20],此不良反应易出现在老年患者。故本研究也记录了两组患者的不良反应情况,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但本研究中观察组出现了 1 例心动过速患者,为 70 岁老年患者,症状轻微未停药,故有待增多病例数继续观察。丙种球蛋白、重组人血小板生成素由于价格昂贵,并不能普遍使用,且部分患者使用药物疗程不足,致使临床疗效欠佳,而 rhIL-11 价格相对便宜,使用方便。

综上所述,PITP 患者采用 rhIL-11 联合标准剂量地塞米松治疗可提高临床疗效,并能快速提高 PLT。同时 Th1/Th2 细胞水平的检测有助于了解 ITP 患者的免疫状态,可为病情进展及免疫治疗和预后提供一定的临床依据。然而本研究选取病例数较少,且随访时间短,在后续的研究中将增加病例数、延长随访时间,以获得更加准确、更具有临床价值的结论。

参考文献

- [1] 李兆建,刘小倩,徐俊卿,等. 原发免疫性血小板减少症患者大剂量地塞米松治疗前后色氨酸代谢状态[J]. 中华血液学杂志,2017,38(3):222-226.
- [2] TSUDA H, TSUJI T, TSUJI M, et al. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients[J]. Ann Hematol, 2017 96(11): 1915-1920.
- [3] 罗洪强,封蔚莹,钟永根,等. CBA 技术检测 ITP 患者 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(6): 1846-1849.
- [4] CHEN Y, XIE Y, RUAN M, et al. The Levels of T lymphocyte subsets in immune thrombocytopenia associated with anti-GPIIb/IIIa-and/or anti-GPIIb α

- mediated responses are differentially sensitive to dexamethasone[J]. *Acta Haematol*, 2018, 140(1): 60-66.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3): 214-216.
- [7] 李姜惠子, 刘洋, 王秀娟, 等. sPD-1/sPD-L1 与 Th1/Th2 及 Th17/Treg 相关细胞因子在原发性免疫性血小板减少症中的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(4): 467-470.
- [8] FENG W, ZHONG Y. Role of Th 1- and Th 2-chemokine receptor in the diagnosis and prognosis of primary immune thrombocytopenia[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(6): 919-927.
- [9] SONG Y, WANG Y T, HUANG X J, et al. Abnormalities of the bone marrow immune microenvironment in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(6): 1-7.
- [10] MATZDORFF A, WÖRMANN B. Diagnosis and therapy of immune thrombocytopenia [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018, 143(15): 1076-1081.
- [11] 闫朝奇, 由国平, 冷青, 等. 联合重组人血小板生成素方案治疗原发性免疫性血小板减少症的近期疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2018, 41(4): 277-284.
- [12] MITHOOWANI S, GREGORY-MILLER K, GOY J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e489-496.
- [13] GODEAU B. High-dose dexamethasone or oral prednisone for immune thrombocytopenia? [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e453-454.
- [14] 黎苏, 霍虹, 崔红霞, 等. 重组人白介素-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): 89-103.
- [15] GÓMEZ-ALMAGUER D, COLUNGA-PEDRAZA P R, GÓMEZ-DE LEÓN A, et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2): 288-290.
- [16] 赵兰, 张飞飞, 屈蓓蓓, 等. 重组人血小板生成素与静注人免疫球蛋白治疗成人原发性免疫性血小板减少症的临床观察[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(4): 7-10.
- [17] JIN C, WANG Y, CHENG H, et al. Platelet and peripheral white blood cell counts at diagnosis predict the response of adult immune thrombocytopenia to recombinant human interleukin-11: A retrospective, single-center, case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15195.
- [18] 王炜, 张征帆. 重组人白介素-11 联合大剂量地塞米松治疗成人原发性免疫性血小板减少症重症患者短期疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(4): 101-102.
- [19] LIU N W, HUANG X, LIU S, et al. Elevated BNP caused by recombinant human interleukin-11 treatment in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27: 4293-4298.
- [20] 李洁, 汪荣华, 杨阳. 注射用重组人白介素-11 致新发心房颤动 1 例[J]. *心电与循环*, 2017, 36(6): 410-411.

(收稿日期: 2019-09-03 修回日期: 2019-12-20)