

文章编号：1001-098X(2003)01-0042-03

IL-11对造血的刺激作用及其在辐射损伤治疗中的应用

王欣茹, 郝静, 罗庆良

摘要：体内外实验结果表明，IL-11(白细胞介素-11)可刺激骨髓巨核系、粒系和红系造血祖细胞的增殖，升高外周血小板、白细胞和红细胞数。因此，IL-11作为一种新的刺激骨髓造血细胞增殖的细胞因子具有它的特殊价值，可用于平时辐射事故病人和核战时伤员的救治，也可用于癌症患者放、化疗后造血功能低下的治疗，具有广阔的临床应用前景。

关键词：造血因子；重组人白细胞介素-11；急性辐射损伤

中图分类号：Q5-33, R818.05 **文献标识码：**A

Stimulation effects of recombinant human interleukin-11 on hematopoiesis and the application in the treatment of acute radiation injury

WANG Xin-ru, HAO Jing, LUO Qing-liang

(*Institute of radiation medicine, Academy of military medical sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract: In the present experiment, recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) significantly improved the proliferation activity of hematopoietic cells in the human bone marrow cell culture and increased the number of colonies of multilineage progenitor cells. Myelosuppressed mice or rhesus monkeys by chemo-or radiotherapy had higher platelet counts than those of controls after rhIL-11 treatment. rhIL-11 is safe and effective in reducing chemo-and/or radiotherapy associated thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients who undergo intensive chemotherapy. rhIL-11 is likely to become an effective agent in correcting myelosuppression induced by radiation or chemotherapy.

Key words: hematopoietic factor; recombinant human interleukin-11; acute radiation

急性放射病尤其是极重度骨髓型急性放射病的主要病理变化是骨髓造血功能受到严重抑制，外周血白细胞和血小板极度缺乏，由此而导致的感染和出血是临床治疗的棘手问题。在G-CSF(粒细胞集落刺激因子)、GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)等升白细胞的造血因子问世以后，人们开始期待一种能升高外周血小板数的造血细胞生长因

子，以减轻急性辐射损伤病人大出血的危险。经过临床前及临床实验研究验证，rhIL-11(重组人白细胞介素-11)于1997年底由美国食品药品监督管理局批准上市，成为第一个具有升血小板功能的药物。

1 IL-11对体外培养细胞的刺激作用

CB HSC(脐血造血干细胞)是较好的移植用造血干细胞来源，但由于可利用的细胞数量较少而受到限制。在无血清培养体系中联合应用IL-11与TPO(血小板生成素)、IL-6(白细胞介素-6)和Flt3-ligand(一种细胞因子)可使CB HSC大量扩增，培养10周时CD34⁺细胞扩增5 205.6倍，而无IL-11存在时，仅扩增1 314.7倍^[1]。在无血清培养体系中，IL-11能够提高乙酰胆碱酯酶阳性细胞的数量，增加大巨核细胞的比例，促进MK(巨核细胞)的成熟^[2]。IL-11与IL-3或SCF(干细胞因子)联合应用可使正常小鼠骨髓

收稿日期：2002-09-27

作者简介：①王欣茹(1968-)，女，军事医学科学院放射医学研究所(北京，100850)实验师，硕士研究生，主要从事急性放射病治疗研究。

②郝静(1974-)，女，军事医学科学院放射医学研究所(北京：100850)助理研究员，硕士，主要从事急性放射病治疗研究。

③罗庆良(1952-)，男，军事医学科学院放射医学研究所(北京：100850)研究员。

审校者：军事医学科学院放射医学研究所 毛秉智

Lin(-)Sca-1(+)c-kit(+)细胞(早期造血祖细胞)和Lin(-)Sca-1(-)c-kit(+)细胞(晚期造血祖细胞)分化为CFU-MK(巨核系细胞集落形成单位)克隆,而且在这些细胞中检测到了IL-11受体 α 链mRNA,说明IL-11可以在几个早期阶段促进CFU-MK生成^[3]。在体外培养条件下,rhIL-11可直接刺激人骨髓造血祖细胞集落增殖,体系中rhIL-11浓度为 $0.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时即有较强的增殖活性,当rhIL-11浓度为 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,CFU-Mix(混合细胞集落形成单位)、CFU-MK、CFU-GM(粒巨噬细胞集落形成单位)、CFU-E(红系细胞集落形成单位)和BFU-E(红系爆式集落形成单位)集落数为体系中不含rhIL-11的213%、250%、213%、177%和224%,表明rhIL-11的存在不仅有利于MK的发育和成熟,而且对粒系、红系及早期造血祖细胞也有调控作用。

2 IL-11对正常动物造血的刺激作用

给新生大鼠连续14d腹腔注射IL-11 $250 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 后,外周血小板数明显升高,但对循环血细胞比容和白细胞绝对数无影响。同时或顺序给予G-CSF后骨髓粒细胞贮存池和循环池的粒细胞绝对数明显高于G-CSF单独给药组^[4]。分别给正常犬连续14d皮下注射IL-11 30、60、120和 $240 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,所有给药组动物外周血小板数比给药前都有升高(1.4~3.1倍),并有剂量依赖关系;白细胞计数及分类没有变化;在给药后第7天,32和64倍体的MK数量明显增加,第7、14天外周血及骨髓细胞中CFU-GM数量也明显增加^[5]。给正常猴皮下或静脉注射10~ $100 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的IL-11仅4d,即可见外周血小板数明显上升, $100 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 给药组动物骨髓中MK的体积明显增大,但其超微结构仍正常^[6]。

3 IL-11对化疗及照射动物的治疗作用

接受卡铂治疗的Lewis肺癌小鼠在肿瘤受到抑制的同时出现血小板减少,应用IL-11治疗后,成功阻止血小板减少并且不影响卡铂的抗肿瘤活性^[7]。MMC(丝裂霉素C)诱导的骨髓抑制小鼠,接受IL-11治疗后,显著改善血小板减少的程度和持续时间,并促进血小板和中性粒细胞的恢复^[8]。给8 Gy和9 Gy ^{60}Co 射线照射小鼠连续5d注射IL-11,可以明显提高小鼠的活存率;而IL-11与TPO合用时,10 Gy ^{137}Cs γ 射线照射小鼠的存活率明显高于IL-11或TPO单用。

这一结果说明,IL-11和TPO在刺激造血方面有协同作用^[9]。

对3.0 Gy照射猴用30、60和 $120 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的IL-11治疗,给药组动物外周血小板、白细胞和红细胞数的恢复较对照组明显加快。照射后30d和45d骨髓细胞培养结果表明,各系造血祖细胞集落数均有明显增加;不同时间给药对照猴的治疗作用显示,照射后第13天开始给予 $60 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的rhIL-11治疗,猴的造血恢复较不给药的照射对照组明显加快,与照射后当天给药治疗的动物比较,外周血细胞开始上升的时间推后。在8.0 Gy照射猴的治疗实验中,对照组由于严重出血和感染于照射后12~21d相继死亡,平均存活时间为18.2d;rhIL-11加rhG-CSF治疗组的4只动物照射后45d全部存活,外周血象恢复到接近照射前水平,病理组织学观察表明骨髓造血功能基本恢复,提示rhIL-11加rhG-CSF辅以对症治疗,对8.0 Gy照射所致急性放射病猴有显著疗效。

4 IL-11的临床应用研究

IL-11临床的推荐用量:成人 $50 \text{ mg}/\text{kg}$,儿童 $75 \text{ mg}/\text{kg}$,化疗结束后6~24h开始每日皮下注射,持续21d^[10]。77例乳腺癌病人随机分为IL-11[$50 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]治疗组和安慰剂对照组,结果40例病人有27例不需血小板悬液的输注,而37例对照中只有15例^[11]。对非髓性恶性肿瘤患者进行IL-11和安慰剂对照的临床试验证实,IL-11对防止化疗后血小板最低值降到 $\leq 20000/\mu\text{L}$,有显著作用;与G-CSF联合应用,对造血细胞生成有协同作用^[10]。1例36岁的SLE(系统性红斑狼疮)伴有肺出血、急性肾衰及严重血小板减少($2000/\mu\text{L}$)的妇女,在静脉注射强的松和环磷酰胺及血液透析治疗的基础上,每日输注血小板和免疫球蛋白仍不能缓解血小板减少的症状,应用 $25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ IL-11连续5d皮下注射,患者的血小板计数在48h内增加到 $25000/\mu\text{L}$,并未发现有副作用^[12]。8例复发性实体瘤儿童患者,用异环磷酰胺、卡铂和洛依托苷治疗后,用IL-11+G-CSF动员PBSC(外周血干细胞),可收集到大量的CD34⁺PBSC^[13]。应用 $50 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的IL-11连续21d皮下注射治疗复发性ITP(原发性血小板减少性紫癜),血小板的数量没有得到提高。但是,这并不排除IL-11在其他剂量或非复发性患者中有较好效果的可能性^[14]。在成人

及儿童髓性恶性肿瘤患者中进行随机的、安慰剂对照的双盲实验显示,IL-11在治疗化疗引起的血小板减少时,病人可出现水肿、呼吸困难、胸腔积液、结膜感染等可忍受的毒副作用,且这些副作用是可逆、温和的,也容易控制。IL-11与其他化疗剂或细胞因子,如与G-CSF共用时不产生相反的作用^[15]。IL-11的临床应用能有效地降低化疗后血小板的减少,促进血小板的恢复,能够减少继续相同剂量化疗时对血小板输注的需求。IL-11治疗的化疗患者对血小板输注的需求为40%,远远低于非IL-11治疗的患者^[10]。上述试验充分肯定了IL-11低毒、疗效显著的特点。

综上所述,rhIL-11可明显刺激正常及造血功能低下病人骨髓巨核系、粒系和红系造血祖细胞的增殖,升高外周血小板、白细胞和红细胞数。因此,rhIL-11作为一种新的刺激骨髓造血细胞增殖的细胞因子具有它的特殊价值,可用于平时急性辐射损伤病人和核战伤员的临床救治,也可用于癌症患者放、化疗后造血功能低下的治疗,具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

[1] Lazzari L, Lucchi S, Rebulli P, et al. Long-term expansion and maintenance of cord blood haematopoietic stem cells using thrombopoietin, Flt3-ligand, interleukin(IL)-6 and IL-11 in a serum-free and stroma-free culture system [J]. *Hematology*, 2001, 112: 397-404.

[2] Taguchi K, Saitoh M, Arai Y, et al. Disparate effects of interleukin 11 and thrombopoietin on megakaryocytopoiesis in vitro[J]. *Cytokine*, 2001,5: 241-249.

[3] Weich NS, Fitzgerald M, Wang A, et al. Recombinant human interleukin-11 synergizes with steel factor and interleukin-3 to promote directly the early stages of murine megakaryocyte development in vitro[J]. *Blood*, 2000, 95: 503-509.

[4] Cairo MS, Plunkett JM, Nguyen A, et al. Effect of interleukin-11 with and without granulocyte colony-stimulating factor on in vivo neonatal rat hematopoiesis: induction of neonatal thrombocytosis by interleukin-11 and synergistic enhancement of neutrophilia by interleukin-11+ granulocyte

colony-stimulating factor[J]. *Pediatr Res*, 1993, 34:56-61.

[5] Nash RA, Seidel K, Storb R, et al. Effects of rhIL-11 on normal dogs and after sublethal radiation[J]. *Exp Hematol*, 1995, 23: 389-396.

[6] Schlerman FJ, Bree AG, Kaviani MD, et al. Thrombopoietic activity of recombinant human interleukin 11 (rHuIL-11) in normal and myelosuppressed nonhuman primates[J]. *Stem Cells*, 1996, 14: 517-532.

[7] Saitoh M, Taguchi K, Momose K, et al. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing Lewis lung carcinoma cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 49: 161-166.

[8] Saitoh M, Taguchi K, Momose K, et al. Kinetic analysis of megakaryopoiesis induced by recombinant human interleukin 11 in myelosuppressed mice[J]. *Cytokine*, 2001, 13: 287-294.

[9] Van der Meeren A, Mouthon MA, Gaugler MH, et al. Administration of recombinant human IL-11 after supralethal radiation exposure promotes survival in mice: interactive effect with thrombopoietin[J]. *Radiat Res*, 2002, 157: 642-649.

[10] Reynolds CH. Clinical efficacy of rhIL-11 [J]. *Oncology (Huntingt)*, 2000, 14(Suppl 8): 32-40.

[11] Issacs 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: 3368-3377.

[12] Feinglass S, Deodhar A. Treatment of lupus-induced thrombocytopenia with recombinant human interleukin-11 [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 170-175.

[13] Goldman SC, Bracho F, Davenport V, et al. Feasibility study of IL-11 and granulocyte colony-stimulating factor after myelosuppressive chemotherapy to mobilize peripheral blood stem cells from heavily pretreated patients[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23: 300-305.

[14] Bussel JB, Mukherjee R, Stone AJ. A pilot study of rhuIL-11 treatment of refractory ITP[J]. *Hematol*, 2001, 66: 172-177.

[15] Smith JW 2nd. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11[J]. *Oncology(Huntingt)*, 2000, 14(Suppl 8): 41-47.