

rhIL-11(I)与rhIL-11在晚期肺癌化疗后血小板减少中的临床应用和经济学评价^Δ

张 丹^{1*},王 增²,陈芳君²,周晓芳²,黄晓龙²,林能明^{1,2,3#}(1.浙江中医药大学药学院,杭州 310053;2.浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022;3.杭州市第一人民医院个体化医学研究所,杭州 310006)

中图分类号 R973⁺.4;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3556-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.02

摘要 目的:评价升血小板药重组人白介素11(I)[rhIL-11(I)]、重组人白介素11(rhIL-11)用于肺癌化疗后血小板减少的疗效及经济学意义。方法:采用病例调查方法,回顾性分析53例接受吉西他滨为主的化疗并因此出现血小板减少的晚期肺癌住院患者。其中使用rhIL-11(I)治疗的患者23例(A组);使用rhIL-11治疗的患者30例,其中每日皮下注射rhIL-11 1.5 mg(B组,14例)或3 mg(C组,16例)。分析其相关临床信息,并评价2种升血小板药的疗效和用药经济性。结果:3组患者除年龄和病理类型外基本信息差异均无统计学意义。分层比较分析A组与C组患者临床信息表明,65岁以下、非腺癌(主要是鳞癌)的晚期肺癌患者使用rhIL-11(I)的效果较好。与B组比较,A组治疗2 d后血小板计数与治疗血小板最高值差异均有统计学意义($P<0.05$);与C组比较,A组治疗2 d后血小板计数差异也有统计学意义($P<0.05$)。结论:rhIL-11(I)用于治疗肺癌患者化疗后引起的血小板减少效果相对较好,非腺癌(主要是鳞癌)的晚期肺癌患者可能是其优势人群。

关键词 重组人白细胞介素-11(I);重组人白细胞介素-11;晚期肺癌;化疗;血小板减少;疗效;药物经济学

Clinical Application and Pharmacoeconomics Evaluation of rhIL-11(I) and rhIL-11 on Thrombocytopenia Caused by Chemotherapy in Advanced Lung Cancer Patients

ZHANG Dan¹, WANG Zeng², CHEN Fang-jun², ZHOU Xiao-fang², HUANG Xiao-long², LIN Neng-ming^{1,2,3} (1. College of Pharmacy, Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310053, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Institute for Individualized Medicine, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and pharmacoeconomics of rhIL-11(I) and rhIL-11 on thrombocytopenia caused by chemotherapy in advanced lung cancer patients. METHODS: By case investigation method, 53 advanced lung cancer patients suffering from thrombocytopenia after gemcitabine chemotherapy were analyzed retrospectively. 23 patients were treated by rhIL-11(I) in group A, and 30 patients were treated by hypodermic injection of rhIL-11 1.5 mg in group B (14 cases) or 3 mg in group C (16 cases). Their related clinical information was analyzed, and then therapeutic efficacy and pharmacoeconomics of rhIL-11(I) and rhIL-11 were evaluated. RESULTS: Except for age and pathological type, general information of patients among 3 groups had no statistically significant differences. Stratified analysis of clinical information in group A and C showed rhIL-11(I) was effective for advanced lung cancer patients below 65 year-old with non adenocarcinoma (mainly squamous cell carcinoma). Compared with group B, after 2 days of treatment, the platelet count and the maximum platelet count of group A were both showing a significant difference ($P<0.05$). Compared with group C, after 2 days of treatment, the platelet count of group A also had significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: rhIL-11(I) is relatively good for chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients, and advanced lung cancer patients with non adenocarcinoma (mainly squamous cell carcinoma) might be its dominant population.

KEYWORDS rhIL-11(I); rhIL-11; Advanced lung cancer; Chemotherapy; Thrombocytopenia; Therapeutic efficacy; Pharmacoeconomics

我国肺癌是临床最为常见的恶性肿瘤之一,死亡率约为

22.7%^[1]。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,由于

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

Δ基金项目:浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目资助(No.2010-190-4)

*硕士研究生。研究方向:肿瘤药理学。电话:0571-56007809。
E-mail:zd46689@hotmail.com

#通信作者:主任药师,教授,博士研究生导师,博士。研究方向:肿瘤药理学、临床药学。电话:0571-56007809。E-mail:lnm1013@163.com

70%~80%患者就诊时已属晚期,失去手术根治机会,因而,姑息性化疗是晚期肺癌的主要治疗手段^[2-3]。第三代化疗药物(如紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨等)联合铂类方案为晚期NSCLC标准一线化疗方案^[4],其中吉西他滨为基础的化疗方案引起晚期肺癌患者不同程度的血小板减少在临床较常见。本文旨在评价升血小板药重组人白介素11(I)[rhIL-11(I)]和重组人白介素11(rhIL-11)治疗吉西他滨为主的化疗引起的晚期肺癌患者血小板减少的临床疗效和经济学效益,以期为临床在化疗后血小板减少提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用病例调查方法,回顾性收集浙江省肿瘤医院2011年1月—2013年12月接受吉西他滨为基础的化疗而因此出现血小板减少[血小板计数(25~75)×10⁹ L⁻¹]并单独使用一种升血小板药治疗的晚期肺癌住院患者,用药前后无相应检测值无法评价疗效者不予纳入。升血小板药:注射用rhIL-11(I),规格:每支1.5 mg;注射用rhIL-11,规格:每支1.5 mg。

通过查阅电子病历提取相关资料,记录患者病案号、姓名、入院时间、出院时间、性别、年龄、诊断、肺癌分期、功能状态(PS)评分、病理类型、化疗方案、化疗疗程、医嘱、用药前后血小板计数值、药费及住院费用等相关信息。

1.2 疗效评判标准

血小板升至75×10⁹ L⁻¹或较原水平上升30×10⁹ L⁻¹以上^[5]。

1.3 评价指标

治疗后2 d血小板的恢复值和治疗后血小板最高值;血小

板升至75×10⁹ L⁻¹或较原水平上升30×10⁹ L⁻¹以上的天数;药物治疗天数。

1.4 成本的计算

成本是指某特定治疗方案或药疗消耗资源的价值。本文计算的药物费用以医院信息系统(HIS)中2014年1月的价格为准,统一用货币单位表示。成本-效果比采用单位效果所花费的成本来表示,比值越低,表明达到某一治疗效果所需的费用越低^[6-7]。

1.5 统计方法

用SPSS 15.0软件进行统计分析,计量资料的比较采用*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共入选病例55例,其中使用rhIL-11(I)治疗的患者23例(A组);使用rhIL-11的患者30例,其中1.5 mg 14例(B组),3 mg的16例(C组)。3组患者性别、年龄(平均值)、PS评分、化疗周期数、用药治疗时间差异均无统计学意义,见表1。用药者均是肺癌患者,由于肺癌患者的病理类型较多,因此,不仅将性别、年龄作为研究信息,还把病理类型以及基础疾病列入研究因素。此外,因A组和C组的成本效果相近,故而进一步分析了两组患者上述因素的差异。结果显示,A组和C组性别间差异无统计学意义,合并的基础疾病如糖尿病、高血压差异也无统计学意义(*P*>0.05)。然而在年龄和病理类型两个分层因素上,结果提示非腺癌(主要是鳞癌)的晚期肺癌患者可能是rhIL-11(I)优势人群(*P*<0.05)。

表1 化疗后接受升血小板药治疗的晚期肺癌患者基本信息

Tab 1 Basic information of advanced lung cancer patients receiving elevating platelet drugs after chemotherapy

组别	例数	男性,女性,例		平均年龄,岁	年龄,岁		治疗方案	平均用药时间,d	PS评分	病理类型,例			化疗周期数	糖尿病,例	高血压,例
		≤65	>65		腺癌	鳞癌				其他					
A组	23	18	5	59.1±6.3	19	4	1.5 mg,皮下注射,qd	5.2±2.3	1.0±2.0	7	11*	5	1.5±0.8	5	2
B组	14	9	5	60.8±11.1	11	3	1.5 mg,皮下注射,qd	4.8±2.5	0.7±0.9	7	5	2	2.1±1.4	0	5
C组	16	12	4	62.1±8.7	10	6	3 mg,皮下注射,qd	6.0±3.9	0.9±0.9	10	4	2	1.4±1.0	2	5

与C组比较:**P*<0.05

vs. group C: **P*<0.05

2.2 临床疗效评价

比较3组患者化疗后血小板最低值、治疗2 d后恢复值、治疗后最高值、治疗时间、血小板恢复时间和药物治疗费用,见表2。由表2可见,3组患者化疗后的血小板最低值差异无统计学意义(*P*>0.05)。与B组比较,A组治疗2 d后血小板计数、治疗后血小板最高值差异均有统计学意义(*P*<0.05);与C组比

较,A组治疗2 d后血小板计数差异也有统计学意义(*P*<0.05),然而,治疗后血小板最高值差异无统计学意义。与B组以及C组比较,A组患者治疗后血小板恢复时间虽然差异无统计学意义,但住院时间绝对值相差2 d。在药物治疗费用方面,B组的费用最低,分别与A组和C组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。

表2 升血小板疗效评估

Tab 2 Thrombopoietic effect evaluation

组别	化疗后血小板最低值,×10 ⁹ L ⁻¹	治疗2 d后血小板计数,×10 ⁹ L ⁻¹	治疗后血小板最高值,×10 ⁹ L ⁻¹	治疗时间,d	血小板恢复时间,d	药物治疗费用,元
A组	52.6±21.1	94.8±57.2**	191.3±127.7*	5.2±2.3	4.7±3.2	1 799.6±789.4
B组	45.1±14.9	67.2±29.0	112.1±65.0	4.8±2.5	6.9±4.2	740.7±389.6***
C组	41.1±15.1	70.9±21.6	158.9±72.7	6.0±3.9	6.8±3.3	1 857.4±1 201.6

与B组比较:**P*<0.05;与C组比较:***P*<0.05,****P*<0.01;与A组比较:Δ*P*<0.01

vs. group B: **P*<0.05; vs. group C: ***P*<0.05, ****P*<0.01; vs. group A: Δ*P*<0.01

2.3 成本效果评价

对3组患者的升血小板治疗进行成本效果评价,平均成本(*C*,元)以升血小板药单价乘以适用天数计,效果(*E*,%)以达

到血小板升至100×10⁹ L⁻¹或较原水平上升50×10⁹ L⁻¹以上的例数计,然后得出*C/E*值以及Δ*C/ΔE*值。结果表明,B组升血小板治疗的成本-效果比最低,A组次之,C组最高。Δ*C/ΔE*值

表明疗效每提高1个百分点, rhIL-11 3 mg 增加的成本较 rhIL-11(I) 的稍高一些, 但差距不大, 见表3。

表3 升血小板药成本效果评价

Tab 3 Cost-effectiveness evaluation of elevating platelet drugs

组别	平均成本(C),元	效果(E),%	C/E	ΔC/ΔE
A组	1 799.6±789.4	91.3	1 970	2 560
B组	740.7±389.6	50.0	1 480	
C组	1 857.4±1 201.6	87.5	2 120	2 980

3 讨论

肿瘤化疗最常见毒性反应是骨髓抑制, 常导致药疗受限。由于血小板在形成白色血小板栓、释放血小板因子、促进血凝和血块收缩等方面具有重要作用, 因此, 血小板减少会严重影响肿瘤患者的治疗及生存^[8-9]。有研究表明, 晚期肺癌患者接受吉西他滨化疗后, 血小板不良反应尤为突出^[10-11], 因此, 本文着重探讨了该类人群进行不同升血小板药物治疗的临床疗效及成本效果评价。

rhIL-11(I) 和 rhIL-11 是近年来治疗化疗后血小板减少的两种常用药物, 均能增加外周血小板数目并保持其功能, 缩短血小板减少的持续时间, 加速血小板恢复至正常水平^[12-13]。但两者的临床疗效有所差异: rhIL-11(I) 是对 rhIL-11 的氨基酸 N 末端切除, 同时将第 6 位和第 10 位的氨基酸替换为丝氨酸和丙氨酸后成功研制的一类新药, 临床用于恶性肿瘤化疗后 III、IV 度血小板减少的治疗^[14-15]。本研究结果表明, 在临床疗效方面, 与 B 组比较, rhIL-11(I) 治疗后的血小板值升高更多; 与 C 组比较, 差异则不非常显著。在治疗后血小板恢复时间数值上, A 组比其他两组少 2 d, 但差异无统计学意义。在经济学方面, B 组的成本-效果比最低, 因此, 适用于经济承受能力低的患者, 但有可能增加住院时间; A 组成本-效果比略低于 C 组, 其增量的成本效果比也低于 C 组, 表示疗效每提高 1 个百分点, rhIL-11 3 mg 增加的成本较 rhIL-11(I) 的稍高一些。

此外, 由于病理类型对于肺癌的治疗是至关重要的指标^[2], 因此, 本研究进一步进行了包含病理分类在内的分层因素分析, 其他还包括性别、年龄和基础疾病分析。结果提示, 非腺癌(主要是鳞癌)的晚期肺癌患者可能是 rhIL-11(I) 优势人群 ($P < 0.05$)。这个结果为不同年龄段不同病理类型晚期肺癌患者在升血小板药的选择上提供了指导依据。

综上, rhIL-11(I) 和 rhIL-11 在肺癌吉西他滨相关方案化疗后所致轻中度血小板减少疗效明确。在升血小板治疗药的选择上, 可根据患者的不同年龄不同病理类型以及经济情况进行考虑并针对性治疗。由于吉西他滨对血小板的影响较明显, 临床应用时应予以重视, 采用此化疗方案的患者需采取有效的措施进行干预。本研究是回顾性分析, 样本较小, 有待于开展大样本前瞻性的临床试验进行研究。

参考文献

[1] 陈冬云, 赵文英, 吉兆宁. 培美曲塞联合卡铂与吉西他滨

联合卡铂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(12): 1 401.

[2] Carnio S, Novello S, Mele T, et al. Extending survival of stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 69.

[3] 朱洪源, 陈成. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(33): 4 154.

[4] Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA Jr. Recent clinical advances in lung cancer management[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 973.

[5] 郭代红, 邢午宏, 陈超, 等. rhTPO 等 4 种升血小板药临床应用评价及经济学评估[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(1): 5.

[6] 杨樟卫, 张钧. 药物经济学研究中成本的类型和计算[J]. 药物流行病学杂志, 1999, 8(1): 36.

[7] 梁晓玲, 叶进科. 托烷司琼与帕洛诺司琼预防化疗胃肠道反应的成本-效果分析[J]. 中国医学创新, 2014, 11(2): 116.

[8] Bussel JB, Lakkaraja M. Thrombopoietic agents: there is still much to learn[J]. *Presse Med*, 2014, 43(4 Pt 2): 69.

[9] Baykara M, Coskun U, Berk V, et al. Gemcitabine plus paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10): 5 119.

[10] 王永顺, 纪雪华, 王延涛. 肺癌不同化疗方案对血小板影响的初步探讨[J]. 中国现代医生, 2013, 51(36): 132.

[11] 喻杰, 戴晓芳, 刘莉, 等. rhTPO 和 IL-11 治疗 NSCLC 化疗后血小板减少症的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(5): 374.

[12] 李宏燕, 丁惠萍. 国产重组人白介素 11(I) 治疗肿瘤放、化疗引起血小板减少的疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(22): 2 090.

[13] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1 Suppl 2): 26.

[14] 黄平, 陈占红, 曹文明, 等. 重组人白介素 11 衍生物对化疗所致血小板减少的疗效和安全性(20 例)[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(6): 20.

[15] Wu S, Zhang Y, Xu L, et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(8): 1 875.

(收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-09-10)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD) 来源期刊, 欢迎投稿、订阅