

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.003

· 研究快报 ·

重组人血小板生成素治疗肿瘤患者化疗后血小板减少症的疗效和安全性： II/III期及补充多中心随机对照临床试验的汇总分析

吴全睿¹, 赵永强², 储大同³, 徐兵河³, 廖美琳⁴, 姜丽岩⁴, 徐建民⁵, 王华英⁶, 李进⁶, 侯梅⁷, 周清华⁷, 张力建⁸, 张树才⁹, 夏忠军¹⁰, 姜文奇¹⁰, 吕跃¹⁰, 翟明¹¹, 孟凡义¹², 王东星¹³, 王健民¹⁴, 陈正堂¹⁵, 关华军¹⁵, 王庆余¹⁵, 陈协群¹⁶, 刘基巍¹⁷, 张阳¹⁸, 宋善俊¹⁹, 刘文励²⁰, 于世英²⁰, 徐建明²¹, 宋恕平²², 徐健²³, 李丽庆²⁴, 张梅²⁵, 孙红²⁵, 江滨²⁶(1. 沈阳三生制药有限责任公司 医学部, 北京 100101; 2. 中国医学科学院协和医院 血液科, 北京 100730; 3. 中国医学科学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021; 4. 上海市胸科医院 内科, 上海 200030; 5. 复旦大学中山医院 血液科, 上海 200032; 6. 复旦大学肿瘤医院 妇瘤科, 上海 200032; 7. 四川大学华西医院 肿瘤化疗中心, 四川 成都 200041; 8. 北京大学肿瘤医院 胸外科, 北京 100036; 9. 首都医科大学北京胸科医院 肿瘤内科, 北京 101149; 10. 中山大学肿瘤医院 血液肿瘤科, 广东 广州 510060; 11. 中国医科大学第一医院 血液科, 辽宁 沈阳 110001; 12. 南方医科大学南方医院 血液科, 广东 广州 510515; 13. 第二军医大学长征医院 肿瘤科, 上海 200003; 14. 第二军医大学长海医院 血液科, 上海 200433; 15. 第三军医大学新桥医院 血液肿瘤科, 重庆 400037; 16. 第四军医大学西京医院 血液科, 陕西 西安 410032; 17. 大连医科大学第一医院 肿瘤科, 辽宁 大连 116011; 18. 大连医科大学第二附属医院 肿瘤科, 辽宁 大连 116027; 19. 华中科技大学同济医学院协和医院 血液科, 湖北 武汉 430022; 20. 华中科技大学同济医学院同济医院 血液肿瘤科, 湖北 武汉 430030; 21. 中国人民解放军第307医院 肿瘤科, 北京 100071; 22. 山东省肿瘤医院 血液科, 山东 济南 250117; 23. 山东省立医院 血液科, 山东 济南 250021; 24. 天津医科大学肿瘤医院 内三科, 天津 300060; 25. 西安交通大学第一附属医院 血液肿瘤科, 陕西 西安 710061; 26. 北京大学人民医院 血液病研究所, 北京 100044)

【摘要】目的: 汇总II/III期和补充多中心临床试验资料, 评价重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rh-TPO)治疗实体肿瘤患者化疗后血小板(platelet, PLT)减少症的临床疗效和安全性。**方法:** 3个试验共入组受试者276例, 其中II期试验入组63例, III期试验入组154例, 补充临床试验入组59例; 其后剔除5例、脱落41例, 共有230例纳入符合方案(pre-protocol, PP)数据集; 所有患者均经组织学或细胞学证实患有实体肿瘤。II期临床试验和补充临床试验为随机交叉自身对照试验, III期临床试验中受试者按是否参加随机交叉对照分为随机交叉自身对照试验部分和非随机交叉自身对照部分。将接受rh-TPO用药的试验周期定义为用药周期, 未用rh-TPO的周期定义为空白对照周期, 试验期间的化疗方案和剂量均维持不变。将所有临床试验数据合并并进行疗效和安全性分析。**结果:** 意向性治疗人群(intention-to-treat, ITT)数据集及PP数据集均显示出非常显著的一致性变化(以ITT集数据为例)。与对照周期相比, rh-TPO治疗可显著减轻化疗对PLT损伤的程度[化疗后PLT下降的最低值: $(63.02 \pm 46.48) \times 10^9$ vs $(49.47 \pm 31.41) \times 10^9$ 个/L, $P=0.002$], 缩短损伤和恢复时间[恢复至 75×10^9 个/L以上需要的天数: (11.18 ± 9.71) vs (17.8 ± 10.46) d, $P=0.000$], 大幅提高血小板恢复水平[末次随访时PLT检测值: $(211.21 \pm 119.20) \times 10^9$ vs $(138.13 \pm 71.54) \times 10^9$ 个/L, $P=0.000$; 化疗后PLT最高值: $(262.78 \pm 162.60) \times 10^9$ vs $(149.36 \pm 73.26) \times 10^9$ 个/L, $P=0.000$; 末次随访时PLT与基线的差值: $(79.64 \pm 118.06) \times 10^9$ vs $(-8.92 \pm 102.50) \times 10^9$ 个/L, $P=0.000$]。rh-TPO还可降低PLT输注患者的比例(12.21% vs 19.85%, $P=0.017$), 减少PLT输注例次(0.22 ± 0.72) vs (0.37 ± 0.90) 次, $P=0.010$)和输注量[(1.66 ± 6.09) vs (2.77 ± 7.08) U, $P=0.009$]; 补充试验中, PLT输注患者比例减少更为显著(13.79% vs 33.93%, $P=0.0082$)。用药前后血红蛋白含量和白细胞计数变化、肝肾功能、凝血功能的差异均无统计学意义($P>0.05$)。276例患者中仅出现11例次不良反应, 多为发热(6例)或寒战(2例)。**结论:** 实体肿瘤患者化疗后给予国产rh-TPO可显著减轻化疗对PLT的损伤程度, 缩短损伤和恢复时间, 大幅提高PLT水平, 降低患者PLT输注的例次和数量, 且无严重不良反应。

【基金项目】 国家高技术研究发展计划资助项目(No. [2003]186, No. [2004]158, No. [2004]512, No. [2005]78)。Project supported by the National High-tech Development Plan of China(No. [2003]186, No. [2004]158, No. [2004]512, No. [2005]78)

【作者简介】 吴全睿(1974-), 男, 河南省郑州市人, 硕士, 主要从事新药临床试验研究

【通信作者】 吴全睿(Wu Qaunrui, corresponding author), E-mail: wuqruai@aliyun.com

【网络出版】 <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20131202.1522.003.html>

[关键词] 重组人血小板生成素; 实体肿瘤; 化疗; 血小板减少症; 随机对照试验; 自身交叉; 多中心临床试验; 疗效; 安全性

[中图分类号] R730.5; R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)06-0645-09

Effectiveness and safety of recombinant human thrombopoietin on treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: data pool analysis of phase II/III and complement multi-center clinical trials

Wu Quanrui¹, Zhao Yongqiang², Chu Datong³, Xu Binghe³, Liao Meilin⁴, Jiang Liyan⁴, Xu Jianmin⁵, Wang Huaying⁶, Li Jin⁶, Hou Mei⁷, Zhou Qinghua⁷, Zhang Lijian⁸, Zhang Shucui⁹, Xia Zhongjun¹⁰, Jiang Wenqi¹⁰, Lv Yue¹⁰, Zhai Ming¹¹, Meng Fanyi¹², Wang Dongxing¹³, Wang Jianmin¹⁴, Chen Zhengtang¹⁵, Guan Huajun¹⁵, Wang Qingyu¹⁵, Chen Xiequn¹⁶, Liu Jiwei¹⁷, Zhang Yang¹⁸, Song Shanjun¹⁹, Liu Wenli²⁰, Yu Shiyong²⁰, Xu Jianming²¹, Song Shuping²², Xu Jian²³, Li Liqing²⁴, Zhang Mei²⁵, Sun Hong²⁵, Jiang Bin²⁶(1. Department of Medical, Shenyang Sunshine Pharmaceutical CO. LTD, Beijing 100101, China; 2. Department of Hematology, Peking Union Hospital Affiliated to Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; 3. Department of Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021, China; 4. Internal Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China; 5. Department of Hematology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 6. Department of Gynecology and Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 7. Cancer Chemotherapy Center, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 200041, Sichuan, China; 8. Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Peking University, Beijing 100036, China; 9. Department of Oncology, Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China; 10. Department of Hematology and Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Sun Yat - sen University, Guangzhou 510060, Guangdong, China; 11. Department of Hematology, The First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China; 12. Department of Hematology, Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; 13. Department of Oncology, Shanghai Changzheng Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 14. Department of Hematology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 15. Department of Hematology and Oncology, Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 16. Department of Hematology, Xijing Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, Xi'an 410032, Shaanxi, China; 17. Department of Oncology, The First Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China; 18. Department of Oncology, The Second Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116027, Liaoning, China; 19. Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China; 20. Department of Hematology and Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China; 21. Department of Oncology, No. 307 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100071, China; 22. Department of Hematology, Cancer Hospital of Shandong Province, Ji'nan 250117, Shandong, China; 23. Department of Hematology, Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250021, Shandong, China; 24. The Third Department of Internal Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China; 25. Department of Hematology and Oncology, The First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China; 26. Institute of Hematology, People's Hospital Affiliated to Peking University, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the effectiveness and safety of recombinant human thrombopoietin(rh-TPO) on chemotherapy-induced thrombocytopenia(CIT) in patients with solid tumor. **Methods:** A total of 276 cases were enrolled in 3 studies, 63 cases in Phase II study, 154 cases in Phase III study and 59 cases in complement study. A total of 230 cases were enrolled pre-protocol (PP) group, except of 5 protocol deviations, 41 lost-follow-ups. All of the patients had solid tumor which was confirmed by histology or cytology. Phase II and complement trials were randomized crossover self-control trials. It was divided into randomized-crossover-self-control part and non-randomized-crossover-self-control part in

Phase III trial depending on if the subject was joined by randomized-crossover. The period when rh-TPO subject was administered was defined as an administration period, and the other period was defined as a control period. The chemical therapeutic regimen and dosage did not change during the trials. All of the trials' data were pooled together to compare the efficacy and safety profile. **Results:** They showed the utilized changes both in intention-to-treat (ITT) group and PP group when compared with the treated cycle and control cycle (following example with ITT group data). Compared with the control period, rh-TPO could significantly decrease the degree of CIT (minimal mean platelet count: $[63.02 \pm 46.48] \times 10^9$ vs $[49.47 \pm 31.41] \times 10^9/L$, $P=0.002$); shorten the thrombocytopenia duration induced by chemotherapy (days of platelet count recovered to $75 \times 10^9/L$: $[11.18 \pm 9.71]$ vs $[17.8 \pm 10.46]$ d, $P=0.000$); and highly increase recover level of platelet count (platelet count of last visit: $[211.21 \pm 119.20] \times 10^9$ vs $[138.13 \pm 71.54] \times 10^9/L$, $P=0.000$; maximal mean platelet count: $[262.78 \pm 162.60] \times 10^9$ vs $[149.36 \pm 73.26] \times 10^9/L$, $P=0.000$; platelet count's difference between the last visit and baseline: $[79.64 \pm 118.06]$ vs $[-8.92 \pm 102.50]$, $P=0.000$). On the other hand, rh-TPO could decrease the ratio of patients who had to be transfused with platelet (12.21% vs 19.85%, $P=0.017$); and decrease the time ($[0.22 \pm 0.72]$ vs $[0.37 \pm 0.90]$ time, $P=0.010$) and the quantity ($[1.66 \pm 6.09]$ vs $[2.77 \pm 7.08]$ U, $P=0.009$) of platelet transfusion. It was much more significantly in the complement trial (13.79% vs 33.93%, $P=0.0082$). There were no significant differences before and after treatment on Hb, WBC, liver and renal function and blood coagulation ($P>0.05$). There were only 11 cases who met side effects during the studies, most of whom presented fever (6 cases) and chill (2 cases). **Conclusion:** Administration of rh-TPO after chemotherapy can may significantly reduce the degree and duration of thrombocytopenia induced by chemotherapy and promote platelet recovery of patients with solid tumors. It also decreased the capability of platelet transfusion, and severe side effects were not found.

[**Key words**] recombinant human thrombocytopenia; solid tumor; chemotherapy; thrombocytopenia; randomized controlled trial; self crossover; multi-center clinical trial; effectiveness; safety

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(6): 645-653]

恶性肿瘤患者接受化疗后,由于化疗引起的骨髓抑制作用,常发生不同程度的血小板 (platelet, PLT) 减少,严重的 PLT 降低不仅导致出血倾向,还影响化疗药物的剂量强度,甚至被迫中止化疗。血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 是一种新发现的造血生长因子,主要作用于早期巨核细胞系祖细胞,通过与特异性受体 Mpl 结合而促进其分化和增殖,特异性升高 PLT^[1-2]。沈阳三生制药有限责任公司研制的重组人血小板生成素 (recombinant human TPO, rh-TPO; 商品名为“特比澳”),是由中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) 细胞表达,经提纯而制成的全长糖基化 rh-TPO。临床前研究表明, rh-TPO 具有显著地升高人体 PLT 水平的作用。2001 年 6 月至 2003 年 4 月对该药进行多中心临床 II/III 期试验验证了其疗效^[3],并于 2005 年上市 (国药准字 S20050044),用于实体瘤患者化疗后 PLT 减少症的治疗。为进一步验证其临床疗效,2004 年 11 月至 2006 年 12 月,微调临床试验方案后对实体瘤患者进行了补充临床研究。现将 II/III 期临床试验和补充临床试验中实体瘤患者的数据进行合并和分析,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象与研究材料

所有研究资料及数据均来源于我公司作为申办方进行的 II/III 期临床试验及随后进行的补充临床试验。3 个试验共入组 276 例受试者,其中 II 期试验入组 63 例 (A 组 29 例、B 组 34 例)、III 期试验入组 154 例 (A 组 52 例、B 组 43 例、C 组 59 例),补充临床试验入组 59 例 (A 组 25 例、B 组 34 例)。276 例受试者中男性 154 例、女性 122 例,男女比例为 1.26:1,中位年龄 56 岁 (18 ~ 79 岁),平均体质量 (61.89 ± 10.44) kg。主要疾病为肺癌 (101, 36.59%) 和淋巴瘤 (71 例, 25.73%),其次为妇科系统肿瘤 (42 例, 15.22%)、消化系统肿瘤 (34 例, 12.32%) 及其他肿瘤 (28 例, 10.14%)。所有患者均经组织学或细胞学证实为患有实体肿瘤 (如肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、前列腺癌等)。II/III 期临床试验中,筛选周期 PLT 最低值为 $\leq 75 \times 10^9$ 个/L,补充临床试验为 $\leq 50 \times 10^9$ 个/L; PLT 计数恢复后的最高值 $\leq 300 \times 10^9$ 个/L。按美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能标准分级,全部患者均 ≤ 2 级。所有患者在试验期间的化疗方案和剂量均维持不变 (剂量调整不超过 $\pm 10\%$),血清尿素氮、肌酐、转氨酶

和胆红素 \leq 正常值上限的 1.5 倍。上述临床试验方案及患者知情同意书均获得各临床试验基地所在医院的伦理委员会批准, 患者签署书面知情同意后进入筛选阶段。

沈阳三生制药股份有限公司生产的 rh-TPO 注射液(批号 20000601)规格为 1 ml/支, 50 μ g/ml, 水剂, 2~8 $^{\circ}$ C 保存。

1.2 Rh-TPO 对肿瘤患者化疗后 PLT 减少症的治疗方案

II 期临床试验和补充临床试验为随机交叉自身对照试验, 受试者随机分入 A 顺序组或 B 顺序组。III 期临床试验中受试者按是否参加随机交叉对照分为随机交叉自身对照试验(A 组和 B 组)和非随机自身对照试验(C 组)两部分: 上一化疗周期 PLT 计数符合入组标准的受试者随机分入 A 组或 B 组; 无上一周期 PLT 最低值或 PLT 最低值不符合入组标

准的受试者, 签署知情同意后检测 PLT 计数, 最低值符合入组标准者, 进入 C 组。

PLT 计数: 除基线外, 试验期间每周至少检测 2 或 3 次, 如果 PLT 计数降至 20×10^9 个/L 或升至 300×10^9 个/L 则每日检测 1 次。

具体试验方案: (1) A 组, 第一试验周期化疗后皮下注射 rh-TPO; 第二试验周期不注射 rh-TPO, 作为自身对照; B 组, 第一试验周期化疗后不注射 rh-TPO, 作为自身对照; 第二试验周期化疗后皮下注射 rh-TPO。(2) C 组受试者的筛选周期作为空白对照周期, 符合入组标准的受试者在第二次化疗后皮下注射 rh-TPO。(3) rh-TPO 给药方案: 化疗后 6~24 h 开始皮下注射 rh-TPO, 1.0 g/kg, 每日 1 次, 连续给药 14 d, 若未达 14 d, PLT 计数与化疗后最低值相比增高 50×10^9 个/L, 则停止继续给药。

表 1 试验治疗方案及给药方法

Tab. 1 Therapeutic plan and administration method

Group		Screening cycle	1 st cycle	2 nd cycle
Random crossover part (Phase II/III, Complement trial)	Group A	No TPO	TPO Qd, 14 d	No TPO, As self-control
	Group B	No TPO	No TPO, As self-control	TPO Qd, 14 d
Non-random crossover part (Phase III)	Group C	No TPO, As self-control	TPO Qd, 14 d	

1.3 随访及疗效评价

化疗后 15 d 内每天随访 1 次, 之后第 17、21、24、28 天进行随访。化疗后当 PLT 计数恢复到 100×10^9 个/L 以上时视为达到治疗目标, 可以接受下一周期的化疗。

主要疗效指标为化疗后 PLT 最低值, 末次随访时 PLT 检测值; 次要疗效指标包括化疗后 PLT 恢复最高值, 末次随访时与基线的差值, 化疗后 PLT 达最低值时间; 化疗后 PLT 最低值与最高值的差值; PLT 恢复至 50×10^9 个/L 和 75×10^9 个/L 以上的时间; 输注 PLT 患者的比例、输注例次和输注量。

安全性评价指标: rh-TPO 治疗后相关不良反应的种类、严重程度、发生率及严重不良反应的发生情况。

鉴于 rh-TPO 的 II、III 期临床试验及补充临床试验中患者的入选和排除标准及治疗方案均相近, 本

研究将 II、III 期临床试验及补充临床试验中患有实体瘤且接受化疗的受试者的数据进行合并, 将接受 rh-TPO 用药的试验周期定义为用药周期, 未用 rh-TPO 的周期定义为空白对照周期, 然后进行疗效和安全性比较。

1.4 统计学处理

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS v19.0 统计软件进行分析, 所有的统计检验均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义(特别说明的除外)。

用药周期与对照周期相关计数资料比较采用 Pearson 卡方检验, 计量资料的比较采用 Mann-whitney 检验或 Log-Rank 检验。

所有入组患者均纳入意向性治疗人群(intention-to-treat, ITT)和安全性分析集。符合方案集(pre-protocol, PP): 接受全部药物治疗并完成所有随

访,有相应的疗效和安全性评价的患者。

2 结果

2.1 受试者入组及治疗方案完成情况

276 例受试者中,5 例患者因违反方案等原因剔除;41 例提前接受化疗,缺乏最后 1 周 PLT 数据,按脱落处理。故共有 230 例(83.33%)纳入 PP 数据集。rh-TPO 平均用药时间为(10.88 ± 3.57)d。

2.2 两个临床试验周期化疗前 PLT 水平比较

基线数据显示,对照周期化疗前 PLT 计数略高于用药周期,ITT 分析集中其差异无统计学意义[(145.95 ± 76.06) × 10⁹ vs (180.06 ± 114.88) × 10⁹ 个/L, Z = -1.527, P = 0.127], PP 集中其差异有统计学意义[(145.81 ± 74.29) × 10⁹ vs (182.56 ± 116.39) × 10⁹ 个/L, Z = -3.430, P = 0.001]。

2.3 Rh-TPO 治疗化疗后 PLT 减少症的疗效

ITT 分析集及 PP 分析集均显示出非常显著的一致性变化,统计分析结果显示,与对照周期相比,rh-TPO 可显著减轻化疗对 PLT 损伤的程度[化疗后 PLT 下降最低值:(63.02 ± 46.48) × 10⁹ vs (49.47 ± 31.41) × 10⁹ 个/L, P = 0.002],缩短损伤和恢复时间[恢复至 50 × 10⁹ 个/L 以上的天数:

(7.61 ± 9.44) vs (10.48 ± 10.97) d, P = 0.000;恢复至 75 × 10⁹ 个/L 以上需要的天数:(11.18 ± 9.71) vs (17.8 ± 10.46) d, P = 0.000;恢复至 100 × 10⁹ 个/L 以上需要的天数:(15.31 ± 9.71) vs (22.36 ± 9.6), P = 0.000];明显提高 PLT 恢复水平[末次随访时 PLT 检测值:(211.21 ± 119.20) × 10⁹ vs (138.13 ± 71.54) × 10⁹ 个/L, P = 0.000;化疗后 PLT 最高值(262.78 ± 162.60) × 10⁹ vs (149.36 ± 73.26) × 10⁹ 个/L, P = 0.000;末次随访与基线差值:(79.64 ± 118.06) × 10⁹ vs (-8.92 ± 102.50) × 10⁹ 个/L, P = 0.000](表 2~4)。

rh-TPO 还可显著降低 PLT 输注患者的比例(12.21% vs 19.85%, P = 0.017),减少 PLT 输注例次[(0.22 ± 0.72) vs (0.37 ± 0.90), P = 0.010]和输注量[(1.66 ± 6.09) vs (2.77 ± 7.08)U, P = 0.009](表 4)。对于上一化疗周期 PLT 计数 ≤ 50 × 10⁹ 个/L 的患者,PLT 输注患者的比例减少更加明显(13.79% vs 33.93%, P = 0.0082)(表 5~7)。

2.4 Rh-TPO 治疗化疗后 PLT 减少症的安全性

用药周期和对照周期用药前后血红蛋白含量和白细胞计数的变化、肝肾功能、凝血功能的差异均无统计学意义(P > 0.05, 表 8~10)。

表 2 rh-TPO 治疗对受试者化疗后 PLT 降低及恢复的影响(̄x ± s)

Tab.2 Decreasing and recovering of PLT count after administered rh-TPO(̄x ± s)

Data	Cycle	PLT count(× 10 ⁹ /L)					Spend time (t/d)	
		Last follow-up	Lowest	Highest	Last follow-up - Baseline	Highest - Lowest	To lowest	To highest
ITT								
	Administration (n = 270)	211.21 ± 119.20	63.02 ± 46.48	262.78 ± 162.60	79.64 ± 118.06	199.77 ± 155.30	11.08 ± 4.91	22.97 ± 6.16
	Control (n = 269)	138.13 ± 71.54	49.47 ± 31.41	149.36 ± 73.26	-8.92 ± 102.50	99.90 ± 72.26	13.82 ± 4.76	24.55 ± 6.54
	Z	-8.125	-3.050	-10.179	-9.329	-9.510	-6.427	-2.964
	P*	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
PP								
	Administration (n = 230)	211.07 ± 121.03	62.48 ± 46.41	266.06 ± 167.96	78.31 ± 121.60	203.58 ± 159.45	11.08 ± 4.96	23.22 ± 6.19
	Control (n = 230)	136.82 ± 68.81	49.08 ± 31.20	149.19 ± 70.19	-12.16 ± 105.29	100.11 ± 70.18	14.03 ± 4.96	24.88 ± 6.72
	Z	-7.530	-2.797	-9.371	-8.671	-8.810	-6.146	-2.773
	P*	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006

* Mann-Whitney test (two tails)

表 3 受试者化疗后血小板恢复至 50×10^9 、 75×10^9 、 100×10^9 个/L 水平所需时间($\bar{x} \pm s, t/d$)Tab. 3 Time of PLT count recovered to 50×10^9 , 75×10^9 and 100×10^9 /L after chemotherapy ($\bar{x} \pm s, t/d$)

Data	Cycle	$\geq 50 \times 10^9$ /L	$\geq 75 \times 10^9$ /L	$\geq 100 \times 10^9$ /L
ITT	Administration	7.61 ± 9.44	11.18 ± 9.71	15.31 ± 9.71
	Case (Missing)	269(7)	270(6)	270(6)
	Control	10.48 ± 10.97	17.81 ± 10.46	22.36 ± 9.6
	Case (Missing)	265(11)	269(7)	269(7)
	Z	-3.118	-7.721	-8.723
	P*	0.002	0.000	0.000
	PP	Administration	7.46 ± 9.19	11.36 ± 9.53
Case (Missing)		(229(1)	230(0)	230(0)
Control		10.34 ± 10.9	17.82 ± 10.4	22.38 ± 9.77
Case (Missing)		226(4)	230(0)	230(0)
Z		-2.886	-7.024	-7.862
P*		0.004	0.000	0.000

* Mann-Whitney test

表 4 补充试验中受试者化疗后血小板恢复至 50×10^9 、 75×10^9 、 100×10^9 个/L 水平所需时间($\bar{x} \pm s, t/d$)Tab. 4 Time of PLT count recovered to 50×10^9 , 75×10^9 and 100×10^9 /L after chemotherapy in the complement trial ($\bar{x} \pm s, t/d$)

Data	Cycle	Case (Missing) (n)	$\geq 50 \times 10^9$ /L	$\geq 75 \times 10^9$ /L	$\geq 100 \times 10^9$ /L
ITT	Administration	58(1)	10.10 ± 11.47	14.98 ± 11.09	19.50 ± 11.34
	Control	57(2)	15.56 ± 12.27	22.49 ± 11.77	26.53 ± 11.03
	Z		-2.576	-3.732	-3.563
	P*		0.010	0.000	0.000

* Mann-Whitney test

表 5 受试者化疗后血小板输注情况

Tab. 5 PLT transfusion of patients after chemotherapy

Data	Cycle	Case [n (%)]	Frequency	Amount (U)
ITT	Administration	32(12.21%)	0.22 ± 0.72	1.66 ± 6.09
	Control	52(19.85%)	0.37 ± 0.90	2.77 ± 7.08
		$\chi^2 = 5.671$	Z = -2.572	Z = -2.606
		P = 0.017#	P = 0.010*	P = 0.009*

* Mann-Whitney U test(two tails); # Pearson χ^2 test(two tails)

276 例患者中共发生 11 例次与试验药物相关的不良事件(3.99%),其中发热 6 例(III 度 2 例、II 度 4 例)、寒战 2 例(II 度)、头晕 1 例(I ~ II 度)、呕吐 1 例(III 度)、白细胞升高 1 例。上述不良事件均在停药或对症处理后症状减轻或消失。

整个试验期间共发生 2 例严重不良事件,1 例随机分入 A 组的卵巢癌患者于对照周期死亡,未应用 rh-TPO;1 例随机分入 B 组的 NHL-T 患者于用药周期发生 I 型呼吸衰竭提前退出本研究。上述 2 例患者的严重不良事件,研究者均判定其与使用 rh-TPO 无关。

表 6 补充临床试验中 rh-TPO 治疗对受试者化疗后血小板降低及恢复的影响

Tab. 6 Decrease and recovery of PLT count after administration of rh-TPO in the complement trial

Data	Cycle	n	PLT (× 10 ⁹ /L)		Spend time ^[Median (95% CI, t/d)]	
			Lowest	Highest	To the lowest	To the highest
ITT	Administration	58	58. 14 ± 49. 14	214. 00 ± 143. 15	12. 00(10. 00 ~ 13. 00)	20. 00(19. 00 ~ 21. 00)
	Control	56	38. 30 ± 28. 99	136. 38 ± 72. 39	14. 00(12. 00 ~ 15. 00)	23. 00(20. 00 ~ 24. 00)
	F		8. 28	20. 07	7. 88	5. 38
	P*		0. 0057	0. 0000	0. 0050*	0. 0204

* Log-Rank test (two tails)

表 7 补充试验受试者化疗后血小板输注情况

Tab. 7 PLT transfusion after chemotherapy in the complement trial

Data	Cycle	Case n (%)	Frequence	Amount (U)
ITT	Administration	8(13. 79)	0. 28 ± 0. 9	1. 24 ± 4. 18
	Control	19(33. 93)	0. 59 ± 1. 06	4. 11 ± 8. 85
	Z	2. 65	5. 02	6. 49
	P	0. 0082	0. 0292	0. 0137

3 讨论

沈阳三生制药有限责任公司研制的 rh-TPO 是全球第一个上市的重组人促血小板生成素药物。既

往 II/III 期临床研究^[3-20]表明,对于实体瘤患者化疗后 PLT 减少的肿瘤患者,早期应用 rh-TPO 能减轻化疗后 PLT 下降程度,加速 PLT 的恢复,缩短 PLT 减少的持续时间,不良反应轻微且耐受性好,已为后续的众多临床研究所证实。但对于 PLT 输注次数及输注量的影响,各研究间的结果不尽相同:虽然 II/III 期临床研究中 PLT 输注次数上两组间有明显的差异,但输注量上未显示出差异^[3]。而之后的上市后研究中,PLT 输注次数上有的研究中两组间显示出有差异^[13,15],有的研究未显示出有差异^[18],有的研究显示 PLT 输注量无差异^[7],部分研究由于样本量太小,未进行统计学分析^[6,9,11-12,16]。黄琳等^[21]对 6 项研究采用随机效应模型进行的荟萃分析显示,试验组患者化疗后血小板输注量少于对照组,差异有统计学意义 [WMD - 2. 58, 95% CI (- 4. 92, - 0. 24), P < 0. 05]。

表 8 使用 rh-TPO 前后患者 HB 和 WBC 的变化

Tab. 8 Change of Hb and WBC of patients before and after rh-TPO administration

Item	Change	Administration cycle		Control cycle		χ^2 *	P
		n	%	n	%		
Hb	Case (Missing)	266(10)		258(18)		0. 083	0. 773
	Normal→Normal	50	18. 80	59	22. 87		
	Normal→Un-normal	39	14. 66	50	19. 38		
	Un-normal→Normal	21	7. 89	12	4. 65		
	Un-normal→Un-normal	156	58. 65	137	53. 10		
WBC	Case (Missing)	265(11)		258(18)		0. 025	0. 873
	Normal→Normal	101	38. 11	100	38. 76		
	Normal→Un-normal	67	25. 28	64	24. 81		
	Un-normal→Normal	56	21. 13	44	17. 05		
	Un-normal→Un-normal	41	15. 47	50	19. 38		

* Pearson χ^2 test (two tails)

表 9 使用 rh-TPO 前后患者肝肾功能的变化

Tab. 9 Change of liver and renal function of patients before and after rh-TPO administration

Item	Change	Administration cycle		Control cycle		χ^2	P
		n	%	n	%		
ALT	Case (Missing)	189(28)		141(76)			
	Normal→Normal	131	69.31	89	63.12	1.840*	0.175
	Normal→Un-normal	15	7.94	17	12.06		
	Un-normal→Normal	25	13.23	13	9.22	3.405*	0.065
	Un-normal→Un-normal	18	9.52	22	15.6		
Bil	Case (Missing)	182(35)		145(72)			
	Normal→Normal	144	79.12	114	78.62	2.298*	0.130
	Normal→Un-normal	10	5.49	15	10.34		
	Un-normal→Normal	18	9.89	7	4.83	1.750*	0.186
	Un-normal→Un-normal	10	5.49	9	6.21		
BUN	Case (Missing)	187(30)		138(79)			
	Normal→Normal	184	98.4	135	97.83	0.859 [#]	0.354
	Normal→Un-normal	0	0	2	1.45		
	Un-normal→Normal	2	1.07	0	0	0.000 [#]	1.000
	Un-normal→Un-normal	1	0.53	1	0.72		
Cr	Case (Missing)	186(31)		135(82)			
	Normal→Normal	173	93.01	129	95.56	0.815 [#]	0.367
	Normal→Un-normal	3	1.61	0	0		
	Un-normal→Normal	6	3.23	3	2.22	0.000 [#]	1.000
	Un-normal→Un-normal	4	2.15	3	2.22		

* Pearson test (two tails); [#] Continuity adjusted test (two tails)

表 10 使用 rh-TPO 前后患者凝血功能的变化

Tab. 10 Change of blood coagulation function of patients before and after administration

Items	Change	Administration cycle		Control cycle		χ^2	P
		n	%	n	%		
PT	Case (Missing)	103(114)		64(153)			
	Normal→Normal	96	93.2	64	100	1.212 [#]	0.271
	Normal→Un-normal	4	3.88	0	0		
	Un-normal→Normal	3	2.91	0	0	-	-
	Un-normal→Un-normal	0	0	0	0		
APTT	Case (Missing)	95(122)		56(161)			
	Normal→Normal	81	85.26	50	89.29	2.701 [#]	0.100
	Normal→Un-normal	7	7.37	0	0		
	Un-normal→Normal	4	4.21	4	7.14	0.000 [#]	1.000
	Un-normal→Un-normal	3	3.16	2	3.57		
FIB	Case (Missing)	105(112)		69(148)			
	Normal→Normal	62	59.05	48	69.57	0.387*	0.534
	Normal→Un-normal	17	16.19	10	14.49		
	Un-normal→Normal	15	14.29	4	5.8	1.408*	0.235
	Un-normal→Un-normal	11	10.48	7	10.14		

* Pearson test (two tails); [#] Continuity adjusted test (two tails)

在本次汇总分析中, 总体样本量有所增加, 其临床疗效和安全性分析结果与既往Ⅱ/Ⅲ期研究及国内

外其他研究的结果相一致^[3-20], 进一步验证了 rh-TPO 的临床疗效和安全性。虽然基线状态 ITT 分析集中

两个周期 PLT 水平的差异无统计学意义,但 PP 集显示出了统计学意义,提示对照周期患者化疗前的 PLT 水平略好于用药周期。在此前提下,用药周期 PLT 最低值仍显著高于对照周期,且无论是末次随访的 PLT 最高值,还是末次随访时与基线的差值或最高值与最低值的差值,用药周期都显著高于对照周期,且其平均差值在 100×10^9 个/L 以上,充分显示出 rh-TPO 有显著提高患者 PLT 的作用。患者 PLT 水平恢复至 50×10^9 个/L 以上需要 7 d 左右,与对照组相比缩短 3 d 左右;恢复至 75×10^9 个/L 以上或 100×10^9 个/L 以上的时间都缩短了 7~10 d,略长于之前Ⅱ/Ⅲ期的结果,也显著长于文献报道的 3~7 d^[4-20]。结果提示,样本量增加后,rh-TPO 的疗效更加明显。与之前Ⅱ/Ⅲ期的研究结果不同的是^[3],本次研究表明,rh-TPO 不但可以降低输注 PLT 患者的比例,还可以降低患者输注次数和输注量,与黄琳等^[21]进行系统评价的结论相一致。原因可能与既往分析中输注 PLT 的患者例数较少有关。本次汇总分析中共纳入了近 300 例受试者,因此显示出一定的差异性。对于 PLT 计数低于 50×10^9 个/L 的患者,PLT 输注比例减少更加显著(13.79% vs 33.93%),也与部分小样本临床试验的报道相一致^[11-12],对此还需要更大样本量的临床研究加以验证。

在本次汇总分析中,进一步证明 rh-TPO 对凝血功能、肝肾等器官功能无显著影响。276 例患者中仅 11 例(3.99%)出现与 rh-TPO 相关的不良反应,与之前的报道^[3]相一致。

综上所述,本次汇总分析进一步证明了 rh-TPO 的临床疗效和安全性,样本量增大后其疗效更加明显,特别是对于 PLT 计数低于 50×10^9 个/L 的患者。rh-TPO 可显著缓解化疗所致 PLT 水平的降低,加速 PLT 水平的恢复,提高患者对化疗的耐受性,降低 PLT 输注患者的比例,减少输注的次数和输注量,是实体瘤化疗患者不可或缺的重要辅助手段之一。

【参考文献】

[1] McDonald TP. Thrombopoietin: Its biology, purification, and characterization [J]. *Exp Hematol*, 1988, 16(3): 201-205.
[2] McDonald TP. Thrombopoietin: Its biology, clinical aspects, and possibilities [J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992, 14(1): 8-21.
[3] 白春梅,徐光勋,赵永强. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验 [J]. *中国医学科学院学报*, 2004, 26(4): 437-441.
[4] Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132

(5): 364-368.

[5] Vadhan-Raj S. Recombinant human thrombopoietin in myelosuppressive chemotherapy [J]. *Ontology*, 2001, 15(7 Suppl 8): 35-38.
[6] 鞠艳芳,李方,赵宏,等. 重组人血小板生成素治疗实体瘤化疗所致血小板减少的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 15(5): 937-938.
[7] 蔡锐刚,徐兵河,黄镜. 重组人血小板生成素预防化疗引起血小板减少症的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(9): 707-709.
[8] 姚伟荣,万会平,孟晓晖. 重组人血小板生成素对化疗后血小板减少症的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(6): 637-639.
[9] 魏燕,陈坚,徐周敏. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的临床观察 [J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(9): 705-707.
[10] 王志军,徐红斌,魏友英,等. 重组人血小板生成素治疗化疗所致血小板减少症的疗效分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 998-1000.
[11] 付晓瑞,孙振昌,程哲. TPO 治疗淋巴瘤患者化疗后血小板降低的临床研究(自身对照) [J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(20): 149-150.
[12] 沈文香,陈敏斌,沈刚. 重组人血小板生成素治疗化疗相关性血小板减少的研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2010, 20(4): 553-555,564.
[13] 侯继院,刘兴安,单国用,等. 重组人血小板生成素治疗进展期胰腺癌化疗后血小板减少的临床观察 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(11): 976-977.
[14] 王理扬,蒙荣钦,谢华. 重组人血小板生成素治疗化疗后血小板减少的临床观察 [J]. *四川医学*, 2011, 32(1): 45-47.
[15] 武迎喜,吴欣爱,王瑞林,等. 重组人血小板生成素治疗非小细胞肺癌化疗后血小板减少的临床观察 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(11): 984-985.
[16] 李秋文,叶明,肖文华,等. 重组人血小板生成素可预防恶性肿瘤化疗后血小板减少 [J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(7): 1064-1066.
[17] 李婧,陈丹,杨颖,等. 重组人血小板生成素与重组人白细胞介素-11 治疗恶性肿瘤化疗后血小板减少症的临床疗效观察 [J]. *中国保健营养*, 2012, 22(9): 3350-3351.
[18] 任铁军,郭万里,倪明立. 重组人血小板生成素预防化疗所致血小板减少的临床观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(4): 333-335.
[19] 黄燕苹,徐铭宝,莫晨,等. 重组人血小板生成素治疗大肠癌化疗致血小板减少 [J]. *武警医学*, 2012, 23(12): 1085-1086.
[20] 陈超,郭代红,季晓英,等. 重组人血小板生成素的临床应用综合评价 [J]. *中国药物应用与监测*, 2011, 8(1): 5-8.
[21] 黄琳,刘一,任晓蕾,等. 重组人血小板生成素治疗血液肿瘤化疗后血小板减少的系统评价 [J]. *中国药房*, 2011, 22(42): 3987-3989.

【收稿日期】 2013-09-10

【修回日期】 2013-11-05

【本文编辑】 黄静怡