

中图分类号: R95; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0134-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.026



1例注射用重组人白介素-11致急性心力衰竭报道及文献复习

阎宝清¹, 赵丽娟¹, 邵建州¹, 刘玉鹏¹, 刘川平¹, 孙桐^{2△}

(1. 玲珑英诚医院, 山东烟台 265400; 2. 山东省招远市人民医院, 山东烟台 265400)

摘要:目的 为临床合理使用注射用重组人白介素-11(rhIL-11)提供参考。方法 分析玲珑英诚医院收治的1例使用rhIL-11后出现急性心力衰竭(简称心衰)患者的临床资料,采用诺氏(Naranjo's)评估量表进行药品不良反应(ADR)关联性评价,结合最新文献分析发病原因,并提出针对性的预防措施。结果 此例患者Naranjo's评估量表评分为6分,评估结果为“很可能有关”。最新研究表明,白细胞介素11可能通过细胞间充质转化程序、旁分泌途径等多种信号通路诱发心衰,可能是一种促炎因子。结论 临床医务人员应重视rhIL-11引起的急性心衰,尤其是老年患者。建议用药过程中加强药学监护,以确保患者的用药安全。

关键词:注射用重组人白介素-11;急性心力衰竭;药品不良反应;药学监护

Acute Heart Failure Induced by Recombinant Human Interleukin - 11: A Case Report and Literature Review

YAN Baoqing¹, ZHAO Lijuan¹, SHAO Jianzhou¹, LIU Yupeng¹, LIU Chuanping¹, SUN Tong^{2△}

(1. Linglongyingcheng Hospital, Yantai, Shandong 265400, China; 2. The People's Hospital of Zhaoyuan City, Yantai, Shandong 265400, China)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational clinical use of Recombinant Human Interleukin - 11 (rhIL - 11) for Injection. **Methods** The clinical data of a patient with acute heart failure (AHF) treated with rhIL - 11 in the Linglongyingcheng Hospital were analyzed. The Naranjo's Rating Scale was used for correlation evaluation of Adverse Drug Reaction (ADR), the causes of the disease were analyzed in combination with the latest literature, and the targeted preventive measures were put forward. **Results** The Naranjo's assessment scale score for this patient was six points, and the assessment result was "likely related". The latest research suggested that interleukin - 11 might induce AHF through various signaling pathways such as mesenchymal transition and paracrine pathways, and it might be a pro - inflammatory factor. **Conclusion** Clinical staff should pay attention to AHF induced by rhIL - 11, especially in elderly patients. It is recommended to strengthen pharmaceutical care during the medication, in order to ensure the patients' medication safety.

Key words: recombinant human interleukin - 11; acute heart failure; adverse drug reaction; pharmaceutical care

注射用重组人白介素-11(rhIL-11)为促血小板生成药物,主要通过促进造血干细胞和巨核祖细胞增殖,诱导巨核细胞成熟,促进高倍性巨核细胞生成,从而增加血小板的生成^[1]。多项临床研究也证实, rhIL-11治疗血小板减少症,能缩短血小板降低的时间,提高患者的耐受性^[2],减少患者的血小板输注需求及相关费用,具有较高的客观有效性^[3]。临床使用rhIL-11后的主要药品不良反应(ADR)包括乏力、发热、水肿、心动过速、短暂贫血、结膜充血等,多数为轻度至中度,停药后均能迅速消退,而引起急性心力衰竭(简称心衰)的ADR较罕见。本研究中报道了1例rhIL-11致急性心衰的ADR,并查询相关文献,分析rhIL-11对心脏的影响及其致急性心衰的作用机制,为临床医师安全使用rhIL-11提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患者,男,56岁,因“意识不清、肢体抽搐2 h余”于

2024年12月12日00:45收入玲珑英诚医院(以下简称我院)神经内科。患者于2 h前被家属发现意识不清,呼叫不应,伴四肢抽搐,双眼向右凝视,口角歪斜,口吐白沫;约15 min肢体抽搐症状缓解,但仍意识不清,呼之不应,无大小便失禁,无舌咬伤;约10 min再次出现四肢抽搐,口吐白沫,口角歪斜,双眼向右凝视,症状同前,持续不缓解。由120送至我院急诊,予咪达唑仑5 mg肌肉注射,咪达唑仑5 mg + 0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注,其间仍有肢体抽搐,急诊以“癫痫持续状态”收入院。既往有“肺癌”病史1.5年,采用放射治疗(简称放疗)及靶向药物安罗替尼治疗,伴“多发脑转移瘤”病史1年余,平日恶心,乏力;“继发性癫痫”病史2个月余,平素口服丙戊酸钠;既往吸烟,每日2盒,现已戒烟1.5年;偶有饮酒。否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、糖尿病病史;否认食物、药物过敏史。体格检查示:体温36.3℃,心率108次/分,呼吸频率22次/分,血压(左)142/114 mmHg(1 mmHg =

第一作者:阎宝清,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)751843581@qq.com。

△通信作者:孙桐,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ctecsuntong@163.com。

0.133 kPa)、血压(右)145/102 mmHg,查体不合作,双下肢无水肿。入院诊断:癫痫持续状态;肺癌伴多发脑转移。

1.2 治疗经过

入院后予苯巴比妥、丙戊酸钠进行抗癫痫对症治疗。入院第1天(D1,以下类推),患者卧床状态,未再出现肢体抽搐、口吐白沫,四肢可自主活动。完善相关检查。血常规检查:血小板 $55 \times 10^9/L$,D-二聚体 2.20 mg/L ,N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP) 777.50 ng/L 。心电图示:窦性心动过速、可疑q波(III),部分导联ST-T段改变。颅脑、胸部计算机断层扫描(CT)示:脑内多发异常密度灶,考虑转移瘤伴瘤出血可能;符合右肺上叶占位CT表现;符合支气管炎并少许感染、肺气肿、双肺纤维条索、双肺局部膨胀不良CT表现;双肺结节灶,建议随诊;心包少量积液。当日下午复查血常规示:血小板 $43 \times 10^9/L$ 。

D2,患者卧床状态,未再出现肢体抽搐、口吐白沫。完善心脏彩超检查示:左室射血分数(LEVF)0.57,局限性心包积液(少量)。患者血小板减少,家属否认近期有出血情况,查体全身皮肤黏膜未见出血点、瘀斑。患者血小板减少,请肿瘤科专家会诊,考虑可能与患者应用抗肿瘤药物及抗癫痫药物有关,予升血小板胶囊 1.8 g 、每日3次(tid)口服+rhIL-11 3 mg 、每日1次(qd)皮下注射进行升血小板治疗。患者心动过速,请心内科专家会诊,予酒石酸美托洛尔 12.5 mg 、每日2次(bid)口服控制心率,患者心功能不全,嘱其缓慢滴注液体,避免急性心衰。患者夜间出现血氧饱和度低至87%,予吸痰,急查血气分析示:pH(T) 7.41 ,二氧化碳分压(T) 29 mmHg ,氧分压(T) 82 mmHg ,实际碳酸氢根 18 mmol/L ,标准碳酸氢根 20 mmol/L ,钠离子 128 mmol/L ,乳酸 2.2 mmol/L ;予头孢他啶抗感染治疗,甲泼尼龙、二羟丙茶碱抗炎平喘治疗,血氧饱和度(SpO_2)升至96%。D2的液体入量为 2909 mL ,出量为 1840 mL 。

D3,患者卧床状态,痰多不易吸出,予乙酰半胱氨酸雾化、氨溴索静脉推注帮助化痰,心率仍较快,酒石酸美托洛尔加至 25 mg ,bid降低心率,密切观察患者的病情。D3的液体入量为 3019 mL ,出量为 2080 mL 。

D4,患者卧床状态,呼吸急促,心率快,复查血常规示:血小板 $133 \times 10^9/L$,NT-proBNP $> 35000.00 \text{ ng/L}$ 。急查心肌梗死三项示:肌红蛋白 231.58 ng/mL 。急请心内科专家会诊,考虑为急性心衰,嘱严格限制入量,予呋塞米、螺内酯利尿,保证出入量为每日 -500 mL ,微量泵入艾司洛尔,以降低心率。考虑急性心衰不排除与rhIL-11有关,于当日停用。D4的液体入量为 2295 mL ,出量为 3258 mL 。

D5,患者呼吸急促,憋喘,痰多,无发热,四肢未见自主活动,心率快($144 \sim 166$ 次/分),予去乙酰毛花苷、艾司洛尔、利尿等对症处理,心率仍快。血压 $98/62 \text{ mmHg}$, SpO_2 $87\% \sim 98\%$,浅昏迷状态,查体不合作,家属拒绝气管插管、转至重症监护病房(ICU)及一切药物治疗,要求出院。

1.3 关联性评价

患者因癫痫入院,入院后完善相关检查发现血小板减少,予血小板胶囊、rhIL-11进行升血小板治疗。D4,复查NT-proBNP $> 35000.00 \text{ ng/L}$,肌红蛋白 231.58 ng/mL ,考虑为急性心衰。患者住院期间癫痫未再发作,基本可排除癫痫诱发心衰。分析患者的用药情况,怀疑为rhIL-11所致ADR。根据诺氏(Naranjo's)评估量表对rhIL-11进行ADR关联性评价(表1):1)rhIL-11致心衰出现在使用药物D3;2)rhIL-11致心衰在国内已有个案报道;3)出现心衰后患者未再次使用该药物;4)患者同时使用的其他药物未见有引起心衰相关的报道。Naranjo's ADR评估量表评分为6分,评估结果为“很可能有关”。

表1 诺氏(Naranjo's)评估量表评分标准与评分(分)

Tab.1 Scoring criteria and scores of the Naranjo's Rating Scale (point)

相关问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
1. 该药品不良反应(ADR)先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1
2. 该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2
3. 该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	0
4. 该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	+2
6. 该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8. 该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1

2 国内外文献分析

2.1 rhIL-11对心脏影响的研究

传统观点认为,rhIL-11在小鼠心脏中具有抗纤维化和抗炎作用,该观点也被普遍接受。OBANA等^[4]的研究显示,rhIL-11通过激活信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路,减轻小鼠心肌梗死后的心肌纤维化程度,从而认为rhIL-11具有抗心肌纤维化作用,是一种心肌保护因子。LEE等^[5]的研究显示,rhIL-11是一种抗炎因子。

但近年来的研究出现了相反的观点。SWEENEY等^[6]通过小鼠体外试验发现,rhIL-11可致心肌纤维化、炎症和功能障碍,并将rhIL-11定义为一种致病因

子。分析原因可能与以下三点相关。1)rhIL-11激活了内皮细胞间充质转化程序,导致左心衰。2)rhIL-11通过旁分泌方式导致心肌纤维化,在心脏成纤维化过程中扮演重要角色。3)rhIL-11促进炎症反应,rhIL-11激活JAK-STAT3信号通路,诱发炎症介质生成,从而诱发炎症反应。SCHAFFER等^[7]的研究发现,靶向抑制白细胞介素11(IL-11)能明显减轻模型小鼠的心肌纤维化程度。WIDJAJA等^[8]研究认为,mTORC1是细胞生长和代谢的主要调节因子,IL-11会激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1(mTORC1)信号通路,从而加速细胞衰老和组织损伤,通过基因手段敲除IL-11能延长小鼠的寿命。BRAGA等^[9]通过1项荟萃分析发现,IL-11的过度表达会诱导心脏纤维化,抑制其表达,可更好地保护心脏。YE等^[10]对240例慢性心衰患者及80例无明显心脏病症状的对照组受试者进行研究,发现血浆IL-11水平升高会显著升高不良心脏事件的发生率,且患者预后较差。COOK等^[11]进行大量文献研究后认为,急性心律失常是rhIL-11最常见的ADR,IL-11很可能是一种直接的心脏毒素。越来越多的研究表明,rhIL-11可能导致细胞衰老、心肌纤维化,进而诱发心衰。

2.2 rhIL-11引起急性心衰的作用机制

rhIL-11引起急性心衰的作用机制尚不明确,怀疑与心肌肥大有关系。本案例中推测可能的原因有以下五点。1)与毛细血管渗漏综合征引起的水肿、水钠潴留有关。患者使用rhIL-11后液体出入量失衡,进而诱发心衰。YU等^[12]对1例多次大剂量注射聚乙二醇化rhIL-11死亡的食蟹猴进行解剖发现,其心肌明显肿大,解剖结果支持其死于水钠潴留引起的急性心衰的结论。2)IL-11与白细胞介素6(IL-6)同属IL-6家族成员,gp130是其共同的受体。FONTES等^[13]研究认为,IL-6可通过gp130/JAK/STAT信号通路诱发心肌肥大,心脏收缩力下降,从而导致心衰。据此推测,IL-11也可能通过上述信号通路诱导心衰。3)体外试验发现,rhIL-11直接刺激心肌细胞后,使心肌细胞脑钠肽信使核糖核酸(BNP mRNA)水平显著升高,进而导致BNP水平升高^[14]。4)在药物作用下,某些化学递质释放增多,如组胺、白三烯、前列腺素等。这些递质通过减慢房室传导速度,增加自律性,引起心肌缺血,诱发心衰^[15]。5)rhIL-11可引起气道纤维化,影响肺功能,进而诱发心衰。动物实验显示,rhIL-11过度表达可引起小鼠气道纤维化及肺部炎症^[16]。NG等^[17]研究发现,rhIL-11可促进小鼠肌纤维母细胞生成,从而加速纤维化进程,引起肺纤维化,间接诱发心衰。

3 讨论

rhIL-11引起急性心衰的ADR较特殊,临床较罕

见。临床医务人员应重视rhIL-11引起的急性心衰,尤其是老年患者。临床诊疗过程中应密切关注患者的既往病史,对于有心脏病史的患者,应权衡利弊,慎用该类药物;如确需使用,应加强药学监护,密切观察患者的液体滞留情况,注意监测电解质、BNP等指标,一旦出现相应症状,应及时给予强心、利尿等对症治疗,确保其安全用药。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579-2590.
- [2] 王柯静,包雪,陈琳. 1例重组人白细胞介素11治疗甲氨蝶呤致IV度血小板减少的药学监护[J]. 中国药业, 2019, 28(2): 85-87.
- [3] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟,中国临床肿瘤学会抗白血病联盟,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,等. 重组人白介素-11防治血小板减少症临床应用中国专家共识(2021年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12): 1129-1137.
- [4] OBANA M, MAEDA M, TAKEDA K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Circulation, 2010, 121(5): 684-691.
- [5] LEE HT, PARK SW, KIM M, et al. Interleukin-11 protects against renal ischemia and reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(8): F1216-F1224.
- [6] SWEENEY M, O'FEE K, VILLANUEVA-HAYES C, et al. Cardiomyocyte-Restricted Expression of IL11 Causes Cardiac Fibrosis, Inflammation, and Dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12989.
- [7] SCHAFFER S, VISWANATHAN S, WIDJAJA AA, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis[J]. Nature, 2017, 552(7683): 110-115.
- [8] WIDJAJA AA, LIM WW, VISWANATHAN S, et al. Inhibition of IL-11 signalling extends mammalian healthspan and lifespan[J]. Nature, 2024, 632(8023): 157-165.
- [9] BRAGA YLL, DO CARMO NETO JR, FRANCO PIR, et al. The Influence of IL-11 on Cardiac Fibrosis in Experimental Models: A Systematic Review[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2024, 11(2): 65.
- [10] YE J, WANG Z, YE D, et al. Increased Interleukin-11 Levels Are Correlated with Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 1575410.
- [11] COOK SA. Understanding interleukin 11 as a disease gene and therapeutic target[J]. The Biochemical Journal, 2023, 480(22): 1987-2008.
- [12] YU KM, LAU JY, FOK M, et al. Preclinical evaluation of the mono-PEGylated recombinant human interleukin-11 in