

- [18] INAYAMA M, NISHIOKA Y, AZUMA M, et al. A novel IkappaB kinase-beta inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1016-1022.
- [19] SURESHBABU A, TONNER E, ALLAN G J, et al. Relative roles of TGF- β and IGFBP-5 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Pulm Med*, 2011, 517687. Doi: 10.1155/2011/517687.
- [20] KIM K K, KUGLER M C, WOLTERS P J, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(35): 13180-13185.
- [21] SELIGE J, TENOR H, HATZELMANN A, et al. Cytokine-dependent balance of mitogenic effects in primary human lung fibroblasts related to cyclic AMP signaling and phosphodiesterase 4 inhibition [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(2): 317-326.
- [22] KATAOKA H, KAWAGUCHI M. Hepatocyte growth factor activator (HGFA): pathophysiological functions *in vivo* [J]. *FEBS J*, 2010, 277(10): 2230-2237.
- [23] LAM A P, HERAZO-MAYA J D, SENNELLO J A, et al. Wnt Coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(2): 185-195.
- [24] KATO A, OKURA T, HAMADA C, et al. Cell stress induces upregulation of osteopontin via the ERK pathway in type II alveolar epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100106.
- [25] TSOU MAKIDOU M, BOULOUKAKI I, THIMAKI K, et al. Innate immunity proteins in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(6): 373-380.
- [26] BODEMPUDI V, HERGERT P, SMITH K, et al. MiR-210 promotes IPF fibroblast proliferation in response to hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(4): 283-294.
- [27] FASANARO P, D'ALESSANDRA Y, DI STEFANO V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15878-15883.
- [28] BAO Z, ZHANG Q, WAN H, et al. Expression of suppressor of cytokine signaling 1 in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(11): 2117-2120.
- [29] 胡利明, 韦红梅, 郝志强. 丹红早期干预治疗百草枯中毒肺纤维化的临床观察[J]. *临床荟萃*, 2014, 5(29): 583-584.
- [30] 胥美娟, 张新燕, 邵发林. 化纤定喘汤治疗特发性肺纤维化的临床观察[J]. *中国食物与营养*, 2014, 20(5): 87-89.
- [31] NANCE T, SMITH K S, ANAYA V, et al. Transcriptome analysis reveals differential splicing events in IPF lung tissue [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97550.
- [32] TAKEDA Y, TSUJINO K, KIJIMA T, et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014(8): 361-370.
- [33] NAGAO S, TAGUCHI K, SAKAI H, et al. Carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles for the treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6553-6562.
- [34] MCGEE S P, ZHANG H, KARMAUS W, et al. Influence of sex and disease severity on gene expression profiles in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2014, 5(2): 71-86.
- [35] 陈炳秋, 李慧萍. 特发性肺纤维化免疫因素研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(4): 299-302.

收稿日期: 2014-11-05

重组人血小板生成素在脓毒性血小板减少症中的应用

虞意华, 严静* (浙江医院重症医学科, 杭州 310013)

摘要: 血小板减少在脓毒症患者中常见, 且与死亡率相关。因此对血小板减少的脓症患者早期干预有一定的临床意义。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)具有与内源性血小板生成素相同的作用, 刺激骨髓巨核细胞生长和分化, 并最终分裂为成熟的血小板释放入外周血。由于 rhTPO 具有良好的升血小板作用和耐受性, 近年来也逐渐用于治疗严重脓毒症引起的血小板减少。rhTPO 在治疗脓毒症相关的血小板减少症中具有确切的疗效和耐受性, 为血小板减少症提供了一个行之有效的方法。

关键词: 重组人血小板生成素; 脓毒症; 血小板减少症

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)08-1028-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.032

Effect of Recombinant Human Thrombopoietin in the Treatment of Septic-related Thrombocytopenia

YU Yihua, YAN Jing* (*Intensive Care Unit, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China*)

ABSTRACT: Thrombocytopenia is prevalent in patients with severe sepsis, and it is associated with mortalities. So it's clinical

基金项目: 国家重大新药创制(2013ZX09303005); 浙江省省级重点科技创新团队项目(2011R50018-01)

作者简介: 虞意华, 女, 硕士, 主任医师 Tel: (0571)81595123 E-mail: yuyihua2014@163.com *通信作者: 严静, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0571)81595216 E-mail: zjicu@vip.163.com

significant to early intervene in the thrombocytopenia in patients with sepsis. Recombinant human thrombopoietin (rhTPO) functions as endogenous platelet hormone, stimulating the growth and differentiation of megakaryocytes in the marrow, and eventually splitting into mature peripheral blood platelets. In recent years rhTPO has been gradually used to treat platelet reduction caused by severe sepsis, for its good tolerability and good effect in increasing the platelet counts.

KEY WORDS: recombinant human thrombopoietin; sepsis; thrombocytopenia

脓毒症是 ICU 主要致死原因之一,严重的脓毒症往往导致多器官功能障碍,骨髓是常见的受累器官,常表现为血小板的降低,即脓毒性血小板减少症。血小板作为 APACHE-II 评分和 SAPS II 的评分项目^[1],在脓毒症患者中是一个独立的危险因素^[2],血小板进行性下降会导致出、凝血异常等并发症,提示预后不良。因此对血小板减少的脓毒症患者早期干预有一定的临床意义。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)具有与内源性血小板生成素相同的作用,刺激骨髓巨核细胞生长和分化,并最终分裂为成熟的小血小板释放入外周血,近年来逐渐用于治疗严重脓毒症引起血小板减少。

1 脓毒性血小板减少症

1.1 脓毒症血小板减少的流行病学

血小板减少症是 ICU 常见并发症,据国外文献报道,在 ICU 病房中,20%~40%的患者发生了血小板减少($<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),而脓毒症是引起血小板减少症的一个独立危险因素^[1,3]。据统计,脓毒性血小板减少的发生率为 35%~59%,血培养阳性的患者发生血小板减少的概率明显升高,约为 79.6%,预后也更差^[4-6]。

1.2 血小板在脓毒症中的作用

血小板除止血之外,在脓毒症患者炎症反应的过程中发挥着重要的作用。脓毒症患者中血小板减少者的血小板平均体积比非血小板减少者的血小板体积明显增大,提示脓毒症性血小板减少的患者血小板被激活,功能活跃^[7]。研究发现,脓毒症患者的血小板通过聚集至感染或损伤的部位释放炎症介质,参与了炎症反应的部分过程^[8]。血小板可通过黏附到中性粒细胞上,介导中性粒细胞胞外网(NETs)细胞外诱捕和灭菌的过程^[9]。另外,脓毒症发生后,血小板的 α 颗粒分泌血管内皮生长因子 VEGF,促进内皮细胞的生成,稳定内皮细胞^[5,10]。血小板激活后也可产生抗菌蛋白,直接参与杀伤和抑制病原体^[11]。这些过程往往与脓毒症的严重程度相关。

1.3 脓毒症血小板减少涉及多种机制

严重的脓毒症和脓毒性休克产生大量的毒素和炎症因子,抑制骨髓巨核细胞的生成和释放,同时各种炎症介质和内毒素对血小板的直接破坏,使其功能和寿命受限是脓毒症血小板减少的重要原因。此外,弥漫性血管内凝血导致血小板大量消耗,免疫因素介导的血小板破坏,药物如肝素使用后引起的血小板减少等都是发生血小板减少症的原因^[1,12]。研究发现,脓毒症患者血小板的活化伴随 TLR4 表达的上调,TLR4 是介导内毒素诱导的炎症反应的重要信号通路,提示 TLR4 信号通路可能是介导血小板产生活化和释放炎症因子反应并导致脓毒症性血小板减少的关键机制^[13]。脓毒症发生后,血小板不仅在数量上变化,血小板的功能也发生了变化,表现为血小板表面的黏附分子发生了改变,使血小板聚集减少,从而影响血小板的功能^[5]。血小板的数量进行性下降能准确、敏感地反映脓毒症全身炎症反应的强弱。

2 rhTPO 治疗脓毒性血小板减少症

2.1 血小板生成素及 rhTPO 的作用

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是血小板生成过程中的一个关键调节因子。TPO 通过与特异性的造血生长因子的受体基因(c-MPL)受体结合,调节巨核细胞的增殖、分化和分裂的生物学过程,最终生成有功能的小血小板。内源性 TPO 主要由肝脏分泌,骨髓中浓度较高,肾上腺、淋巴结和脂肪中浓度接近血清中的水平,72 h 内通过泌尿系统排泄^[14-15]。人工合成的 c-MPL 具有 2 种配体,分别为 rhTPO 和聚乙二醇化重组人巨核细胞生长发育因子(PEG-rHuMGDF)。目前临床应用的 rhTPO 是利用基因重组技术由中国仓鼠卵巢细胞表达,经提纯制成的全长糖基化血小板生成素,具有与内源性 TPO 相似的升高血小板的作用^[16],研究证实,在化疗后血小板减少症的患者中注射 rhTPO 后骨髓中的巨核细胞数目增加 5.7~10 倍,外周血血小板计数升高了 61%~213%^[17]。rhTPO 使用 4 d 后外周血血小板开始达到高峰并维持 12 d 左右,21 d 后回到稳定水平^[18]。rhTPO 在肿瘤化

疗后和免疫因素引起的血小板减少症中应用报道较多。

2.2 rhTPO 治疗脓毒性血小板减少的机制

近年来 rhTPO 也用于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)相关的血小板减少症,其中脓毒症是感染引起的 SIRS。国内文献报道,脓毒症患者在接受抗感染的基础上,同时加用 rhTPO 治疗,可以明显提高患者的血小板数目,降低血小板低值的时间,纠正脓毒症的血小板减少状态^[19]。一项随机对照实验证实了这一结果,脓毒性血小板减少症使用 rhTPO 可以促进血小板计数的恢复,并减少血制品的使用量,降低医疗成本且安全有效^[20]。另一项在严重脓毒症患者中进行的前瞻性试验表明,加用 rhTPO 的治疗方案与传统治疗方案相比,加用 rhTPO 的试验组血小板计数改善反应更迅速,效果更显著,并且未见 rhTPO 相关的不良反应^[21]。

2.3 治疗方法探索

目前临床上 rhTPO 治疗脓毒性血小板减少症并非常规手段,其临床研究较少。根据现有文献报道^[21],rhTPO 治疗脓毒性血小板减少症剂量为 $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,皮下注射,用药过程中血小板计数恢复至 $100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时即停用。疗程一般不超过 15 d。脓毒症患者血小板的下降往往与病情严重程度相关,一旦血小板发生严重下降,提示预后不良,因此对血小板减少的干预原则上越早越好。目前尚未见脓毒症患者中预防性使用 rhTPO 的报道,预防使用 rhTPO 对患者是否受益需要深入的研究。但在化疗引起的血小板减少应用研究中发现,rhTPO 的最佳时机是化疗后 6~24 h^[22];同时有研究发现化疗前 3 d 预防性使用 rhTPO 较化疗后 6~24 h 使用 rhTPO 能明显地减少恶性肿瘤患者化疗后血小板减少症的严重程度和持续时间,获得更好的效果^[23]。有国外学者研究发现,在化疗前和化疗后同时给予 rhTPO 才是降低早期血小板减少严重程度的最佳方案,使患者获得最大的益处^[24]。但预防性使用 rhTPO 带来的血小板过度升高可能会导致血栓发生的潜在风险。另外,短期间歇性给予 rhTPO 可使肺癌患者化疗后血小板减少症减轻,缩短血小板减少的持续时间^[25]。这些研究结果为 rhTPO 治疗脓毒性血小板减少症的治疗方法提供了参考。rhTPO 治疗脓毒性血小板减少症的

疗效确切,但在干预时机,用药疗程等方面有待进一步研究。

2.4 rhTPO 在老年脓毒性血小板减少症中的应用

随着人口老龄化,老年人成为严重脓毒症和脓毒性休克的主要人群。有调查显示,65 岁以上老年人占脓毒症病例的 64.9%,病死率随着年龄的增加而增加,并指出年龄是病死率的独立预测因素^[26]。老年人由于生理功能衰退,各器官、组织、细胞等代谢下降,机体免疫功能低下,且多合并基础疾病,容易并发各种感染而发生脓毒症。老年人一旦发生脓毒症更易出现严重脓毒症和/或脓毒性休克,并发多脏器功能障碍,病死率极高。

临床上老年脓毒症患者合并血小板减少比较常见,并且是死亡的一个重要原因。部分老人因疾病和身体因素长期卧床,血液流变学发生改变,由于持续低浓度的血管内凝血启动、体内调节机制能充分代偿,可不致产生严重的临床症状,凝血活性能充分中和,相应的弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)指标仅显示轻度异常,如血小板计数轻度减少,纤维蛋白原、APTT、PT、TT 等正常为慢性 DIC 的表现^[27]。在脓毒症感染情况下,血管内皮细胞损伤可诱发 DIC,血小板下降甚至明显进行性下降,血小板下降程度和疾病严重程度呈正相关^[28]。另外,老年人本身生理机能减退,骨髓生成血小板减少、破坏增多、一些药物性因素及免疫因素等也是老年脓毒症患者血小板减少高发的原因。

一项针对平均年龄为 (88.5 ± 4.5) 岁的老年人感染相关性血小板减少症的回顾性研究结果显示,经 rhTPO 治疗后,治疗组血小板由 $(45.9 \pm 18.3) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 上升至 $(95.4 \pm 58.2) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,血小板在治疗前后平均升高 $(49.4 \pm 57.2) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。rhTPO 治疗组总有效率为 67.3%(33/49),其中显效 20.4%(10/49),良效 46.9%(23/49)。rhTPO 治疗组的治疗后血小板值、血小板升高值、总有效率均明显高于对照组。该项研究证实, rhTPO 治疗为缓解老年患者感染相关的血小板减少及出血的有效手段,在器官衰竭前使用 rhTPO 治疗效果更佳^[29]。

现有报道的老年人应用 rhTPO 的耐受性较好,不良反应发生率较低,程度轻微。rhTPO 可明显增加血小板计数水平,存在诱发血栓栓塞事件的危险,而在老年患者中这种风险尤其值得重视。而国内外相关临床试验均未见血栓栓塞事件

报道,其原因可能与 rhTPO 诱导生成的新生血小板数量尚在正常范围内且其功能亦正常有关。

2.5 rhTPO 治疗的安全性

rhTPO 具有良好的升血小板的作用,与其他升血小板的药物相比,在安全性上具有较明显优势。临床前期研究表明,IL-1、IL-3、GM-CSF、IL-6、rHuIL-11 均可刺激巨核细胞活化,促进血小板的生成,但其升血小板作用较温和,不良反应较多,如促炎效应、低血压、心律失常、贫血等限制了应用^[30]。而人工合成的血小板生成素类似物如 PEG-rHuMGDF 目前已被禁止继续在人体进行相关的临床试验。其他新型的血小板生成素受体激动剂如 romiplostim、AMG 531、eltrombopag 等尚在临床研究阶段,其疗效和远期安全性尚不明确。

早期和近期的研究均发现注射 rhTPO 后患者具有良好的耐受性,有文献报道仅有轻度乏力、纳差、嗜睡、发热寒战、关节痛、头晕、头痛和一过性丙氨酸转氨酶和天门冬氨酸转氨酶轻度升高,症状均较轻微,一般不需处理,多可自行恢复。个别患者症状明显时可对症处理。少数皮下注射的患者血清中出现非中和性血清抗 rhTPO 抗体^[17],但尚未见中和抗体出现的报道。一项汇总 II/III 期和补充多中心临床试验资料,共纳入 276 例受试者的研究显示^[31],rhTPO 用药前后血红蛋白含量、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。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)。

3 展望

严重的脓毒症和脓毒性休克常发生血小板降低,常规输注血小板的方法可能引起输血反应、输血相关感染、抗体的产生、血小板的供源稀缺、输注效果差等风险和困难,限制了临床应用的范围。rhTPO 在治疗脓毒症相关的血小板减少症中具有确切的疗效和耐受性,为血小板减少症提供了一个行之有效的办法。但是,由于脓毒症患者和脓毒性休克患者血小板降低的机制复杂,尤其是基础疾病较多的老年脓毒症患者中,应用 rhTPO 后出现了血小板升高的持续时间和血小板计数的高峰值的个体变化及多次应用后出现了对 rhTPO 的敏感性降低等情况尚不得而知,其在脓毒症患者中的长期疗效、安全性、干预时机和用药疗程等问题有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] GOYETTE R E, KEY N S, ELY E W. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2004, 25(6): 645-659.
- [2] LEE K H, HUI K P, TAN W C. Thrombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality in the intensive care unit [J]. *Singapore Med J*, 1993, 34(3): 245-246.
- [3] VANDERSCHUEREN S, DE WEERDT A, MALBRAIN M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(6): 1871-1876.
- [4] 曹勇, 章志丹, 梁英健, 等. 脓毒症患者血小板减少流行病学及预后分析[C]. 广州: 中华医学会第五次全国重症医学大会, 2011.
- [5] YAGUCHI A, LOBO F L, VINCENT J L, et al. Platelet function in sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(12): 2096-2102.
- [6] LEVI M, LÖWENBERG E C. Lowenberg, Thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2008, 34(5): 417-424.
- [7] BECCHI C, AL MALYAN M, FABBRI L P, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter [J]. *Minerva Anestesiol*, 2006, 72(9): 749-756.
- [8] VON HUNDELSHAUSEN P, WEBER C. Platelets as immune cells bridging inflammation and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2007, 100(1): 27-40.
- [9] 孙振朕, 朱科明, 邓小明. 血小板和中性粒细胞在脓毒症中作用机制的研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 502-504.
- [10] FANNING N F, KELL M R, SHORTEN G D, et al., Circulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor in plasma of patients with the systemic inflammatory response syndrome delays neutrophil apoptosis through inhibition of spontaneous reactive oxygen species generation [J]. *Shock*, 1999, 11(3): 167-174.
- [11] YOUSSEFIAN T, DROUIN A, MASSÉ J M, et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation [J]. *Blood*, 2002, 99(11): 4021-4029.
- [12] CINES D B, BUSSEL J B, LIEBMAN H A, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity [J]. *Blood*, 2009, 113(26): 6511-6521.
- [13] WANG B, WANG Y Q, CAO S H, et al. Platelet parameters and platelet Toll-like receptor 4 (TLR4) expression in patients with sepsis, and the effect of a joint treatment-plan integrating traditional Chinese and western medicine: a clinical study [J]. *CHIN Crit Care Med(中国危重病急救医学)*, 2011, 23(10): 616-620.
- [14] LIU X W, TANG Z M, SONG H F, et al. Metabolism, distribution and excretion of recombinant human thrombopoietin in mice [J]. *J Exp Hematol(中国实验血液学杂志)*, 2001, 9(4): 318-322.
- [15] KUTER D J, BEGLEY C G. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3457-3469.
- [16] VADHAN-RAJ S, COHEN V, BUESO-RAMOS C. Bueso-Ramos, thrombopoietic growth factors and cytokines [J]. *Curr Hematol Rep*, 2005, 4(2): 137-144.
- [17] VADHAN-RAJ S, MURRAY L J, BUESO-RAMOS C, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(9): 673-681.

- [18] BASSER R L, RASKO J E, CLARKE K, et al. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer [J]. *Lancet*, 1996, 348(9037): 1279-1281.
- [19] 李艳, 王兵, 王勇强. 特比澳治疗脓毒症相关性血小板减少症 1 例[J]. *天津医科大学学报*, 2012, 18(2): 269-270.
- [20] 高红梅, 王兵, 李寅, 等. 重组人血小板生成素治疗脓毒症血小板减少症[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(3): 239-243.
- [21] WU Q, REN J, WU X, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: A prospective study [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(3): 362-366.
- [22] 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.
- [23] LI Q W, YE M, XIAO W H, et al. Prophylactic recombinant human thrombopoietin treatment alleviates chemotherapy-induced thrombocytopenia in tumor patients [J]. *J South Med Univ(南方医科大学学报)*, 2012, 32(7): 1064-1066.
- [24] VADHAN-RAJ S, PATEL S, BUESO-RAMOS C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(16): 3158-3167.
- [25] XU Y H, CHENG B J, LU S, et al. Short-term intermittent prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients [J]. *Chin J Oncol(中华肿瘤杂志)*, 2011, 33(5): 395-399.
- [26] MARTIN G S, MANNINO D M, MOSS M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(1): 15-21.
- [27] 姚善谦, 朱宏丽. 老年血液病学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2005: 339-348.
- [28] 曾晖, 温步优, 阮少川, 等. 血小板水平在危重病临床的意义[J]. *中国急救医学*, 2003, 23(5): 336-337.
- [29] LIN J, ZHU H, LI S, et al. Recombinant human thrombopoietin alleviates infection-associated thrombocytopenia: a retrospective study in senile patients [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(1): 19-24.
- [30] NIEKEN J, MULDER NH, BUTER J, et al. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients [J]. *Blood*, 1995, 86(3): 900-905.
- [31] WU Q R, ZHAO Y Q, CHU D T, et al. 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 [J]. *Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志)*, 2013, 19(6): 645-653.

收稿日期: 2015-01-19

2016 年《中国现代应用药学》征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年, 是由中国药学会主办, 中国科协主管, 国内外公开发行的国家级综合性药学科期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库入选期刊, 并被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《剑桥科学文摘(自然科学)》(SCA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)等国际重要检索系统收录。

本刊栏目涵盖面广, 设有专家论点、论著、临床、药事管理、药物警戒与综述, 内容包括药理、中药与天然药物、药剂、药物化学、药物分析与检验以及医院药学等, 能全方位、多角度地反映国内药学领域的最新进展, 是国内广大医药工作者发表科研成果、交流信息、更新知识的重要学术平台, 也是发布药品及相关领域产品广告的重点专业期刊媒体。

本刊为月刊, 每月 28 日出刊, 大 16 开本, 铜版纸精美印刷, 每期订价 30.00 元, 全年 360.00 元, 国内统一刊号: CN 33-1210/R, 国际标准出版物编号: ISSN 1007-7693, 国内邮发代号: 32-67, 国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 国外发行代号: M4698, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 浙江省杭州市文一西路 1500 号, 海创园科创中心 6 号楼 4 单元 1301 室, 邮编: 311121, 电话: 0571-87297398, 传真: 0571-87245809, E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn, <http://www.chinajmap.com>。