

# 白细胞介素-11 研究和开发进展

吉坤美 徐安龙 龙繁新 王<sup>←</sup>章  
(广州中山大学生命科学院 广州 510275)

**摘要** 白细胞介素-11 是美国 FDA 在 1997 年批准的第一个促血小板生成的细胞因子药品。本文就促血小板生成类细胞因子的 R &D、IL-11 基因与蛋白结构、IL-11 生物学活性、药学研究以及临床应用作一综述。  
**关键词**

## 1 促血小板生成类细胞因子的 R&D

在巨核细胞及血小板生成的过程中,受到特异性造血生长因子如血小板生成素(TPO)的调控外,

还包括一些非特异性的细胞因子,这其中主要有 IL-3、IL-6、IL-11、GM-CSF 等诸多细胞因子<sup>[1]</sup>。其作用阶段的模式图如图 1。

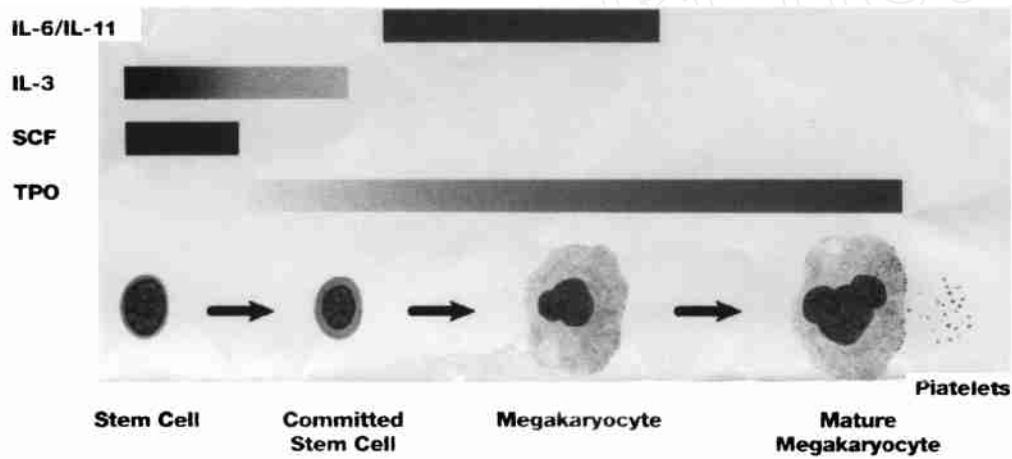


图 1 促血小板生成类细胞因子作用阶段模式图

由于临床上尚无理想的促血小板生成的药物,上述细胞因子的 R &D 吸引了众多制药公司,其中, IL-3、IL-6、IL-11 的基因均在 80 年代末发现,TPO 基因在 1994 年发现。各个细胞因子开发情况如表 1。

白介素-3、白介素-6 和白介素-11 在美国差不多同时针对肿瘤放化疗血小板低下症而进行了七年的新药研究和开发,最终 FDA 根据临床疗效和副作用等因素,批准了 Genetics Institute 公司的 IL-11 上市,这也是继 IL-2 之后第二个获准上市的白介素系列药品。SCF 作用于干细胞,主要用于骨髓移植后全血相的恢复。目前,Amgen 公司已完成 SCF 期临床,正在向 FDA 申请新药。

尽管 1994 年发现了特异的促血小板生成素 TPO(又称 MDGF),其体外和动物体内促血小板生成实验结果令人鼓舞<sup>[2]</sup>,但人体临床研究显示 TPO

表 1 促血小板生成类细胞因子 R&D

产品名称	开发公司	备注
IL-3	Sandoz Searle	期临床
IL-6	Sandoz Serono Lab.	期临床 糖基化产品
IL-11	Genetics Institute Schering-Plough	1997 年 11 月 FDA 批准上市 商品名 Neumega <sup>R</sup>
TPO	Amgen Genentech Zymo Genetics	产品为 PEGrHuTPO, 期临床因中和抗体而失败 期临床,名称为 MDGF 期临床
SCF	Amgen	申请新药阶段,商品名为 Stemgen <sup>R</sup>

在体内易降解而影响其效果<sup>[3]</sup>。Amgen 公司在 1996 年采用了 PEG 化克服了这一缺点<sup>[3]</sup>,于是进一步扩大研究 PEGrhTPO 在体内药代动力学以及临床上使用剂量等。1998 年 9 月 Amgen 终于宣布因少数病人产生 PEGrhHuTPO 中和抗体而导致期临床失败。

2 IL-11 基因和蛋白结构

1990 年 Paul 等从灵长类骨髓的基质细胞系 PU-34 中通过在哺乳动物细胞中功能性表达克隆分离出灵长类 IL-11 cDNA。以此为探针进一步从人胚肺成纤维细胞系 MRC5 中分离出人 IL-11 cDNA<sup>[4]</sup>。

人 IL-11 基因定位于 19 号染色体长臂 13 区 (19q13.3—q13.4),含有 5 个外显子和 4 个内含子,长约 7Kb<sup>[5]</sup>。人 IL-11cDNA 含 597 个 bp 的单一长开放读码框,编码 199 个氨基酸的多肽,其中 N 端 21 个氨基酸为导肽,成熟蛋白为 178 个氨基酸组成<sup>[6]</sup>。人 IL-11 基因 5 端有多个潜在的转录调控序列,如 TATA 盒样序列 (TATATAA) 和 AP-1 位点 (5' GG <sup>TGA GTCA</sup> G3'),其 3' 端在 5591 和 6762 个核苷酸处各有一个聚腺苷酸化位点,为此可形成 1.5kb 和 2.5kb 的 mRNA 转录物<sup>[4,5]</sup>。

成熟的人 IL-11 蛋白由 178 个氨基酸组成,理论分子量 19144,与灵长类 IL-11 有 94 %氨基酸同源性<sup>[4]</sup>。尽管成熟人 IL-11 富含脯氨酸 (12 %) 并且缺乏半胱氨酸及二硫键,但它是高度螺旋化和热稳定的 (Tm = 90 °C)<sup>[7]</sup>。

Czupryn<sup>[8]</sup>等提出了 IL-11 具四个螺旋区的模型,其中 Met<sup>58</sup>和 Lys<sup>41</sup>、Lys<sup>98</sup>位于分子表面。化学修饰和点突变研究表明 Met<sup>58</sup>改变导致 IL-11 体外活性下降 25 倍,Lys<sup>41</sup>和 Lys<sup>98</sup>改变导致 IL-11 体外活性下降 3 倍<sup>[8]</sup>。C 端对 IL-11 的活性影响甚大,可能参与 IL-11 受体结合,如 C 端缺失 4 个氨基酸活性下降 25 倍,缺失 8 个或 8 个以上氨基酸活性就完全丧失<sup>[8]</sup>。

3 IL-11 生物学活性

IL-11 是一种多功能细胞因子,作用范围广泛。最初发现它能刺激 IL-6 依赖的鼠浆细胞瘤细胞系 T1165 的增殖<sup>[4]</sup>。这也是基因工程重组 IL-11 体外测活方法的依据<sup>[8]</sup>。IL-11 生物学活性特点之一与其他细胞如 IL-3、SCF、GM-CSF、TPO 等一并协同作用,其调控的方式比较复杂。IL-11 生物学活性归纳起来如表 2:

表 2 IL-11 生物学活性

对造血系统的作用	1、协同 SCF 等促进骨髓集落形成 <sup>[9]</sup> 。
	2、协同 IL-3 等促进巨核细胞的形成和成熟,促血小板生成 <sup>[10]</sup> 。
	3、促进红细胞生成 <sup>[11]</sup> 。
	4、协同 IL-3、SCF 等促进原始多潜能祖细胞的增殖 <sup>[12]</sup> 。
	5、刺激 T 细胞依赖的 B 细胞的发育 <sup>[4]</sup> 。
	6、对造血微环境的影响 <sup>[13]</sup> 。
对非造血系统的作用	1、参与上皮细胞的生理调控 <sup>[14]</sup> 。
	2、协同 PTH 等促进破骨细胞发育 <sup>[15]</sup> 。
	3、参与神经组织的调节 <sup>[16]</sup> 。
	4、其他效应如抑制脂肪形成,故又称脂肪形成抑制因子 (AGIF) <sup>[17]</sup> 。

4 IL-11 的药学研究和临床应用

重组人 IL-11 是由大肠杆菌表达纯化而制成,商品名为 Neumega,主要用于防治肿瘤病人化疗引起的血小板低下症<sup>[18]</sup>。它由 177 个氨基酸组成,与天然成熟的人 IL-11 相比缺少 N 端第一个脯氨酸,但不影响其活性。重组人 IL-11 比活性为 8 × 10<sup>6</sup>u/mg<sup>[18]</sup>。一般在化疗 6—24 小时皮下注射,成人剂量一般在 50μg/kg/day,一般持续使用 10—21 天<sup>[18]</sup>。

重组人 IL-11 临床前试验包括小鼠<sup>[19]</sup>、大鼠<sup>[20]</sup>、比格狗<sup>[21]</sup>、灵长类动物<sup>[22]</sup>实验结果表明,重组人 IL-11 能促进实验动物外周血小板的增加,联合使用 IL-3、SCF 等作用更强。

重组人 IL-11 临床药代动力学研究表明<sup>[18]</sup>,50μg/kg 剂量皮下注射血清峰值浓度 Cmax 为 17.4 ±0.4ng/ml,峰值时间 Tmax 为 3.2 ±0.4hrs,半衰期为 6.9 ±0.7hrs,生物利用度大于 80 %。临床药效学研究表明<sup>[18]</sup>,骨髓未抑制的肿瘤患者持续 14 天皮下注射 IL-11,血小板增加呈剂量依赖型。在 5—9 天外周血小板开始升高。停药后,血小板继续升高 7 天,两周内回复到基线水平。血小板生理功能未发生变化。

进一步临床研究表明<sup>[23,24,25]</sup>,肿瘤患者在化疗前或化疗后按 50μg/kg/day 剂量给药,可明显提高外周血小板数,防止化疗中血小板降低至最低点,减少血小板输注的需求。IL-11 具有轻度至中度相当于 WHO II 级副反应如药物热、疲劳、肌痛等状况。

总之,重组人 IL-11 的问世,将为人类治疗血小

板低下症增添了一个有效药物,为肿瘤患者带来福音。

### 参考文献

- [ 1 ] Kaushansky , K. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA ,1995 ;92 : 3234
- [ 2 ] De Sauvage ,F.J et al. Nature ,1994 ;369 :533
- [ 3 ] Martha M. Hocom ,et al. Blood ,1995 ;82 :4468 - 4492
- [ 4 ] Paul SR ,et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA ,1990 ;87 :7512
- [ 5 ] Mckinley D ,et al. Genomics ,1992 ;13 :814
- [ 6 ] Ohsumi J ,et al. FEBS Lett ,1991 ;288 :13
- [ 7 ] Czupryn M ,et al. Ann NY Acad Sci ,1995 ;762 :152
- [ 8 ] Czupryn et al. J Biol Chem ,1995 ;270 :978
- [ 9 ] Cairo Ms ,et al. Exp Hematol ,1994 ;22 :1118
- [10] Yonemura Y ,et al. Exp Hematol ,1992 ;20 :1011
- [11] Quesniaux VFJ ,et al. Blood ,1992 ;80 :1218
- [12] Neben S ,et al. Exp Hematol ,1994 ;22 :353
- [13] Keller DC ,et al. Blood ,1993 ;82 :1428
- [14] Peterso RL ,et al. Blood ,1995 ;86 :311a
- [15] Grasole G ,et al. J Clin Invest ,1994 ;93 :1516
- [16] Yang L ,et al. Mol cell Biol ,1996 ;16 :3300
- [17] Kawashima I ,et al. FEBS Letters ,1991 ;283 :199
- [18] <http://www.neumega.com>
- [19] Hangoc G ,et al. Blood ,1993 ;81 :965
- [20] Mitchell SC ,et al. Exp Hematol ,1994 ;22 :1118
- [21] Richard AN ,et al. Exp Hematol ,1995 ;23 :389
- [22] Yang YC. Stem Cells 1993 ;11 :474
- [23] Gordan MS ,Blood ,1996 ;87 :3615
- [24] Cairo MS ,et al. Exp Hematol. 1996 ;24 :1104
- [25] Tepler I ,et al. Blood ,1996 ;87 :3607

### Progress in Research and Development of Interleukin-11

Ji Kunmei Xu Anlong Long Qingxin Wang Xunzhang

(School of Life Science ,Zhongshan University ,Guangzhou 510275)

**Abstract** Interleukin eleven(IL-11) has been approved by FDA as the first thrombopoietic growth factor drug. This article summarizes four aspects:1. R &D of thrombopoietic growth factors. 2. IL-11 gene and protein structure. 3. Biological activity of IL-11. 4. Pharmacology study and clinical application of IL-11.

**Key words** IL-11 ,summary