

- [5] STUCKEN EZ, GRUNSTEIN E, HADDAD JJ, et al. Factors contributing to cost in partial versus total tonsillectomy [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(11): 2868-2872.
- [6] PENG K, LIU HY, WU SR, et al. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(12): 1097-1104.
- [7] 王红仙, 陈陈, 胡月霞, 等. 不同剂量舒芬太尼联合氟比洛芬酯在妇产科手术术后自控静脉镇痛的效果 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(9): 1756-1759.
- [8] KONDREDDY VK, KAMATHAM AN. Celecoxib, a COX-2 inhibitor, synergistically potentiates the anti-inflammatory activity of docosahexaenoic acid in macrophage cell line [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(2): 153-160.
- [9] 王敏, 谢鹏, 杨益民, 等. 塞来昔布固体脂质纳米粒的制备及其在大鼠体内的药动学 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(1): 31-35.
- [10] 王言武, 孙岸灵. 多模式镇痛对下肢骨折患者术后疼痛、炎症因子及免疫功能的影响 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 974-977.
- [11] 王迎虎. 氟比洛芬酯的药理及临床应用进展 [J]. *天津药学*, 2018, 30(2): 58-60, 71.
- [12] 田康杰. 纳布啡在老年国人腹腔镜结肠癌根治术后患者静脉自控镇痛中的应用 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.

(收稿日期: 2018-08-23, 修回日期: 2018-10-10)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.044

◇ 药物与临床 ◇

## 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 预防恶性肿瘤化疗Ⅳ度骨髓抑制 27 例

蔡智慧, 李卉, 东丽, 薛丽英, 田肖芳, 姚远, 杜家乐

作者单位: 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 内蒙古自治区 呼和浩特市 010010

通信作者: 李卉, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为乳腺癌、肺癌、消化道等实体瘤的化疗及靶向治疗, E-mail: lihui2329@163.com

基金项目: 希思科-丽珠中医药肿瘤研究基金项目(Y-L2019-01)

**摘要:** **目的** 评价聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)预防恶性肿瘤化疗后发生Ⅳ度骨髓抑制的有效性和安全性。**方法** 选取2017年1月至2018年7月内蒙古自治区人民医院化疗发生Ⅳ度骨髓抑制的恶性肿瘤病人52例,其中观察组27例在第2个周期化疗后48 h皮下注射PEG-rhG-CSF,对照组25例在第2个周期化疗后48 h给予重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗,比较两组骨髓抑制的发生情况。分析白细胞及中性粒细胞在PEG-rhG-CSF升白治疗第1、3、5、7、10、14天的变化情况,同时评价两药用后的不良反应。**结果** 观察组使用PEG-rhG-CSF后第1天白细胞数值为 $(5.62 \pm 1.84) \times 10^9/L$ ,第3天 $(14.78 \pm 9.57) \times 10^9/L$ ,第5天 $(5.39 \pm 2.80) \times 10^9/L$ ,第7天 $(5.44 \pm 3.57) \times 10^9/L$ ,第10天 $(5.54 \pm 2.75) \times 10^9/L$ ,第14天 $(7.09 \pm 2.65) \times 10^9/L$ ,中性粒细胞数第1天 $(3.59 \pm 1.31) \times 10^9/L$ ,第3天 $(12.59 \pm 9.10) \times 10^9/L$ ,第5天 $(4.11 \pm 2.82) \times 10^9/L$ ,第7天 $(3.38 \pm 3.21) \times 10^9/L$ ,第10天 $(3.31 \pm 2.33) \times 10^9/L$ ,第14天 $(4.95 \pm 2.43) \times 10^9/L$ ;两组均出现Ⅳ度粒细胞骨髓抑制1例,但差异无统计学意义,其他程度的骨髓抑制均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组与对照组不良反应发生率骨痛(4例比44例)、注射部位疼痛(1例比8例)差异有统计学意义,乏力、心悸、发热差异无统计学意义。**结论** PEG-rhG-CSF能安全、有效地预防恶性肿瘤化疗所致的骨髓抑制,每个化疗周期只需用药1次,可以减少病人反复注射的引起的骨痛及注射部位疼痛,减轻病人的不适症状,提高治疗的依从性,同时减少医护人员的工作负担和精神压力。

**关键词:** 抗肿瘤联合化疗方案/副作用; 粒细胞缺乏; 粒细胞集落刺激因子; 骨髓抑制

## IV-degree bone marrow inhibition in patients with malignant tumor by polyglycol recombinant human granulocyte colony stimulating factor: 27 cases

CAI Zhihui, LI Hui, DONG Li, XUE Liying, TIAN Xiaofang, YAO Yuan, DU Jiale

Author Affiliation: Department of Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010010, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of polyglycol recombinant human granulocyte colony stimulating factor in preventing malignant tumors with IV-degree bone marrow inhibition after chemotherapy. **Methods** A total of 52 patients with IV-degree bone marrow inhibition were admitted to Inner Mongolia People's Hospital. Among them, 27 patients in the observation

group were injected with PEG-rhG-CSF after 48 hours of the second cycle chemotherapy. In the control group, 25 patients were treated with rhG-CSF. The occurrence of bone marrow inhibition in two groups was observed and compared. The changes of white blood cells and neutrophils in the first, third, fifth, seventh, tenth, and fourteenth days of PEG-rhG-CSF treatment were analyzed, and the adverse effects of the two drugs were evaluated. **Results** The leucocyte values of the observation group were  $(5.62 \pm 1.84) \times 10^9/L$  on day 1,  $(14.78 \pm 9.57) \times 10^9/L$  on day 3,  $(5.39 \pm 2.80) \times 10^9/L$  on day 5,  $(5.44 \pm 3.57) \times 10^9/L$  on day 7,  $(5.54 \pm 2.75) \times 10^9/L$  on day 10 and  $(7.09 \pm 2.65) \times 10^9/L$  on day 14, while the neutrophil count was  $(3.59 \pm 1.31) \times 10^9/L$  on day 1,  $(12.59 \pm 9.10) \times 10^9/L$  on day 3,  $(4.11 \pm 2.82) \times 10^9/L$  on day 5,  $(3.38 \pm 3.21) \times 10^9/L$  on day 7,  $(3.31 \pm 2.33) \times 10^9/L$  on day 10 and  $(4.95 \pm 2.43) \times 10^9/L$  on day 14. There was 1 case of IV granulocyte bone marrow suppression in both groups, but the difference was not statistically significant, and the difference in other degrees of myelosuppression was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was statistically significant in bone pain (4 cases compared to 44 cases) and injection site pain (1 case compared to 8 cases), while the difference in fatigue, palpitation and fever was not statistically significant. **Conclusion** PEG-rhG-CSF can safely and effectively prevent bone marrow inhibition caused by chemotherapy for malignant tumors. Each chemotherapy cycle only needs to be used once, which can reduce bone pain and injection pain caused by repeated injections in patients and reduce patients' discomfort, improving compliance with treatment while reducing the workload and stress of health care workers.

**Key words:** Antineoplastic combined chemotherapy protocols/adverse effects; Agranulocytosis; Granulocyte colony-stimulating factor; Bone marrow inhibition

恶性肿瘤严重威胁着人类的健康。化疗是恶性肿瘤治疗的重要手段之一,可以延长病人的生存期改善病人的生活质量,但是化疗毒副作用也需要引起医护人员的足够的重视,包括骨髓抑制,尤其是IV度骨髓抑制易合并感染甚至威胁着病人的生命,而且影响病人的治疗周期正常进行,也增加病人及医护人员的担忧。所以,生白细胞治疗在骨髓抑制中必不可少。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)是一种长效的重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF),本研究旨在证实化疗后使用1次此药预防白细胞及中性粒细胞减少,并分析PEG-rhG-CSF注射液预防既往化疗后出现骨髓抑制的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年1月至2018年7月内 蒙古自治区人民医院收治的化疗出现IV度骨抑制的恶性肿瘤病人52例,采用随机数字表法分为观察组27例与对照组25例。观察组男12例,女15例,年龄 $(57.9 \pm 9.1)$ 岁;对照组男9例,女16例,年龄 $(53.8 \pm 10.3)$ 岁。两组纳入标准基本相同:经病理组

织学和细胞学确诊的恶性肿瘤病人、已接受化疗并出现过IV度骨髓抑制、年龄范围为18~70岁、骨髓功能正常、血常规、心、肝、肾功能无明显异常,签署知情同意书,自愿参与本研究。主要排除标准包括:ECOG评分 $> 2$ 分,未控制的感染、骨髓转移、接受过造血干细胞移植或器官移植,对本研究所用药物有过敏史者,智力或精神障碍者。两组年龄、性别、实验室检测等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),存在可比性。见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 治疗方法** 根据病人的不同病种,给以4种常用化疗方案之一。这4个方案为PC(紫杉醇/卡铂)方案、AC(多柔比星或表柔比星或吡柔比星/环磷酰胺)方案、PA(紫杉醇/多柔比星或表柔比星或吡柔比星)方案和依托泊苷/卡铂方案,两组均在上一周期化疗出现IV度骨髓抑制,观察组在第二周期化疗后48 h给予PEG-rhG-CSF(齐鲁制药有限公司,生产批号S20150013)100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射1次;对照组在第二周期化疗后48 h给予rhG-CSF(北京四环生物制药有限公司,生产批号S20020051)首次注射,

表1 化疗出现IV度骨抑制的恶性肿瘤病人52例观察组与对照组一般资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别/例		AST/ (U/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALT/ (U/L, $\bar{x} \pm s$ )	尿素氮/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	肌酐/ ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )
			男	女				
对照组	25	53.8 $\pm$ 10.3	9	16	24.9 $\pm$ 5.8	24.0 $\pm$ 9.6	6.9 $\pm$ 0.8	71.2 $\pm$ 19.0
观察组	27	57.9 $\pm$ 9.1	12	15	25.3 $\pm$ 5.9	27.3 $\pm$ 9.9	7.2 $\pm$ 1.4	71.6 $\pm$ 18.9
$t(\chi^2)$ 值		1.50	(0.38)		0.19	1.21	0.81	0.80
$P$ 值		0.14	0.54		0.84	0.23	0.42	0.94

注:AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶

$5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,直至外周血中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)降至最低点后,连续2次  $\text{ANC} \geq 5.0 \times 10^9/\text{L}$  或1次  $\text{ANC} \geq 10.0 \times 10^9/\text{L}$ 。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 19.0软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;不良反应、骨髓抑制发生率等计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PEG-rhG-CSF 预防性使用后白细胞及中性粒细胞的动态变化** 观察组使用 PEG-rhG-CSF 后第1天白细胞数值为  $(5.62 \pm 1.84) \times 10^9/\text{L}$ ,第3天  $(14.78 \pm 9.57) \times 10^9/\text{L}$ ,第5天  $(5.39 \pm 2.80) \times 10^9/\text{L}$ ,第7天  $(5.44 \pm 3.57) \times 10^9/\text{L}$ ,第10天  $(5.54 \pm 2.75) \times 10^9/\text{L}$ ,第14天  $(7.09 \pm 2.65) \times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞数第1天  $(3.59 \pm 1.31) \times 10^9/\text{L}$ ,第3天  $(12.59 \pm 9.10) \times 10^9/\text{L}$ ,第5天  $(4.11 \pm 2.82) \times 10^9/\text{L}$ ,第7天  $(3.38 \pm 3.21) \times 10^9/\text{L}$ ,第10天  $(3.31 \pm 2.33) \times 10^9/\text{L}$ ,第14天  $(4.95 \pm 2.43) \times 10^9/\text{L}$ ,白细胞、中性粒细胞在第3天出现波峰,第7、10、14天未出现明显的降低或持续下降。见图1。

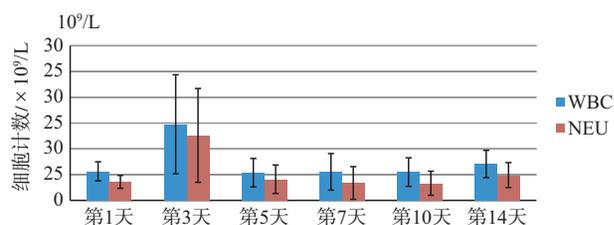


图1 PEG-rhG-CSF预防性使用后白细胞及中性粒细胞的动态变化

**2.2 两组生白细胞治疗后骨髓抑制发生率比较** 两组均出现IV度粒细胞骨髓抑制1例,但差异无统计学意义,其他程度的骨髓抑制均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。二者治疗效果相似。见表2。

表2 化疗出现IV度骨抑制的恶性肿瘤病人52例观察组与对照组生白细胞治疗后骨髓抑制发生率比较/例(%)

组别	例数	I度	II度	III度	IV度
对照组	25	12(44.4)	8(29.6)	3(12.0)	1(4.0)
观察组	27	13(48.1)	9(33.3)	3(11.1)	1(3.7)
$\chi^2$ 值		0.000	0.010	0.010	
P值		0.99	0.92	0.92	1.00*

注:a为 Fisher确切概率检验

**2.3 两组生白细胞治疗后不良事件发生率比较** 两组心悸、发热、乏力发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组腰背部疼痛及注射部位疼痛较对照组发生率更低,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表3。

表3 化疗出现IV度骨抑制的恶性肿瘤病人52例观察组与对照组生白细胞治疗后发生不良事件发生率比较/例(%)

组别	例数	骨痛	注射部位疼痛	心悸	发热	乏力
对照组	25	11(44.0)	8(32.0)	1(4.0)	1(4.0)	1(4.0)
观察组	27	4(14.8)	1(3.7)	0	0	1(3.7)
$\chi^2$ 值		5.387				
P值		0.03	0.01*	0.48*	0.48*	0.31*

注:a为 Fisher确切概率检验

## 3 讨论

人们普遍认为,使用骨髓生长因子,主要包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF),可以缓解化疗引起的骨髓抑制,促进骨髓功能的恢复<sup>[1]</sup>。rhG-CSF是一种可选择性作用于粒系造血祖细胞的药物,能促进其增殖与分化,起到预防化疗所致中性粒细胞减少的作用,减少骨髓抑制的发生<sup>[2]</sup>。PEG-rhG-CSF主要通过中性粒细胞受体介导的清除来去除,在每次化疗后有助于骨髓的重建,与G-CSF相比,PEG-rhG-CSF减少了注射频次<sup>[3-5]</sup>,病人可以顺利完成整个化疗周期,治疗期间省去更多注射次数,医护人员的工作量也明显地减轻,正如本研究表2中提示病人使用生白治疗后第3天白细胞、中性粒细胞均出现一个最高值而且高于正常水平,在临床治疗中可以根据其峰值减少不必要的抽血化验,减少病人往返医院次数及费用,同时让医生放心的使用此药物,此后进一步扩大样本量,相信可以获得更多更精确的数据,指导临床合理使用预防性生白治疗。

与短效G-CSF相比,长效PEG-rhG-CSF预防治疗骨髓抑制效果明显,而且在不良反应的发生率、便利性和病人生活质量上都有一定的优势。有报道显示虽然从发烧、衰弱、骨骼疼痛、关节疼痛和肌肉疼痛的发生率来看,PEG-rhG-CSF与短效G-CSF是相等的,但PEG-rhG-CSF可以显著降低粒缺引起的感染或其他并发症的发病率<sup>[6]</sup>。传统rhG-CSF主要通过肾小球进行滤过清除,而PEG rhG-CSF聚乙二醇化的结构在体内具清除率降低,增加血浆半衰期和持续的生物活性,在更长的时间内增加ANCs时间<sup>[7-8]</sup>,本临床观察同样发现它的使用未见明显白细胞及中性粒细胞的减少。表2中,虽然未发现两者在预防骨髓抑制中差异有统计学意义,可能因为样本量较少及rhG-CSF的临床使用个体化治疗不同,但证实两者在预防骨髓抑制是有明显疗效的。rhG-CSF是一种有效的预防和治疗化疗引起的中性粒细胞减少的方法,也可改善病人的生活质量<sup>[9-11]</sup>。但有学者认为<sup>[12]</sup>,rhG-CSF血清半衰期短,需要连续

多日给药,不仅导致治疗不便,也增加病人痛苦。本研究自化疗周期第3天开始给予rhG-CSF,国外的研究也采取化疗后早期给予rhG-CSF的方式。但这样的rhG-CSF规范使用方法,在临床实践中往往难以实现,究其原因包括医护人员的意愿、病人依从性、非工作时间用药不便等。实际临床应用时,rhG-CSF的使用天数往往更短,而国外的多项研究显示其用药持续时间过短会在一定程度上影响预防效果。当然在恶性肿瘤治疗中放疗和化疗都是导致骨髓抑制主要原因,有研究发现骨髓抑制程度与胸骨受量明显,胸骨受量Dmean < 5 000 cGy组发生严重骨髓抑制比例较胸骨受量Dmean ≥ 5 000 cGy组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[13]</sup>,临床治疗中根据放化疗后白细胞及中性粒细胞减少的不同程度给予相应的治疗,同时需要关注药物的不良反应。本研究观察中病人未见严重骨痛发生,发生骨痛者口服非甾体类药物后均可缓解。表3中,骨痛及注射部位疼痛差异有统计学意义,也有研究表明,PEG-rhG-CSF与rhG-CSF的不良反应均较轻,以骨痛较为常见<sup>[2]</sup>,PEG-rhG-CSF的骨痛发生率为25%~38%,其中严重骨痛发生率为1%~7%<sup>[14-15]</sup>。

总结本研究,两组在既往出现IV度骨髓抑制,使用生白治疗后均未减少化疗剂量,而且打消病人担心减量影响疗效的顾虑,保证病人顺利完成化疗。当然,在使用常规生白治疗中需要结合病人意愿及依从性,充分沟通成功完成整个诊疗计划。但后续的化疗周期仍需密切关注骨髓抑制的动态变化,也可以回顾分析不同时段,比如化疗后24、36、48 h后白细胞及中性粒细胞的变化情况,得出更适合的给药时间,扩大样本量甚至开展多中心临床研究,科学合理总结临床数据及经验,为病人的生活质量保驾护航。

### 参考文献

- [1] FALANDRY C, CAMPONE M, CARTRON G, et al. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13): 2389-2398.
- [2] 杨晟, 何小慧, 刘鹏, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的有效性分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(12): 626-631.
- [3] VOGEL CL, WOJTUKIEWICZ MZ, CARROLL RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1178-1184.
- [4] ROSSI L, TOMAO F, LO RG, et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: a pilot study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2013, 9(11): 457-462.
- [5] BONDARENKO I, GLADKOV OA, ELSAESSERR, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 386.
- [6] PIETRI E, ANDREIS D, FABBRI F, et al. A phase II study of a dose-density regimen with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide on days 1 and 4 every 14 days with filgrastim support followed by weekly paclitaxel in women with primary breast cancer [J]. *Oncologist*, 2015, 20(3): 239-240.
- [7] YANG BB, KIDO A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 295-306.
- [8] YANG BB, KIDO A, SALFI M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(9): 1025-1031.
- [9] ANGUITA-COMPAGNON AT, DIBARRART MT, PAREDES L, et al. Peripheral blood stem cell mobilization with a single dose of PEG-filgrastim in patients with multiple myeloma previously treated with radiotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(11): 2724-2727.
- [10] AAPRO M, BOKEMEYER C, LUDWIG H, et al. Chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in elderly versus non-elderly cancer patients: Patterns, outcomes, and determinants (MONITOR-GCSF study) [J]. *J Geriatr Oncol*, 2017, 8(2): 86-95.
- [11] MAUL JT, STENNER-LIEWEN F, SEIFERT B, et al. Efficacious and save use of biosimilar filgrastim for hematopoietic progenitor cell chemo-mobilization with vinorelbine in multiple myeloma patients [J]. *J Clin Apher*, 2017, 32(1): 21-26.
- [12] 高天, 刘佳勇, 樊征夫, 等. 软组织肉瘤化疗聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防中性粒细胞减少临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(16): 1313-1317.
- [13] 施姗姗, 闵旭红. 食管鳞癌适形调强放疗相关血液毒性的影响因素分析 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(6): 1040-1044.
- [14] LAMBERTINI M, DEL MASTRO L, BELLODI A, et al. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 112-128.
- [15] PAWLOSKI PA, LARSEN M, THORESEN A, et al. Pegfilgrastim use and bone pain: a cohort study of community-based cancer patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3): 423-429.

(收稿日期: 2019-03-20, 修回日期: 2019-05-11)