

不同剂量rhG-CSF预防晚期非小细胞肺癌化疗后白细胞减少的临床研究

汪晓洁¹, 寿涛¹, 胡静¹, 李世武², 刘锐¹, 缪堃¹

1. 云南省第一人民医院肿瘤内科, 昆明理工大学附属医院, 云南昆明 650032;

2. 云南省第一人民医院药剂科, 云南昆明 650032

[摘要] **背景与目的:** 肿瘤化疗最常见的剂量限制性毒性是骨髓抑制, 其中白细胞和中性粒细胞减少最为常见。骨髓抑制不但使化疗药物的剂量提高受到限制, 而且影响了化疗的正常进行。基因重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)不仅具有刺激粒细胞集落形成的能力, 也有促进粒细胞生长、增殖和分化的能力, 对化疗所致白细胞和中性粒细胞减少具有明显疗效。本研究观察晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者接受化疗后预防性应用低、中、高3种不同剂量的rhG-CSF升白效果及不良反应, 探讨该药合理的应用策略。**方法:** 126例经病理证实为晚期NSCLC化疗的患者, 按数字随机法分为A、B、C共3组。3组患者于化疗结束后24 h给予rhG-CSF。其中A组(低剂量): rhG-CSF 300 μg, 皮下注射, 每日1次, 共1天; B组(中剂量): rhG-CSF 300 μg, 皮下注射, 每日1次, 共2天; C组(高剂量): rhG-CSF 300 μg, 皮下注射, 每日1次, 共3天。观察患者用药后出现的症状和体征以及rhG-CSF的不良反应。**结果:** 化疗后预防性使用中、高剂量rhG-CSF可以使近60%的患者白细胞高于 4.0×10^9 个/L; 对于Ⅲ级白细胞减少的患者, 低剂量组白细胞水平回升天数更长, 高剂量组白细胞回升天数明显缩短, 高剂量组和低剂量组之间差异有统计学意义($P < 0.05$); 从中性粒细胞的动态变化情况来看, 化疗后加用高剂量rhG-CSF可以提高中性粒细胞的平均水平, 能明显缩短化疗引起中性粒细胞低下的持续时间。126例患者中感染发生率为4.76%, 其中低剂量组为9.52%, 中剂量组为4.76%。rhG-CSF引起的不良反应轻微, 患者能耐受。**结论:** 化疗后预防性使用不同剂量rhG-CSF均可促进化疗患者白细胞和中性粒细胞的恢复, 降低感染发生率。在相同化疗剂量下选用高剂量的rhG-CSF可使白细胞和中性粒细胞水平快速上升, 安全可靠。

[关键词] 基因重组人粒细胞集落刺激因子; 中性粒细胞减少; 肿瘤; 化学治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.10.012

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)10-0823-05

A clinical study of rhG-CSF of different dosages in preventing leukopenia after chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer WANG Xiaojie¹, SHOU Tao¹, HU Jing¹, LI Shiwu², LIU Rui¹, MIAO Kun¹

(1. Department of Medical Oncology, First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan, China; 2. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan, China)

Correspondence to: MIAO Kun E-mail: mkgp@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Myelosuppression is the most common dose-limiting toxicity of tumor chemotherapy in which leukocytopenia and neutropenia are the most common conditions. Not only are up-titrations of the doses of chemotherapeutic drugs limited, but also normal process of the chemotherapy is affected. Filgrastim-Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rhG-CSF) has the activity of stimulating the formation of granulocyte colony and promoting the growth, proliferation and differentiation of granulocytes which can be significantly effective on leukocytopenia and neutropenia induced by chemotherapy. In this study, we observed the leukogenic effects, toxic and side effects of low, medium, and high doses of rhG-CSF used prophylactically after chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), to explore a rational application strategy for rhG-CSF. **Methods:** One hundred and twenty six patients with pathologically proved advanced non-small cell lung

cancer (NSCLC) under chemotherapy were digitally randomized to A, B and C groups. Filgrastim was given to patients of the three groups 24h after the end of chemotherapy. The dosages are: Group A (low dose): 300 μg of Filgrastim, s.c., qd \times 1 day; Group B (medium dose): 300 μg of Filgrastim, s.c., qd \times 2 days; Group C (high dose): 300 μg of Filgrastim, s.c., qd \times 3 days. Then the signs and symptoms as well as toxic and side effects of Filgrastim after medication were observed. **Results:** Prophylactic usage of medium and high dosages of rhG-CSF could maintain WBC count at no less than $4.0 \times 10^9/\text{L}$ in nearly 60% of patients. In patients with Grade III leukopenia, more days were needed for recovery of white blood cell (WBC) count with the low dose, while significantly ($P < 0.05$) less days were needed with the high dose. In view of the dynamic changes of neutrophil (ANC), addition of the high dose of rhG-CSF after chemotherapy could increase the average level of ANC, notably shortening the duration of low ANC caused by chemotherapy. The incidence of infections was 4.76% for the 126 patients as a whole, 9.52% for the low dose group, and 4.76% for the middle dose group. The patients could tolerate the slight side effects incurred during treatment with Filgrastim. **Conclusion:** All of the three doses (low, medium, and high) of prophylactic administration of Filgrastim after chemotherapy can promote recoveries of WBCs and neutrophil granulocytes and reduce opportunities of infections. High doses of rhG-CSF can be faster and safer in increasing WBCs and neutrophil granulocytes.

[**Key words**] Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; Neutropenia; Tumor; Chemotherapy

恶性肿瘤化疗药物绝大多数均可引起骨髓抑制, 其中以白细胞和中性粒细胞减少最为常见。它不但使化疗药物的剂量提高受到限制, 而且影响化疗的正常进行及化疗效果。基因重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)已广泛应用于治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症, 疗效确切, 但选择合适的给药剂量一直是临床探讨的问题。本研究采用不同剂量rhG-CSF预防晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)化疗后白细胞减少症, 探讨该药合理的应用策略。

1 资料和方法

1.1 病例选择

收集2011年4月—2014年12月在云南省第一人民医院初治, 且经病理证实的晚期NSCLC的患者资料, 共126例。其中男性86例, 女性40例; 年龄23~68岁; PS评分0~2分。患者在治疗前肝、肾功能及血常规检查结果均正常, 无化疗禁忌证。

所有患者在化疗第1个周期中出现Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制, 估计第2个周期化疗可能出现骨髓抑制的高危情况。按数字随机法将患者分为A、B、C 3组。对3组患者分别使用不同剂量的rhG-CSF [惠尔血, 国药准字J20150007, 协和发酵

麒麟(中国)制药有限公司]。A组(低剂量)使用rhG-CSF总量为300 μg , B组(中剂量)使用rhG-CSF总量为600 μg , C组(高剂量)使用rhG-CSF总量为900 μg 。患者一般情况见表1。

1.2 化疗方案

化疗方案采用TP方案: 紫杉醇(paclitaxel, PTX)150 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 顺铂(cisplatin, DDP)25 mg/m^2 , 静脉滴注, 第2~4天。每21 d为1个周期。紫杉醇使用前12、6 h分别口服地塞米松10 mg, 用药前30 min时使用西咪替丁400 mg静脉注射, 苯海拉明40 mg肌注预处理, 防止过敏反应; 化疗前均给予5-羟色胺受体拮抗剂预防性镇吐治疗。

1.3 rhG-CSF给药方法

A、B、C 3组患者于化疗结束后24 h给予rhG-CSF。A组: rhG-CSF 300 μg , 皮下注射, 每日1次, 共1天; B组: rhG-CSF 300 μg , 皮下注射, 每日1次, 共2 d; C组: rhG-CSF 300 μg , 皮下注射, 每日1次, 共3 d。预防给予rhG-CSF后当白细胞小于 4.0×10^9 个/L或中性粒细胞小于 2.0×10^9 个/L后继续给予rhG-CSF 300 μg , 皮下注射, 每日1次, 直至中性粒细胞连续2次计数大于等于 5.0×10^9 个/L或白细胞连续2次计数大于等于 10.0×10^9 个/L时停药。

1.4 观察项目

全部病例于每个周期化疗前及化疗后48 h

表 1 患者一般情况

Tab. 1 General information of patients

	Group A	Group B	Group C	P value
Case	42	42	42	-
Median age/year	51.26±11.56	51.10±9.73	50.64±10.78	0.799
Gender				0.774
Male	29	27	30	
Female	13	15	12	
Pathological type				0.781
Adenocarcinoma	26	29	28	
Squamous cell carcinoma	16	13	14	
Before chemotherapy (WBC×10 ⁹ /L)	5.69±0.98	6.04±1.11	5.91±0.92	0.329
Before chemotherapy (ANC×10 ⁹ /L)	3.77±0.90	4.06±0.84	4.00±0.84	0.363

The distribution among groups A, B and C was balanced ($P>0.05$), which was comparable. WBC: White blood cell; ANC: Neutrophil

分别检查外周血象及肝、肾功能。应用rhG-CSF期间每日复查血常规1次,详细观察用药后的症状和体征以及rhG-CSF的不良反应。白细胞、中性粒细胞下降的程度分级依据WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准评价,分为0~IV度。

1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,用Kruskal-Wallis秩和检验和 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肿瘤化疗后rhG-CSF对白细胞的影响

低剂量组中有64.29%的患者出现白细胞减少,中剂量组、高剂量组白细胞减少的比例分别则是40.48%、23.81%;低剂量组和中剂量组之间差异有统计学意义($P=0.029$),低剂量组和高剂量组之间差异有显著的统计学意义($P=0.000$),而中、高剂量组之间差异无统计学意义($P=0.102$)。按白细胞分级标准来衡量,Ⅲ级白细胞减少的比例在高剂量组和低剂量组之间差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。就白细胞回升天数而言,Ⅰ、Ⅱ级和Ⅳ级白细胞减少的患者之间差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅲ级白细胞减少的患者,低剂量组和高剂量组之间差异

有统计学意义($P<0.05$),低剂量组和中剂量组、中剂量组和高剂量组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。随着rhG-CSF剂量增大,白细胞回升天数明显缩短(表3)。

表 2 白细胞水平低于 4.0×10^9 个/L例数比较

Tab. 2 Comparison of number of cases of white blood cell

WBC classification	$4.0 \times 10^9/L$			P value
	Group A	Group B	Group C	
I	9	7	5	0.504
II	7	5	4	0.606
III	8	3	1	0.028*
IV	3	2	0	0.233
I-IV n(%)	27(64.29%)	17(40.48%)	10(23.81%)	0.001**

*: $P=0.106$, group A compared with group B; $P=0.608$, group B compared with group C; $P=0.034$, group A compared with group C. **: $P=0.029$, group A compared with group B; $P=0.102$, group B compared with group C; $P=0.000$, group A compared with group C. WBC: White blood cell; ANC: Neutrophil

2.2 肿瘤化疗后rhG-CSF对中性粒细胞的影响

rhG-CSF高剂量组患者的平均中性粒细胞最低值较低剂量组高,且差异有显著的统计学意义($P=0.001$);中、高剂量组的中性粒细胞恢复所需时间均较低剂量组短,差异有显著的统计学意义($P<0.05$);但中、高剂量组的中性粒细胞恢复所需时间差异无统计学意义($P=0.137$)。中性粒细胞小于 0.5×10^9 个/L的患者发生率比较,3组之间差异无统计学意义($P=0.462$,表4)。

2.3 rhG-CSF对感染的预防作用

本研究中当患者出现中性粒细胞小于 0.5×10^9 个/L时,即采取相对隔离、加强防护、房间紫外线定时消毒等措施预防感染发生。126例患者中,有6例出现发热、咽痛症状,体温为 $38.0 \sim 39.2^\circ$,感染发生率为4.76%,其中低剂量组为4例(9.52%),中剂量组为2例(4.76%),经抗感染治疗后体温恢复正常,症状消失。高剂量组中无患者发生感染。

2.4 rhG-CSF引起的不良反应

在使用rhG-CSF治疗期间,126例患者中,有7例(5.56%)出现发热症状,但体温不超过 38.0°C ;有31例(24.60%)出现肌肉、关节酸痛,与剂量强度有关,应用解热镇痛药后上述症状可缓解,无需停用rhG-CSF,均未影响化疗的进行;少数患者出现肝酶升高(小于61 U/L),经保肝治疗后很快恢复正常。

表3 白细胞回升至 4×10^9 个/L时间比较

Tab. 3 Comparison of number of days required for white blood cell recovery to 4×10^9 /L

WBC classification	Mean of days of WBC recovery in group A ($\bar{x} \pm s$)	Mean of days of WBC recovery in group B ($\bar{x} \pm s$)	Mean of days of WBC recovery in group C ($\bar{x} \pm s$)	P value
I	1.5±0.55	1.2±0.45	1.0±0.0	0.282
II	2.0±0.63	1.5±0.58	1.33±0.58	0.256
III	3.1±0.74	2.4±0.55	1.5±0.71	0.040*
IV	3.8±0.45	3.33±0.58	2.5±0.71	0.099

*: $P=0.085$, group A compared with group B; $P=0.130$, group B compared with group C; $P=0.042$, group A compared with group C. WBC: White blood cell; ANC: Neutrophil

表4 化疗后rhG-CSF对中性粒细胞影响的变化情况

Tab. 4 Changes in the effect of rhG-CSF on ANC after chemotherapy

	Group A	Group B	Group C	P value
Mean ANC minimum ($\times 10^9$ /L)	1.47±0.66	1.73±0.62	1.94±0.47	0.006*
ANC recovery time ($\bar{x} \pm s$)	1.33±1.24	0.74±0.96	0.55±1.06	0.002**
Incidence of ANC $<0.5 \times 10^9$ /L	5 (11.90%)	4 (9.52%)	2 (4.76%)	0.474

*: Group A vs group B: $P=0.088$; Group B vs group C: $P=0.140$; Group A vs group C: $P=0.001$; **: Group A vs group B: $P=0.022$; Group B vs group C: $P=0.137$; Group A vs group C: $P=0.001$

3 讨 论

化疗是晚期恶性肿瘤的主要治疗手段。提高化疗强度可能提高晚期恶性肿瘤治疗的疗效。骨髓抑制是肿瘤化疗最常见的剂量限制性毒性,化疗后白细胞和中性粒细胞下降程度及持续时间与严重感染机会呈正相关^[1]。化疗后骨髓抑制不仅影响化疗剂量的提高和化疗计划的按时完成,降低化疗效果,也使患者时常受到感染的威胁,严重者可导致死亡。

rhG-CSF作用于骨髓中的粒系祖细胞,促进其向中性粒细胞分化和增殖,并促使成熟粒细胞向外周释放和加强中性粒细胞的趋化和吞

噬功能^[2]。有研究结果发现, rhG-CSF可使中性粒系祖细胞的成熟时间由5 d缩短至1 d,并可使成熟中性粒细胞从骨髓进入外周血的速度加快^[3]。应用rhG-CSF后白细胞升高迅速,通常在注射48~72 h内迅速上升出现高峰,停药后逐渐下降,但仍继续维持在较高水平^[4]。因此,对肿瘤化疗所致中性粒细胞减少有明显的预防和治疗功能。

rhG-CSF对中性粒细胞增殖的刺激作用是剂量依赖性的,剂量过低达不到治疗作用,过高则使粒细胞过度增殖,进而对机体产生潜在的不利影响^[5]。本研究观察了NSCLC患者接受化疗后预防性应用低、中、高剂量rhG-

CSF的升白细胞效果。就白细胞小于 4.0×10^9 个/L的患者例数而言,低剂量组和中剂量组之间差异有统计学意义($P=0.029$),低剂量组和高剂量组之间差异有统计学意义($P=0.000$);化疗后预防性使用中、高剂量rhG-CSF可以使近60%的患者白细胞水平高于 4.0×10^9 个/L。就白细胞回升天数而言,低剂量组的回升天数更长,尤其是Ⅲ级白细胞减少的患者,低剂量组和高剂量组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。就中性粒细胞的动态变化情况而言,化疗后加用高剂量rhG-CSF可以提高中性粒细胞的平均水平,明显缩短化疗引起中性粒细胞低下的持续时间,促进中性粒细胞恢复。这说明rhG-CSF的剂量和疗效有明显的相关性,这也符合rhG-CSF与外周血中性粒细胞升高有量效关系^[6]。因此,推荐使用高剂量rhG-CSF预防肿瘤患者化疗后出现骨髓抑制。本组126例患者中仅有6例并发感染,发生率为4.76%,为中、低剂量组患者,经抗感染治疗后体温恢复正常、症状消失。rhG-CSF引起的不良反应轻微,仅少数患者有发热、肌肉关节酸痛、肝酶升高等症状,均可控,经过对症处理后均能很快地恢复正常。上述结果说明使用中、高剂量rhG-CSF并未引起更严重的不良反应,安全

性好。

总之,化疗后预防性使用rhG-CSF升白细胞作用显著,可提高中性粒细胞最低值,缩短中性粒细胞和白细胞恢复时间,减少严重骨髓抑制事件及感染的发生。在相同化疗剂量强度下选用高剂量的rhG-CSF可能使白细胞和中性粒细胞增高作用更迅速、更安全。

[参 考 文 献]

- [1] FRIBERG L E, HENNINGSSON A, MAAS H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4713-4721.
- [2] SOUZA L M, BOONE T C, GABRILOVE J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells [J]. *Science*, 1986, 332: 61-65.
- [3] 邓 涤,戈 伟,周云峰,等.化疗后48小时应用惠尔血防治化疗后中性粒细胞减少症的临床研究[J]. *肿瘤防治研究*, 1998, 25(5): 397-399.
- [4] 胡毅桦,朱婉贞,吉粒芬和惠尔血治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少的成本-效果分析[J]. *中国药业*, 2010, 19(21): 39-40.
- [5] 石远凯,何小慧,王子平.低剂量格拉诺赛特(rhG-CSF)防治肺癌CE方案化疗后中性粒细胞减少症的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 1996, 23(12): 873-876.
- [6] 乐 翔,薛美玲.惠尔血防治大剂量化疗后的骨髓抑制[J]. *实用肿瘤杂志*, 1996, 11(5): 218-220.

(收稿日期: 2015-05-26 修回日期: 2015-09-05)