

# 不同剂量 rhG-CSF 对急性白血病患者化疗后白细胞水平的影响

熊 涛,张利铭,张江召,刘荟敏,唐元艳,黄知平

(湖北省荆州市中心医院/长江大学第二临床学院血液内科 434000)

**摘要:**目的 探讨不同剂量重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)对急性白血病患者化疗后白细胞水平的影响。方法 选择 2014 年 1 月至 2017 年 5 月该院收治的 64 例急性白血病患者为研究对象,根据入院先后顺序随机分为 3 组,rhG-CSF 用量每天为 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (高剂量)设为 A 组,rhG-CSF 用量每天为 300  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (中剂量)设为 B 组,rhG-CSF 用量每天为 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (低剂量)设为 C 组,疗程 3 d。比较 3 组患者化疗后白细胞最低值( $\text{WBC}_{\min}$ ),最高值( $\text{WBC}_{\max}$ ),白细胞计数( $\text{WBC}$ ) $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ 的时间即 WBC 减少时间;并于化疗 2 周期后使用 KPS 评分评定患者生存质量,记录应用抗菌药物情况。结果 化疗后,3 组患者  $\text{WBC}_{\min}$  及  $\text{WBC}_{\max}$  差异无统计学意义( $P>0.05$ );WBC 减少时间在 A 组为  $(1.73 \pm 0.48)\text{d}$ ,明显低于 B 组 [ $(3.35 \pm 1.29)\text{d}$ ],B 组低于 C 组 [ $(5.84 \pm 2.62)\text{d}$ ],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3 组患者 KPS 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );C 组抗菌药物使用率(33.33%)明显高于 A 组(5.56%)和 B 组(11.11%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但是 B 组与 C 组间抗菌药物使用率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 中、高剂量的 rhG-CSF 可以有效缩短急性白血病化疗患者的白细胞减少期,且中剂量与高等剂量 rhG-CSF 的治疗效果相当,更值得临床推荐。

**关键词:**急性白血病; 化疗; 重组人粒细胞集落刺激因子; 骨髓抑制

中图分类号:R733.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-1896-03

## Effects of different doses of rhG-CSF on the white blood cell in patients with acute leukemia after chemotherapy

XIONG Tao, ZHANG Liming, ZHANG Jiangzhao, LIU Huimin, TANG Yuanyan, HUANG Zhiping

(Department of Hematology, Jingzhou Central Hospital/the Second Clinical Medical College, Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of different doses of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on the white blood cells in patients with acute leukemia after chemotherapy. **Methods** From January 2014 to May 2017, 64 cases of acute leukemia patients in our hospital as the research object, according to the order of admission were randomly divided into 3 groups, the dosage of rhG-CSF in A group (high dose) of 400  $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , B group (middle dose) for 300  $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , C group (low dose) for 200  $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , course of 3 days. The 3 groups after chemotherapy were compared with minimum value of white blood cells ( $\text{WBC}_{\min}$ ), the highest value ( $\text{WBC}_{\max}$ ), WBC reduce time; and after 2 cycles of chemotherapy using KPS score to evaluate the survival quality of patients, record the application of antibiotics. **Results** After chemotherapy, there were of no significant difference between the 3 groups in  $\text{WBC}_{\min}$  and  $\text{WBC}_{\max}$  ( $P>0.05$ ); WBC reduce the time in A group was  $(1.73 \pm 0.48)\text{d}$ , significantly lower than that of group B [ $(3.35 \pm 1.29)\text{d}$ ], B group was lower than that of C group [ $(5.84 \pm 2.62)\text{d}$ ], the difference was of statistically significant ( $P<0.05$ ); there was of no significant difference in KPS scores between 3 groups ( $P>0.05$ ); the antibiotic use rate of group C (33.33%) was significantly higher than that of group A (5.56%) and group B (11.11%) ( $P<0.05$ ); but the B group and C group was of no statistical significance difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Middle and high dose of rhG-CSF can effectively shorten the period of white blood cell reduction in patients with acute leukemia chemotherapy, and the therapeutic effect of medium dose and higher dose of rhG-CSF is equivalent, which is more worthy of clinical recommendation.

**Key words:** acute leukemia; chemotherapy; recombinant human granulocyte colony stimulating factor; bone marrow suppression

急性白血病发病率及病死率有逐年增高的趋势,严重影响患者的身体健康和生活质量,并且给家庭及社会带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。化疗是治疗急性白血

病的常用方法,对延长患者的生存期、改善其生活质量具有重要的临床意义,但骨髓抑制是化疗常见的不良反应,容易引起严重的感染而导致患者死亡;另一

方面,白血病化疗的疗效与化疗计划是否能够顺利完成关系密切,骨髓抑制的发生常常需要减少化疗剂量、延长化疗间歇期以至停药,进行而影响疗效<sup>[2]</sup>。重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)因具有确切的改善化疗后骨髓抑制的作用而在临床得到广泛的应用,但是目前对于 rhG-CSF 在急性白血病化疗中的应用剂量尚未达成一致意见<sup>[3]</sup>。本项目研究不同剂量的 rhG-CSF 对急性白血病患者化疗后白细胞减少持续时间及白细胞水平的影响,为临床上 rhG-CSF 剂量的选择提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2017 年 5 月本院收治的 64 例急性白血病患者为研究对象。纳入标准:(1)患者均为初治,根据组织学和(或)细胞学病理诊断确诊为急性非淋巴细胞白血病(ANLL);(2)有化疗适应证;(3)KPS 评分 > 60 分,预期生存时间在 3 个月以上;(4)自愿参与本研究。排除不宜化疗者,以及合并使用其他防治化疗后骨髓抑制药物及输血治疗者。根据入组顺序随机分为 A、B、C 3 组,每组 18 例,其中 A 组包括男 11 例、女 7 例,平均年龄(41.5 ± 12.4)岁;B 组包括男 10 例、女 8 例,平均年龄(42.6 ± 11.7)岁;C 组包括男 9 例、女 9 例,平均年龄(41.8 ± 10.6)岁;3 组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 3 组患者化疗方案相同即采用 DA 方案(柔红霉素 + 阿糖胞苷)。rhG-CSF 选择杭州九源基因工程有限公司生产的吉粒芬,规格为每支 75 μg,化疗后次日皮下注射。A 组 rhG-CSF 每天用量为 400 μg/m<sup>2</sup>(高剂量),B 组 rhG-CSF 每天用量为 300 μg/m<sup>2</sup>(中剂量),C 组 rhG-CSF 每天用量为 200 μg/m<sup>2</sup>(低剂量),疗程 3 d。化疗前及化疗后均监测血常规指标,记录白细胞最低值(WBC<sub>min</sub>),最高值(WBC<sub>max</sub>),统计白细胞计数(WBC) < 4.0 × 10<sup>9</sup>/L 的时间即 WBC 减少时间。化疗 2 个周期后,根据 KPS 评分评定患者生存质量,得分越高者则表明生存质量越好。记录患者化疗期间应用抗菌药物情况。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 3 组患者化疗后 WBC 的变化** 3 组患者比较,化疗后 WBC<sub>min</sub> 及 WBC<sub>max</sub> 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但 A 组的 WBC 减少时间明显低于 B 组,B 组的 WBC 减少时间低于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组患者化疗后生存质量变化及抗菌药物使用率的比较** 化疗后,3 组患者 KPS 评分比较差异无统

计学意义( $P > 0.05$ );C 组抗菌药物使用率明显高于 A 组和 B 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但是 B 组与 C 组间抗菌药物使用率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 3 组患者化疗后 WBC 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	<i>n</i>	WBC <sub>min</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	WBC 减少时间(d)	WBC <sub>max</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)
A 组	18	3.12 ± 0.67	1.73 ± 0.48	10.82 ± 3.23
B 组	18	3.19 ± 1.25	3.35 ± 1.29*	10.43 ± 3.69
C 组	18	3.20 ± 0.92	5.84 ± 2.62*#	9.25 ± 3.01
<i>F</i>		0.704	39.743	0.829
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05

注:与 A 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 B 组比较,# $P < 0.05$

表 2 3 组患者化疗后生存质量变化及抗菌药物使用率

项目	<i>n</i>	KPS( $\bar{x} \pm s$ ,分)	抗菌药物使用率[ <i>n</i> (%)]
A 组	18	80.21 ± 34.19	1(5.56)
B 组	18	73.57 ± 26.52	2(11.11)*
C 组	18	78.49 ± 27.38	6(33.33)*
<i>F</i> 或 $\chi^2$		0.414	4.416
<i>P</i>		>0.05	<0.05

注:与 A 组比较,\* $P < 0.05$

### 3 讨论

急性白血病是一种造血干细胞恶性克隆性病变,临床上以贫血、浸润、感染及出血等症状为主<sup>[4]</sup>。本病发作时原始细胞与幼稚细胞在骨髓中出现快速的大量增殖,对生理性的造血功能产生抑制作用,在淋巴结、脾脏、肝脏、肾脏及中枢神经系统等器官广泛浸润。ANLL 作为急性白血病中的一类,约占其中的 40%,且其发病率也随着年龄的增长不断增加。化疗是 ANLL 最主要的治疗方法之一,且研究认为化疗的临床效果与药物的剂量有正相关性。由于正常细胞与肿瘤细胞缺少根本性的差异,化疗药物不可避免地损伤正常细胞及组织脏器功能,尤其是损伤增殖相对较快的造血组织,导致化疗后骨髓抑制不良反应的发生<sup>[5]</sup>;治疗时应用的糖皮质激素、免疫抑制剂等药物进一步降低了患者的免疫功能,更容易导致感染(如呼吸道、泌尿道、消化系统及口腔、皮肤、肛周等)的发生,严重者甚至导致败血症,威胁患者的生命安全<sup>[6-7]</sup>。因此,对于 ANLL 化疗患者需要积极预防、治疗化疗后的白细胞减低,以减少感染发生率,避免化疗计划的中断或延迟。

rhG-CSF 目前在临床上广泛应用于恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的预防及治疗,具有确切的疗效和较好的安全性<sup>[8]</sup>。rhG-CSF 对骨髓中的粒系祖细胞发挥作用,对其向中性粒细胞分化和增殖具有明显的促进作用,并促使向外周释放成熟粒细胞,并且能够加强中性粒细胞的趋化和吞噬功能<sup>[9]</sup>。黄洪晖等<sup>[10]</sup>通过研究指出,急性白血病化疗患者应用 rhG-CSF

后,患者中性粒细胞吞噬、趋化及氧化代谢功能得到了明显增强,指出 rhG-CSF 可有效改善中性粒细胞的形态、功能及表型,进而增强患者的抗感染能力。有研究指出, rhG-CSF 可使中性粒系祖细胞由原来 5 d 的成熟时间缩短为 1 d,应用 rhG-CSF 后 48~72 h 内,白细胞迅速升高,停药后虽然白细胞有逐渐下降,但仍继续在较高的水平维持<sup>[11]</sup>。目前临床上选择何种剂量的 rhG-CSF 尚未达成一致意见,有研究认为 rhG-CSF 的大剂量应用可能会加重不良反应,增加患者药物相关的费用。本研究对比了 ANLL 化疗患者应用不同剂量 rhG-CSF 的应用效果,结果发现 3 组患者化疗后 WBC<sub>min</sub> 及 WBC<sub>max</sub> 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但是 WBC 减少时间在 A 组(高剂量)明显低于 B 组(中剂量),B 组低于 C 组(低剂量),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明不同剂量的 rhG-CSF 均可有效升高 ANLL 化疗患者的白细胞水平,但是中、高剂量可以有效降低白细胞减少时间,此外,本研究发现 3 组患者生存质量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),中、高剂量组抗菌药物使用率低于低剂量组,说明中、高剂量 rhG-CSF 有利于减少感染的发生。

综上所述,中、高剂量的 rhG-CSF 可以有效缩短急性白血病化疗患者的白细胞减少期,且中剂量与高剂量 rhG-CSF 的治疗效果相当,更值得临床推荐。

## 参考文献

- [1] 福建省医学会血液学分会临床协作组. 福建省 2010 年成人急性白血病的发病情况调查[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 902-905.
- [2] BALANDRÁN J C, VADILLO E, DOZAL D, et al. Analysis of normal hematopoietic stem and progenitor cell contents in childhood acute leukemia bone marrow[J]. Arch

Med Res, 2016, 47(8): 629-643.

- [3] 夏修远, 房文铮, 宋洪涛. 重组人粒细胞集落刺激因子预防肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中南药学, 2012, 10(3): 229-232.
- [4] 蔡静怡, 杨志刚, 谭健烽, 等. 急性白血病患者生命质量及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(10): 935-939.
- [5] 矫洁, 王均强, 周遵伦. 272 例妇科肿瘤化疗后骨髓抑制的临床分析[J]. 海南医学, 2010, 21(21): 81-83.
- [6] 胡金甫. 急性白血病患者检测超敏 C 反应蛋白水平的临床价值和意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(21): 2846-2847.
- [7] 胡媛媛, 高小见, 肖传宇. 重组人白介素 11 治疗急性白血病化疗后血小板减少的临床疗效[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2434-2436.
- [8] SVEIKATA A, GUMBREVICIUS G, SESTAKAUSKAS K, et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor formulations after single subcutaneous administration to healthy volunteers[J]. Medicina (Kaunas), 2014, 50(3): 144-149.
- [9] 李娇, 张晟, 张瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(12): 925-930.
- [10] 黄洪晖, 钟济华, 韩晓凤, 等. rhG-CSF 对急性白血病化疗后中性粒细胞形态、功能、表型的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(6): 1033-1037.
- [11] 许克强. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后白细胞减少的有效性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(4): 482-483.

(收稿日期: 2017-12-26 修回日期: 2018-03-23)

(上接第 1895 页)

- [9] SUN N, ZHAI L, LI H, et al. Angiotensin-converting enzyme Inhibitor (ACEI)-mediated amelioration in renal fibrosis involves suppression of mast cell degranulation[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(1): 108-118.
- [10] CHOW B S, KOCAN M, BOSNYAK S, et al. Relaxin requires the angiotensin II type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis[J]. Kidney Int, 2014, 86(1): 75-85.
- [11] JIANG G T, CHEN X, LI D, et al. Ulinastatin attenuates renal interstitial inflammation and inhibits fibrosis progression in rats under unilateral ureteral obstruction[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3): 1501-1508.
- [12] 李娜, 孙建平, 高延霞, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  在肾间质纤维化中的表达及意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(1): 18-21.
- [13] 袁静, 杨霞, 龙艳君, 等. 厄贝沙坦对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织缺氧诱导因子 1 $\alpha$  和结缔组织生长因子表达的影

响[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(2): 119-123.

- [14] 车丽双, 黄荣桂. TGF- $\beta$ 1 与 CTGF 在肾间质纤维化中的作用[J]. 医学综述, 2013, 19(4): 624-626.
- [15] 崔峥, 马晓燕. TGF- $\beta$ 1/Smad 号通路在腺嘌呤导致的肾纤维化大鼠肾脏组织中的作用与意义[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(4): 158-160.
- [16] 郭碧林, 朱春玲. Egr-1 蛋白、MMP-2、TGF- $\beta$ 1 在肾小管间质纤维化大鼠中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(7): 27-33.
- [17] 张文军. 慢肾康宁对 UUO 大鼠肾间质纤维化中 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号调控的 miR-21、miR-29 表达的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [18] 刘森炎, 钱一欣, 卞蓉蓉, 等. 结缔组织生长因子通过上调肾间质成纤维细胞组织型转谷氨酰胺酶和 III 型胶原蛋白促进肾间质纤维化[J]. 上海医学, 2017, 40(3): 173-178.

(收稿日期: 2018-01-26 修回日期: 2018-05-15)