

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.008

硫培非格司亭预防肿瘤化疗中性粒细胞减少症的临床研究^{*}

封维焯¹, 郭兆娇², 严俊², 马维娜^{1△}

上海健康医学院附属上海市嘉定区中心医院:1. 药剂科;2. 肿瘤科, 上海 201800

摘要:目的 探究肿瘤患者预防性使用硫培非格司亭对化疗引起中性粒细胞减少症的临床治疗有效性和安全性。**方法** 采用回顾性分析,选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月上海健康医学院附属上海市嘉定区中心医院化疗后预防性使用硫培非格司亭或重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)的恶性肿瘤患者 288 例。根据选取升白药物的不同,将入组患者分为使用硫培非格司亭组(试验组,184 例)和使用 rhG-CSF 组(对照组,104 例)。收集并记录患者信息,并对结果进行分析。**结果** 试验组化疗后中性粒细胞绝对值(ANC)和白细胞计数(WBC)降到正常值范围以下天数及化疗后 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围所需天数均少于对照组($P < 0.05$),试验组 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围后的维持天数多于对照组($P < 0.05$)。试验组和对照组骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但对照组发热性中性粒细胞减少症发生率高于试验组($P < 0.05$)。试验组不良反应总发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 预防性使用硫培非格司亭能够较好地减少肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症(尤其是发热性中性粒细胞减少症)的发生,在临床治疗上的有效性和安全性优于 rhG-CSF。

关键词:硫培非格司亭; 肿瘤; 中性粒细胞减少症; 临床治疗

中图分类号:R73

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)22-3055-03

Clinical treatment of mecapegfilgrastim to prevent neutropenia in tumor chemotherapy^{*}

FENG Weiye¹, GUO Zhaojiao², YAN Jun², MA Weina^{1△}

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Oncology, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China

Abstract: **Objective** To investigate the effectiveness and safety of mecapegfilgrastim for the clinical treatment of chemotherapy-induced neutropenia in cancer patients. **Methods** A retrospective analysis was used to study totally 288 patients with malignant tumors who preventively used mecapegfilgrastim and recombinant human granulocyte stimulating factor (rhG-CSF) after chemotherapy in Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences from January 2019 to January 2021. According to the different selection of whitening drugs, the enrolled patients were divided into mecapegfilgrastim group (experimental group, 184 cases) and rhG-CSF group (control group, 104 cases). The information of patients was collected and recorded, and the results were analyzed. **Results** The number of days that the absolute neutrophil count (ANC) and white blood cell count (WBC) decreased below the normal range after chemotherapy and the number of days that the ANC and WBC returned to the normal range after chemotherapy in the experiment group were less than those in the control group ($P < 0.05$), the maintenance days of ANC and WBC in the experiment group were more than those in the control group after they returned to the normal range ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression between the experiment group and the control group ($P > 0.05$), however, the incidence of fever neutropenia in the control group was higher than that in the experiment group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the experiment group was lower than that in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The preventive use of mecapegfilgrastim could better reduce the incidence of neutropenia (especially fever neutropenia) caused by tumor chemotherapy, and it is more effective and safer in clinical treatment than rhG-CSF.

Key words: mecapegfilgrastim; tumor; neutropenia; clinical treatment

近年来,中国恶性肿瘤的发病率和病死率仍呈稳定增长态势,已经严重影响了人民的生活。临床上对于治疗肿瘤的主流方法为手术、放化疗、生物技术治

疗和综合疗法等,但是上述治疗手段均具有一些弊端,如疗效不理想和不良反应多等^[1]。化疗虽然是防治恶性肿瘤的主要手段之一,但由于大多数化疗药物

^{*} 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(YXZDZK-01);上海市嘉定区自然科学研究课题(JDKW-2021-0043)。

作者简介:封维焯,女,药师,主要从事临床药学研究。△ 通信作者,E-mail:mawaina26@163.com。

存在细胞毒性,在治疗过程中极有可能会导 致中性粒 细胞绝对值(ANC)降低、白细胞计数(WBC)减少、发 热性中性粒细胞减少症(FN)和骨髓抑制等情况发 生,中性粒细胞减少症根据中性粒细胞减少的程度分 为轻度、中度和重度,FN 属于重度,因此可能影响患 者的化疗效果,更严重的时候还会危及患者的安全。 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF) 是重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)的长效剂型,它 能够预防化疗过程中的 FN、ANC 降低、WBC 减少和 骨髓抑制,并且在 rhG-CSF 的基础上可改善其半衰期 短、患者使用依从性差等缺点。KUMARI 等^[2]的研 究证明,PEG-rhG-CSF 可显著延长白细胞增殖活性 时间,并使其具有更强的生物活性。

硫培非格司亭是中国自主研发的生物制品,于 2018 年获得国家药品监督管理局批准正式上市。硫 培非格司亭是在现有的 PEG-rhG-CSF 的基础上进行 结构改良,通过对聚乙二醇马来酰亚胺特异性地修 饰,经巯基丙醛衍生的 rhG-CSF,作用机理同 PEG- rhG-CSF,并且已在多个国家获得了发明专利^[3]。 WANG 等^[4]的研究结果显示,使用硫培非格司亭组 ANC 降低的发生率均低于使用 rhG-CSF 组,且具有 更好的患者依从性和更好的临床疗效,在药物相关不 良事件方面与 rhG-CSF 组比较也没有差异。由于硫 培非格司亭在 2018 年才经批准正式上市,对于其临 床治疗有效性和安全性的研究较少,因此本研究将对 使用硫培非格司亭预防肿瘤化疗中性粒细胞减少症 的效果进行分析,从而考察硫培非格司亭的有效性和 安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在本 院化疗后预防性使用硫培非格司亭或 rhG-CSF 的恶 性肿瘤患者 288 例。纳入标准:(1)经确诊为恶性 肿瘤疾病;(2)可接受硫培非格司亭或 rhG-CSF 治 疗;(3)年龄≥18 周岁;(4)入组前 ANC 和 WBC 均在 正常值范围内。排除标准:(1)妊娠期及哺乳期;(2)存 在自身行为能力缺陷;(3)对硫培非格司亭、PEG-rhG- CSF、rhG-CSF 或大肠杆菌所表达的其他制剂过敏。 按照化疗后所选用的不同升白制剂,将入组患者分成 使用硫培非格司亭组(试验组,184 例)和使用 rhG- CSF 组(对照组,104 例)。试验组中,男 97 例,女 87 例;平均年龄(67.98±9.41)岁;平均体质量指数 (BMI)为(22.57±3.34)kg/m²。对照组中,男 43 例, 女 61 例;平均年龄(66.18±10.50)岁;平均 BMI 为 (22.58±3.55)kg/m²。两组一般资料比较差异均无 统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案 任何化疗后出现骨髓抑制和 FN 的 患者均积极予以对症处理。试验组患者均采用硫培 非格司亭,在一个化疗周期结束后 48 h 皮下注射一 次,一次注射 6 mg。若患者采用硫培非格司亭后 ANC 持续低于 $0.5\times10^9/L$ 24 h 以上,须根据实际情

况决定是否采用短效 rhG-CSF 进行补救治疗,直至患 者 ANC、WBC 恢复正常(正常值范围:WBC $4\times 10^9/L\sim11\times10^9/L$,ANC $2\times10^9/L\sim7\times10^9/L$),但 采取补救措施的患者不纳入试验组和对照组。对照 组患者使用 rhG-CSF,在 ANC 和 WBC 下降至正常 值范围以下时,每日皮下或静脉给药,2~5 μg/kg,一 旦恢复至正常值范围即停止给药。治疗周期为从本 次化疗周期开始至下个化疗周期开始之前。

1.3 观察指标 收集并记录患者以下情况,(1)骨髓 抑制情况、FN 发生情况;(2)化疗前 ANC 和 WBC;(3)化疗后降到 ANC 和 WBC 正常值范围以下天数; (4)ANC 和 WBC 恢复到正常值范围所需天数;(5) ANC 和 WBC 恢复到正常值范围后的维持天数;(6) 患者从治疗开始至 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围 期间的不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处 理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表 示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频 数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P< 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果比较 试验组化疗后 ANC 和 WBC 降 到正常值范围以下天数及化疗后 ANC 和 WBC 恢复 到正常值范围所需天数均少于对照组($P<0.05$),试 验组 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围后的维持天数 多于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较($\bar{x}\pm s,d$)				
组别	<i>n</i>	化疗后 ANC 和 WBC 降到正常值 范围以下天数	化疗后 ANC 和 WBC 恢复到正常 值范围所需天数	ANC 和 WBC 恢复到正常值范围 后的维持天数
试验组	184	3.42±1.49	1.83±1.17	14.48±5.24
对照组	104	4.32±1.71*	4.04±1.69*	7.88±5.61*

注:与试验组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 骨髓抑制及 FN 发生情况比较 试验组在化疗 后有 171 例发生骨髓抑制,发生率为 92.93%;但没有 患者发生 FN。对照组在化疗后有 104 例发生骨髓抑 制,发生率为 100.00%;49 例发生 FN,发生率为 47.12%。两组患者骨髓抑制发生率比较差异无统计 学意义($P>0.05$),而 FN 发生率比较差异有统计 学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者骨髓抑制及 FN 发生情况比较				
组别	<i>n</i>	发生骨髓 抑制(<i>n</i>)	骨髓抑制 发生率(%)	发生 FN (<i>n</i>) FN 发生率 (%)
试验组	184	171	92.93	0 0.00
对照组	104	104	100.00	49 47.12*

注:与试验组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 不良反应发生情况比较 试验组在使用硫培非 格司亭后出现了 7 例不良反应病例,其中 4 例为乏

力,3 例为骨骼肌肉疼痛,未有患者发生发热、皮肤瘙痒、红疹、口腔黏膜不适,不良反应总发生率为 3.80%。对照组在使用 rhG-CSF 后出现了 10 例不良反应病例,其中 3 例为乏力,2 例为发热,2 例为骨骼肌肉疼痛,1 例为皮肤瘙痒,1 例为红疹,1 例为口腔黏膜不适,不良反应总发生率为 9.62%。两组患者不良反应发生率比较差异有统计学意义($P=0.04$),见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较								
组别	<i>n</i>	乏力 (<i>n</i>)	发热 (<i>n</i>)	骨骼肌 肉疼痛 (<i>n</i>)	皮肤 瘙痒 (<i>n</i>)	红疹 (<i>n</i>)	口腔黏膜 不适 (<i>n</i>)	总发生率 (%)
试验组	184	4	0	3	0	0	0	3.80
对照组	104	3	2	2	1	1	1	9.62*

注:与试验组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

大多数化疗药物在消灭肿瘤细胞的同时也会消灭正常细胞,从而导致 ANC 和 WBC 下降,使得中性粒细胞减少症成为了化疗最常见的不良反应^[5]。PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 都是治疗化疗引起 ANC 和 WBC 减少的临床常用药物。临床研究表明,PEG-rhG-CSF 作为 rhG-CSF 的长效剂型,与 rhG-CSF 相比,PEG-rhG-CSF 单次给药也能提高 ANC 和 WBC,并能缓解患者连续注射药物的痛苦^[6]。PEG-rhG-CSF 的作用机制和 rhG-CSF 一样,能刺激骨髓中的造血干细胞向外周血释放,在应用 PEG-rhG-CSF 后能动员足够的外周血造血干细胞,因此与每日使用 rhG-CSF 相比,PEG-rhG-CSF 效果更好^[7]。

硫培非格司亭是 PEG-rhG-CSF 的结构升级产物,对治疗中性粒细胞减少症、骨髓抑制具有更好的临床疗效。本研究结果显示,使用硫培非格司亭的试验组化疗后 ANC 和 WBC 降到正常值范围以下天数及化疗后 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围所需天数均少于对照组($P<0.05$),试验组 ANC 和 WBC 恢复到正常值范围后的维持天数多于对照组($P<0.05$);试验组和对照组骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但对照组 FN 发生率高于试验组($P<0.05$)。且试验组不良反应总发生率低于对照组($P<0.05$),说明使用硫培非格司亭比使用 rhG-CSF 更安全。由此,从本研究中可以看出硫培非格司亭对于预防肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少症的有效性和安全性优于 rhG-CSF。

XU 等^[8]的研究也表明,硫培非格司亭在预防连续周期化疗引起的中性粒细胞减少症时非常有效且患者耐受性良好,对于某些临床参数的改善,硫培非格司亭的效果不劣于甚至更优于 rhG-CSF。ZHOU 等^[9]的研究显示,硫培非格司亭能够有效降低中性粒

细胞减少症的发生情况,而且在治疗终点和安全性等方面与每日使用 rhG-CSF 相当。MA 等^[10]进行的一项真实世界研究中,患者对硫培非格司亭通常耐受性良好,未观察到意外不良事件的发生,连续给药硫培非格司亭能够使中性粒细胞减少症的发生率保持在相对较低的水平。

综上所述,预防性使用硫培非格司亭能够较好地减少肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症(尤其是 FN)的发生,且在临床治疗上的有效性和安全性优于 rhG-CSF。

参考文献

[1] 黄晓光,林灿峰,林连兴,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液对癌症患者粒细胞的作用[J].实用癌症杂志,2020,35(7):1166-1169.

[2] KUMARI M,SAHNI G,DATTA S. Development of site-specific PEGylated granulocyte colony stimulating factor with prolonged biological activity[J]. Front Bioeng Biotechnol,2020,8:572077.

[3] 马军,秦叔逵,朱军,等.硫培非格司亭临床应用专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(5):461-465.

[4] WANG T,WU B,HU X,et al. A randomized multicenter phase II trial of mecapegfilgrastim single administration versus granulocyte colony-stimulating growth factor on treating chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. Ann Transl Med,2019,7(9):196.

[5] 王蕾,颜晓菁,何娟. PEG-rhG-CSF 与 G-CSF 预防及治疗化疗后中性粒细胞缺乏的效果比较[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(7):1215-1219.

[6] 王丽梅,孟春玉,孙胜男,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防卵巢癌化疗粒细胞减少症的临床治疗[J].武警医学,2020,31(7):609-611.

[7] 杨晟,何小慧,石远凯.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子研究与应用概况[J].中国药学杂志,2005,40(17):1281-1285.

[8] XU F,ZHANG Y,MIAO Z,et al. Efficacy and safety of mecapegfilgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial[J]. Ann Transl Med,2019,7(18):482.

[9] ZHOU C,HUANG Y,WANG D,et al. A randomized multicenter phase III study of single administration of mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Clin Lung Cancer,2016,17(2):119-127.

[10] MA J,HUANG H,FU P,et al. Prophylaxis of neutropenia with mecapegfilgrastim in patients with non-myeloid malignancies: a real-world study[J]. Ann Transl Med,2021,9(10):893.