

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.020

小剂量 rhGM-CSF 化疗前应用的临床研究*

江 莺¹ 王 纯¹ 张勤芳¹ 严 俊¹ 闵 新¹ 张 岩¹ 叶 明²

(1 上海市嘉定区中心医院肿瘤内科 上海 201800; 2 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海 201800)

摘要 目的:探讨小剂量重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)化疗前应用在减轻骨髓抑制、缩短住院时间、减少医疗费用方面的作用。**方法:**实验组化疗前 48 小时 GM-CSF300 μ g 皮下注射 1 次, 出现骨髓抑制后实验组与对照组均给予 rhGM-CSF300 μ g 皮下注, 1 次/日, 直至 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 。**结果:**实验组的白细胞减少、粒细胞减少及血小板下降均较对照组轻, ($P < 0.05$), 实验组白细胞恢复时间短于对照组, ($P < 0.05$), 住院天数及药费也存在显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论:**化疗前给予 rhGM-CSF, 可以有效地降低骨髓抑制的发生率及发生程度, 缩短骨髓恢复时间, 在降低医疗费用、加快床位周转、提高病床使用率方面也显示出一定的优势。

关键词:化疗; 骨髓抑制; 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

中图分类号:R734.2, R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2079-04

Clinical Study of Using the Small Doses of rhGM-CSF Before Chemotherapy*

JIANG Ying¹, WANG Chun¹, ZHANG Qin-fang¹, YAN Jun¹, MIN Xin¹, ZHANG Yan¹, YE Ming²

(1 Department of Oncology, Central Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai, 201800, China;

2 Department of Oncology, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 201800, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of using the small dose recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) before chemotherapy in reducing myelosuppression (arrest of bone marrow) and the cost of medical care cost, shortening the hospitalization stay days. **Methods:** 80 patients with definite lung malignant tumor were enrolled into a random study. GM-CSF-group (n=42, GMCSF300ug) subcutaneous injection once before chemotherapy. control group (n=38, without using the GMCSF before chemotherapy), then using rhGMCSF 300ug daily until to WBC count to $4.0 \times 10^9/L$. **Results:** The GMCSF group had more advantage of in leukopenia, granulocytopenia, thrombocytopenia ($P < 0.05$), the recovery time of WBC was more shorter ($P < 0.05$), there was significant difference in the hospitalization days and charges for medicine ($P < 0.05$). **Conclusion:** Using the rhGMCSF before chemotherapy can effectively reduce the incidence rate of arrest of bone marrow and short the recovery time respectively, it had more advantages in reducing the cost of medical care cost, speeding up the bed turnover and enhancing the utilization of hospitalization beds.

Key words: Chemotherapy; Bone marrow suppression; Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF)

Chinese Library Classification(CLC): R734.2, R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2079-04

前言

化疗在恶性肿瘤的治疗中具有重要的地位, 大多数恶性肿瘤患者都或多或少地接受过化疗, 化疗在控制肿瘤的同时也给患者带来了较严重的毒性反应, 骨髓抑制是常见的毒性反应之一, 骨髓抑制中以白细胞减少、粒细胞缺乏最为常见^[1-3]。粒细胞缺乏是恶性肿瘤化疗后较常见剂量限制性毒性反应, 粒细胞缺乏往往引起严重的感染, 不仅导致延迟化疗及此后化疗剂量减少, 降低治疗的有效率, 影响远期效果^[4], 而且增加医疗费用, 降低生活质量, 严重者可导致患者死亡, 粒细胞缺乏的病死率高达 60%~80%^[5]。本研究观察了化疗前预防性应用小剂量重组

人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF), 与仅化疗后白细胞减少者给予 rhGM-CSF 治疗的临床疗效分析, 现将结果报导如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究病例为我院 2006 年 12 月至 2010 年 10 月间住院化疗的非小细胞肺癌患者, 按随机对照的方法分为实验组、对照组。实验组: 共 42 例, 其中男 32 例, 女 10 例, 中位年龄 63 岁。腺癌 16 例, 鳞癌 10 例, 非小细胞肺癌未分型 11 例, 低分化癌 4 例, 腺鳞癌和大细胞癌各 1 例。临床分期: I 期 2 例, II 期 2

* 基金项目: 嘉定区科委卫生系统科研项目(QNKYJJ-2006-11-01)

作者简介: 江莺(1973-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事肿瘤内科的临床和教学工作, E-mail: zy75173@163.com

(收稿日期: 2013-11-21 接受日期: 2013-12-19)

例,III期 15 例,IV 期 23 例。对照组:共 38 例,其中男 31 例,女 7 例,中位年龄 64.5 岁。非小细胞肺癌未分型 10 例,腺癌 14 例,鳞癌 8 例,其他病理 6 例;临床分期:I 期 1 例,II 期 2 例,III 期 11 例,IV 期 24 例。化疗方案为 NP 方案或 TP 方案。

1.2 方法

所有患者入院后即查血常规、胸片、肿瘤标志物,实验组:化疗前 48 小时 GM-CSF300 μ g 皮下注射 1 次,对照组:化疗前不用 GM-CSF。48 小时后给予既定的化疗方案化疗。化疗的出现骨髓抑制,则应用 rhGM-CSF300 μ g 皮下注,1 次/日,直至 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ^[6]。化疗方案^[7]:NP 方案:长春瑞滨 25mg/m² d1,8; 顺铂 30mg/m² d1-3;TP 方案:泰素 135 mg/m² d1; 顺铂 30mg/m² d1-3。化疗结束后 48 小时复查血常规,以后按每周两

次的频率复查血常规。记录骨髓抑制的程度、恢复时间,GM-CSF 用量,肿瘤的大小变化及肿瘤标志物的变化评价疗效。记录住院时间、医疗费用。

1.3 统计学方法

数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS17.0 统计软件,计数资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料、分期及 KPS 评分分析

两组之间年龄、性别、临床分期及 KPS 评分等均无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组年龄、性别、临床分期及 KPS 评分统计分析

Table 1 Statistical analysis of age, gender, clinical stage and KPS score in two groups

	例数 n	中位年龄 The median age	性 别 Gender		分 期 Stage				周期数 Periodicity	KPS 均值 KPS score
			男 Male	女 Female	I	II	III	IV		
实验组 Experimental group	42	63	32	10	2	2	15	23	62	81.0
对照组 Control group	38	64.5	31	7	1	2	11	24	61	77.6
P 值 P value		> 0.05	> 0.05		> 0.05					> 0.05

2.2 近期疗效、住院天数、药费分析

实验组有 36 例、对照组有 37 例是姑息化疗患者,两组的近期疗效只有稳定和进展患者,无完全缓解或部分缓解患者:实验组稳定 35 例,进展 1 例;对照组稳定 29 例,进展 8 例。统

计学有差异($P < 0.05$)。实验组平均住院天数(16.7 ± 5.6)天,平均药费(4102 ± 2057)元。对照组平均住院天数(20.8 ± 8.2)天,平均药费(5003 ± 2615)元。两组间存在显著性差异($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组近期疗效、住院天数、药费对比分析

Table 2 Comparative analysis of short-term efficacy, hospital days, charges for medicine in two groups

指标 Index	实验组 Experimental group	对照组 Control group	P 值 P value
住院天数均值(天) Hospital days(d)	16.7 $\pm$ 5.6	20.8 $\pm$ 8.2	< 0.005
药费均值(元) Charges for medicine(yuan)	4102 $\pm$ 2057	5003 $\pm$ 2615	< 0.05
近期疗效 Short-term efficacy	无瘤 No tumor	1	SD+PD
	SD	29	< 0.05
	PD	8	

2.3 治疗前后骨髓分析

实验组:42 例患者共纳入 62 个化疗周期,其中 26 个周期出现白细胞减少,III/IV 级白细胞减少仅 4 例,白细胞平均值 $2.9 \pm 0.8 \times 10^9/L$,粒细胞平均值 $1.7 \pm 0.7 \times 10^9/L$,白细胞平均恢复时间 3.7 ± 1.4 天。42 例患者血小板平均值 $164 \pm 81 \times 10^9/L$ 。

对照组:38 例患者共纳入 61 个化疗周期,有 34 个周期出现白细胞减少,其中 16 个周期为 III/IV 级白细胞减少,白细胞平均值 $2.1 \pm 1.1 \times 10^9/L$,粒细胞平均值 $1.1 \pm 0.9 \times 10^9/L$,白细胞平均

恢复时间 5.4 ± 2.9 天。38 例患者血小板平均值 $127 \pm 60 \times 10^9/L$ 。

两组间白细胞减少、粒细胞减少、血小板下降及白细胞恢复时间统计学均有显著性差异($P < 0.05$)。详见表 3。

2.4 rhGM-CSF 用量分析

两组间 rhGM-CSF 总用量分析无统计学差异,白细胞减少患者化疗后两组间的用量(不包括实验组化疗前的用量)有显著性差异($P < 0.05$)。实验组平均用量(2.1 ± 1.8)支,对照组平均用量(4.2 ± 3.4)支。见表 4。

表 3 两组白细胞减少、粒细胞减少及白细胞的恢复时间比较

Table 3 Comparison of leukopenia, neutropenia and neutrophil recovery time in two groups

		实验组	对照组	实验组均值	对照组均值	P 值
		Experimental group	Control group	Mean value	Mean value	P value
白细胞 Leukocyte (10 ⁹ /L)	总周期数 Total cycle	62	61	4.5± 1.80	3.9± 2.8	> 0.05
	正常周期数 Normal cycle	36	27			
	下降周期数 Decline cycle	26	34	2.9± 0.8	2.0± 1.0	< 0.005
	粒细胞最低值(10 ⁹ /L) Lowest value of granulocyte(10 ⁹ /L)			1.7± 0.7	1.1± 0.9	< 0.05
		WBC 恢复时间(天) Recovery time(d)		3.7± 1.4	5.4± 2.9	< 0.01
		PL 下降(10 ⁹ /L) Decline PL(10 ⁹ /L)		164± 81	127± 60	< 0.005

表 4 rhGM-CSF 用量分析

Table 4 The analysis of amount of rhGM-CSF

指标		实验组均值	对照组均值	P 值
Index		Experimental group	Control group	P value
两组总用量 Total amount of groups		1.8± 1.5	2.3± 3.3	> 0.05
白细胞减少 Leukopenia	含化疗前用药 Containing chemotherapy drugs	3.0± 1.9	4.2± 3.4	> 0.05
	不含化疗前用药 Not containing chemotherapy drugs	2.1± 1.8	4.2± 3.4	< 0.05

3 讨论

rhGM-CSF 具有促进造血干/祖细胞增殖、分化,刺激粒细胞、单核巨噬细胞成熟,并促进成熟细胞向外周血释放的作用^[8-10]。也能促进树突状细胞(DCs)的增殖和分化。巨噬细胞和 DCs 的上调对免疫系统具有直接作用,能增加与抗原提呈和细胞介导免疫有关的成熟效应细胞的活性,从而增强获得性免疫应答^[11-13]。

rhGM-CSF 刺激造血干细胞增殖期在其停用 24-48 小时后会停止^[14],此时,再应用化疗方案,不会对骨髓造血产生抑制,而各种已经刺激出的造血干细胞特征性的表达药物抵抗蛋白,如 MDR1 和 ABC 转运蛋白,使其对化疗药物天生耐受^[15],即使后续整个化疗过程可能对刺激出的造血干细胞有一定的损伤,但造血干细胞的仍会有一定的储备,化疗后骨髓抑制会较快的恢复。

rhGM-CSF, rhG-CSF 已广泛应用于化疗后中性粒细胞减少的治疗,尤其 rhG-CSF 在肿瘤化疗后促进骨髓抑制恢复中得到广泛应用^[16]。目前的文献报道,研究大多数都是化疗至白细胞下降后再用 rhGM-CSF、rhG-CSF 治疗的结果^[17-20]。我们的研究与以前的多数研究不同:是探索化疗前给予 rhGM-CSF,化疗后白细胞减少者继续给予 rhGM-CSF 治疗至白细胞恢复正常,与化疗至白细胞减少后再给予 rhGM-CSF 治疗进行比较。

本结果显示:实验组的骨髓抑制的发生率、白细胞减少、粒细胞减少及血小板的下降程度均较对照组轻,两组间有显著性差异($P < 0.05$)。实验组白细胞平均恢复时间为 3.7 ± 1.4 天,对照组(平均 5.4 ± 2.9 天)短,两组间 P 值 < 0.01 。粒细胞最低值:实验组 $1.7 \pm 0.7 \times 10^9/L$, 对照组 $1.1 \pm 0.9 \times 10^9/L$, P 值 < 0.05 。rhGM-CSF 的用量:实验组白细胞减少后 rhGM-CSF 的需要量少于对照组,两组间有显著性差异($P < 0.05$)。提示化疗前给予 rhGM-CSF 能有效减少白细胞、血小板的下降程度及骨髓抑制的发生率,骨髓抑制后恢复时间也是实验组短于对照组。在住院天数和医疗费用方面也显示实验组优于对照组。以上的分析结果提示:化疗前给予 rhGM-CSF,可以有效地降低骨髓抑制的发生率及骨髓抑制程度,缩短骨髓恢复时间,能很好地保证患者按时化疗。在降低医疗费用、加快床位周转、提高病床使用率方面也有一定优势。在临床上有一定的实用价值。但由于入组病例及化疗周期数较少,还有等于今后更多的研究进一步验证。

参考文献(References)

- [1] 王林,解海,张振东,等.乳腺癌术后化疗诱发重度骨髓抑制的影响因素分析[J].天津医药,2013,41,(7):707-709
Wang Lin, Jie Hai, Zhang Zhen-dong, et al. Analysis of factors influencing the postoperative breast cancer chemotherapy induced myelosuppression[J]. Tianjin Medical Journal, 2013,41,(7):707-709

- [2] 史健.综合干预对肿瘤化疗骨髓抑制期医院感染的影响[J].中华医院感染学杂志,2013,23(12):2866-2867
Shi Jian. Comprehensive intervention for tumor chemotherapy bone marrow suppression effect of hospital infection[J]. Chinese Journal of Hospital Infection,2013,23(12):2866-2867
- [3] 李玉茜,陈愉生,李鸿茹,等.血清粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子抗体测定对肺泡蛋白沉积症的诊断价值[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):351-356
Li Yu-qian, Chen Yu-sheng, Li Hong-ru, et al. Serum granulocyte macrophage colony stimulating factor antibody determination in diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis value[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases,2013,36(5):351-356
- [4] Sun H, Wang X, Hu X, et al. Promotion of angiogenesis by sustained release of rhGM-CSF from heparinized collagen/chitosan scaffolds[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater,2012,100(3):788-798
- [5] Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review[J].An Bras Dermatol,2011,86(3):497-506
- [6] 曹宝山,阙琳玲,张煜,等.外周血单个核细胞中 Nrf2 mRNA 表达水平与化疗后骨髓抑制程度的相关性分析[J].肿瘤,2012,32(2):124-129
Cao Bao-shan, Que Lin-ling, Zhang Yu, et al. Association analysis of the expression level of Nrf2 mRNA in peripheral blood nucleated cells and the severity of chemotherapy-induced myelosuppression[J]. Tumor,2012,32(2):124-129
- [7] 周兴军,宋欣,李立敏,等.粒细胞巨噬细胞集落刺激因子与乙肝疫苗协同诱导小鼠细胞免疫应答[J].中国生化药物杂志,2012,33(1):37-39
Zhou Xing-jun, Song Xin, Li Li-min, et al. Granulocyte macrophage colony stimulating factor and hepatitis B vaccine synergistic induction of cellular immune responses in mice[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics,2012,33(1):37-39
- [8] 林嘉盈,李晓艳.人咽鳞癌 Fadu 细胞 RNA 负载人树突状细胞后体外诱导特异性 CTL 的研究[J].现代生物医学进展,2010,10(11):2024-2027
Lin Jia-ying, Li Xiao-yan. DC Tumor Vaccine Transfected by Human Hypopharyngeal Carcinoma (Fadu) Total RNA for Hypopharyngeal Cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine,2010,10(11):2024-2027
- [9] 邱学文,王甲汉,杨磊,等.rhGM-CSF 凝胶对烧伤后残余创面愈合的影响[J].解放军医学杂志,2011,36(8):817-820
Qiu Xue-wen, Wang Jia-han, Yang Lei, et al. RhGM-CSF gel on the healing of residual burn wounds [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army,2011,36(8):817-820
- [10] 冯慧晶,谭晓华.GVAX 肿瘤疫苗临床研究现状和进展[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(6):477-480
Feng Hui-jing, Tan Xiao-hua. Clinical trials of GVAX tumor vaccines: A current status and progression [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2011,18(6):477-480
- [11] 丁丁,孔为民.卡铂联合紫杉醇方案中不同药物剂量对骨髓抑制的影响[J].中华妇产科杂志,2011,46(3):188-192
Ding Ding, Kong Wei-min. Analysis of relative factors of bone marrow suppression after chemotherapy with carboplatin and paclitaxel on the patients with ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology,2011,46(3):188-192
- [12] 李德爱,王大志,张书瑜,等.抗肿瘤药物与化疗患者发生骨髓抑制情况的药物流行病学研究[J].中国药理学杂志,2010,45(24):1968-1970
Jiang Li, Wang Da-zhi, Zhang Shu-yu, et al. Clinical application of time gold red.G-CSF in the gynecology malignant tumor chemotherapy after [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2010,45(24):1968-1970
- [13] 姜丽,金海红,王智文,等.G-CSF 在妇科恶性肿瘤化疗后应用时机的临床观察[J].中国肿瘤临床,2010,37(21):1252-1254
Jiang Li, Jin Hai-hong, Wang Zhi-wen, et al. Clinical Observation of the Effects of G-CSF Application after Chemotherapy in the Treatment of Gynecological Tumors [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2010,(21):1252-1254
- [14] 刘浩,任浩洋,孙纯广,等.重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)对小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的有效性和安全性分析[J].中国临床药理学杂志,2009,25(6):501-504
Liu Hao, Ren Hao-yang, Sun Chun-guang, et al. Analysis of efficacy and safety of rhG-CSF used for bone marrow depression in small cell lung cancer patients after chemotherapy [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2009,25(6):501-504
- [15] 邱学文,王甲汉,杨磊,等.烧伤后残余创面外用 rhGM-CSF 与 rhEGF 治疗的疗效比较[J].广东医学,2013,34(6):956-958
Qiu Xue-wen, Wang Jia-han, Yang Lei, et al. The residual burn wounds with rhGM - CSF and rhEGF treatment effect comparison of [J]. Guangdong Medicine Journal, 2013,34(6):956-958
- [16] 刘良,谢晓冬,刘兆喆,等.化疗诱导骨髓抑制患者应用 rhTPO 致血小板持续升高 1 例报道并文献回顾[J].肿瘤防治研究,2012,39(12):1527-1528
Liu Liang, Xie Xiao-dong, Liu Zhao-zhe, et al. The application of rhTPO in patients with chemotherapy induced bone marrow suppression induced by platelet increased in 1 cases and prevention and treatment of [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012,39(12):1527-1528
- [17] Thomson CA, Olson M, Jackson LM, et al. A simplified method for the efficient refolding and purification of recombinant human GM-CSF[J]. PLoS One, 2012,7(11):49891
- [18] Yan H, Chen J, Peng X. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor hydrogel promotes healing of deep partial thickness burn wounds[J]. Burns, 2012,38(6):877-881
- [19] Revoltella RP, Menicagli M, Campani D. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an autocrine survival-growth factor in human gliomas[J]. Cytokine, 2012,57(3):347-359
- [20] Hu X, Sun H, Han C, et al. Topically applied rhGM-CSF for the wound healing: a systematic review[J]. Burns, 2011,37(5):729-741