

# G-CSF 与 GM-CSF 联合用药治疗化疗后骨髓抑制的比较

谷 焰, 郑 玲, 伍建蓉, 王晓毓, 张鸿彬, 朱俊臣, 姜佳明

Comparison between Combination of G-CSF and GM-CSF in Patients With Arrest of Bone Marrow Caused by Chemotherapy

GU Yan, ZHENG Ling, WU Jian-rong, WANG Xiao-yu, ZHANG Hong-bin, ZHU Jun-chen, JIANG Jia-ming

Department of Oncology, Chengdu Rail Central Hospital, Chengdu 610081, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the safety, feasibility and adverse reaction of combination of G-CSF and GM-CSF in patients with degree and above arrest of bone marrow caused by chemotherapy. **Methods** 84 patients with definite malignant tumor and degree and above arrest of bone marrow caused by chemotherapy were enrolled into a single-blinded and random study: G-CSF group (G group,  $n=28$ , G-CSF 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  subcutaneous injection), GM-CSF: group (GM group:  $n=28$ , GM-CSF 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  subcutaneous injection), combination drugs group (G/GM group,  $n=28$ , G-CSF 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  and GM-CSF 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  subcutaneous injection). Observation items: (1) the days of WBC normalization after CSF application; (2) WBC count after 48 hours withdrawal of CSF; (3) PLT count after 48 hours withdrawal of CSF; (4) incidence rate of adverse reaction. **Results** Leukocyte count in three groups increased. The days of WBC normalization in GM group were longer than that in G group and G/GM group ( $P<0.05$ ). WBC count after 48 hours withdrawal of CSF in GM group and G/GM group was obviously more than that in G group ( $P<0.05$ ). Incidence rate of adverse reaction in three groups was approximate and there was no significant difference between groups. **Conclusion** Combination of G-CSF and GM-CSF was an effective and safe treatment to be applied in patients with arrest of bone marrow caused by chemotherapy, and it could reduce the defect of single application.

**Key words:** Colony stimulating factor (CSF); Chemotherapy; Combined treatment; Arrest of bone marrow

**摘要:** **目的** 了解联合应用 G-CSF 和 GM-CSF 治疗 度及以上化疗后骨髓抑制的可行性和安全性以及不良反应。 **方法** 84 例确诊的恶性肿瘤化疗后出现 度及以上骨髓抑制的患者, 随机单盲分为 G-CSF 组 (G 组:  $n=28$ , G-CSF 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  皮下注射), GM-CSF 组 (GM 组:  $n=28$ , GM-CSF 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  皮下注射), 联合用药组 (G/GM 组:  $n=28$ , G-CSF 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  和 GM-CSF 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  皮下注射)。 **观察:** (1) 用 CSF 后 WBC 恢复正常所需天数; (2) 停用 CSF 48h 后 WBC 计数; (3) 停用 CSF 48h 后 PLT 计数; (4) 不良反应发生率。 **结果** 三组患者用药后均能有效提升白细胞。在 WBC 恢复正常天数上 GM 组明显长于 G 组和 G/GM 组 ( $P<0.05$ ); 停药 48h 后 WBC 计数 GM 组和 G/GM 组明显高于 G 组 ( $P<0.05$ ); 停用 CSF 48h 后 PLT 计数 GM 组和 G/GM 组明显高于 G 组 ( $P<0.05$ )。三组不良反应发生率接近, 组间比较无显著性差异。 **结论** G-CSF 和 GM-CSF 联合用药能安全、有效地治疗化疗后骨髓抑制, 可避免单独用药的弊端, 是化疗后骨髓抑制的有效治疗方法。

**关键词:** 集落刺激因子; 化疗; 联合治疗; 骨髓抑制

中图分类号: R73-36<sup>+</sup>2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)02-0146-03

## 0 引言

联合化疗后化疗药物的骨髓抑制是制约化疗连续性的关键, 集落刺激因子 (Colony stimulating fac-

tor, CSF) 的出现, 使化疗后骨髓抑制有了很大的治疗手段。一般认为, 粒细胞集落刺激因子 G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor) 和粒/单细胞集落刺激因子 GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony stimulating factor) 作用位置不同, 有协同作用, 联合应用 G-CSF 和 GM-CSF 可能比单用具有更好的升白细胞的作用。我们于 2001 年 1

收稿日期: 2006-03-27; 修回日期: 2006-11-09

作者单位: 610081 成都铁路中心医院肿瘤科

作者简介: 谷焰 (1970-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床

月~2004 年 12 月对比研究单用 GM-CSF 或 G-CSF 与联合应用 G-CSF 和 GM-CSF 治疗 度及以上化疗后骨髓抑制病例 84 例,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组

选择经病理或细胞学证实为恶性肿瘤且化疗后外周血粒细胞 WBC < 3.0 × 10<sup>9</sup>/L 的患者 84 例,采用随机单盲研究方式,分为 G-CSF 组(G 组:n=28),GM-CSF 组(GM 组:n=28),联合用药组(G/GM 组:n=28)。

1.2 一般资料

84 例患者,男 48 例,女 36 例,其中肺癌 26 例,乳腺癌 10 例,胃癌 6 例,食管癌 16 例,恶性淋巴瘤 13 例,鼻咽癌 10 例,骨及软组织肉瘤 3 例。均为初次化疗,年龄 14~70 岁,见表 1。

表 1 患者一般情况

	G 组	GM 组	G/GM 组
例数(n)	28	28	28
年龄	51.3 ± 10.2	52.7 ± 11.6	50.7 ± 10.8
性别(男/女)	16/12	15/13	17/11
疾病(例)			
乳腺癌	3	3	4
肺癌	9	7	8
胃癌	2	1	3
鼻咽癌	4	5	1
恶性淋巴瘤	5	4	5
食管癌	4	6	6
骨及软组织肉瘤	1	2	1

1.3 用药方式

化疗药物主要有环磷酰胺、丝裂霉素、表阿霉素、长春地辛、鬼臼乙叉甙、紫杉醇、顺铂、诺维本、奥沙利铂等。

升白细胞药物选用厦门特宝生物工程股份有限公司生产的 G-CSF(商品名特尔津)和 GM-CSF(商品名特尔立)。给药方式:G 组,G-CSF 150 μg/d 皮下注射;GM 组,GM-CSF 150 μg/d 皮下注射;G/GM 组,G-CSF 75 μg/d 和 GM-CSF 75 μg/d 皮下注射。停药标准:用药期间根据 WBC 情况每日查血常规,连续 2 天 WBC ≥ 8.0 × 10<sup>9</sup>/L。在治疗过程中不使用影响血常规的藥物。

1.4 数据收集及统计学处理

收集以下数据:(1)用 CSF 后 WBC 恢复正常(WBC ≥ 4.0 × 10<sup>9</sup>/L)所需天数;(2)停用 CSF 48h 后 WBC 计数;(3)停用 CSF 48h 后 PLT 计数;(4)不良反应发生率。

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,样本均数比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 白细胞变化

使用 CSF 治疗,三组患者均能有效提升白细胞。在 WBC 恢复正常天数上 GM 组(8.68 ± 2.47)天明显长于 G 组(6.07 ± 1.58)天和 G/GM 组(6.91 ± 1.94)天, P < 0.05;停药 48h 后 WBC 计数 GM 组 [(6.75 ± 1.78) × 10<sup>9</sup>/L] 和 G/GM 组 [(7.87 ± 1.38) × 10<sup>9</sup>/L] 明显高于 G 组 [(5.03 ± 1.52) × 10<sup>9</sup>/L], P < 0.05,见表 2。

表 2 CSF 对 WBC 的影响

	G 组	GM 组	G/GM 组
化疗前 WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	6.04 ± 1.73	5.43 ± 1.20	5.78 ± 1.57
用药前 WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	2.14 ± 0.85	2.54 ± 0.45	2.26 ± 0.72
WBC 恢复正常天数(天)	6.07 ± 1.58	8.68 ± 2.47*	6.91 ± 1.94
停药 48h WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	5.03 ± 1.52	6.75 ± 1.78#	7.87 ± 1.38#

\* GM 组与 G 组、G/GM 组相比, P < 0.05;# G 组与 GM 组、G/GM 组相比, P < 0.05

2.2 PLT 变化

三组化疗前和用药前 PLT 计数无明显差异, P > 0.05。停用 CSF 48 h 后 PLT 计数 GM 组 [(169.2 ± 86.6) × 10<sup>9</sup>/L] 和 G/GM 组 [(184.7 ± 62.5) × 10<sup>9</sup>/L] 明显高于 G 组 [(81.2 ± 51.2) × 10<sup>9</sup>/L], P < 0.05,见表 3。

表 3 CSF 对 PLT 的影响

	G 组	GM 组	G/GM 组
化疗前 PLT(×10 <sup>9</sup> )	145.2 ± 65.3	134.2 ± 53.7	147.3 ± 48.9
用药前 PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	107.0 ± 41.3	111.9 ± 38.6	120.1 ± 48.72
停药 48h PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	81.2 ± 51.2	169.2 ± 86.6*	184.7 ± 62.5*

\* G 组与 GM 组、G/GM 组相比, P < 0.05

2.3 不良反应发生率

3 组不良反应发生率接近,组间比较无显著性差异。患者不良反应症状较轻,对症处理后均能缓解,见表 4。

3 讨论

恶性肿瘤化疗最常见的剂量限制毒性是骨髓抑制,主要表现在 WBC 的减少。这不仅导致感染的

表 4 CSF 的不良反应

	G 组	GM 组	G/GM 组
骨痛(例)	5	7	6
发热(例)	3	4	4
局部反应(例)	2	3	2
总发生率(%)	37.7	50	43

发生和免疫功能的降低,还会影响化疗如期进行和足够化疗药物剂量的使用。造血干细胞集落刺激因子(CSF)的应用,为解决这一难题提供了有效的手段。基础研究表明<sup>[1]</sup>,G-CSF 作用于粒细胞集落形成单位(CFU-G)使其向成熟粒细胞分化,而 GM-CSF 主要作用于粒细胞-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM),刺激其向粒细胞集落形成单位(CFU-G)和巨噬细胞集落形成单位(CFU-M)的分化。临床应用 CSF,可减轻化疗所致的 WBC、ANC 下降,并缩短 WBC、ANC 下降的持续时间,促进 WBC、ANC 恢复,使化疗按计划如期进行。联合应用细胞因子具有协同作用,不仅可以防止白细胞降低,还可以减少血小板下降。本研究发现,使用 CSF 治疗,三组患者均能有效提升白细胞,在 WBC 恢复正常天数上 GM 组(8.68 ± 2.47)天明显长于 G 组(6.07 ± 1.58)天和 G/GM 组(6.91 ± 1.94)天,  $P < 0.05$ 。说明 G-CSF 起效快于 GM-CSF 和联合用药组,与其作用位点少但作用强度集中有关,能快速大幅度提升白细胞。而 GM-CSF 作用于干细胞向多种祖细胞分化,作用点多,升白细胞速度较慢。但停药 48h 后 WBC 计数 GM 组[(6.75 ± 1.78) × 10<sup>9</sup>/L]和 G/GM 组[(7.87 ± 1.38) × 10<sup>9</sup>/L]明显高于 G 组[(5.03 ± 1.52) × 10<sup>9</sup>/L],  $P < 0.05$ 。说明 GM-CSF 和联合用药的升白细胞作用持续时间更长,联合用药组白细胞数最高,可能与 G-CSF 快速升白细胞后,GM-CSF 也开始发挥补充白细胞数量和延长白细胞半衰期的作用有关<sup>[2]</sup>。与国内外其他报道一致<sup>[3,4]</sup>。GM-CSF 能刺激巨噬细胞集落的生长,理论上具有促进血小板成熟的功能。本文观察到停药

48h 后,PLT 计数 GM 组[(169.2 ± 86.6) × 10<sup>9</sup>/L]和 G/GM 组[(184.7 ± 62.5) × 10<sup>9</sup>/L]明显高于 G 组[(81.2 ± 51.2) × 10<sup>9</sup>/L],  $P < 0.05$ 。G 组 PLT 计数用药后比用药前降低,可能与 G-CSF 无刺激巨噬细胞集落生长的作用,化疗后血小板继续降低有关。本组观察发现,G-CSF 和 GM-CSF 联合用药既可快速刺激白细胞的恢复,与 G-CSF 组相似,又可避免停药后白细胞的快速下降,与 GM-CSF 组相同,而且联合用药能够促进血小板的回升,联合用药能更好的保证按期化疗,保证化疗的连贯性<sup>[4,5]</sup>。

文献报告 CSF 应用后有发热、骨痛、局部硬结等并发症,本文观察三组并发症的总发生率无差异,患者不良反应症状较轻,对症处理后均能缓解,并不影响治疗。

综上所述,GM-CSF 和 G-CSF 联合用药能安全、有效的治疗化疗后骨髓抑制,可避免单独用药的弊端,且不良反应发生无显著差异,是化疗后骨髓抑制的有效治疗方法。

#### 参考文献:

- [1] Robinson BE, Quesenberry PJ. Hematopoietic growth factor: Overview and clinical applications[J]. Part Am J Med Sci, 1990, 300(5): 311-321.
- [2] Gottlieb RA, Gesing HA, Zhu Jy, et al. Cell acidification in apoptosis: GM-CSF delays programmed cell death in neutrophils by up-regulating the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(13): 5965-5968.
- [3] 冯威健,刘义冰,刘巍,等. G-CSF/ GM-CSF 序贯给药与 G-CSF 单药防治化疗后骨髓抑制的对比研究[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(12): 917-920.
- [4] Bregni M, Siena S, Nicola MD, et al. Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor after high-dose cyclophosphamide cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(1): 628-635.
- [5] 张惠民,邓前红. G-CSF、GM-CSF 或两者结合治疗化疗后骨髓抑制的疗效比较[J]. 数理医药学杂志, 2000, 13(4): 311-312.

[编辑:安 凤]