

# rhG-CSF 治疗小儿 ALL 化疗致骨髓抑制的临床观察

周敦华, 黄科, 黄绍良, 方建培, 钟凤仪, 陈纯

(中山医科大学孙逸仙纪念儿科, 广东 广州 510120)

关键词: 粒细胞集落刺激因子, 重组; 急性淋巴细胞白血病; 骨髓抑制期

中图分类号: R733.71 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)02-0156-02

为了减少急性淋巴细胞白血病(ALL)的复发, 提高长期无病生存率, 必须采用强烈的化疗方案以减少残留白血病细胞。强烈的化疗势必导致严重的骨髓抑制, 为安全度过此危险期, 我科于1993年起用基因重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗化疗所致的骨髓抑制, 取得满意疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象

选择我院1993年7月至2000年1月住院经骨髓细胞形态学, 免疫学分型确诊为ALL患儿36例(105例次)并设对照组24例(94例次)比较。平均年龄: 治疗组为6.57岁(12/12~13), 对照组为7.32岁(2~12)。性别: 治疗组男27例、女9例; 对照组男17例、女7例。

### 1.2 rhG-CSF 剂量及用法

105例次皆采用基因重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)于WBC $< 2.0 \times 10^9/L$ 时停化疗第2天给药, 皮下注射rhG-CSF  $5 \times 10^6 g/(kg \cdot d)$ , 直至WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 为止, 无效者用至2周停药。

### 1.3 化疗方案与发生骨髓抑制的例次

本文所采取的化疗方案(表1)分别为: 长春新碱+地塞米松+左旋门冬酰胺酶+柔红霉素(VDLP)、环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤(CAT)、环磷酰胺+长春新碱+柔红霉素+地塞米松(CODP)、阿糖胞苷+威猛-26(VM-26+Arac)、大剂量甲氨喋呤冲击治疗(HDMTX)。

### 1.4 支持疗法

合理护理, 维持水电解质平衡、抗菌等, 成份输血, 丙种球蛋白等。

### 1.5 统计学处理

$t$  检验和 $\chi^2$  检验。

表1 化疗方案与发生骨髓抑制的例次

Tabel 1 The chemotherapy programs and the times of bone marrow inhibition

	Treatment group	Control group
VDLP	26	22
CAT	32	29
CODP	12	9
VM26+Arac	16	17
HDMTX	17	17

## 2 结果

### 2.1 治疗组与对照组 WBC 升至 $4.0 \times 10^9/L$ , PLT $> 100 \times 10^9/L$ 所需天数

治疗组与对照组 WBC 升至  $4.0 \times 10^9/L$ , PLT $> 100 \times 10^9/L$  所需天数, 分别为  $(8.47 \pm 3.78)$  d 和  $(14.12 \pm 5.74)$  d, ( $P < 0.05$ ), 其中有22例次 WBC 在3~5 d 内明显升高达  $10.0 \times 10^9/L \sim 83.0 \times 10^8/L$ , 这22例平均年龄为4.07岁, 同期骨髓象观察: ALL 完全缓解, 有核细胞增生明显活跃, 以粒系为主, 无1例出现原始及幼稚细胞增多, 上述患儿经停用 rhG-CSF 3~5 d 后, WBC 明显下降, 一般稳定于  $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$ , 同期 PLT 恢复至  $100 \times 10^9/L$  的时间, 治疗组亦明显缩短, 表明 rhG-CSF 促进粒细胞恢复同时亦可促进血小板的恢复。

### 2.2 治疗组与对照组发热感染抗生素使用时间成份输血次数

治疗组与对照组发热感染情况, 抗生素使用时间, 成份输血次数(表2)。相比表明: rhG-CSF 治疗组感染率明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 其发热天数及抗生素使用时间明显短于对照组 ( $P < 0.05$ ), 但在成份输血次数方面, 两组相比无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

表2 治疗组与对照组发热天数、抗生素使用时间、成分输血次数的比较

Table 2 The comparisons of fever days, the use of antibiotic and the times of transfusion

	Infection (%)	t (fever)/d	t (antibiotic)/d	$n_1^{1)}/1$
Treatment	0.38	6.75 ± 2.67	7.37 ± 3.26	2.28 ± 1.96
Control	0.67	10.34 ± 4.26	11.26 ± 5.47	3.04 ± 2.12
P	< 0.01	< 0.05	< 0.05	> 0.05

1)  $n_1$ : times of transfusion

### 2.3 rhG-CSF 副作用

rhG-CSF 副作用: 有7例次患儿诉轻微骨痛, 1例次患儿出现明显骨痛, 未见其它副作用。

## 3 讨论

rhG-CSF 作为粒系祖细胞增殖分化的正调节因子, 其重组产品已用于临床。近年来用于白血病、粒细胞减少症等的治疗日益增多, 其作用机理为: rhG-CSF 可以向中性粒细胞的特异性受体传递增殖信号, 促进  $G_0$  期细胞进入  $S$  期, 缩短细胞周期时间, 促进粒系祖细胞发育为成熟中性粒细胞, 并增强外周血中性粒细胞的吞噬、杀菌及趋化功能<sup>[1,2]</sup>。本研究结果表明, rhG-CSF 具有促进化疗后骨髓抑制的恢复作用, 降低感染发生率, 缩短发热感染天数及抗生素的使用时间, 亦发现 rhG-CSF 的应用可缩短血小板恢复的时间, 因此 rhG-CSF 在化疗所致骨髓抑制期的使用可帮助患儿渡过感染危险期, 使化疗间歇期缩短, 保证化疗顺利进行, 并减少了因感染及出血所致的死亡。作者观察到, 有部分患儿对 rhG-CSF 很敏感, 使用 3~5 d, WBC

明显升高达  $8.3 \sim 10.0 \times 10^9/L$ , 且该部分患儿年龄较小, 平均为 4.07 岁, 提示 rhG-CSF 反应敏感性存在个体差异或婴幼儿骨髓造血细胞对 rhG-CSF 更敏感。

Bussing 等<sup>[3]</sup>证实, rhG-CSF 并未使四倍体细胞增多, 也没有使 PHA 刺激后的外周血粒、单核细胞出现病态增殖分化, 不致诱导姐妹染色单体交换和白细胞 DNA 失稳定效应。Ohon 等<sup>[4]</sup>报道 rhG-CSF 无促进白血病细胞增殖作用。我们的观察亦表明 105 例次中, 无 1 例发生白血病细胞增多, 且其副作用发生率低, 因此, rhG-CSF 在化疗所致骨髓抑制期的应用是安全、有效的, 而更深入的研究有待积累更多的病例, 长期追踪观察。

### 参考文献:

- [1] Cario M, Van diven C, Toy C, *et al.* Recombinant human granulocytemacrophage colony stimulating factor primes neonatal granulocytes for enhanced oxidative metabolism and hemostasis[J]. *Pediatr Res*, 1989, 26(5): 395.
- [2] Cario M. Review of G-CSF and BM-CSF: Effects on neonatal neutrophil Rinetics[J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1989, 11(2): 238.
- [3] Bussing A, Azhari T, Mertens R, *et al.* RhG-CSF does not influence distribution or sister chromatid exchange frequency of proliferating mononuclear cells of the peripheral blood[J]. *Oncology*, 1995(52): 215.
- [4] Ohon R, Tomonaga M, Kobayshi T, *et al.* Effect of G-CSF against intensive induction therapy in replaced in or refractory acute leukemia[J]. *N Engl J Med* 1990, (323): 871.

(编辑 关淡庄)

(上接第 155 页)

以排除对试验结果的影响。与 SSD 比较, 长期 VSD 不引起血压升高, 并发症少, 是值得推荐的透析方式, 也是对完善碳酸氢盐透析方法的贡献。研究所采用的 VSD 钠浓度曲线采用连续变化形式, 在透析前期不引起血压急剧升高, 又能维持透析后半部分心血管的稳定性, 与国外有关的钠浓度变化曲线比较, 钠浓度变化更温和, 更简便。

### 参考文献:

- [1] Kirchner K A. Hypertension in hemodialysis patient; more questions than answers[J]. *Am J Kidney Dis* 1997, 30(4): 577.
- [2] Salem M M. Hypertension in the hemodialysis: a survey

of 649 patients[J]. *Am J Kid Dis* 1995, 26(3): 461.

- [3] Flanagan M J, Khairullah Q T, Lim V S, *et al.* Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management[J]. *Am J Kidney Dis* 1997, 29(3): 383.
- [4] Movilli E, Camerini G, Viola B F, *et al.* Blood volume changes during three different profiles of dialysate sodium variation with similar intradialytic sodium balances in chronic hemodialyzed patients[J]. *Am J Kidney Dis* 1997, 30(1): 58.
- [5] Charra B, Bergstrom J, Scribner B H. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon[J]. *Am J Kidney Dis* 1998, 32(5): 720.

(编辑 黄小延)