

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.010

PEG-rhG-CSF 对恶性肿瘤患者化疗间期生活质量的影响*

汪蕊¹, 郭园园², 李玉梅¹, 刘静¹, 苏方¹, 杨燕¹, 周争光¹

(蚌埠医学院第一附属医院:1. 肿瘤内科;2. 泌尿外科, 安徽蚌埠 233004)

[摘要] **目的** 探讨聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)与重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)对恶性肿瘤患者化疗间期生活质量的影响。**方法** 将76例因化疗导致Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少的恶性肿瘤患者分为两组,其中观察组($n=36$)使用PEG-rhG-CSF皮下注射方案;对照组($n=40$)使用rhG-CSF皮下注射方案。比较用药后第7~14天两组患者生活质量各领域评分。**结果** 观察组患者第7~14天的躯体、角色、情绪功能和总体健康状况较对照组患者均明显提高($P<0.05$),疲倦、疼痛、失眠和食欲丧失症状则显著低于对照组($P<0.05$)。两组间认知、社会功能、恶心呕吐、气促、便秘、腹泻和经济困难差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PEG-rhG-CSF对恶性肿瘤化疗后发生Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制患者化疗间期的生活质量可能有改善作用。

[关键词] 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;重组人粒细胞集落刺激因子;骨髓抑制;肿瘤

[中图分类号] R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)22-2921-03

Effect of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on the quality of life of patients with malignant tumor during chemotherapy interval*

WANG Rui¹, GUO Yuanyuan², LI Yumei¹, LIU Jing¹, SU Fang¹, YANG Yan¹, ZHOU Zhengguang¹

(1. Department of Medical Oncology; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on the quality of life in the patients with malignant tumor during chemotherapy. **Methods** Seventy-six malignant tumor patients with grade 3-4 neutropenia caused by chemotherapy in this hospital from June 2016 to November 2017 were divided into the two groups. The observation group ($n=36$) used the subcutaneous injection scheme of PEG-rhG-CSF; the control group ($n=40$) used the subcutaneous injection scheme of rhG-CSF. The scores of each domain in the quality of life on 7-14 d after medication were compared between the two groups. **Results** The somatic, role, emotional functioning and overall health status on 7-14 d in the observation group were significantly increased compared with the control group ($P<0.05$). The symptoms of fatigue, pain, apyria and loss of appetite in the observation group were markedly lower than those in the control group ($P<0.05$). The difference in cognitive functioning, social functioning, nausea, vomiting, dyspnoea, constipation, diarrhoea and economic hardship between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** PEG-rhG-CSF may have improvement effect on the quality of life in malignant tumor patients with grade 3-4 bone marrow suppression during chemotherapy interval.

[Key words] pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; bone marrow suppression; neoplasms

近年来,恶性肿瘤的发病率和死亡率均逐年上升,已取代心血管疾病成为我国居民死亡原因的首位^[1]。化疗作为不可切除或转移性晚期恶性肿瘤主要治疗方法之一,延长了恶性肿瘤患者的生存时间,

提高了患者生活质量。在接受化疗的恶性肿瘤患者中,约80%会出现不同程度的骨髓抑制,重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)是防治肿瘤化疗

引起粒细胞减少的有效药物,但因其半衰期短,需重复注射给药,在改善骨髓造血状态同时也增加了患者痛苦^[2]。随着长效聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)的问世,恶性肿瘤患者化疗期间的骨髓抑制不良反应发生率明显降低,生活质量也得到极大提高^[3]。本研究回顾性分析了 PEG-rhG-CSF 在恶性肿瘤化疗间期的临床应用对恶性肿瘤患者化疗间期生活质量的影响,现将分析结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 11 月在本科进行化疗治疗后发生Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少的恶性肿瘤患者 76 例。入选标准:(1)经组织病理学或细胞学确诊为恶性肿瘤;(2)接受化疗治疗后出现Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少;(3)年龄大于或等于 18 岁;(4)ECOG 评分小于或等于 2 分;(5)无血液系统疾病;(6)化疗前中细胞(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb) $\geq 9.0 g/dL$ 、血小板(PLT) $\geq 80 \times 10^9/L$;(7)凝血功能正常;(8)心脏、肝、肾功能正常;(9)化疗间期进行了包含生活质量在内的出院随访。排除标准:(1)既往化疗中多次出现骨髓抑制;(2)难以控制的感染;(3)既往接受过 PEG-rhG-CSF 治疗;(4)严重心、肝、肾功能障碍;(5)既往接受过造血干细胞移植或器官移植;(6)既往接受过放疗治疗;(7)存在骨髓侵犯;(8)合并其他严重并发症;(9)怀孕或哺乳期女性。

1.2 治疗方法 化疗结束后 48 h 血常规检查出现Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少,观察组给予 PEG-rhG-CSF 注射液 3~6 mg[齐鲁制药有限公司,国药准字 S20150013,规格 1.35×10^8 IU(3.0 mg):1.0 mL]皮下注射 1 次。对照组给予 rhG-CSF 注射液 200 μg [齐鲁制药有限公司,国药准字 S20033040,规格:200 μg :1.2 mL]皮下注射,每日 1 次,直至血常规检查 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、ANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 。

1.3 生活质量评估 在给药第 7~14 天,通过电话随访方式使用 EORTC 生命质量测定量表 QLQ-C30 (V3.0)中文版对患者生活质量进行评估。量表评分标准:1~28 条目,4 个等级直接评价 1~4 分。29、30 条目,7 个等级,评 1~7 分。量表共包括 5 个功能领域(躯体、角色、情绪、认知和社会功能)、3 个症状领域(疲倦、恶心呕吐和疼痛)、1 个总体健康状况以及 6 个单一条目。每个领域得分(粗分 RS, raw score)为该领域包括条目得分总和除以该领域条目数,即 $RS = (Q1 + Q2 + \dots + Qn) / n$ 。为了方便比较各领域得分,采用极差化方法进行线性变换,将 RS 转换成 0~100 的标准化得分(standard score, SS)。量表中除 29、30 条目外均为逆向条目,得分越高,代表生活质量越差,而计分规则中规定,功能和总体健康领域得分越高表

明功能状况和生活质量越好,症状领域计分越高说明生活质量越差,因此在功能领域计算时需要改变方向,具体的计算方式为:功能领域 $SS = [1 - (RS - 1) / R] \times 100$;症状领域和总体健康状况领域 $SS = [(RS - 1) / R] \times 100$ ^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,两组之间一般资料比较采用 χ^2 检验和秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 根据纳入标准,共收集了 84 例患者,其中观察组患者 41 例,对照组患者 43 例。因随访期内中性粒细胞减少未恢复至正常值、生活质量量表信息不完整等,观察组剔除 5 例,对照组剔除 3 例,最后选择观察组 36 例,对照组 40 例进行生活质量各领域评分比较。两组患者在年龄、性别、初始体力状态评分等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

临床资料	观察组 (n=36)	对照组 (n=40)	χ^2	P
年龄(岁)				
≥ 60	14	18	0.29	0.59
< 60	22	22		
性别				
男	12	12	0.09	0.75
女	24	28		
ECOG 评分				
0~1 分	19	20	0.27	0.60
2 分	7	10		
中性粒细胞减少分级				
Ⅲ级	25	24	0.74	0.39
Ⅳ级	11	16		
化疗类型				
辅助化疗	6	7	0.11	0.92
姑息化疗	30	33		

2.2 两组功能领域比较 观察组患者治疗后第 7~14 天躯体、角色和情绪功能得分均明显高于对照组($P < 0.01$)。认知功能在观察组有提高趋势,但认知功能、社会功能差异均无统计学意义($P = 0.125$ 、 0.634),见表 2。

2.3 两组症状领域比较 观察组患者治疗后第 7~14 天疲倦症状和疼痛症状显著低于对照组($P < 0.05$),而两组间恶心、呕吐症状差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组功能领域得分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	观察组	对照组	P
躯体功能	26.67±0.88	11.35±1.35	0.00
角色功能	28.70±1.26	15.42±1.83	0.00
情绪功能	10.19±1.76	1.86±1.51	0.00
认知功能	19.44±5.17	11.67±2.17	0.15
社会功能	6.48±1.91	8.33±2.01	0.52

表 3 两组症状领域得分比较($\bar{x}\pm s$,分)

症状	观察组	对照组	P
疲倦	6.48±1.28	24.44±1.88	0.00
恶心、呕吐	15.74±1.97	17.08±2.02	0.64
疼痛	2.31±0.97	6.67±1.31	0.01

2.4 两组单一条目比较 观察组治疗后第 7~14 天气促、便秘、腹泻和经济困难与对照组无明显差异 ($P>0.05$);观察组患者失眠和食欲丧失症状轻于对照组 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组单一条目得分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	观察组	对照组	P
气促	1.36±0.08	1.53±0.08	0.16
失眠	1.56±0.12	1.88±0.09	0.04
食欲丧失	1.44±0.09	1.75±0.09	0.02
便秘	1.44±0.09	1.45±0.08	0.96
腹泻	1.41±0.09	1.55±0.09	0.29
经济困难	1.86±0.11	1.87±0.09	0.92

2.5 两组总体健康状况比较 观察组治疗后第 7~14 天总体健康状况平均得分为(78.70±1.83)分,对照组为(66.25±1.74)分,观察组总体健康状况优于对照组 ($P<0.05$)。

3 讨论

骨髓抑制的发生是影响恶性肿瘤化疗执行率和疗效的主要原因之一,预防或有效治疗骨髓抑制不良反应是提高恶性肿瘤患者化疗疗效及生活质量的关键举措。rhG-CSF 是通过基因重组技术生产的人粒细胞集落刺激因子,可治疗化疗引起的中性粒细胞减少及预防由此引起的感染,广泛应用于肿瘤各临床科室^[5-6]。此外,还逐渐应用于骨髓移植术后治疗、骨髓增生异常综合征和干细胞动员等。因 rhG-CSF 在体内易被酶水解和肾脏清除,半衰期较短,需要反复多次注射,可引起皮肤过敏反应、骨骼肌疼痛、头痛、乏力和肾功能损害等不良反应^[7]。为了解决 rhG-CSF 的不足,Amgen 公司在 1999 年通过共价修饰技术生产的聚乙二醇(PEG)化的长效制剂 PEG-rhG-CSF,降低体内的免疫原性,提高生物稳定性,减缓清除率,延长半衰期,减少注射次数,给患者带来了更大临床

获益^[8]。临床研究表明,PEG-rhG-CSF 单次给药后,可持续有效的升高中性粒细胞绝对值,提高化疗耐受性,增强患者治疗信心,减少住院时间及多次给药带来的痛苦^[9]。兰海涛等^[10]研究表明,PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 在治疗因化疗引起的中性粒细胞减少患者中疗效相似,但 PEG-rhG-CSF 的便利性,显著改善了患者治疗的负面情绪,提高了生活质量。石远凯等^[11]进行的多中心随机对照临床研究结果显示,PEG-rhG-CSF 各项不良反应发生率同 rhG-CSF 类似,但程度较轻,耐受性更好,这为患者化疗间期的生活质量提供了保障。本研究发现,发生 III~IV 级中性粒细胞减少的恶性肿瘤患者应用 PEG-rhG-CSF 第 7~14 天后,功能领域中躯体、角色和情绪均较对照组明显提高 ($P<0.05$),认知和社会功能在长短效组中未见显著差异。症状领域中使用 PEG-rhG-CSF 的观察组疲倦和疼痛症状均低于传统对照组,恶心呕吐在两组之间差异不明显。单一条目中观察组失眠和食欲丧失症状轻于对照组,气促、便秘、腹泻和经济困难两组之间无统计学差异。观察组患者化疗间期总体健康状况优于对照组患者。可见,PEG-rhG-CSF 可改善 III~IV 级中性粒细胞减少的恶性肿瘤患者化疗间期相关领域的生活质量,考虑可能为 PEG-rhG-CSF 单次给药,减轻了患者局部多次注射疼痛症状,改善了患者对疾病产生的恐惧情绪,增强了治疗信心,继而影响了患者乏力、失眠、食欲丧失等症状以及躯体功能。尽管本研究为 PEG-rhG-CSF 的临床应用提供了一定的循证学依据,但因回顾性分析研究,样本量较少,两组比较时并未选择单一瘤种或是统一化疗方案,这势必影响研究结果的证据力度,因此有必要选择同一瘤种或相同化疗方案患者进行前瞻性随机对照临床研究进一步考察 PEG-rhG-CSF 对恶性肿瘤患者化疗间期生活质量的影响,以排除其他因素的干扰。

综上所述,PEG-rhG-CSF 单次给药,更为便捷,还在一定程度上减轻了恶性肿瘤患者化疗间期治疗痛苦,改善了患者的治疗体验,提高了生活质量,是化疗后发生严重中性粒细胞减少患者的较好选择,具有良好的临床应用前景。

参考文献

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] 邢龙. 重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的应用[J]. 中国社区医师, 2015, 30(13): 9-11.

[3] KLASTERSKY J, AWADA A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 78(1): 17-23. (下转第 2927 页)

要涉及与手术相关的感染因素,没有对术后 ICU、病房的空气质量、护理、医疗处置等进行系统研究。由于神经外科术后 SSI 发生率高,治疗难度大,预后差,因此有必要成立专门的院感组,加强对 SSI 的监控,预防为主,早期发现,早期治疗,从而降低术后 SSI 的发病率,提高治疗的有效率,并且由于发生 SSI 的因素涉及围术期各个环节,所以应加强手术人员的管理,严格无菌操作,提高手术团队的业务能力,关注围术期的每一个细节,将 SSI 发生率降到最低。

参考文献

- [1] 金转丽. 外科手术切口部位监测结果与感染危险因素分析[J]. 河南外科学杂志, 2014, 20(4): 125-126.
- [2] WINKLER K M, WOERNE C M, SEULE M, et al. Antibiotic-impregnated Versus silver-bearing external ventricular gray catheters: Preliminary results in a randomized controlled trial[J]. Neurocrit Care, 2013, 18(2): 161-165.
- [3] DANESH A, JANGHORANI M, KHALATBARI S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(10): 911-917.
- [4] YANG Z J, ZHONG H L, WANG Z M, et al. Prevention of postoperative intracranial infection in patients with cerebrospinal fluid rhinorrhea[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(24): 4189-4192.
- [5] 李倩, 武元星, 唐明忠, 等. 神经外科重症监护病房细菌流行及耐药性的 20 年监测[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(1): 49-55, 59.
- [6] 王东宝, 周稳, 曹培成, 等. 神经外科动脉瘤术后颅内感染危险因素 logistic 回归分析及防范措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3749-3751.
- [7] MENG F G, MA Y, GE M, et al. Surgical techniques and efficacies of deep brain stimulation in the treatment of essential tremor [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(15): 1037-1040.
- [8] PATTERSON S M, HUGHES C M, CARDWELL C, et al. A cluster randomized controlled trial of an adapted U. S. model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis [J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(4): 586-593.
- [9] 周芸, 唐素琴, 邓琼, 等. 神经外科颅内肿瘤切除术后患者医院感染危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(8): 592-594.
- [10] 李作凌, 邢亚洲, 马春晓, 等. 长期留置脑室引流管患者颅内感染的调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1348-1350.
- [11] 徐明, 史中华, 陈光强, 等. 小儿神经外科幕上手术后颅内感染的发生率及危险因素调查[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 454-458.
- [12] AIMAQ R, AKOPIAN G, KAUFMAN H S. Surgical site infection rates in laparoscopic versus open colorectal surgery[J]. Am Surg, 2011, 77(10): 1290-1294.
- [13] 谢红兵, 李冉, 张天祥, 等. 垂体腺瘤患者术后脑脊液漏继发颅内感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1566-1568.
- [14] ALEXANDER J W, SOLOMKIN J S, EDWARDS M J. Updated recommendations for control of surgical site infections[J]. Ann Surg, 2011, 253(6): 1082-1093.
- [15] LIETARD C, THEBAUD V, BESSON G, et al. Risk factors for neurosurgical site infections: an 18-month prospective survey[J]. J Neurosurg, 2008, 109(4): 729-734.

(收稿日期: 2018-01-18 修回日期: 2018-05-21)

(上接第 2923 页)

- [4] IFTEKHAR K, STEVE M, NORA P, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients [J]. Health Qual Life Outcom, 2016, 14(1): 60.
- [5] MITCHELL S, LI X, WOODS M, GARCIA J, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review[J]. J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(5): 702-716.
- [6] CRAWFORD J, RODGERS G M. Treatment strategies for myeloid growth factors and intravenous iron: when, what, and how [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(5): 821-824.
- [7] 刘纯一, 孔雁, 徐丽霞, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子所致不良反应临床分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(4): 69-71.
- [8] KUAN J W, SU A T, LEONG C F. Pegylated granulocyte-colony stimulating factor versus non-pegylated granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Apher, 2017, 32(6): 517-542.
- [9] AHN L Y, SHIN K H, LIM K S, et al. Relationship between absolute neutrophil count profiles and pharmacokinetics of DA-3031, a pegylated granulocyte colony-stimulating factor (pegylated-G-CSF): a dose block-randomized, double-blind, dose-escalation study in healthy subjects[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(11): 817-824.
- [10] 兰海寿, 罗树春, 胡洪林, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的临床观察[J]. 四川医学, 2011, 32(12): 1879-1882.
- [11] 石远凯, 许建萍, 吴昌平, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心上市后临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(14): 679-684.

(收稿日期: 2018-01-24 修回日期: 2018-05-26)