

· 临床研究 ·

重组粒细胞集落刺激因子在再生障碍性贫血中的应用

梁彩平, 刘俏敏, 钟燕玲

云浮市人民医院血液科, 广东 云浮 527300

摘要: **目的** 探讨重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)对再生障碍性贫血治疗的可行性。**方法** 选取2012年6月至2013年12月收治的再生障碍性贫血患者51例,随机分为观察组26例和对照组25例。对照组采用常规综合疗法治疗,观察组在常规综合疗法的基础上加用rhG-CSF皮下注射($5\ \mu\text{g}/\text{kg}, \text{qd}$),疗程3个月。**结果** 治疗后两组患者外周血白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)均较治疗前升高, CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 均较治疗前下降(P 均 <0.05);观察组各项指标改善均显著优于对照组(P 均 <0.05)。治疗后,两组患者粒系增生程度及巨核细胞个数均较治疗前明显增加(P 均 <0.05),且观察组各指标及骨髓增生活跃率均明显高于对照组(P 均 <0.05)。观察组感染发生率、感染次数及抗生素应用天数均较对照组明显减少(P 均 <0.05)。**结论** 综合疗法联合rhG-CSF能迅速提高再生障碍性贫血治疗疗效,减少感染发生率,促进患者造血功能恢复。

关键词: 重组人粒细胞集落刺激因子; 再生障碍性贫血; 可行性

中图分类号: R 556.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2015)04-0439-03

Application of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in the treatment of aplastic anemia

LIANG Cai-ping, LIU Qiao-min, ZHONG Yan-ling

Department of Hematology, Yunfu City People's Hospital, Yunfu, Guangdong 527300, China

Abstract: Objective To investigate the feasibility of recombinant human granulocyte colony stimulating factor((rhG-CSF)) for treating aplastic anemia. **Methods** Fifty-one patients with aplastic anemia admitted between June 2012 and December 2013 were selected, and the patients were randomly divided into observation group($n=26$) and control group($n=25$). The conventional combining therapy was given in control group, and rhG-CSF($5\ \mu\text{g}/\text{kg}, \text{qd}$) was given by hypodermic injection on the basis of conventional combining therapy in observation group, and the treatment period of both groups were 3 months. **Results** Compared with pre-treatment, peripheral blood leucocyte(WBC), hemoglobin(Hb) and platelet(PLT) significantly increased, and CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} significantly decreased after treatment in both two groups (all $P < 0.05$), but the aforementioned indexes after treatment were significantly improved in observation group compared with control group (all $P < 0.05$). Compared with pre-treatment, the hyperplasia degree of grain department and the number of megakaryocyte after treatment in both two groups significantly increased (all $P < 0.05$), but the aforementioned indexes and the active rate of bone marrow hyperplasia after treatment in observation group were significantly improved compared with control group (all $P < 0.05$). The incidence of infection, the number of infection and the course of antibiotics treatment in the observation group decreased significantly compared with control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** The therapy of rhG-CSF combined with conventional therapy can rapidly increase therapeutic effect, reduce incidence of infection and promote the recovery of hematopoietic function in the treatment of aptastic anemia patients.

Key words: Recombinant human granulocyte colony stimulating factor; Aplastic anemia; Feasibility

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)系恶性血液病常见的类型之一,是指因多种因素而导致的骨髓造血功能障碍,以外周血全血细胞减少为主要特征^[1]。临床主要表现为贫血、出血、感染、发热。其中感染会进一步损害造血功能。因而,寻找一种有效

防治感染、促进造血功能恢复的药物对AA十分重要^[2]。本研究以51例AA患者为对象,进行综合疗法和综合疗法基础上联合重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗的比较,重点探讨rhG-CSF在AA治疗中的可行性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2012年6月至2013年12

月收治的 AA 患者 51 例为研究对象;所有患者均由临床症状、病历调查、病理检查等联合确诊,均符合 1987 年第四届全国 AA 学术会议修订的诊断标准及分型标准^[3]。排除标准:恶性肿瘤,严重肝肾功异常,对所用药物过敏者,孕妇及哺乳期妇女,全身慢性性疾病等。观察组 26 例,男 14 例,女 12 例;年龄 20~75(45.11±5.33)岁;对照组 25 例,男 14 例,女 11 例;年龄 21~75(44.27±5.82)岁。两组患者年龄、性别比较均无统计学差异(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者给予环孢素软胶囊 3~5 mg/kg,2 次/d;达那唑胶囊 10~15 mg/kg,2 次/d;黄芪注射液 60 ml 加入 5% 葡萄糖 500 ml,静脉滴注。治疗组在对照组基础上加用 rhG-CSF 5 μg/kg 皮下注射,每天 1 次,待中性粒细胞(ANC)1.0≥10⁹/L 时停止皮下注射,<1.0×10⁹/L 时再次皮下注射 rhG-CSF,剂量和方法同前^[4]。疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标 治疗前分别检测两组患者外周血象、T 淋巴细胞亚群比值,骨髓增生程度。治疗后监测两组患者外周血象、T 淋巴细胞亚群比值,发生感染例数。3 个月后复查骨髓增生程度。血常规检查采静脉血 2 ml,EDTA 管抗凝;T 淋巴细胞亚群检查采空腹静脉血 2 ml,肝素抗凝。检查 T 淋巴细胞亚群时,采用流式细胞仪检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分

析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先行正态性检验,偏态资料行对数转换近似正态后,组间比较行独立设计的 t 检验,组内比较行配对设计的 t 检验;计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者外周血象及 T 细胞亚群变化 治疗前,两组患者外周血白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)值及 T 细胞亚群 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺ 均无统计学差异(P 均>0.05);治疗后,两组患者各项指标均有显著变化,在变化趋势上,WBC、Hb、PLT 较治疗前升高,CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺ 较治疗前下降(P 均<0.05);在变化幅度上,观察组各项指标显著优于对照组(P 均<0.05)。见表 1。

2.2 两组疗程结束后骨髓变化 治疗前,两组的骨髓增生活跃例数、粒系增生程度及巨核细胞个数比较均无统计学差异(P 均>0.05);治疗后,两组患者粒系增生程度及巨核细胞个数均较治疗前明显增高(P 均<0.05),且观察组各指标及骨髓增生活跃率明显高于对照组(P 均<0.05)。见表 2。

2.3 两组血象稳定时间比较 与对照组相比,观察组治疗后 WBC 稳定时间、PLT 稳定时间明显延长(P 均<0.05)。见表 3。

表 1 两组患者外周血象及 T 细胞亚群变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	WBC($\times 10^9$ /L)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	CD ³⁺	CD ⁴⁺	CD ⁸⁺
对照组 ($n=25$)	治疗前	2.01±0.61	52.03±6.10	31.17±13.20	42.09±10.02	28.17±9.20	16.09±5.72
	治疗后	2.42±0.57 ^b	65.20±6.11 ^b	39.26±12.37 ^b	38.70±9.09 ^b	25.06±5.37 ^b	12.90±2.49 ^b
观察组 ($n=26$)	治疗前	1.99±0.64	52.35±5.90	32.04±13.43	41.09±10.07	26.84±9.43	15.39±4.70
	治疗后	3.55±0.73 ^{ab}	78.16±5.62 ^{ab}	52.12±10.46 ^{ab}	32.33±11.00 ^{ab}	18.52±3.46 ^{ab}	7.83±1.30 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组疗程结束后骨髓常规变化

组别	时间	骨髓增生活跃 [例(%)]	粒系增生程度 (V/%, $\bar{x} \pm s$)	巨核细胞个数 ($\bar{x} \pm s$)
对照组 ($n=25$)	治疗前	3(12.00)	20.43±4.10	1.17±1.50
	治疗后	8(32.00)	31.20±3.81 ^b	5.46±1.37 ^b
观察组 ($n=26$)	治疗前	2(7.69)	20.35±4.43	1.24±1.43
	治疗后	19(73.08) ^{ab}	37.46±4.62 ^{ab}	6.52±1.65 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组血象稳定时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC 稳定时间	PLT 稳定时间
对照组	25	4.0±1.5	2.0±1.2
观察组	26	8.0±2.2 ^a	5.0±1.5 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 感染发生情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感染 [例(%)]	感染次数	抗生素应用 时间(d)
对照组	25	21(84.00)	1.73±1.15	14.17±6.50
观察组	26	13(50.00) ^a	0.90±1.06 ^a	8.06±5.37 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组感染发生情况比较 治疗过程中,观察组 13 例发生感染,感染次数共 19 例次;对照组 21 例发生感染,感染次数共 37 例次。观察组感染发生率、感染次数均较对照组明显减少(P 均<0.05),抗生素应用时间较对照组明显缩短($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

AA 是恶性血液病常见的类型之一,随着医药研

发水平的进步,AA 的治疗药物经历了多次变革,使治疗结局有了一定程度的改善^[5]。目前雄激素、环孢素及中药联合治疗已成为治疗 AA 的有效方法。但近年来,临床调查发现,免疫功能紊乱参与了 AA 的发病,而 AA 又加重了患者免疫功能的下降,从而增加了患者感染的机会,对于 AA 的治疗产生不利影响^[6-7]。因而,提高患者免疫力、降低感染发生率已成为与促进造血功能恢复同等重要的、评价 AA 治疗效果的关键。

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是由单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞生成的一种造血生长因子,rhG-CSF 有与 G-CSF 相同的生物活性及氨基酸序列^[7],能够促进造血干细胞和造血祖细胞增殖、分化和成熟,从而恢复骨髓造血功能^[8-9]。研究显示,rhG-CSF 的主要作用机制有以下几点:(1)与中性粒系祖细胞表面特异受体结合,刺激中性粒细胞增殖和分化,加快其进入外周血,增强成熟粒细胞趋化性、吞噬作用^[10-11];(2)促进中性粒细胞释放花生四烯酸、髓过氧化物酶及白细胞碱性磷酸酶,从而介导中性粒细胞超氧阴离子的产生及抗体依赖的细胞杀伤活性作用^[11-12];(3)rhG-CSF 在显著增加白细胞数量的同时,也增加白细胞表面的 CD18、CD54 表达数量,增加白细胞的黏附性,从而发挥抗感染作用。且临床调查显示^[11-12],G-CSF 是防治恶性肿瘤化疗导致的免疫力下降的有效药物,近年来逐步扩大到因粒细胞缺乏所致的重症感染、骨髓移植后的造血功能恢复以及严重烧伤等症的防治中。

本研究结果显示,常规综合疗法联合 rhG-CSF 治疗后,观察组患者外周血象 WBC、Hb、PLT 升高幅度优于对照组,这可能与 rhG-CSF 促进造血干细胞和造血祖细胞增殖有关。且治疗后观察组患者 T 细胞亚群 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺ 下降幅度优于对照组,说明 rhG-CSF 可促进黄芪注射液提高免疫力的效果,这可能与 rhG-CSF 加速造血功能恢复有关^[13-14]。对外周血象的影响,观察组与对照组相比较,WBC、PLT 上升后维持时间较对照组长,这可能与观察组调整机体免疫功能、改善骨髓造血微环境,促进 G-CSF 等内源性细胞因子的分泌有关。本文结果显示,观察组骨髓增生生活跃率、粒系增生程度及巨核细胞个数均较治疗前及同期对照组升高;且感染发生率及感染次数均低于对照组,抗生素应用时间较对照组缩短,这可能与 rhG-CSF 促进中性粒细胞增生,从而使机体获得较强的抗感染能力有关^[15]。

综上所述,通过联合 rhG-CSF 对 AA 进行治疗,

能迅速提高疗效,降低感染发生率,促进患者造血功能恢复。

参考文献

- [1] 高颀,肖扬,旁妍,等. 树突状免疫细胞疗法治疗再生障碍性贫血的临床初步探讨[J]. 临床血液学杂志,2009,22(5):249-252.
- [2] 龙女,张巧花,侯淑玲. 重组人粒细胞集落刺激因子的临床应用现状[J]. 中国药物与临床,2010,10(6):676-677.
- [3] Park S, Kelaidi C, Sapena R, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion; a retrospective analysis on 112 patients [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(11): 1430-1436.
- [4] 丁晓斌,郭力. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在创面修复中的应用[J]. 西部医学,2011,23(10):2036-2041.
- [5] 刘波,杨永华,吴志谷,等. 不同剂量 rhGM-CSF 凝胶促进大鼠深 II 度烧伤创面愈合的实验研究[J]. 感染、炎症、修复,2010,11(2):71-75, F2.
- [6] Balleari E, Clavio M, Arboscello E, et al. Weekly standard doses of rh-EPO are highly effective for the treatment of anemic patients with low-intermediate 1 risk myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(11):1472-1476.
- [7] 高颀,肖扬,蒋祖军,等. 骨髓间充质干细胞治疗再生障碍性贫血的疗效及安全性[J]. 广东医学,2011,31(21):2797-2780.
- [8] 桂瑞瑞,周健,张艳莉,等. EB 病毒感染与恶性血液病相关性研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(3):195-197.
- [9] Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1):396-409.
- [10] 王高燕,李学荣,赵艳霞,等. 联合免疫抑制剂治疗儿童 SAA 的不良反应及其对策[J]. 齐鲁医学杂志,2010,25(5):421-423,426.
- [11] Mirhendi H, Bruun B, Schonheyder HC, et al. Molecular screening for *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* among Danish *Candida parapsilosis* group blood culture isolates: proposal of a new RFLP profile for differentiation [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(Pt 4):414-420.
- [12] 陆亚岚,高清平. 造血生长因子治疗成人再生障碍性贫血伴严重感染的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2014(18):1529-1531.
- [13] 刘晓明,邹尧,王书春,等. 强化免疫抑制治疗联合不同方案重组粒细胞集落刺激因子治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中华儿科杂志,2014,52(2):84-89.
- [14] 贾丽君,刘群,王伟. 重组人粒细胞集落刺激因子对脑出血后 caspase-3 表达影响的实验研究[J]. 中国实验诊断学,2014(6):888-889.
- [15] 王璐,韩冰. 再生障碍性贫血的治疗进展[J]. 临床荟萃,2014,29(10):1083-1086.

收稿日期:2014-12-09 修回日期:2014-12-20 编辑:王宇