

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.013

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.013

重组人粒细胞刺激因子注射液不同给药途径对 白血病化学治疗患者的影响

宋文艳¹, 张丽军², 阚文超³, 田明杰⁴, 成志勇², 王亚丽², 张岚²

(1. 高阳县医院内科, 河北 高阳 071500; 2. 保定市第一医院血液内科, 河北 保定 071000; 3. 唐山学院医务室, 河北 唐山 063000; 4. 河北大学附属医院血液内科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的: 研究皮下注射与静脉注射重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)注射液两组不同给药途径对急性白血病化学治疗后骨髓抑制期患者的影响。方法: 选取保定市第一医院及河北大学附属医院200例急性白血病化学治疗后患者, 依据rhG-CSF不同给药途径, 分为皮下注射组与静脉注射组, 每组各100例。观察两组患者治疗后粒细胞缺乏恢复时间、不良反应发生率及治疗配合度。结果: 两组患者粒细胞缺乏恢复时间差异无统计学意义($P>0.05$)。静脉注射组患者局部感染发生率、出血发生率明显低于皮下注射组; 静脉注射组疼痛评分显著低于皮下注射组, 而配合度高于皮下注射组(均 $P<0.05$)。结论: 静脉注射rhG-CSF较皮下注射可减少局部感染及出血等不良反应, 并缓解患者痛苦, 提高患者依从性。

[关键词] 重组人粒细胞刺激因子; 白血病; 静脉注射; 皮下注射

Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection in different routes on patients with leukemia chemotherapy

SONG Wenyan¹, ZHANG Lijun², KAN Wenchao³, TIAN Mingjie⁴, CHENG Zhiyong², WANG Yali², ZHANG Lan²

(1. Department of Internal Medicine, Gaoyang County Hospital, Gaoyang Hebei 071500; 2. Department of Hematology, First Hospital of Baoding, Baoding Hebei 071000; 3. Clinic of Medical, Tangshan College, Tangshan Hebei 063000; 4. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding Hebei 071000, China)

Abstract **Objective:** To study the effect of subcutaneous injection and intravenous injection of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection (rhG-CSF) on bone marrow suppression in patients with acute leukemia after chemotherapy. **Methods:** A total of 200 cases of acute leukemia patients treated with chemotherapy from the First Hospital of Baoding and Affiliated Hospital of Hebei University were selected. According the different routes of rhG-CSF injection, 200 cases were divided into subcutaneous injection group and intravenous injection group (100 cases in each group). The recovery time of agranulocytosis, incidence of adverse reactions

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-16

通信作者 (Corresponding author): 田明杰, Email: 2530135881@qq.com

and treatment compliance were observed with two groups of patients. **Results:** There was no significant difference between the two groups in the recovery time ($P>0.05$). The incidence of local infection and the incidence of hemorrhage in the intravenous injection group were significantly lower than those in the subcutaneous injection group; the pain score of the intravenous injection group was significantly lower than that of the subcutaneous injection group, and the matching degree was higher than that of the subcutaneous injection group (all $P<0.05$).

Conclusion: Compared with subcutaneous injection, intravenous injection of rhG-CSF can reduce the side effects of local infection and bleeding, and remit the pain of patients and raise compliance.

Keywords recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; leukemia; intravenous injection; subcutaneous injection

白血病是一种原发于骨髓造血干细胞的恶性克隆性疾病, 化学治疗是治疗、甚至治愈白血病的有效治疗方法。白血病不同于其他实体肿瘤, 所有患者必须经过化学治疗后骨髓抑制, 才能达到缓解病情的目的。因此, 骨髓抑制是白血病化学治疗后最常见的不良反应, 包括贫血、中性粒细胞减少甚至缺乏、血小板减少等, 骨髓抑制时间过长可明显增加各种病原体感染风险, 严重时可导致生命危险^[1]。重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)可促进未成熟的中性粒细胞成熟并释放, 增强中性粒细胞的吞噬与杀菌作用。因此, 白血病化学治疗后应用rhG-CSF能有效减少粒细胞缺乏时间, 快速恢复白细胞与中性粒细胞的数值^[2]。rhG-CSF具有皮下注射及静脉注射两组给药途径, 但其优缺点尚不明确, 国内鲜见相关报道。因此, 本文比较了两组给药方式对患者的疗效及所产生的不良反应, 以期为临床应用提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2010年1月至2017年4月在保定市第一医院及河北大学附属医院血液内科住院治疗的急性白血病患者200例, 依据rhG-CSF不同给药途径, 分为皮下注射组与静脉注射组, 每组各100例。皮下注射组男性50例, 女性50例, 年龄14~65(中位43)岁, 其中10例因不配合而转入另一组进行治疗, 仅对疼痛评分及配合度进行评估, 并不记入临床特征; 静脉注射组男性54例, 女性46例, 年龄18~68(中位46)岁。

1.2 方法

吉赛欣购自华北制药股份有限公司(剂量规格

为0.6 mL: 150 μ g/支)。皮下注射组采用于三角肌或臀部皮下注射的方法; 静脉注射组则采用经外周静脉穿刺置管注射或经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)静脉注射的方法。

1.2.1 治疗方案

对于初治或巩固治疗的急性髓系白血病患者采用标准DA(阿糖胞苷、柔红霉素)+MA(米托蒽醌、阿糖胞苷)+HA(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷)+中大剂量阿糖胞苷的化学治疗方案。急性淋巴细胞白血病采用VDCDL(长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松、门冬酰胺酶)或类似的化学治疗方案。患者白细胞总数 $<1.0\times 10^9$ 个/L或中性粒细胞绝对值计数 $<0.5\times 10^9$ 个/L, 血小板 $<20\times 10^9$ 个/L, 考虑患者进入骨髓抑制期。此时开始应用rhG-CSF 300 μ g/d, 持续至患者白细胞总数 $>1.0\times 10^9$ 个/L或中性粒细胞绝对值计数 $>0.5\times 10^9$ 个/L。本治疗方案获得河北大学附属医院批准, 患者已签署知情同意书。

1.2.2 不良反应的判断标准

1)感染: 注射部位出现局部软组织感染, 包括红、肿、热、痛和/或条索、硬结; 和/或败血症所引起的全身性感染。2)出血: 注射部位出现不同程度的渗血或瘀斑。3)疼痛: 注射过程中或注射后注射部位出现不同程度的疼痛。

1.2.3 注射疼痛评分

依据患者疼痛程度, 采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS), 分值范围为0~10分, 0分代表无痛, 10分代表剧痛, 1~3分代表轻度疼痛, 可以忍受, 4~7分代表中度疼痛, 能忍受, 8~10分为重度疼痛, 不能忍受。

1.2.4 治疗配合度

配合: 患者能在较安静状态下接受药物注射或能忍受疼痛, 并顺利完成注射。勉强配合: 患者拒绝接受治疗, 经过劝说后同意, 并接受注射

治疗。不配合：患者反应较严重，不配合护士完成或拒绝进行注射。

1.3 统计学处理

采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。两组均数比较，组间采用 t 检验，数据用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示；率的比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮下注射与静脉注射 rhG-CSF 患者粒细胞缺乏时间比较

皮下注射组粒细胞缺乏时间为(11.28 \pm 2.27) d，静脉注射组粒细胞缺乏时间为(10.98 \pm 2.56) d，差异无统计学意义($t=0.8507$ ， $P>0.05$)。两组患者发热时间比较分别为(5.69 \pm 3.18)和(5.21 \pm 3.63) d，差

异无统计学意义($t=0.8843$ ， $P>0.05$ ；表1)。

2.2 皮下注射与静脉注射 rhG-CSF 患者感染及出血等不良反应比较

皮下注射组感染发生率为8.9%(8/90)，静脉注射组感染发生率为1.0%(1/100)，差异有统计学意义($\chi^2=4.9$ ， $P<0.05$)。皮下注射组出血发生率为22.2%(20/90)，静脉注射组出血发生率为2.0%(2/100)，差异有统计学意义($\chi^2=18.92$ ， $P<0.01$ ；表2)。

2.3 皮下注射与静脉注射 rhG-CSF 患者疼痛评分比较

皮下注射组患者评价疼痛评分(6.13 \pm 2.14)明显高于静脉注射组(1.56 \pm 0.51)，差异有统计学意义($t=20.77$ ， $P<0.01$)。

表1 皮下注射与静脉注射rhG-CSF患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between subcutaneous injection and intravenous injection of rhG-CSF

组别	<i>n</i>	粒细胞缺乏时间/d	发热时间/d
皮下注射组	90	11.28 \pm 2.27	5.69 \pm 3.18
静脉注射组	100	10.98 \pm 2.56	5.21 \pm 3.63
<i>t</i>		0.8507	0.8843
<i>P</i>		0.3960	0.3776

表2 皮下注射与静脉注射rhG-CSF患者感染及出血等不良反应比较

Table 2 Comparison of the incidence of adverse reactions between subcutaneous injection and intravenous injection of rhG-CSF in patients with infection and bleeding

组别	<i>n</i>	感染/例	出血/例
皮下注射组	90	8	20
静脉注射组	100	1	2
χ^2		4.9	18.92
<i>P</i>		<0.05	<0.01

2.4 皮下注射与静脉注射 rhG-CSF 患者配合度比较

皮下注射组配合率为71%(71/100)，勉强配合率为19%(19/100)，不配合率为10%(10/100)；静脉注射组配合率为98%(98/100)，勉强配合率为2%(2/100)，不配合率为0%(0/100)。皮下注射组配合度明显低于静脉注射组，差异有统计学意义

($\chi^2=28.08$ ， $P<0.01$)。

3 讨论

急性白血病是起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病，临床表现为贫血、出血、感染等症状。化学治疗是治疗急性白血病的有效治疗

方案, 但化学治疗药物会导致严重的骨髓抑制与中性粒细胞缺乏, 从而增加感染风险^[1]。化学治疗后骨髓抑制期中性粒细胞缺乏患者常规应用rhG-CSF, rhG-CSF通过刺激骨髓细胞形成中性粒细胞集落单位, 增加中性粒细胞数量, 增强中性粒细胞吞噬与趋化功能, 促进中性粒细胞活性氧释放, 增强中性粒细胞的杀菌作用, 可缩短白血病患者骨髓抑制期及感染导致的发热持续时间与抗生素应用时间^[2]。rhG-CSF常用的给药途径包括皮下注射与静脉注射两种, 皮下注射是国内通用的方法^[3], 而静脉注射对于急性白血病患者治疗效果及不良反应目前在国内外尚未被报道。

本文首先对皮下注射组及静脉注射组患者治疗后粒细胞缺乏时间与发热时间进行比较, 结果显示: 两组对于粒细胞缺乏时间与发热时间均无明显差异, 表明两种给药途径对于化学治疗后患者骨髓抑制期时间并无明显影响。

对两组患者应用过程中的不良反应, 研究结果显示皮下注射组感染发生率及出血发生率分别为8.9%, 22.2%, 二者均明显高于静脉注射组(1.0%和2.0%), 可能由于患者在骨髓抑制期期间中性粒细胞缺乏, 免疫功能低下, 注射后局部皮肤存在破损伤口, 愈合时间较长, 故易导致感染。其中1例长时间皮下注射患者出现局部蜂窝织炎, 导致全身感染; 且血小板明显减少, 又因其本身凝血及止血机制差, 故患者注射部分出现瘀斑、血肿。而静脉注射组通过深静脉置管(如PICC置管)注射, 不易引起患者严重感染及出血等不良反应。

本研究还对两组患者进行了疼痛评分, 结果显示皮下注射组患者疼痛评分明显高于静脉注射组, 可能与部分患者因疼痛难忍而转为静脉注射有关。一项研究^[4]显示: 与皮下注射相比, 静脉注射重组人红细胞生成素可减轻患者痛苦, 提高患者治疗依从性。本研究结果与该研究结论相似。

综上所述, 白血病化学治疗后骨髓抑制期应用rhG-CSF可快速恢复骨髓抑制状态, 其有皮下注射及静脉注射两种给药途径, 在治疗效果方面, 两种给药途径无明显差异, 但在减轻患者局部感染、出血及疼痛等不良反应方面, 静脉注射具有十分明显的作用。因此, 对已建立静脉通道(如PICC置管)^[5]

的白血病化学治疗后粒细胞缺乏患者, 可利用现有静脉通道进行静脉注射, 以减轻皮下注射所造成的不良反应。

参考文献

1. Que L, He L, Yu C, et al. Activation of Nrf2-ARE signaling mitigates cyclophosphamide-induced myelosuppression[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 262: 17-26.
2. Craig M, Humphries AR, Nekka F, et al. Neutrophil dynamics during concurrent chemotherapy and G-CSF administration: mathematical modelling guides dose optimisation to minimise neutropenia[J]. *J Theor Biol*, 2015, 385: 77-89.
3. 朱欢, 张鹏, 罗娇. 重组人粒细胞集落刺激因子临床应用合理性调查分析[J]. *四川医学*, 2016, 37(6): 661-664.
ZHU Huan, ZHANG Peng, LUO Jiao. Investigation on reasonability of clinical application of rhG-CSF[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2016, 37(6): 661-664.
4. 张丽娟. 重组人促红素注射液的用药途径对患者的影响[J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(21): 1991-1993.
ZHANG Lijuan. The impact of different routes of administration of recombinant human erythropoietin injection on patients[J]. *Journal of Nurses Training*, 2015, 30(21): 1991-1993.
5. 王亚丽, 张丽军, 刘晔璇, 等. 急性白血病患者PICC置管相关性感染因素及对策分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(6): 756-760.
WANG Yali, ZHANG Lijun, LIU Yexuan, et al. Analysis and measurement the factors of PICC related infection in acute leukemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(6): 756-760.

本文引用: 宋文艳, 张丽军, 阚文超, 田明杰, 成志勇, 王亚丽, 张岚. 重组人粒细胞刺激因子注射液不同给药途径对白血病化学治疗患者的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(1): 74-77. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.013

Cite this article as: SONG Wenyan, ZHANG Lijun, KAN Wenchao, TIAN Mingjie, CHENG Zhiyong, WANG Yali, ZHANG Lan. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection in different routes on patients with leukemia chemotherapy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(1): 74-77. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.013