

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.038>

## 急性白血病患者应用含重组人粒细胞刺激因子的化疗方案致严重不良反应 1 例并文献复习

王丽莉<sup>1</sup>, 齐林<sup>2</sup>, 王亚丽<sup>3</sup>, 吴娜<sup>4</sup>, 王凤云<sup>3</sup>, 成志勇<sup>3</sup>, 王素云<sup>5</sup>

- (1. 定州市人民医院急诊科, 河北 定州 073000; 2. 承德医学院研究生院, 河北 承德 067000;  
3. 保定市第一医院血液内科, 河北 保定 071000; 4. 定州市人民医院血液内科, 河北 定州 073000;  
5. 深圳市龙华区中心医院血液内科, 广东 深圳 511000)

**[摘要]** 重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)能够促进髓系造血干细胞生成并分化为成熟中性粒细胞, 可明显缩短骨髓抑制期, 减少感染风险。其不良反应少见, 但部分患者可能出现严重过敏反应, 甚至低血压休克, 过敏反应产生的机制目前并不完全清楚。保定市第一医院收治了1例对G-CSF出现严重不良反应, 但仍需继续应用的白血病患者, 经过一系列对症处理后患者病情稳定, 最终达到骨髓部分缓解。

**[关键词]** 重组人粒细胞刺激因子; 不良反应; 白血病; 化疗

## Serious adverse effects caused by chemotherapy with recombinant human granulocyte stimulating factor in patient with acute leukemia: A case report and literature review

WANG Lili<sup>1</sup>, QI Lin<sup>2</sup>, WANG Yali<sup>3</sup>, WU Na<sup>4</sup>, WANG Fengyun<sup>3</sup>, CHENG Zhiyong<sup>3</sup>, WANG Suyun<sup>5</sup>

- (1. Department of Emergency, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou Hebei 073000; 2. Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000; 3. Department of Hematology, Baoding No.1 Hospital, Baoding Hebei 071000; 4. Department of Hematology, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou Hebei 073000; 5. Department of Hematology, Central Hospital of Longhua District, Shenzhen Guangdong 511000, China)

**Abstract** Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) can promote the generation and differentiation of myeloid hematopoietic stem cells into mature neutrophils, significantly shorten duration of bone marrow suppression and reduce the risk of infection. Its adverse reactions are rare, but some patients may have serious allergic reactions, even hypotensive shock. The mechanism of anaphylaxis is not completely clear at present. Baoding First Hospital admitted a patient with leukemia who had serious adverse reactions to G-CSF, but

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-17

通信作者 (Corresponding author): 王素云, Email: [suyunwcn@163.com](mailto:suyunwcn@163.com)

still needed to continue to use it. After a series of symptomatic treatment, the patient's condition was stable, and eventually achieved partial remission of bone marrow.

**Keywords** recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; adverse reaction; leukemia; chemotherapy

重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)是一种利用基因重组技术生产的人粒细胞集落刺激因子<sup>[1-2]</sup>,能够促进髓系造血干细胞生成、分化为成熟中性粒细胞,并促进其从骨髓向外周血释放,明显缩短骨髓抑制期,减少感染风险。指南推荐应用于预防及治疗粒细胞缺乏患者。目前临床应用的G-CSF主要为大肠杆菌或中华仓鼠卵巢细胞表达产生,不良反应少见,主要不良反应有轻到中度发热、乏力、皮疹及感冒样症状,骨骼肌肉疼痛,注射局部红肿硬结。上述不良反应一般均为轻度,不需做特殊处理。部分患者可出现严重过敏反应,表现为皮疹、颜面水肿、呼吸困难、心动过速、急性肾功能衰竭及低血压。过敏反应产生的机制目前并不完全清楚,亦尚无对该药物所引起的不良反应发生品种及过敏后能否应用另一种品种替代的报道。包括白血病化疗后粒细胞缺乏期或包含有G-CSF的化疗方案、再生障碍性贫血患者均需要长期大量应用G-CSF,保定市第一医院收治1例在应用G-CSF治疗过程中出现严重过敏反应,但成功进行相应处理的急性白血病患者,现报告如下。

## 1 临床资料

患者,女,55岁,农民。主因“面色苍白6个月余,确诊为急性白血病1个月”于2016年5月9日入院。既往体健,6个月前患者因面色苍白伴乏力,当地医院查血常规:白细胞(WBC)  $3.78 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(HGB) 68 g/L,血小板计数(PLT)  $89 \times 10^9/L$ ,后就诊于天津市血液医院,查骨髓象:增生极度减低,粒系原始细胞比例增高,偶见Auer小体,大部分粒细胞胞质内颗粒增多,可见过分叶现象,红系比例减低,以中晚红细胞为主,形态未见明显异常,偶见泪滴形红细胞。诊断意见:骨髓及外周血可见较多原始粒细胞,考虑骨髓增生异常综合征(RAEB-2)。骨髓病理:HE及PSA染色显示送检组织中纤维组织广泛增生伴挤压明显,可识别的粒红细胞少见,幼稚细胞略增多,巨核细胞不少,可见胞体小、分叶少的

巨核细胞,网状纤维染色(MF-2级),考虑骨髓纤维化伴部分巨核细胞形态异常。染色体:可见克隆性异常add6q,t(7;11)(20)。流式细胞检测:可见15%髓系原始细胞,CD117, CD38, HLA-DR表达减弱,表型异常。诊断为骨髓增生异常综合征(RAEB-2),给予输注红细胞等对症支持治疗。入院前1个月病情逐渐加重,白细胞进行性升高,血小板及血红蛋白进行性减低,复查骨髓象:骨髓增生活跃,髓系原始细胞占31.2%,诊断为急性髓系白血病。查体:体温38.2℃,心率80 min<sup>-1</sup>,呼吸19 min<sup>-1</sup>,血压110/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神清,重度贫血貌,全身皮肤黏膜无出血点,周身浅表淋巴结未触及肿大,牙龈红肿,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心率80 min<sup>-1</sup>,律齐,无杂音,腹软,肝脾未触及,双下肢无浮肿。入院后化验检查:血常规示WBC  $105.08 \times 10^9/L$ ,HGB 47 g/L,PLT  $54 \times 10^9/L$ 。外周血涂片原始细胞76%。c-Kit, NPM1突变阴性,FLT3/ITD突变阳性,WT1定量277.49%。诊断:急性髓系白血病。给予口服羟基脲治疗,白细胞控制在 $20 \times 10^9/L$ 以内后,于2016年5月24日给予DCAG(地西他滨25 mg d1~5;阿糖胞苷20 mg q12 h d3~9;阿柔吡星10 mg d3, 5, 7, 9;G-CSF 150 μg d1~4, 300 μg d5~7)方案化疗,第1天静脉注射G-CSF(吉赛欣,华北制药)150 μg后10 min患者出现颜面部充血伴有胸闷、气短,心率110 min<sup>-1</sup>,血压90 mmHg/60 mmHg,应用地塞米松5 mg,吸氧及休息后缓解,第2天再次出现上述反应,同时血压最低80/40 mmHg,考虑为G-CSF所导致,对症支持后患者再次恢复。第3天,改静脉注射为皮下注射吉赛欣后,患者再次出现不良反应,发生时间较前缩短,症状加重。之后再次换用其他厂家产品(山东科兴生物的百特喜、麒麟鲲鹏生物的惠儿血),均在应用第1天或第2天出现上述严重不良反应,因在CAG化疗方案中,G-CSF作为化疗中的一部分,故必须应用,停用可能影响疗效。最后采用150 μg稀释后24 h静脉持续泵入后,患者不良反应明显减少,并能够耐受。经过上述调整用药后,患者骨髓达到部分缓解。后续化疗过程中,再给予静脉泵入G-CSF后,患者未再出现不良反应,从而能够顺利应用该药治疗。

## 2 讨论

DCAG化疗方案目前已在临床广泛应用, 尤其适用于老年白血病患者、高危骨髓增生异常综合征及转化为白血病的患者。在此化疗方案中, G-CSF促进粒细胞成熟并向外周血释放, 促进白血病细胞进入增殖周期, 增强其他化疗药物的抗肿瘤作用<sup>[2]</sup>。

G-CSF的不良反应少见, 一般为轻度不良反应, 包括低热、乏力, 皮疹及消化道不良反应, 严重不良反应少见, 包括低血压休克、肝肾功能损伤、肺损伤、脾梗死等<sup>[1]</sup>。目前关于G-CSF过敏反应的报道少见, 多在使用本品30 min内发生, 可表现为呼吸困难、心动过速及低血压, 应立即停用, 经抗组织胺、皮质激素、支气管解痉剂和/或肾上腺素等处理后症状能迅速消失。该患者多次应用G-CSF后出现颜面部充血伴有发憋、气短、心动过速及低血压等严重不良反应, 依据患者用药时间及不良反应出现的关联性, 停药或降低剂量后不良反应减轻或消失, 再次应用后不良反应再次出现, 能明确为G-CSF所导致的严重不良反应, 而其他相关药物多次应用后均未出现不良反应, 故可排除其他药物所致。如出现严重过敏反应, 患者不应再次使用, 但如停止应用本化疗会导致疗效减低, 甚至出现严重骨髓抑制导致生命危险, 因G-CSF治疗对于此患者不可或缺, 必须继续应用完成化疗, 故先后更换不同厂商(华北制药的吉赛欣、山东科兴生物的百特喜、麒麟鲲鹏生物的惠儿血), 并改变用药方式, 包括静脉推注、皮下注射、静脉点滴, 患者症状未见明显缓解, 最后给予小剂量持续泵入后, 患者上述不适症状较前明显缓解, 并逐渐耐受, 考虑此不良反应与个人体质和药物的积累、速度相关。发生过敏反应的原因可能包括: 应用G-CSF后外周血中性粒细胞明显增加, 12 h达高峰。除可促进粒系祖细胞的增殖、分化与成熟, 骨髓干祖细胞和中性粒细胞的释放外<sup>[3-4]</sup>, 还可促进中性粒细胞释放花生四烯酸、白细胞碱性磷酸酶及髓过氧化物酶, 这些物质参与、诱发免疫反应, 考虑G-CSF的不良反应与此有关<sup>[5]</sup>。另外, G-CSF通过与效应细胞表面特异性受体结合产生生物学作用。而在造血细胞、某些非造血细胞均存在不同密度的受体, G-CSF不良反应的多样性可能与此

相关。

综上, rhG-CSF应用于临床较安全可靠, 但也应警惕罕见严重的不良反应, 一旦出现, 应及时妥善处理, 避免严重后果。用药前要详细询问患者的药物过敏史及家族过敏史, 一定严格遵守药物使用规定, 用药期间应密切观察患者的临床表现, 做好相应的处理预案, 避免应用G-CSF后严重不良事件的发生, 如必须应用, 可以更换药物剂型、给药途径及方式。

## 参考文献

1. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in neutropenia[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1341-1349.
2. 杨雪良, 吴亚妹, 曹永彬, 等. 地西他滨联合CAG方案治疗骨髓增生异常综合征-RAEB及难治性急性髓系白血病的临床观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(4): 1056-1061.  
YANG Xueliang, WU Yamei, CAO Yongbin, et al. Clinical efficacy of decitabine combined with CAG regimen for myelodysplastic syndrome-RAEB and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(4): 1056-1061.
3. Kassem NM, Ayad AM, El Hussein NM, et al. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndromes[J]. *J Glob Oncol*, 2018, 4: 1-6.
4. Tvedt THA, Melve GK, Tsykunova G, et al. Immunological heterogeneity of healthy peripheral blood stem cell donors-effects of granulocyte colony-stimulating factor on inflammatory responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10).
5. Donatien P, Anand U, Yiangou Y, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in clinical pain disorder tissues and role in neuronal sensitization[J]. *Pain Rep*, 2018, 3(5): e676.

本文引用: 王丽莉, 齐林, 王亚丽, 吴娜, 王风云, 成志勇, 王素云. 急性白血病患者应用含重组人粒细胞刺激因子的化疗方案致严重不良反应1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2338-2340. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.038

Cite this article as: WANG Lili, QI Lin, WANG Yali, WU Na, WANG Fengyun, CHENG Zhiyong, WANG Suyun. Serious adverse effects caused by chemotherapy with recombinant human granulocyte stimulating factor in patient with acute leukemia: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2338-2340. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.038