金葡素注射液对老年非小细胞肺癌化疗中骨髓抑制的预防

朱金梅
(中国医科大学附属盛京医院第四肿瘤科,沈阳 110020)

摘要:目的 观察金葡素注射液预防非小细胞肺癌GP方案化疗引起的骨髓抑制的效果。方法 选取2015年3—11月行GP方案化疗的非小细胞肺癌老年患者60例,将其按随机数字表法分为联合组(常规化疗联合金葡素注射液)和化疗组(常规化疗),化疗前、化疗期间及化疗后均予必要的护理措施。观察2组化疗后白细胞和中性粒细胞减少程度以及发生的毒副反应。结果 2组比较,化疗组更易出现白细胞和中性粒细胞减少($P<0.01$ 或 $P<0.001$);联合组更易发生发热($P=0.039$)、局部红肿($P=0.039$)。结论 金葡素注射液可以有效预防化疗后白细胞减少,毒副反应可接受。

关键词:非小细胞肺癌;金葡素注射液;白细胞减少;中性粒细胞减少;化疗;老年人
中图分类号:R734.2 **文献标志码**:A **文章编号**:2095-4727(2016)05-0048-04
DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2016.05.012

Prevention of Chemotherapy-Induced Myelosuppression by Staphylococcal Enterotoxin C Injection in Elderly Non-Small Cell Lung Cancer

ZHU Jin-mei
(*The Fourth Department of Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang* 110020, *China*)

ABSTRACT: Objective To observe the clinical efficacy of staphylococcal enterotoxin C injection for preventing chemotherapy-induced myelosuppression in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty patients with NSCLC were treated with conventional chemotherapy alone (chemotherapy group) or in combination with staphylococcal enterotoxin C injection (combination group) between March and November 2015. The necessary nursing measures were taken before, during and after chemotherapy. The degrees of leucopenia and neutropenia and adverse reactions were observed after chemotherapy. **Results** Patients in chemotherapy group were more prone to leucopenia and neutropenia than patients in combination group ($P<0.01$ or $P<0.001$). However, patients in combination group were more prone to fever ($P=0.039$) and local redness ($P=0.039$). **Conclusion** Staphylococcal enterotoxin C injection prevents chemotherapy-induced leucopenia and is associated with acceptable adverse reactions.

KEY WORDS: non-small cell lung cancer; staphylococcal enterotoxin C injection; leucopenia; neutropenia; chemotherapy; elderly

金葡素注射液是一种新型有效的细菌生物反应调节剂,不仅可以抑制、杀灭肿瘤细胞,还可以增强机体免疫力,保护骨髓功能[1-3]。国内外已有不少研究[4-5],证明金葡素注射液联合化疗,可以增强抗肿

收稿日期:2016-03-23
作者简介:朱金梅(1982—),女,学士,护师,主要从事肿瘤临床的护理、诊治及肿瘤心理方面的研究。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

瘤疗效,但关于金葡素注射液保护骨髓功能的报道较少。本研究通过金葡素注射液联合常规化疗与常规化疗后白细胞下降程度的比较,探讨金葡素注射液在保护骨髓功能方面的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象及分组

研究对象均为2015年3—11月由中国医科大学附属盛京医院肿瘤科收治。均符合以下入组条件:1)年龄≥60周岁,经病理检查确诊为非小细胞肺癌;2)首次化疗;3)ECOG体力状况评分0—2分;4)预期生存时间12周以上;5)化疗前血液学指标:白细胞计数≥4×10^9 L,血红蛋白≥90 g·L^{-1},血小板计数≥100×10^9 L;6)心、肝、肾功能正常,或经治疗后符合化疗指征。所有患者均签署知情同意书。共入组60例患者,将其按随机数字表法分为联合组(n=31)和化疗组(n=29)。2组性别、年龄、病理分型、TNM分期、病灶是否先行手术治疗、既往有无化疗史,其他基础疾病等比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表1。

表1 2组基线资料比较 例

组别	n	性别		年龄/岁			病理类型			TNM分期				病灶手术史		化疗史		其他基础疾病	
		男	女	60～65	66～70	70～75	鳞癌	腺癌	大细胞癌	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	术后	未行手术	有	无	高血压	糖尿病
联合组	31	17	14	17	13	1	18	13	0	5	18	7	1	26	5	30	29	3	8
化疗组	29	15	14	17	10	2	17	12	0	4	17	8	0	24	5	1	0	2	7

1.2 治疗方法

化疗组行GP方案化疗(吉西他滨1000 mg·m^2 d1、d8静脉输液+顺铂25 mg·m^2,d1—3,静脉输液,21 d为一周期,辅以止吐、保胃和护肝等治疗)。联合组在GP方案化疗基础上,予金葡素注射液(生产厂家:沈阳协合生物制药股份有限公司,批号:20131264)2 mL肌内注射,1次·d^{-1},d1—8。2组患者在化疗前、化疗期间及化疗后均予必要的护理措施。

1.3 观察指标

化疗前化验血常规;化疗后第3日、第7日(出院患者通过电话随访)复查血常规。记录化疗后白细胞以及中性粒细胞数。根据WHO骨髓抑制标准[2]分为0—Ⅳ级:0级:白细胞≥4.0×10^9 L^{-1},中性粒细胞≥2.0×10^9 L^{-1};Ⅰ级:白细胞(3.0～3.9)×10^9 L^{-1},中性粒细胞(1.5～1.9)×10^9 L^{-1};Ⅱ级:白细胞(2.0～2.9)×10^9 L^{-1},中性粒细胞(1.0～1.4)×10^9 L^{-1};Ⅲ级:白细胞(1.0～1.9)×10^9 L^{-1},中性粒细胞(0.5～0.9)×10^9 L^{-1};Ⅳ级:白细胞≤1.0×10^9 L^{-1},中性粒细胞≤0.4×10^9 L^{-1}。

1.4 统计学方法

用SPSS19.0软件进行统计分析,数据采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗后白细胞、中性粒细胞数

2组化疗前白细胞均≥4.0×10^9 L^{-1},中性粒细胞≥2.0×10^9 L^{-1};化疗后第3日、第7日复查血常规,按WHO骨髓抑制标准统计各分级例数见表2—3。

表2 2组治疗后白细胞数

时间	组别	n	0级		Ⅰ级		Ⅱ级		Ⅲ级		Ⅳ级		白细胞减少	
			例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
化疗后第3日	联合组	31	27	87.1	3	9.7	1	3.2	0	0.0	0	0.0	4	12.9
	化疗组	29	1	3.5	3	10.3	11	37.9	11	37.9*	3	10.3*	28	96.6*
化疗后第7日	联合组	31	28	90.3	3	9.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	9.7
	化疗组	29	5	17.2	11	37.9	5	17.2	6	20.7*	2	6.0*	24	82.8*

*P<0.01与联合组比较。

表3 2组治疗后中性粒细胞数

时间	组别	n	0级		Ⅰ级		Ⅱ级		Ⅲ级		Ⅳ级		中性粒细胞减少	
			例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
化疗后第3日	联合组	31	27	87.1	2	6.5	2	6.5	0	0.0	0	0.0	4	12.9
	化疗组	29	1	3.5	2	6.0	11	37.9	11	37.9*	4	13.8*	28	96.6*
化疗后第7日	联合组	31	28	90.3	3	9.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	9.7
	化疗组	29	5	17.2	9	31.0	6	20.7	7	24.1*	2	6.0*	24	82.8*

*P<0.001与联合组比较。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由表 2—3 可知,化疗后第 3 日时,化疗组较联合组更易导致白细胞下降($\chi^2=42.123$,$P<0.01$);也更易发生中性粒细胞减少($\chi^2=42.123$,$P<0.001$)。Ⅲ级、Ⅳ级白细胞减少($\chi^2=19.520$,$P<0.01$)、中性粒细胞减少($\chi^2=21.379$,$P<0.001$),化疗组较联合组也更易发生。

化疗后第 7 日时,化疗组较联合组更易导致白细胞下降($\chi^2=32.333$,$P<0.01$);也更易发生中性粒细胞减少($\chi^2=32.333$,$P<0.001$)。Ⅲ级、Ⅳ级白细胞减少($\chi^2=7.624$,$P=0.006$)、中性粒细胞减少($\chi^2=9.015$,$P=0.003$),化疗组较联合组也更易发生。

2.2 2 组治疗后其他毒副反应的比较

治疗后,联合组发生发热($\chi^2=4.252$,$P=0.039$)、局部红肿($\chi^2=4.271$,$P=0.039$)要多于化疗组;而局部疼痛、恶心呕吐、腹泻等比较,2 组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗后其他毒副反应的比较 例

组别	n	发热	局部红肿	局部疼痛	恶心呕吐	腹泻	便秘	食欲减退	头晕	乏力	嗜睡	皮疹	脱发	血小板减少*
联合组	31	8	6	0	10	2	0	12	1	2	2	0	0	5
化疗组	29	1	0	0	10	3	0	10	0	2	2	0	0	6
χ^2		4.252	4.271	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
P		0.039	0.039	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS:差异无统计学意义;*:化疗后第 9 天血常规化验结果。

3 讨论

近年来,新的联合化疗方案使癌症的治疗有效率有所提高,而患者的生活质量与生存期并无明显改善,其中一个重要原因就是化疗后引起的骨髓抑制[3-4]。白细胞生存时间为 6～8 h,血小板生存时间为 5～7 d,红细胞生存时间为 120 d,因此骨髓抑制常最先表现为白细胞(中性粒细胞)下降[5-7],常见于化疗后 1～3 周,持续 2～4 周逐渐恢复。所以,本研究检测化疗前、化疗后第 3 日、化疗后第 7 日白细胞以及中性粒细胞的数量来判断骨髓抑制是否发生。

化疗后白细胞减少引起的最常见的并发症是感染,尤其是老年人,本身体质较弱,呼吸、循环、消化等功能都有下降,合并感染后,会进一步使病情恶化。本研究对化疗后出现Ⅲ级、Ⅳ级白细胞减少,予积极升白治疗;对Ⅰ级、Ⅱ级白细胞减少,亦建议采取升白治疗,但有 6 例患者(5 例Ⅰ级,1 例Ⅱ级)拒绝。

本研究采用同期随机对照方法,得出 GP 方案第一化疗周期后第 3 日,未使用金葡素注射液的患者,更易出现白细胞减少($P<0.01$);Ⅲ级、Ⅳ级白细胞减少,也更易出现在未使用金葡素注射液的患者中($P<0.01$)。且中性粒细胞也得出一致的结论,这说明化疗后骨髓抑制产生的白细胞减少主要体现于中性粒细胞[5-7]。传统的升白注射液选择性作用于粒系造血祖细胞,促使其增殖、分化,从而起到增加白细胞的作用;而金葡素注射液更多的是保护骨髓造血功能,预防骨髓抑制[5-7]。本研究在化疗后第 7 日对白细胞以及中性粒细胞进行统计,也得出和化疗后第 3 日相同的结果,但大多数患者在化疗后第 3 日出现骨髓抑制会采取相应的对症治疗,这在一定程度上影响了化疗后第 7 日的血常规结果。本研究发现,联合组的毒副反应发热和局部红肿要高于化疗组($P<0.05$),均可在短期内自行消退,这与文献[8-9]的结果相一致。而出现的恶心呕吐、食欲减退、血小板较少等主要与 GP 方案化疗有关。

本科室对入组患者,在化疗前、化疗期间及化疗后均予必要的护理措施。主要包括:1)化疗前向患者及患者家属介绍化疗方案、具体的时间安排、化疗中可能出现的毒副反应以及采取的防治措施;特别向患者及患者家属介绍金葡素注射液的适应证、使用方法、机制、可能发生的毒副反应以及采取的防治措施。2)化疗过程中,予患者Ⅰ级护理,定时对患者进行生命体征的监测;对有特殊要求的患者,进行血糖等指标监测;对化疗药物等输液过程中血管、皮肤情况进行记录。3)化疗前后,对患者饮食、睡眠和大小便情况等进行记录,对患者发生的毒副发应进行记录。4)对发生毒副发应的患者,及时与医生沟通,采取必要的治疗措施,并予患者一定的安慰与鼓励。5)化疗后,告知患者复查血常规等化验的具体时间。6)出院前,告知患者出院注意事项,如饮食要求,预防感染,监测血像、肝肾功等指标,出院带药的服用要求以及下次回院的时间等。

另外,本研究还比较了金葡素注射液和人粒细胞刺激因子(瑞白)在对已发生白细胞减少的患者临

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

时升白方面的作用,发现金葡素注射 24 h 后白细胞上升并不显著[4 例,注射前(2.20±0.53)×10^9 L^{-1},注射后(3.35±0.62)×10^9 L^{-1}],而人粒细胞刺激因子注射 24 h 后白细胞有明显上升[9 例,注射前(2.03±0.83)×10^9 L^{-1},注射后(7.35±0.92)×10^9 L^{-1}];由于数据纳入较少,有待今后进一步完善。

本研究只比较了化疗后第 3 天和第 7 天白细胞及中性粒细胞的变化,而对于之后的变化趋势,由于涉及患者出院观察、经济情况、身体状态等问题,暂无法实现监测。本研究也有一部分患者出现血小板减少,考虑到血小板下降出现较晚、升板过程较长等原因,观察统计较困难,暂未进行统计。另外,金葡素注射液可以刺激 T 细胞增殖,调节细胞因子分泌,达到增强免疫功能[8,10];考虑到患者经济、身体状态等原因,尚未实现对每位入组患者、每次化疗周期前后进行 T 细胞亚群、NK 细胞等化验,因此本研究暂未进行免疫功能的研究。

总之,金葡素注射液可以有效预防白细胞减少,并且发生毒副反应轻。目前,金葡素注射液在单独或联合化放疗抗癌[11,9]、消除恶性胸腹水[12-20]、保护骨髓造血功能[14,20]、促进骨折愈合[7,21]、提高免疫功能[10,21]等方面均具有很好的疗效,随着对金葡素注射液的进一步研究,该药将会有更广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 阎昭,陈军,赵文华,等.高聚生在肿瘤临床治疗中的应用[J].中国肿瘤临床,2008,35(16):953-959.

[2] 韩少良,邵永孚.癌症化学治疗的毒副反应及其处理[M].上海:复旦大学出版社,2001:116.

[3] 张菁.化疗后乳腺癌病人发生骨髓抑制的风险研究[J].现代诊断与治疗,2013,24(6):1337-1338.

[4] 谢嵩,魏长生.肿瘤化疗患者骨髓抑制发生情况调查与分析[J].中国现代应用药学,2010,24(11):443-444.

[5] Zhang H B, Yin Z X, Hang G H. Effects of intraabdominai combined chemotherapy with highly agglutinative staphylococcin for patients with malignant ascites from gastrointestinal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2001, 28(3): 207-210.

[6] 王继营,高珊,王玲,等.高聚生对肺癌化疗期间外周血象及免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床,2000,27(10):766-768.

[7] Wan Xiaochen, Liu Cuiping, Li Meng, et al. Staphylococcal enterotoxin C injection in combination with ascorbic acid promotes the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into osteoblasts in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373(4): 488-492.

[8] Chen B, Akash M S, Rehman K, et al. Expression and bioactivity analysis of staphylococcal enterotoxin G and staphylococcal enterotoxin I[J]. Pharm Biol, 2014, 52(1): 8-13.

[9] 吴芳,王玮,张红果.143 例肿瘤患者应用抗肿瘤药物不良反应临床分析[J].实用癌症杂志,2013,28(6):762-764.

[10] 王丹凤,许正昌.三阴性乳腺癌 120 例术后免疫化疗的疗效观察[J].现代医药卫生,2011,27(3):353-355.

[11] Zhou P, Liang P, Dong B W, et al. Long-term results of a phase II clinical trial of superantigen therapy with staphylococcal enterotoxin C after microwave ablation in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(2): 132-139.

[12] 李弘,颜丽萍.高聚生在晚期肝癌腹腔积液治疗中的应用效果[J].实用癌症杂志,2013,28(4):411-413.

[13] 张健美.胸腔内注射不同药物治疗肺癌恶性胸腔积液疗效观察与护理[J].护理实践与研究,2014,11(10):65-66.

[14] 杜玉国.高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2013,20(9):987-989.

[15] 徐建锋.高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的疗效分析[J].海峡药学,2012,24(10):191-192.

[16] 成健,安煜志,张欣,等.高聚金葡素联合顺铂局部治疗肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J].中国药房,2010,21(12):1130-1131.

[17] 江红,赵作银.猪尾巴导管置管引流并顺铂联合高聚金葡素治疗恶性胸腔、腹腔积液的效果分析[J].临床合理用药,2013,6(9):65-66.

[18] 黎文兵.高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的疗效[J].中国保健营养:上旬刊,2013,23(9):4857-4858.

[19] 姚小健.顺铂联合金葡素胸腔注射治疗恶性胸腔积液疗效观察[J].中国实用乡村医生杂志,2014,21(18):51-52.

[20] 宁泽.奈达铂联合高聚生灌注治疗肺癌恶性胸腔积液疗效分析[J].重庆医学,2012,41(3):298-299.

[21] Zhang J, Cai Y M, Xu M K, et al. Anti-tumor activity and immunogenicity of a mutated staphylococcal enterotoxin C2 [J]. Pharmazie, 2013, 68(5): 359-364.

(责任编辑:罗芳)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net