

常用升白细胞药物在肿瘤治疗中的应用进展

呼延丽*,冯泽岸,袁继勇*(甘肃省人民医院药剂科,兰州 730000)

中图分类号 R973⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1294-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.52

摘要 目的:为升白细胞药物的深入研究和合理应用提供理论依据。方法:收集近年来国内、外相关研究文献进行归纳和综述。结果与结论:利可君、维生素B₁₂、鲨肝醇等传统药物用于发生Ⅰ、Ⅱ度白细胞减少症的患者,疗程虽长,但仍能恢复至正常水平;而对于发生Ⅲ、Ⅳ度白细胞减少症的患者,有效率较低。近年来出现的多种刺激因子(如粒细胞集落刺激因子)用于重度白细胞减少症有更好的疗效,有利于大量强化治疗,缩短应用肿瘤化疗周期,减少感染等并发症,但其长期使用的安全性需要进一步关注与监测。

关键词 白细胞减少症;升白细胞药物;放疗;化疗;临床应用

升白细胞药物(以下简称升白药物)是一类能提升体内白细胞数、有效治疗白细胞减少症的药物,分为升白中药及中成药、传统升白药物、新型升白类生物制品等。中药及中成药治疗肿瘤化疗所致白细胞减少症,作用平稳、价格便宜,但其成分复杂、作用靶点不明确,尚需采用现代分子生物学技术,进一步从整体、细胞、基因等水平开展多中心、大样本的临床规范化研究,以明确中药及中成药治疗白细胞减少症的优势^[1]。目前,临床上使用的传统升白药物有利可君、小檗胺、维生素B₁₂、鲨肝醇等;生物制品有粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等。本文将对后两类常用升白药物在肿瘤治疗中的应用进展进行综述,为其深入研究和合理应用提供理论依据。

1 传统升白药物

一般认为,利可君、小檗胺对各种原因引起的白细胞减少症有效;维生素B₁₂、鲨肝醇对化疗所致白细胞减少症有较好的疗效。

1.1 利可君

利可君是一种噻唑羧酸类升白药物,为半胱氨酸的衍生物,能分解为半胱氨酸和醛,具有促进骨髓内粒细胞生长和成熟的作用,可促进白细胞增生^[2]。

研究报道,恶性肿瘤化疗中口服利可君片,能有效防治化疗后白细胞减少症^[3];联合用药也是治疗化疗后白细胞减少症的有效方法之一。临床报道,利可君联合参麦注射液、参芪片等治疗化疗后白细胞减少症的疗效显著^[4-5]。放疗前1周开始口服利可君片,能有效防治恶性肿瘤放疗所致的骨髓抑制,且可推迟骨髓抑制发生的时间^[6]。

利可君在预防和治疗肿瘤化疗引起的白细胞减少症方面具有较好的疗效,且其具有使用方便、价格低廉的优点,尤其适用于基层医院。

1.2 小檗胺

小檗胺是从小檗科植物中提取的双苄基异喹啉类生物碱,其作用广泛,具有促进白细胞增生、抗炎、降血压、抗肿瘤、

抗心肌缺氧缺血、抗心律失常等作用。

小檗胺具有刺激骨髓细胞增殖的作用,其能提高造血干细胞集落因子含量,促进骨髓造血干细胞和粒细胞增殖并向粒细胞分化,进而促进白细胞增生。在常用的口服升白细胞药物中,小檗胺的有效率为70.8%,而鲨肝醇只有45.3%^[7]。临床研究显示,化疗同时口服小檗胺能减轻化疗所致白细胞减少症的程度,并延缓白细胞减少症发生的时间^[8]。

该药为天然提取物,不良反应小、长期毒性低,且价格便宜、服用方便,可作为防治化疗患者白细胞减少的常规用药。

1.3 维生素B₁₂

维生素B₁₂又称腺嘌呤,是生物体内辅酶与核酸的组成和活性成分,其参与机体的代谢功能,具有刺激骨髓白细胞增生的作用,可用于防治各种原因引起的白细胞减少症、急性粒细胞减少症,尤其是防治肿瘤化疗引起的白细胞减少症。

临床发现,维生素B₁₂与强力升白片合用对预防化疗后骨髓抑制、维持白细胞稳定具有较好的疗效^[9];与健脾益肾方合用治疗恶性肿瘤放疗引起的白细胞减少症疗效确切、费用低廉,常规剂量下无明显毒副作用^[10]。

单用维生素B₁₂治疗肿瘤化疗引起的白细胞减少症时疗程较长,临床上一般与其他升白药物联合应用。但值得注意的是,此药是核酸前体,应考虑是否有促进肿瘤发展的可能性,权衡利弊后选用。

1.4 鲨肝醇

鲨肝醇在骨髓造血组织中含量较多,可能是体内造血因子之一。其有促进白细胞增生及抗放射线的作用,一般用于防治因放疗、化疗及苯中毒等引起的白细胞减少症。

单用鲨肝醇治疗化疗药物所致白细胞减少症作用缓慢,有效率为55%,效果不稳定,疗程较长,4~6周为一疗程^[11];与维生素B₁₂、利可君或地榆升白片等联合应用效果更好。

1.5 去甲斑蝥素

去甲斑蝥素是目前唯一具有升高白细胞作用的抗肿瘤药物。动物实验发现,去甲斑蝥素可使正常小鼠外周血白细胞数量升高,推论其作用机制可能与缩短白细胞在骨髓成熟、释放时间以及促进骨髓造血干细胞向粒-单系祖细胞不断分化有关^[12]。目前,去甲斑蝥素及其钠盐主要用于肝癌、食管癌等的术前用药或联合化疗。

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-8281946。E-mail:266325321@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-8281946。E-mail:shyyjy1615@163.com

随着对去甲斑蝥素升白机制的深入了解,必将为该药在保护放化疗后的骨髓造血功能等方面的开发应用提供更多的理论依据。

2 新型升白类生物制品

集落刺激因子(Colony stimulating factor, CSF)是一种多潜能的造血细胞生长因子。CSF类药的研究受到国内外广泛关注,其中G-CSF、GM-CSF和聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)已用于临床^[13]。应用CSF可克服肿瘤化疗和放疗引起的白细胞减少症,有利于大量强化治疗,缩短肿瘤放化疗周期,并减少感染等并发症^[14]。

2.1 G-CSF

G-CSF是血管内皮细胞、单核细胞和成纤维细胞合成的糖蛋白,由127个氨基酸组成。G-CSF对G₀期的造血干细胞有刺激作用,主要作用于粒系祖细胞,可促进其向成熟的嗜中性粒细胞增殖、分化,进而减少粒细胞缺乏的发生^[15]。肿瘤患者注射G-CSF后可提高血液循环中中性粒细胞的水平,这种作用可能与缩短某些骨髓细胞进入S期的时间以及增加生成粒细胞的祖细胞数量有关^[16]。

2014年《美国国立综合癌症网络(NCCN)肿瘤实践指南》指出,预防性应用G-CSF能有效降低化疗患者中性粒细胞减少症和中性粒细胞减少性发热的发生率。Billan S等^[17]对53例晚期头颈部鳞状细胞癌的治疗进行回顾性分析,指出预防性给予G-CSF可降低患者中性粒细胞减少症发生率,且下降持续时间短、感染发生率低。另一项研究评估了1347例实体瘤患者(其中乳腺癌829例、非小细胞肺癌224例、小细胞肺癌137例、卵巢癌157例)使用G-CSF的收益^[18]。结果显示,中性粒细胞减少性发热更多在化疗第1周期发生,预防性使用G-CSF的患者中性粒细胞减少性发热的发生率低,可接受高风险的化疗方案。研究者指出,实体瘤患者合理使用G-CSF应遵循指南,并结合临床与个体化因素,使中性粒细胞减少性发热得到有效治疗。

Le Deley MC等^[19]认为,G-CSF长期使用会增加女性乳腺癌患者并发急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征的风险,对G-CSF长期使用的安全性需要进一步关注与监测。

另外,G-CSF对肿瘤治疗过程中血红蛋白和血小板的变化影响不大。G-CSF、GM-CSF两者刺激骨髓增加中性粒细胞的数量及其功能模式几无区别,其差异在于表达和生产方法不同所致结构是否带有糖链^[20-21]。

2.2 GM-CSF

GM-CSF是一种有广谱效应的多肽生长因子,可与粒细胞、单核巨噬细胞前体细胞的特异性受体结合,在调节造血和白细胞功能中有着重要作用。其能促使造血干、祖细胞增殖和分化;刺激粒细胞、单核巨噬细胞生长和成熟;也有促进巨核细胞和嗜酸性粒细胞生长的作用,对红细胞生长有辅助调节作用;可促进成熟中性粒细胞的趋化、固定和杀菌作用。目前,GM-CSF已较多应用于放化疗所致的骨髓抑制。近年来在临床应用中发现,GM-CSF对病毒性肝炎、肺泡蛋白沉积症、化疗后真菌感染、放化疗所致黏膜炎等亦有较好的疗效^[22]。

多中心随机试验结果显示,GM-CSF能显著增加总白细胞计数,降低化疗后白细胞减少症及中性粒细胞减少症的发生率,缩短化疗周期,确保预期化疗的进行^[23-24]。

应用GM-CSF治疗后,短期内可使白细胞和中性粒细胞回升至正常,特别能使一些老年病例脱离发生致死性感染的

危险。GM-CSF联合应用G-CSF具有协同作用,不仅可防止白细胞降低,且可有效促进血小板的提升,减少输血次数及缩短住院时间^[25]。

Dai J等^[26]在一项动物实验研究中发现,乳腺癌或前列腺癌裸鼠模型中,GM-CSF能够逆转环磷酰胺引起的白细胞减少,但同时其诱导的破骨细胞能促进成骨细胞的增殖,并有发生骨转移的风险。两种破骨细胞抑制剂——唑来膦酸和骨保护素(OPG)能够降低骨转移的风险。这提示,在临床中使用GM-CSF治疗白细胞减少症的同时应密切注意肿瘤的发展。

2.3 PEG-rhG-CSF

rhG-CSF是防治肿瘤放化疗引起的白细胞减少症的有效药物。但是,rhG-CSF半衰期短,静脉注射时为1~2 h,皮下注射时为2~3 h,需频繁给药,给临床应用带来不便。因此,国内外学者进行了大量长效rhG-CSF制剂的研究。PEG化是长效rhG-CSF制剂的重要方法。目前,临床已用类型为美国的培非格司亭,每一疗程只需注射1次,其方便的用药方法更适宜于老年患者和免疫妥协患者^[27]。国内多种长效形式的rhG-CSF药物正处于研发阶段,一般采用不同分子量及分型的PEG对rhG-CSF进行共价修饰。厦门特宝生物工程股份有限公司研发的Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子(YPEG-rhG-CSF)注射液I期临床药动学和药效学研究表明,其药效维持时间长,可降低化疗后IV度骨髓抑制的发生率,每个化疗周期给药1次即能够有效预防中性粒细胞减少症^[28]。江苏恒瑞医药股份有限公司采用19K的PEG与G-CSF的N端以其价酰胺键方式定点交联得到HHPG-19K,其Ib期临床人体试验安全性研究表明,HHPG-19K各剂量组在非小细胞肺癌化疗患者中的不良事件类型和严重程度与培非格司亭相似,且与阳性对照组(惠尔血组)无差异^[29]。

近年来,随着生物工程技术的发展,已有多种CSF进入临床,其升白疗效显著且迅速^[30]。

3 结语

放化疗是恶性肿瘤综合治疗的主要手段。射线照射、化疗药物会损伤机体,骨髓抑制是其常见的急性毒性,其所致白细胞减少症诱发的感染,可严重影响患者的治疗,往往是放化疗被动减量或停药的最常见原因。因此,白细胞减少症的防治是肿瘤治疗成功与否的关键,临床选用升白药物至关重要。利可君、维生素B₁₂、鲨肝醇等传统药物在临床应用已数十年,对发生I度和II度白细胞减少症的患者,疗程虽长,但仍能使其恢复至正常水平;而对发生III度和IV度白细胞减少症的患者,有效率仅有40%^[31]。目前,国内治疗肿瘤放化疗后白细胞减少症的主要药物为G-CSF和GM-CSF,但临床肿瘤学医师不规范使用G-CSF和GM-CSF的比例较高,临床实践与指南推荐之间存在较大偏离,存在使用不足或使用过度的情况。根据NCCN肿瘤实践指南的推荐,在中性粒细胞减少的预防和治疗以及维持计划剂量化疗时使用CSF应注意以下几点:(1)明确推荐剂量:非格司亭为每日5 μg/kg,培非格司亭为每个疗程单次使用6 mg,沙格司亭为每日250 μg/m²;(2)把握给药时间:3种药物的应用时间都是在化疗结束后24~72 h开始应用,用至最低点后恢复,不推荐在化疗同一天应用CSF;(3)注意给药途径:首选给药途径都是皮下注射,因为CSF发挥作用需要一定时间,皮下或肌肉注射较合适,且有的CSF,特别是GM-CSF可致过敏,静脉注射时会相当严重;(4)全面评估,规范治疗:只有临床医师提高CSF规范使用的认识,根据指南和

实际情况对患者进行全面的风险评估,才能作出正确判断,在防治白细胞减少相关并发症的同时,减轻患者的经济负担,从而改善CSF使用的成本-效益比。

此外,国内长效形式的rhG-CSF应加快研发步伐,早日应用于临床,进而为改善患者生存质量及提高临床生存率发挥作用。

参考文献

- [1] 欧明洪,吴德胜,聂茂.肿瘤放疗所致白细胞减少症的中医药治疗的研究进展[J].中国药房,2011,22(7):668.
- [2] 焦更生.利血生的化学性质及其作用原理的研究[J].渭南师范学院学报,2001,16(2):29.
- [3] 涂燕玲.利血生防治肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效观察[J].中外医疗,2010(10):104.
- [4] 张小梅.参麦注射液联合利血生治疗化疗后白细胞减少症[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):282.
- [5] 成松梅.参芪片合利血生治疗血液病化疗后白细胞减少的临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(6):124.
- [6] 张怡梅,陈连刚,苏同义,等.利可君防治恶性肿瘤放疗所致骨髓抑制疗效观察[J].现代生物医学进展,2013,13(7):110.
- [7] 周定,陈建华.小檗胺防止化疗所致血象下降的随机对照观察[J].癌症,1994,13(6):545.
- [8] Zhao Y, Tan Y, Wu G, et al. Berberine overcomes imatinib-induced neutropenia and permits cytogenetic responses in Chinese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2011, 94(2): 156.
- [9] 易瑛.强力生白片加VitB₁₂预防化疗后骨髓抑制的作用[J].华西医学,2007,22(4):745.
- [10] 刘怀民.健脾益肾方合维生素B₄片治疗恶性肿瘤放疗后白细胞减少症疗效观察[J].河北中医,2011,33(6):871.
- [11] 唐雪梅,梁金秋,何文华,等.地榆升白片与鲨肝醇治疗白细胞减少症疗效比较[J].华西医学,2007,22(4):789.
- [12] 于婷,刘东武,陈志伟.斑蝥素及其衍生物的作用机制及临床应用[J].生命科学仪器,2009,7(2):15.
- [13] Sylvester RK. Clinical applications of colony-stimulating factors: a historical perspective[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(7 Suppl 2): s6.
- [14] Keating GM. Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery following haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization [J]. *Drugs*, 2011, 71(6): 679.
- [15] Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1) [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(1): 28.
- [16] Bhatt V, Saleem A. Review: drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2004, 34(2): 131.
- [17] Billan S, Kaidar-Person O, Atrash F, et al. Toxicity of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for advanced head and neck cancer[J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(5): 231.
- [18] Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F, et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy-findings from clinical practice[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 667.
- [19] Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(3): 292.
- [20] Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Balwierz A. Recommendation for using granulocyte and granulocyte-macrophage growth factor during anti-cancer therapy in children [J]. *Przegl Lek*, 2006, 63(1): 1.
- [21] Quittet P, Ceballos P, Lopez E, et al. Low doses of GM-CSF (molgramostim) and G-CSF (filgrastim) after cyclophosphamide (4 g/m²) enhance the peripheral blood progenitor cell harvest: results of two randomized studies including 120 patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(4): 275.
- [22] Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(1): 343.
- [23] Eguchi K, Kabe J, Kudo S, et al. Efficacy of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemotherapy-induced leukopenia in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994, 34(1): 37.
- [24] 石远凯,孙燕,苏崑,等.基因重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子预防化疗所致白细胞减少症的临床疗效观察[J].中华肿瘤杂志,1994,16(5):356.
- [25] 吴尘轩.肿瘤化疗联合粒细胞-巨噬细胞刺激因子的辅助治疗[J].癌症进展,2012,10(2):111.
- [26] Dai J, Lu Y, Yu C, et al. Reversal of chemotherapy-induced leukopenia using GM-CSF promotes bone metastasis that can be blocked with osteoclast inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 5 014.
- [27] Rofail P, Tadros M, Ywakim R, et al. Pegfilgrastim: a review of the pharmacoeconomics for chemotherapy-induced neutropenia[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2012, 12(6): 699.
- [28] 宋媛媛,石远凯,张春玲,等.Y型聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子注射液I期临床药代动力学和药效学研究[J].中国新药杂志,2013,22(1):68.
- [29] 颜波,张伟,韩宝惠,等.聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子Ib期临床NSCLC人体试验的安全性研究[J].现代生物医学进展,2013,13(21):4 027.
- [30] 莫红楠,石远凯,孙燕.重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中应用20年回顾[J].中国新药杂志,2013,22(17):59.
- [31] 李佳,徐勇,李春林,等.人类重组粒细胞集落刺激因子治疗抗甲状腺药物所致白细胞减少症疗效观察[J].临床荟萃,2003,18(6):320.

(收稿日期:2014-03-24 修回日期:2015-01-16)

(编辑:周 箐)