

氨磷汀联合粒生素预防乳腺癌化疗后所致白细胞减少的疗效观察

汤 鹏, 李 静, 钟晓捷

(海南省人民医院乳腺外科, 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 观察氨磷汀联合粒生素预防化疗所致白细胞(WBC)减少的疗效和不良反应。方法 选取86例乳腺癌患者随机平分为联合治疗组与对照组,联合治疗组43例采用氨磷汀联合粒生素治疗,对照组43例采用单药皮下注射粒生素治疗。结果 联合治疗组在减轻骨髓抑制的程度,缩短抑制时间方面均明显高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 氨磷汀联合粒生素预防恶性肿瘤化疗后白细胞减少安全、有效,不良反应少,患者可以耐受。

【关键词】 氨磷汀;粒生素;恶性肿瘤;化疗;白细胞减少

【中图分类号】 R730.53 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)01-057-02

化疗是乳腺癌有效的治疗手段之一,恶性肿瘤患者在化疗过程中出现白细胞减少是常见的副反应,可引起继发感染等并发症,使化疗被迫中断,从而影响患者的有效治疗,因此,选择有效的方法及时纠正白细胞下降是临床研究的一个重要课题。我院2009年10月至2011年03月期间,收治了化疗后白细胞减少的86例乳腺癌患者分别进行氨磷汀联合粒生素治疗和单药粒生素治疗,比较两种治疗方法的疗效,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月至2011年3月经病理或细胞学确诊的乳腺癌我院住院患者86例,全部为女性,年龄37~69岁,中位年龄55.5岁。入组标准:化疗前白细胞(WBC) $>4 \times 10^9/L$,血小板(PLT) $>80 \times 10^9/L$,不伴有严重心、肺、肝、肾功能障碍,且经第一周期化疗结束后骨髓抑制程度(见表1)达到Ⅲ、Ⅳ度的患者,需要进行升白细胞治疗。化疗方案包括紫杉醇+蒽环类+环磷酰胺。将上述86例患者随机平分为两组:联合治疗组与对照组。两组的一般资料情况比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

表1 骨髓抑制程度标准

项目	0度	I度	II度	III度	IV度
血红蛋白(g/L)	≥ 110	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
血小板($\times 10^9/L$)	≥ 100	75~79	50~74	25~49	<25
粒细胞($\times 10^9/L$)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5

1.2 治疗方法 联合治疗组化疗前30 min应用氨磷汀500 mg/m²溶于50 ml 0.9%氯化钠溶液中,滴注15 min,滴注过程中予心电监护,每5 min监测一次血压。若血压下降至90/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),

则中断用药;若出现低血压但患者无症状且收缩压在5 min内恢复到基线水平,则重新开始滴注。在使用氨磷汀前常规应用地塞米松10 mg及托烷司琼预防呕吐。从化疗结束24 h后每日查血常规,至WBC $>10 \times 10^9/L$ 为止。对照组化疗前不用氨磷汀,但同样应用地塞米松和托烷司琼预防呕吐。对照组43例采用皮下注射粒生素治疗,化疗结束24 h后,皮下注射粒生素3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连续皮下注射至WBC $>10 \times 10^9/L$ 为止。

1.3 观察指标 化疗后白细胞降低的骨髓抑制程度根据WHO分为0度~Ⅳ度,化疗结束24 h后每日查血常规直至WBC $>10 \times 10^9/L$ 后评价,同时观察氨磷汀的不良反应。

1.4 统计学方法 应用SPSS11.5软件进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

联合治疗组中无Ⅲ、Ⅳ度白细胞骨髓抑制反应,而对照组中Ⅲ度占11.6%,无Ⅳ度骨髓抑制反应,其中联合治疗组中0度占30.2%,明显高于对照组的11.6%;I度占46.5%,明显高于对照组的23.3%,II度占23.3%,明显低于对照组的53.5%。WBC $>10 \times 10^9/L$ 时不论在减轻骨髓抑制的程度,还是缩短抑制时间方面均明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组乳腺癌患者化疗后白细胞下降的骨髓抑制程度比较(例)

组别	例数	白细胞降低的毒性反应				
		0度	I度	II度	III度	IV度
联合治疗组	43	13	20	10	0	0
对照组	43	5	10	23	5	0

两组患者主要不良反应为头痛头晕、肌肉关节疼痛、恶心呕吐、血压暂时性轻度下降,少见的不良反应包括面红、呃逆、皮疹、嗜睡,极少数患者会出现无症状性低钙血症。其中联合治疗组43例出现一过性血压下降2例,恶心2例。其中伴呕吐1例,头晕2例,面部温热1例。嗜睡1例,无不适主诉35例,发生率为18.6%。对照组43例3例头晕头疼,2例恶心,2例骨肌肉痛,发生率为16.2%。所有不良反应均为I~II度,无需特殊处理,停药后缓解。两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

化疗是目前临床上治疗乳腺癌的主要手段之一,由此造成的骨髓抑制等毒性反应,特别是白细胞减少最为常见,严重者将被迫停止化疗,从而影响乳腺癌患者的治疗效果。白细胞在人体免疫系统中发挥着重要的免疫功能,尤其在抗肿瘤免疫中作用突出。单核细胞如巨噬细胞可以吞噬进入人体的病原微生物以及衰老损伤和死亡的细胞,并可杀伤肿瘤细胞,在机体抗感染、免疫、自身稳定以及免疫监视中具有重要的免疫防御功能。粒细胞作为白细胞的重要成分,在机体抗感染和非特异性免疫中发挥重要作用^[1]。

氨磷汀(Amifostine)是一种有机硫化磷酸化合物,它在组织中被与细胞膜结合的碱性磷酸酶水解脱磷酸后,成为具有活性的代谢产物WR-1065。WR-1065能与氧自由基结合并使之失活,同时激活铂类化合物及烷化剂降低其毒性,减少正常组织的细胞凋亡。除此之外,氨磷汀能选择性保护正常器官化疗时的毒性攻击,而不保护肿瘤细胞,不影响化疗药的抗肿瘤效果。氨磷汀作为一种细胞保护剂,可有效地减少毒性物质对正常组织的损害。氨磷汀在肿瘤病患者的治疗过程中能够有效地减少副作用如白细胞减少、感染的发生,骨髓抑制的不良反应较小,且花费低于CSF类药物^[2]。

乳腺癌的化疗多采用以蒽环类为基础的两药联合化疗,骨髓抑制是治疗过程中最常见的不良反应。血液学毒性不仅限制化疗药物的足量应用,而且影响治疗周期的正常进行,进而影响患者的治疗效果和生活质量。氨磷汀的上市在预防和减少肿瘤放化疗所致的不良反应方面疗效显著,可明显提高肿瘤患者在化疗过程中的顺应性和耐受性。本资料中,联合治疗

组化疗后的骨髓抑制明显减低,主要表现在I~II度骨髓抑制,且发生率明显少于对照组,无IV度骨髓抑制的出现;说明氨磷汀对骨髓有明显的保护作用,且体现为多系造血祖细胞的保护作用,这有别于粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的单系刺激作用。临床上化疗期间反复使用粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子后会逐渐减效,这可能是由于原始祖细胞被排空所致。Giatromanolaki等^[3]报道使用细胞毒药物时如果联合应用氨磷汀,将会保留足够的祖细胞池,然后序贯应用骨髓细胞刺激因子则可加速骨髓功能的恢复。在整个治疗中,由于氨磷汀的应用减少了粒细胞集落刺激因子和抗生素的用药,保证了化疗周期的正常进行,延长患者的生存期,减少了治疗的总费用。

氨磷汀的不良反应较少,主要表现为恶心、呕吐、血压暂时性轻度下降,少见的不良反应包括面红、打喷嚏、呃逆、皮疹、嗜睡,极少数患者会出现无症状性低钙血症,有时患者还会出现四肢酸软不适的感觉。本研究中观察组患者轻度恶心、呕吐反应较对照组增加可能与此有关;2例发生一过性低血压,未予特殊处置后,血压短时间内自行恢复,未影响正常化疗;1例出现嗜睡,以上不良反应患者均可接受。未出现因氨磷汀的不良反应而终止治疗者,说明氨磷汀的应用是安全的。

总之,本研究结果支持氨磷汀的预防性使用能有效保护NSCLC化疗患者的骨髓功能,不良反应轻,与国外报道一致^[4]。

参考文献

- [1] 孔 例. 粒生素预防化疗后白细胞减少症[J]. 中医临床研究, 2010, 2(1): 90.
- [2] Stolarska M, Mlynarski W, Zalewska-Szewczyk B, et al. Cytoprotective effect of amifostine in the treatment of childhood neoplastic diseases—a clinical study including the pharmacoeconomic analysis [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(1): 30-34.
- [3] Giatromanolaki A, Siviridis E, Maltezos E, et al. Down-regulation of intestinal-type alkaline phosphatase in the tumor vasculature and stroma provides a strong basis for explaining amifostine selectivity [J]. *Semin oncol*, 2002, 29(6 Suppl 19): 14-21.
- [4] Mell LK, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 111-118.

(收稿日期:2011-08-08)