

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0094-05

临床研究·论著

脾多肽对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓造血功能的影响*

陈露, 段方方, 王留晏, 周寒丽, 张玉洁, 赵晓丽, 孔天东

[河南大学肿瘤医院(郑州市第三人民医院)肿瘤内科, 河南 郑州 450000]

摘要: **目的** 观察脾多肽对非小细胞肺癌患者化疗后造血功能的影响及其最佳剂量。**方法** 回顾性分析152例进行化疗的非小细胞肺癌患者, 按有无使用脾多肽, 分为对照组和治疗组。对照组给予常规化疗, 治疗组在常规化疗基础上联合使用脾多肽注射液 ≥ 7 d。观察两组患者血细胞下降的最低值, 重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)药物使用量及不良反应。**结果** 两组化疗后白细胞、血小板最低值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组化疗后中性粒细胞最低值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。以不同脾多肽注射液剂量分为2 ml、4 ml、6 ml、10 ml组, 脾多肽注射液10 ml组白细胞、中性粒细胞最低值高于其他剂量组及对照组($P < 0.05$); 各组血小板最低值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。脾多肽注射液10 ml组G-CSF的使用时间较对照组减少($P < 0.05$)。各组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 主要为恶心呕吐及神经毒性。**结论** 大剂量脾多肽对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓造血功能有保护作用, 其最佳剂量可能为10 ml。

关键词: 肺癌; 脾多肽; 骨髓造血; 化疗

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Effect of splenic polypeptide on hematopoietic function in patients with non-small cell lung cancer after chemotherapy*

Lu Chen, Fang-fang Duan, Liu-yan Wang, Han-li Zhou, Yu-jie Zhang, Xiao-li Zhao, Tian-dong Kong
[Department of Internal Oncology, Zhengzhou Tumor Hospital of Henan University,
(The 3rd People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou, Henan 450000, China]

Abstract: Objective To observe the effect of splenic polypeptide on hematopoietic function in patients with non-small cell lung cancer after chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was made on 152 patients with non-small cell lung cancer who received chemotherapy. They were divided into control group and treatment group according to whether or not spleen polypeptide was used. The control group was given routine chemotherapy. The treatment group was combined with spleen polypeptide injection on the basis of routine chemotherapy for at least 7 days. The lowest blood cell decline, the use of G-CSF, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The lowest values of leukocyte and platelet in treatment group and control group were no significant difference ($P > 0.05$); the lowest values of neutrophil were respectively, with significant difference ($P < 0.05$). According different doses of splenic polypeptide were divided into control group, 2 ml, 4 ml, 6 ml, and 10 ml subgroups. The lowest values of white blood cells and neutrophils in 10 ml splenic polypeptide group were significantly higher than those in other dose groups ($P < 0.05$), while the lowest values of platelets in different splenic polypeptide dose groups had no significant difference ($P > 0.05$). The days of using G-CSF in 10 ml splenic

收稿日期: 2020-12-11

* 基金项目: 河南省联合科技攻关计划 (No: 2018020748)

[通信作者] 段方方, E-mail: kongtiandong@126.com

polypeptide group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The mainly adverse reactions were nausea, vomiting, and neurotoxicity. **Conclusion** High-dose splenic polypeptide has protective effect on bone marrow hematopoietic function in patients with non-small cell lung cancer after chemotherapy, and the befitting dose maybe is 10 ml.

Keywords: lung neoplasms; splenic polypeptide; hematopoietic, bone marrow; chemotherapy

肺癌是我国乃至世界的高发肿瘤, 在我国其发病率和病死率占第一位^[1-2]。近年来, 随着医学的快速发展, 靶向药物和免疫治疗药物在肺癌的治疗中占据越来越重要的地位^[3]。但是, 化疗仍为肺癌的主要治疗手段之一, 不可或缺。研究^[4-5]表明, 肺癌患者联合或先后应用化疗、靶向药物, 才能有最佳的治疗效果和最长的生存时间。而中性粒细胞下降、血小板下降等不良反应是影响化疗方案按时正常进行的主要影响因素^[6]。传统的处理手段是当粒细胞、血小板下降时再使用升血药物, 往往导致化疗时间延误, 影响化疗效果。脾多肽注射液具有双重抗肿瘤作用, 既能提高机体免疫监视功能、促进T细胞增殖分化、调节T淋巴细胞比例、增强巨噬细胞及NK细胞活性, 还能提高对放化疗的耐受性、刺激骨髓造血、提升白细胞及血小板, 从而有利于机体清除肿瘤^[7]。脾多肽可能有提升白细胞的作用, 但对血小板的影响及其最佳治疗剂量尚不清楚。本研究在肺癌化疗期间联合应用脾多肽, 进一步观察其对患者白细胞、血小板等骨髓造血功能是否有保护作用, 并探讨其最佳剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2019年3月在郑州市第三人民医院住院非小细胞肺癌患者, 回顾性分析其病历资料。纳入标准: ①经组织学或细胞学确诊; ②年龄18~75岁; ③既往未接受过放化疗者; ④化疗方案为铂二联方案: 顺铂联合紫杉醇、多西他赛或吉西他滨, 且 ≥ 2 个周期; ⑤无广泛骨转移; ⑥使用或者不使用脾多肽注射液, 其中使用者, 至少从化疗第1天开始连用7 d以上。排除标准: ①合并心肺等重要脏器功能不全; ②治疗期间合并感染; ③病史资料不全; ④生化、心电图、心脏彩超等病历资料缺失, 化疗前或化疗后血常规结果缺失; ⑤合并使用其他免疫扶正药物, 例如小牛脾提取物注射液、参芪扶正注射液、参麦等。按照纳入和排除标准, 共筛选出152例患者。化疗期间未使用脾多肽注射液者为对照组, 64例; 使用脾多肽注射液者为治疗组, 88例。两组患者年龄、性别、临床分期、ECOG评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表1。

表1 两组患者临床资料情况

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分期			ECOG评分	
				II期	III期	IV期	0~1分	2分
治疗组	88	41/47	57.5 \pm 11.6	16	23	49	34	54
对照组	64	30/34	60.4 \pm 12.7	13	18	33	23	41
$\chi^2/t/Z$ 值		0.001	-1.462		0.259		0.115	
P值		0.972	0.146		0.879		0.734	

1.2 治疗方案

对照组给予常规化疗, 具体方案为铂二联方案: 紫杉醇(或多西他赛或吉西他滨)+顺铂(或卡铂), 每3周为1个周期。药物具体用法用量: 紫

杉醇 175 mg/m², 第1天; 多西他赛 75 mg/m², 第1天; 吉西他滨 1 000 mg/m², 第1、8天; 顺铂 70 mg/m² 总量平均分为2~3 d; 卡铂 AUC4, 第2天。整个化疗期间不给与脾多肽、小牛脾、胸腺肽等免疫制剂。

治疗组在以上常规化疗方案基础上,于化疗周期第1天开始同步给予0.9%氯化钠注射液+脾多肽注射液(吉林丰生制药,国药准字:H22026499)2~10 ml静脉滴注,1次/d,连用7~14 d。治疗组以脾多肽注射液的不同剂量分为2 ml组(17例)、4 ml组(15例)、6 ml组(32例)和10 ml组(24例)。

1.3 观察指标

①两组患者化疗后白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数的最低值。②从化疗后白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$ 后开始使用重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)(厦门特宝生物工程股份有限公司,100 $\mu\text{g}/\text{支}$)算起,到第1次检测到白细胞 $>4 \times 10^9/L$ 所使用的时间;若白细胞为Ⅱ、Ⅲ度下降,则G-CSF初始用量为200 $\mu\text{g}/\text{d}$,若白细胞为Ⅳ度下降,则G-CSF初始用量为300 $\mu\text{g}/\text{d}$,当回升至Ⅲ度以上,则改为200 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[8]。③两组患者用药期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用DPS 15.10统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tukey检验;计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗后血细胞计数最低值比较

两组化疗后中性粒细胞计数最低值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组化疗后白细胞计数、血小板计数最低值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者化疗后血细胞计数最低值比较
($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中性粒细胞计数最低值	白细胞计数最低值	血小板计数最低值
治疗组	88	1.29 \pm 0.43	2.25 \pm 0.78	77.10 \pm 12.55
对照组	64	1.14 \pm 0.27	2.06 \pm 0.57	76.47 \pm 10.63
<i>t</i> 值		2.459	1.653	0.326
<i>P</i> 值		0.015	0.100	0.745

2.2 各组血细胞计数最低值的比较

脾多肽注射液2 ml组、4 ml组、6 ml组、10 ml组和对照组中性粒细胞计数最低值、白细胞计数最低值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两比较,10 ml组高于其他剂量组及对照组。脾多肽注射液2 ml组、4 ml组、6 ml组、10 ml组和对照组血小板计数最低值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 各组血细胞最低值比较 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中性粒细胞计数最低值	白细胞计数最低值	血小板计数最低值
2 ml组	17	1.17 \pm 0.35	2.03 \pm 0.75	74.25 \pm 11.32
4 ml组	15	1.24 \pm 0.43	2.18 \pm 0.57	75.17 \pm 10.88
6 ml组	32	1.26 \pm 0.39	2.19 \pm 0.67	79.48 \pm 12.19
10 ml组	24	1.43 \pm 0.37 [†]	2.52 \pm 0.89 [†]	77.14 \pm 11.66
对照组	64	1.14 \pm 0.27	2.04 \pm 0.52	76.47 \pm 10.63
<i>F</i> 值		3.382	2.551	0.772
<i>P</i> 值		0.011	0.042	0.545

注:†与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 各组患者使用G-CSF的时间比较

对照组、脾多肽注射液2 ml组、4 ml组、6 ml组、10 ml组使用G-CSF时间比较,采用方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两比较,10 ml组G-CSF的使用时间较对照组减少($P < 0.05$)。见表4。

表4 各组患者使用G-CSF的时间 (*d, \bar{x} \pm s*)

组别	<i>n</i>	G-CSF使用时间
对照组	64	3.25 \pm 0.82
2 ml组	17	3.23 \pm 0.77
4 ml组	15	3.22 \pm 0.85
6 ml组	32	3.07 \pm 0.73
10 ml组	24	2.54 \pm 0.90 [†]
<i>F</i> 值		3.593
<i>P</i> 值		0.008

注:†与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 各组患者不良反应比较

各组患者不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者的不良反应主要为恶心呕吐、神经毒性。见表5。

表 5 各组不良反应发生率比较 例

组别	n	恶心、呕吐	手足综合征	过敏	神经毒性	皮肤黏膜炎	肝功异常	肾功能异常
对照组	64	28	7	2	21	17	12	3
2 ml组	17	7	3	0	4	5	5	1
4 ml组	15	6	2	1	3	3	2	0
6 ml组	32	12	3	0	8	6	5	1
10 ml组	24	9	4	2	9	8	3	0
χ^2 值		0.488	1.231	-	2.324	1.947	2.379	-
P值		0.975	0.873	0.290 [†]	0.676	0.746	0.667	0.833 [†]

注: †为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

近 2 年来, 分子靶向药物和免疫治疗药物在非小细胞肺癌的治疗中有着越来越重要的地位, 但是, 化疗仍为非小细胞肺癌治疗的基石, 对根治术后及驱动基因阴性的患者, 化疗更是主要或唯一可能有效的治疗手段^[9]。但化疗药物因其不可选择的细胞毒作用, 经常合并严重的不良反应, 其中骨髓抑制又是最常见的不良反应之一, 严重影响的患者后续治疗, 进而影响疗效^[10]。长效聚乙二醇粒细胞集落刺激因子、非格司亭等在化疗后使用, 具有持久提升白细胞及中性粒细胞的作用^[11-12], 但其价格昂贵, 且不能在化疗期间使用, 尤其不适合 1、8 天化疗方案 (例如吉西他滨方案) 患者, 限制了其在临床的应用。因此, 如何减轻化疗后的骨髓抑制程度, 具有重要的临床意义。

脾多肽为健康小牛脾脏提取的小分子多肽^[13], 含有氨基酸、核酸、总糖等成分^[14], 具有免疫调节作用, 能促进 T 淋巴细胞、NK 细胞功能, 可刺激造血干细胞增殖^[15-16], 产生大量白细胞及血小板。既往临床研究已观察到脾多肽有刺激骨髓造血、减轻化疗骨髓毒性的作用^[17-18]。

白向东等^[19]将脾多肽用于乳腺癌术后辅助化疗方案中, 结果提示不管激素受体状态, 化疗期间联合脾多肽均能减轻白细胞下降程度, 改善化疗耐受性。尚立群等^[20]在老年晚期非小细胞肺癌患者化疗期间联合应用脾多肽, 发现脾多肽组的白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板等指标化疗后的下降程度均比对照组低。但以上研究均存在入组样本量偏少, 于化疗第几周作为观察周期在研究中缺乏说明等问题。另有一项 Meta 分析^[21]纳入

25 项国内的随机对照研究共 2 055 例患者, 均显示化疗期间联合应用脾多肽有助于提高疗效, 并降低白细胞、血小板减少发生率, 但该研究所纳入的脾多肽研究剂量跨度较大, 从 4 ~ 10 ml 不等, 因此无法确定脾多肽的最佳使用剂量。

本研究回顾性分析了该院既往化疗期间联合应用脾多肽患者, 使用剂量为 2 ~ 10 ml 不等, 并根据不同的脾多肽剂量分组, 以确定化疗期间可产生骨髓保护作用的脾多肽最佳剂量。结果显示, 治疗组与对照组治疗前后的白细胞、血小板计数的最低值比较, 差异无统计学意义。但将治疗组分为脾多肽注射液 2 ml 组、4 ml 组、6 ml 组、10 ml 组后再进行比较发现, 10 ml 组白细胞、中性粒细胞下降程度最小, 与对照组及其他剂量组比较, 差异有统计学意义; 但血小板差异无统计学意义。本研究只观察到大剂量脾多肽注射液对白细胞的下降程度有改善作用, 并未观察到对血小板、红细胞的作用, 这与尚立群等^[20]的研究结论不一致。原因可能为尚立群等只是比较了化疗前后血细胞变化的平均值, 并未指明比较的是化疗后第几天的血常规或者是否为最低值, 另外, 也可能因本研究样本量较少, 尚未观察到大剂量脾多肽注射液对血小板、红细胞的影响。

各组使用 G-CSF 的时间比较来看, 脾多肽注射液 10 ml 组使用 G-CSF 时间最少, 较其他剂量组明显缩短。各组不良反应比较, 差异无统计学意义, 显示脾多肽即使剂量加大到 10 ml/d, 仍有较高的安全性。

本研究为回顾性研究, 为尽可能获得足够多的样本量, 参考 ECOG1594 的研究结论^[22], 紫杉醇联合顺铂、紫杉醇联合卡铂、多西他赛联合顺铂、

吉西他滨联合顺铂 4 种方案在白细胞、血小板下降方面的毒性无明显差异。因此,本研究纳入患者的化疗方案包括紫衫联合卡铂(顺铂)、多西他赛联合顺铂、吉西他滨联合顺铂方案,这样保证不同的化疗方案对骨髓抑制的程度具有一致性。

综上所述,脾多肽注射液 10 ml 组较其他剂量组及对照组有明显骨髓保护作用,并且能减少 G-CSF 使用时间,提示今后可开展 10 ml 脾多肽对化疗后骨髓保护的前瞻性随机对照研究。

参 考 文 献 :

- [1] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] QIU Z B, CHEN Z H, ZHANG C, et al. Achievements and futures of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Exp Hematol Oncol, 2019, 8:19.
- [4] ROSSI A, di MAIO M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(6): 653-660.
- [5] OIZUMI S, SUGAWARA S, MINATO K, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations[J]. ESMO Open, 2018, 3(2): e000313.
- [6] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427-431.
- [7] ZHANG H, LI X L, LIAO S, et al. SPLUNC1 knockout enhances LPS-induced lung injury by increasing recruitment of CD11b+Gr-1+ cells to the spleen of mice[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 358-366.
- [8] 石元凯,孙燕.临床肿瘤内科手册[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2015:155-156.
- [9] KOZOWER B D, LARNER J M, DETTERBECK F C, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013, 143(5 suppl): e369S-e399S.
- [10] DALE D C, CRAWFORD J, KLIPPEL Z, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(1): 7-20.
- [11] HUANG W W, LIU J, ZENG Y, et al. Randomized controlled clinical trial of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of neutropenia after chemotherapy for breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(4): 607-613.
- [12] YANG B B, KIDO A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim[J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(5): 295-306.
- [13] 王瑞珩,刘晓然,李谦,等.脾多肽辅助同步放化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].肿瘤药学,2019,9(1): 68-71.
- [14] 王丹丹,陈伟贤,夏文晋,等.脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J].中国现代医学杂志,2017,27(3): 93-96.
- [15] IMBULGODA A, MACLEAN A, HEINE J, et al. Colonic perforation with intraluminal stents and bevacizumab in advanced colorectal cancer: retrospective case series and literature review[J]. Can J Surg, 2015, 58(3): 167-171.
- [16] 武春涛,刘亮,徐永峰,等.脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响[J].中国癌症杂志,2014,24(12): 906-913.
- [17] 金云刚,周盛元,陈川.脾多肽注射液对直肠癌患者免疫功能及炎症反应的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(11): 1360-1364.
- [18] 苗栓林,李伟,李仁栓,等.序贯化放疗联合脾多肽注射液治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2018,26(2): 201-204.
- [19] 白向东,郝雅婷,张欣雪,等.雌激素受体阳性和阴性乳腺癌术后辅助化学药物治疗中加用脾多肽的临床免疫疗效观察[J].首都医科大学学报,2019,40(3): 443-448.
- [20] 尚立群,苗毅,张永庆,等.脾多肽联合多西他赛及顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].现代肿瘤医学,2017(15): 2412-2415.
- [21] 李秀艳,陶婵娜,张杰,等.脾多肽注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性 meta 分析[J].中国现代应用药理学,2019,36(8): 977-984.
- [22] WAKELEE H A, WANG W, SCHILLER J H, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on eastern cooperative oncology group trial 1594[J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(5): 441-446.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 陈露,段方方,王留晏,等.脾多肽对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓造血功能的影响[J].中国现代医学杂志,2021,31(15): 94-98.

Cite this article as: CHEN L, DUAN F F, WANG L Y, et al. Effect of splenic polypeptide on hematopoietic function in patients with non-small cell lung cancer after chemotherapy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(15): 94-98.