

# 1例重组人粒细胞集落刺激因子致肿瘤患者肝功能受损的病例分析

陈 聪, 郝亚利, 董玉倩, 杨佳俊, 姚 欣

延安大学, 陕西 延安  
Email: chencong82590@163.com

收稿日期: 2021年6月9日; 录用日期: 2021年6月17日; 发布日期: 2021年6月24日

## 摘 要

中国是恶性肿瘤的高发国家, 目前针对恶性肿瘤的治疗方式各种各样, 其中药物治疗是常见治疗手段之一。而骨髓抑制是常见的毒副作用, 尤其当白细胞降低时, 容易导致机体发生严重的感染, 从而危及生命。重组人粒细胞集落刺激因子是预防和治疗白细胞降低的常用药物, 但临床针对该药的不良反应研究较少, 机制尚不明确。本例病例希望为临床上因应用重组人粒细胞集落刺激因子所致不良反应的发生机制、形式和相应的处理提供参考。使临床能更好的应用重组人粒细胞集落刺激因子。

## 关键词

恶性肿瘤, 骨髓抑制, 不良反应, 重组人粒细胞集落刺激因子

## A Case Analysis of Liver Function Impairment in a Tumor Patient Induced by rhG-CSF

Cong Chen, Yali Hao, Yuqian Dong, Jiajun Yang, Xin Yao

Yanan University, Yanan Shaanxi  
Email: chencong82590@163.com

Received: Jun. 9<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jun. 17<sup>th</sup>, 2021; published: Jun. 24<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

China is a country with a high incidence of malignant tumors. At present, there are various treat-

ments for malignant tumors, among which drug therapy is one of the common treatments. myelosuppression is a common side effect, especially when the white blood cells are low, easy to lead to serious infection, and thus life-threatening. rhG-CSF is a commonly used drug for the prevention and treatment of Leukopenia, but there are few clinical studies on its adverse reactions and the mechanism is not clear. The purpose of this case is to provide a reference for the mechanism, form and management of adverse drug reactions induced by rhG-CSF. The aim of this paper is to improve the clinical application of rhG-CSF.

## Keywords

**Malignant Tumor, Myelosuppression, Adverse Reaction, Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

恶性肿瘤的发病率与死亡率在我国较高,随着科技发展,相应的治疗方式日渐增多,最主要的有手术治疗、药物治疗、放射治疗三种治疗手段。其中化疗是最常见的药物治疗方式,而化疗最常见的副作用有消化道反应、骨髓抑制等。临床上对于具有强烈致吐作用的化疗药,常用三药联合止吐方案[1],效果较好,目前大部分患者的消化道反应可耐受。而严重的骨髓抑制,尤其是白细胞降低与中性粒细胞减少时会提高患者发生感染的几率,从而造成严重的不良后果[2]。临床常使用粒细胞集落刺激因子预防和纠正患者的白细胞减少。

## 2. 病例摘要

患者,女,49岁,于2021年3月2日因“宫颈鳞癌IIIc期术后化疗后3周”之主诉入院。患者2021年2月5日于当地医院行根治性手术治疗。术后病检提示:宫颈内生型中-低分化鳞状细胞癌,侵及深肌层。右侧盆腔淋巴结查见转移癌(1/11)。诊断为宫颈鳞癌IIIc期。结合患者病史与各项检查,存在预后不良高危因素,根据患者身高体重,计算体表面积和药物剂量。术后给予多西他赛 120 mg ivgtt d1 + 奈达铂 120 mg ivgtt d2 方案化疗 1 周期,化疗过程顺利。现为继续治疗收住我科。

## 3. 主要诊疗经过

入院当天完善相关检查,患者血常规、心电图、肿瘤标志物、凝血系列、肝功能及肾功电解质等检查均未见明显异常。胸部、腹部及盆腔 CT 未见肿瘤复发转移征象。故于 2021 年 3 月 3 日给予地塞米松预处理。于 2021 年 3 月 4 日继续原方案多西他赛 120 mg ivgtt d1 + 奈达铂 120 mg ivgtt d2 治疗,给予盐酸帕洛诺司琼及福沙匹坦止吐治疗。同时给予抑酸、护肝、心电监护等对症支持治疗。化疗顺利结束后,于 2021 年 3 月 8 日复查血常规:白细胞计数  $2.55 \times 10^9/L$ 。考虑化疗所致骨髓抑制 II 级,给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对症治疗。2021 年 3 月 10 日行调强放疗 PTV46Gy/23f/5W。2021 年 3 月 11 日复查血常规:白细胞计数  $0.93 \times 10^9/L$ ,此时考虑骨髓抑制 IV 级,给予抗感染、病房消毒等对症治疗,同时给予重组人粒细胞集落刺激因子 200 ug 皮下注射。2021 年 3 月 18 日复查血常规:白细胞计数  $3.52 \times$

10<sup>9</sup>/L。患者白细胞恢复正常，提示治疗有效。因患者处于放射治疗过程中，故给予定期复查血常规，2021年4月2日复查血常规：白细胞计数  $2.25 \times 10^9$ /L，白细胞低，给予重组人粒细胞集落刺激因子 100 ug 皮下注射。2021年4月4日复查血常规：白细胞计数  $22.53 \times 10^9$ /L，但患者出现全身皮肤瘙痒，巩膜明显黄染的症状与体征，给予复查肝功能：丙氨酸氨基转移酶(ALT) 156 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 69 U/L、碱性磷酸酶(ALP) 252 U/L，总胆红素(TBiL) 107.3 umol/L、直接胆红素(DBiL) 103.3 umol/L。考虑患者出现肝功能受损，给予保肝、退黄对症治疗。2021年4月13日患者放疗结束，要求行后装治疗，故复查肝功能：ALT 122 U/L、AST 59 U/L、ALP 200 U/L，TBiL 78.9 umol/L、DBiL 73.4 umol/L。血常规示：白细胞计数  $2.1 \times 10^9$ /L。患者肝功能较前有所好转，但仍处于异常值，告知患者及家属后装治疗有可能造成的不良后果，如加重肝功能损伤，血常规白细胞低，考虑患者使用重组人粒细胞集落刺激因子后出现肝功损伤，故暂予密切观察，但患者及家属仍坚持要求后装治疗，同时给予保肝治疗，密切监测肝功能变化情况。2021年4月16日患者后装治疗结束，复查血常规白细胞计数  $1.61 \times 10^9$ /L。肝功能：ALT 80 U/L、AST 45 U/L、ALP 195 U/L，TBiL 60.1 umol/L、DBiL 50.9 umol/L。继续给予保肝治疗同时给予重组人粒细胞集落刺激因子 200 ug 皮下注射，同时密切观察患者是否再次出现肝损症状。2021年4月22日复查血常规白细胞计数  $11.42 \times 10^9$ /L。肝功能：ALT 74 U/L、AST 33 U/L、ALP 190 U/L，TBiL 55 umol/L、DBiL 50.9 umol/L。给予重组人粒细胞集落刺激因子 200 ug 皮下注射。患者肝功能好转，血常规未见明显异常，患者及家属要求出院，口服保肝药物治疗，告知患者及家属出院可能延误治疗，使病情加重，但患者仍然坚持出院，签署相关知情同意书，于2021年4月23日办理出院，嘱患者出院后定期复查肝功能，如有不适，及时就诊。

## 4. 讨论

### 4.1. 肝功能受损和可疑药物的相关性

患者在放疗过程中，出现肝功能受损，首选分析可能存在的原因，排除非药物因素后再考虑可能的药物因素。引起患者肝功能损伤可能的非药物因素有：患者饮食不当、本身疾病及放疗的影响。经过询问患者及家属，住院期间饮食较前无明显变化，未食用损肝药物。而患者本身疾病为宫颈恶性肿瘤，既往无慢性病毒性乙型肝炎病史，自身疾病造成肝功能受损的可能性较小。而患者采取的是调强放疗，实际靶区并不包括肝脏。放疗期间患者无其他用药，使用重组人粒细胞集落刺激因子 100 ug 后，3天后患者出现明显肝功能受损的症状与体征，实验室指标异常，故肝功能异常与重组人粒细胞集落刺激因子的使用呈明显的时间相关性。故考虑药物因素的可能性更大。患者之前从未使用过 100 ug 剂量的重组人粒细胞集落刺激因子，给予保肝药物，肝功能有所好转。因为治疗患者再次出现骨髓抑制，选用 200 ug 剂量的重组人粒细胞集落刺激因子，患者肝功能处于稳定状态。

根据不良反应因果关系判断的几项原则[3]，该患者的不良反应发生与重组人粒细胞集落刺激因子 100 ug 存在时间关系、换药后不良反应消失且当时治疗过程中未使用其他药物、排除其他原因导致的可能，故认为该不良反应的发生与重组人粒细胞集落刺激因子的关联性评价结果为“很可能”。

### 4.2. 重组人粒细胞集落刺激因子导致肝功能损伤的可能机制

患者使用长效升白药物聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子和重组人粒细胞集落刺激因子 200 ug 时并未出现肝功能受损的情况。目前关于重组人粒细胞集落刺激因子造成肝功能受损的机制尚不清楚[4]，根据本例病例的特征，考虑或许与该药剂量有关，该患者使用低剂量时肝功能受损，而用高剂量时肝功能未出现损伤。在动物实验中，部分动物使用重组人粒细胞集落刺激因子后，会出现 ALP、AST、TBiL 的

一过性增高, 严重超出安全剂量时肝脏可出现明显病变。故考虑该药物中可能含有影响肝功能的物质, 部分患者对该物质较敏感, 导致肝功能异常[5]。

### 4.3. 出现骨髓抑制与肝功能受损时如何平衡两者

肿瘤患者放化疗过程中常见的不良反应之一就是骨髓抑制, 据相关统计, 大约 80% 的肿瘤患者在治疗过程中会出现骨髓抑制, 常见的处理方式是化疗后 24~72 小时使用重组人粒细胞集落刺激因子[6]。但部分患者会出现不良反应, 建议给予对症治疗。还可使用中医药进行对症治疗[7]。针对本例患者出现肝功能受损, 停用最可能造成该不良反应的药物, 考虑患者既往使用长效与高剂量重组人粒细胞集落刺激因子时并未出现肝功能受损, 故在治疗过程中, 若患者出现Ⅲ级或Ⅳ级的骨髓抑制, 可以尝试使用不同剂量的药物进行治疗, 同时给予保肝对症治疗, 密切监测患者的肝功能, 如有不适, 立即停药进行相应的处理。同时对于既往化疗过程中有严重骨髓抑制的患者, 建议提前给予重组人粒细胞集落刺激因子进行预防[8], 降低患者发生感染的可能。

## 5. 结论

重组人粒细胞集落刺激因子能有效预防和治疗肿瘤患者放化疗过程中所致的骨髓抑制, 但部分患者使用后, 会发生不同的不良反应, 及时停药给予对症治疗。大部分患者的不良反应较轻, 容易改善。对既往发生过严重骨髓抑制的患者, 可提前给予预防, 同时, 中医药也可作为一种治疗手段。

该病例报道已获得病人知情同意。

## 参考文献

- [1] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会. 化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2018 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(12): 946-960.
- [2] 史艳侠, 邢镡元, 张俊, 等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 876-882.
- [3] 魏戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.
- [4] 杨柱梅, 殷家福, 吴映蓉. 重组人粒细胞集落刺激因子不良反应的文献分析[J]. 中国药业, 2013, 22(5): 57-58.
- [5] 符一岚, 曹丽芝, 龚倩, 等. 肿瘤患者应用重组人粒细胞集落刺激因子致严重不良反应 13 例临床分析[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(1): 108-111, 116.
- [6] 田晓燕, 姚燕琴, 尤海生. 化疗药致Ⅳ度骨髓抑制病例分析[J]. 西北药学杂志, 2011, 26(6): 462-463.
- [7] 赵同德, 田劲丹, 侯丽, 等. 苗药芪胶升白胶囊防治化疗相关白细胞减少的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1547-1552.
- [8] 石远凯, 许建萍, 吴昌平, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防肺癌化疗后白细胞减少的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(14): 679-684.