

177 例粒细胞刺激因子不良反应报告分析

李为 刘宇 汤莹

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030)

摘要 目的:分析粒细胞刺激因子(G-CSF)导致不良反应(ADR)的规律和特点,为该药临床安全应用提供理论参考。**方法:**采用回顾性分析的方法,收集2014年1月~2018年12月湖北省药品不良反应监测中心数据库中177例G-CSF导致ADR的报告,分别从患者年龄与性别、用药方法与剂量、ADR发生时间、ADR累及系统/器官和临床表现等方面进行统计分析。**结果:**177例G-CSF导致的ADR报告中,男女比例为1:1.81,虽在各个年龄段均有分布,但是主要发生于中老年患者;所导致的ADR中以肌肉骨骼系统损害(31.88%)和全身性损害(28.38%)为主;严重的ADR 15例。G-CSF导致的ADR大多发生于用药后7 d内,危及生命的严重ADR主要发生在用药后10 min,绝大多数病例转归情况良好。**结论:**G-CSF常见的ADR为肌肉骨骼系统损害和全身性损害,提示临床应加强用药后监测,积极预防,及时治疗。

关键词 粒细胞刺激因子;药品不良反应;报告;安全用药

中图分类号:R973⁺.4 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)04-0256-04

Analysis of 177 Cases of Adverse Drug Reaction Reports of Granulocyte-colony Stimulating Factor

Li Wei, Liu Yu, Tang Ying

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT Objective: To analyze the regularity and characteristics of adverse reactions (ADR) caused by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), and to provide theoretical reference for the clinical rational application. **Methods:** Using retrospective analysis, 177 ADR reports collected by Hubei Central for ADR Monitoring from January 2014 to December 2018 according to patients' age and gender, dosage and administration, occurrence time, the involvement system and manifestation, nature and causality evaluation and so on. **Results:** From the analysis of 177 cases of ADR reports of G-CSF, the ratio of male to female was 1 : 1.81, distributed across all ages and especially focused on middle-aged; The mainly involvement system contained musculoskeletal system damage (31.88%), systemic damage (23.38%). A total of 15 severe ADR cases were reported. The most of the adverse reactions of G-CSF occurred within 7 d after medication, and the serious adverse reactions mainly occurred within 10 min. The vast majority of patients had a good prognosis. **Conclusion:** The most common ADR of G-CSF are muscul- oskeletal system damage and systemic damage, that suggest clinical monitoring, active prevention and timely treatment should be strengthened after use of G-CSF.

KEY WORDS Granulocyte-colony stimulating factor; Adverse drug reaction; Reports; Medication safety

粒细胞刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)是一种促进粒系祖细胞增殖、分化及成熟,并促进骨髓中中性粒细胞向外周血释放的细胞因子^[1]。目前临床上常用G-CSF治疗肿瘤和白血病患者因化疗导致的粒细胞或白细胞减少症、骨髓异常增生综合征^[2]。2015年中华医学会指南也推荐G-CSF作为肿瘤患者的重要支持治疗药物^[3]。随着G-CSF在临床应用不断增加,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率也在不断升高,因此关注该类药物的ADR显得尤为迫切。本研究对2014~2018年湖北省药品不良反应监测中心数据库

收集的177例G-CSF导致的ADR报告进行回顾性分析,旨在促进G-CSF的安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于湖北省药品不良反应监测中心数据库2014年1月~2018年12月收集的G-CSF所致ADR报告,共计178份,剔除经市级、省级监测机构关联性评价为“可能无关”的病例报告1份,共纳入177份报告。G-CSF制剂包含重组人粒细胞因子注射液、重组人G-CSF、重组人粒细胞集落刺激因子和

注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子等。

1.2 统计项目与方法

采用归类统计法,对177例G-CSF所致ADR报告中患者年龄与性别、家族过敏史和既往ADR情况、给药方式与剂量、用药至ADR发生时间、ADR累及系统/器官、ADR类型与关联性评价及临床表现等进行统计分析。

1.3 ADR判定标准

1.3.1 ADR关联性评价标准 根据国家药品不良反应监测中心的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[4]对每份ADR报告进行关联性分析评价。

1.3.2 严重的ADR判定标准 严重的ADR是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导致显著的或者永久的人体伤残或器官功能的损伤;⑤导致住院或者住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的^[5],凡符合一条或一条以上的,则被判定为严重的ADR。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

177例G-CSF引起的ADR报告中,男63例,女114例,男女比例为1:1.81;患者年龄2~84岁,G-CSF导致的ADR在各年龄段均有发生,其中41~65岁人群病例数最多,占总人群的71.19%,见表1。

表1 ADR患者年龄和性别分布(n,%)

年龄段(岁)	男	女	合计	构成比(%)
0~20	3	2	5	2.82
21~40	6	16	22	12.43
41~65	43	83	126	71.19
65~84	11	13	24	13.56
合计	63	114	177	100.00

2.2 G-CSF使用患者的原患疾病

152例患者的原患疾病为肿瘤,G-CSF主要用

表2 各种类型疾病G-CSF的使用情况(n,%)

疾病类型	原患疾病	使用例数	构成比(%)
实体瘤	乳腺癌/肿瘤、胃癌/恶性肿瘤、睾丸精原细胞瘤、宫颈恶性肿瘤、胆管癌、耳部恶性肿瘤、肺癌、鼻咽癌、结肠恶性肿瘤、淋巴瘤肺低分化腺癌、食管癌、脊柱恶性肿瘤、乳房恶性肿瘤、右肺鳞癌、胰腺恶性肿瘤、直肠癌、臀部软组织肉瘤、肛管恶性肿瘤、卵巢交界性肿瘤、贲门恶性肿瘤、右乳非特殊型浸润性癌、小细胞肺癌、贲门恶性肿瘤、肺鳞癌、子宫内膜样腺癌、肝癌、卵巢高级别浆液性癌、阴茎恶性肿瘤	123	69.49
非实体瘤	非霍奇金淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、急性白血病、纵隔恶性淋巴瘤、急性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、胸膜恶性肿瘤、肾癌	29	16.38
非肿瘤	慢性丙型肝炎、喘息性支气管炎、盆腔感染、白细胞减少症、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、中性粒细胞减少、乙型肝炎、肺结核、免疫性相关全血细胞减少症、慢性胃炎、急性上呼吸道感染、胃溃疡、肺部感染、重度贫血、肝硬化、肺泡蛋白沉积症、原发性血小板减少症	25	14.13

于治疗实体瘤和非实体瘤术后化疗导致的粒细胞或白细胞减少、骨髓抑制和化疗前的预防给药,以及用于治疗白血病,符合说明书适应证。其他25例非肿瘤患者多罹患细菌或病毒性感染以及原发性血小板减少症等疾病,报告中均明确患者存在中性粒细胞或白细胞减少情况,具有G-CSF用药指征。见表2。

2.3 患者既往ADR情况和家族ADR史

78份(44.07%)报告提及既往ADR情况,53份(29.94%)报告提及家族ADR史,超过半数的患者既往ADR情况不明确。

2.4 给药方式及剂量与用药至ADR发生时间分布

静脉滴注给药方式所致ADR 29例(16.38%),皮下注射方式所致ADR 148例(83.62%),见表3。G-CSF说明书中规定其每日使用剂量范围为2~5 μg·kg⁻¹,主要的应用规格有两种,分别为200 μg和300 μg。应用频率最高的每日使用剂量为200 μg,共67例(37.85%);37例(20.90%)日剂量为150 μg;27例(15.25%)日剂量为300 μg。

117例ADR均发生于给药后12 d内,静脉滴注和皮下注射给药方式所致的ADR多发生在给药后7 d内,分别为28例(15.82%),143例(80.79%),见表3。

表3 ADR给药方式及用药至ADR发生时间的例数分布(n,%)

用药至ADR发生时间	静脉注射	皮下注射	合计	构成比(%)
≤10 min	6	26	32	18.08
10 min< t≤30min	2	4	6	3.39
30 min< t≤2 h	6	16	22	12.43
2 h< t≤24 h	10	44	54	30.51
1 d< t≤7d	4	53	57	32.20
>7 d	1	5	6	3.39
合计	29	148	177	100.00

2.5 ADR累及系统/器官和临床表现

G-CSF主要引起的ADR以肌肉骨骼系统损害(31.88%)、全身性损害(28.38%)、白细胞和网状内皮系统异常(9.61%)、心血管系统损害(7.42%)

和皮肤及其附件损害(6.99%)为主。其中最常见的 ADR 表现为肌肉骨骼疼痛、关节痛、腹痛、白细胞增多等。由于部分 ADR 病例累及多个系统,故例次大于例数,总例次为 229 例。见表 4。

表 4 ADR 累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官	例次	构成比 (%)	临床表现
肌肉骨骼系统损害	73	31.88	骨骼肌肉疼痛、骨痛、腰背胀痛、下肢痛、腿痛、上肢不能握拳
全身性损害	65	28.38	发热、畏寒、头痛、全身酸痛、胸痛、休克、外周水肿、乏力、纳差、全身皮肤瘙痒、风团、过敏反应
白细胞和网状内皮系统异常	22	9.61	骨髓抑制、白细胞增多症
心血管系统损害	17	7.42	心悸、胸闷、心慌、面部潮红、血管跳动感
皮肤及其附件损害	16	6.99	瘙痒、红疹、皮炎、皮疹、注射部位皮肤发红
胃肠系统损害	14	6.11	恶心、呕吐、胃胀、胃灼烧、食欲不振
呼吸系统损害	10	4.37	气管痉挛、呼吸困难、喉部窒息感、呼吸急促
中枢及外周神经系统损害	4	1.75	烦躁、头昏、局部抽搐
血小板、出血和凝血障碍	3	1.31	流鼻血、骨髓抑制
其他	5	2.18	不适、排尿异常、精神障碍

2.6 严重 ADR 的临床表现

严重的 ADR 15 例(8.47%),主要有过敏性休克 2 例、严重过敏反应 2 例、休克 1 例、严重呼吸困难 3 例、骨性疼痛 6 例、腹痛 1 例。患者使用 G-CSF 后,休克/过敏性休克、严重过敏以及严重呼吸困难等严重 ADR 均在发生给药 10 min 内,主要表现为突发性心慌、神志昏迷、胸闷、呼吸困难、晕厥、恶心、呕吐、短时休克等。在给予吸氧、肾上腺素、多巴胺、质子泵抑制剂、地塞米松,以及异丙嗪等对症治疗后,约 5~15 min 均逐渐好转或痊愈;而对于使用 G-CSF 出现疼痛的患者,分别出现在用药后 1 h、第 3 天和第 5 天,主要表现为髌关节中度疼痛、全身性疼痛、全身肌肉骨骼酸痛以及腹痛等,给予口服或栓塞非甾体抗炎药后疼痛缓解。

其中 1 例患者为新的严重的 ADR 病例:患者,女,56 岁,因右乳非特殊型浸润性癌需再次化疗需预防性使用 G-CSF,于化疗第 3 天上午使用 G-CSF 200 μg ih 后出现心慌、呼吸困难、颜面肿胀感,给予吸氧、心电监测后症状好转,于化疗第 4 天清晨诉眼部有畏光感、闭目后感觉似有亮光,随即停用 G-CSF,予地塞米松静脉滴注后症状缓解。患者此前经过多次化疗上次化疗期间初次使用 G-CSF 时出

现心慌、呼吸困难、颜面肿胀感等症状,予吸氧后均得到缓解,其后多次使用 G-CSF 未见眼部有畏光感、闭目后感觉似有亮光等症状出现。此 ADR 表现与该药说明书描述不一致,并导致其他重要医学事件^[5],故认为是新的严重的 ADR。经过医院、省市级 ADR 监测机构的审核评价,该例 ADR 关联性评价结果为“可能”。

2.7 关联性评价与转归

对药品及 ADR 关联性进行评价,结果如下:肯定 2 例(1.13%),很可能 47 例(26.55%),可能 128 例(72.32%)。

G-CSF 致 ADR 的治疗和预后良好,除 1 例未好转以外,其余均无明显影响。168 例患者经停药或积极处理对症,如非甾体抗炎药、肾上腺素、糖皮质激素、抗组胺药以及吸氧等对症治疗后,全部好转或治愈;另外有 8 例转归情况不详。其中 17 例严重的 ADR 经及时干预治疗后,痊愈 8 例,好转 9 例。

3 讨论

G-CSF 不仅能促进粒系祖细胞的增殖、分化、成熟、中性粒细胞以及骨髓干细胞向外周血释放,还能促进中性粒细胞释放髓过氧化物酶、白细胞碱性磷酸酶和花生四稀酸等诱发免疫的相关物质,可能致其 ADR 呈现出多样性^[6,7]。G-CSF 导致的 ADR 多为一般的 ADR,如发热、腹痛、恶心、呕吐、寒战、骨骼肌肉疼痛、关节痛等,严重的 ADR 包括休克、肺损伤、急性肾衰竭、脾梗死、幼稚细胞增多症等比较少见^[7,8]。在本研究中出现 3 例危及生命的严重 ADR,均为过敏性休克且发生于注射后 30 min 内,表现为昏迷、呼吸微弱、心率失常,随即停药,给予地塞米松、肾上腺素、组胺药以及支气管解痉药对症治疗,症状逐渐好转或痊愈。

本研究 ADR 累及系统/器官中肌肉骨骼系统损害是发生例数最多的,主要为骨骼肌肉疼痛,与一项真实世界研究的结果一致^[9]。其中肌肉疼痛可能与 G-CSF 促进骨骼肌再生有关,因为 G-CSF 受体在发育成熟和发育中的骨骼肌肉中均存在表达,而 G-CSF 受体的通路在调节肌肉再生方面起着至关重要的作用^[10,11],因此骨骼肌正常的患者注射 G-CSF 后,非正常再生可能会出现骨骼肌肉疼痛的症状;而骨痛可能是用药后骨髓腔内白细胞骤然增生导致骨质受到压迫所致^[7]。

G-CSF 的说明书中给药途径包括静脉注射和皮下注射两种。一项基于“文献检索和案例安全性评

价”的研究表明,国内 G-CSF 常采用皮下注射方式给药^[2],而其中腹部皮下注射具有注射时痛觉轻、注射部位易暴露、药物吸收快、注射范围大更易更换注射部位等优势^[12],可能使皮下注射 G-CSF 频率显著升高,使得该给药途径的 ADR 构成比占 83.62%,但并不能表明给药途径与 G-CSF 导致 ADR 的发生率存在直接关系。

综上所述,G-CSF 作为一种基因编辑技术制造的生物制剂,具有潜在的 ADR 风险,虽然其 ADR 例数不多且程度多数较轻,但医务人员仍需要警惕其严重的 ADR,密切关注意用药后患者的身体状况,一旦出现异常情况立即停药,及时对症处理。

参 考 文 献

1 陈燕妮,黄新艳,许银燕,等. 粒细胞集落刺激因子在乳腺癌化疗中预防性应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018,38(8):56-60
 2 陈小兰. 重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子不良反应及安全性评价[J]. 海峡药学,2019,31(3):266-269
 3 中国医师协会肿瘤医师分会,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中华医学杂志编辑委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015年版)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001-3003
 4 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011

5 叶青青,蔡君,聂铮,等. 重组人粒细胞刺激因子在乳癌治疗中不良反应分析[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(1): 76-77
 6 王丽莉,齐林,王亚丽,等. 急性白血病患者应用含重组人粒细胞刺激因子的化疗方案致严重不良反应 1 例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2019,39(10):2338-2340
 7 邓小军,徐蜀远,杨丽萍. 重组人粒细胞刺激因子临床应用安全性评价与合理用药[J]. 中国药业,2016,25(19): 9-12
 8 Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in neutropenia[J]. J Immunol, 2015, 195(4): 1341-1349
 9 Elif A, Aygin BK, Saadettin K. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of G-CSF use in patients with cancer: a real-life study[J]. Support Care Cancer, 2019, 28(2): 691-699
 10 Ohashi M, Okubo K, Mizuno S, et al. Granulocyte-colony stimulating factor enhances load-induced muscle hypertrophy in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(4):944-949
 11 Wright CR, Brown EL, Della-Gatta PA, et al. G-CSF does not influence C2C12 myogenesis despite receptor expression in healthy and dystrophic skeletal muscle[J]. Front Physiol, 2014, 5:170
 12 刘纯一,胡新彦,徐立霞,等. 皮下注射重组人粒细胞刺激因子部位的选择[J]. 河北医药,2013,35(20):3180-3181

(2020-10-12 收稿 2020-12-20 修回)

(上接第 250 页)

10 胡丽萍,但淑杰,盖红梅,等. 上海某社区老年慢性病共病患者多重用药分析及对生命质量的影响[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(1):30-34
 11 许夏燕,郑桂梅,王振兴,等. 社区药师门诊对老年慢病患者药物治疗管理(MTM)的服务实践[J]. 中国药师, 2018,21(7):1214-1217
 12 李影影,邢玉晶,王焱,等. Beers 标准和 STOPP/START 标准再评价老年住院患者医嘱点评情况[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(1): 57-60
 13 段蓉,李正翔. 2 种标准评估老年住院患者潜在不适当用药[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(19):1979-1982
 14 侯凯旋,闫素英. 2015 版 Beers 标准在老年住院患者潜在不适当用药评价中的应用[J]. 实用药物与临床,2018, 21(4):452-456
 15 Rongen S, Kramers C, O'Mahony D, et al. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2016, 31(2): 137-145
 16 Zhang XL, Zhou S, Pan KM, et al. Potentially inappropri-

ate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria[J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 1697-1703
 17 Jirón M, Pate V, Hanson LC, et al. Trends in prevalence and determinants of potentially inappropriate prescribing in the United States: 2007 to 2012 [J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(4): 788
 18 Barber J, McKeever TM, McDowell SE, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia; time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(4): 566-77
 19 张韶龙. 老年患者睡眠障碍相关因素及治疗[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(5): 575- 577
 20 Groot MH, van Campen JP, Moek MA, et al. The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review [J]. Drugs Aging, 2013, 30(11): 901-920

(2020-08-27 收稿 2021-02-07 修回)