

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.03.024

晚期非小细胞肺癌 GP 方案化疗前后网织红细胞与白细胞的变化及临床价值

萧剑军¹, 彭杰文¹, 贺景焕¹, 何洁冰²

Alternation and Clinical Significance of Reticulocyte and Leucocyte in Advanced NSCLC with Chemotherapy before and after GP Regimen

XIAO Jian-jun¹, PENG Jie-wen¹, HE Jing-huan¹, HE Jie-bing²

1. Department of Chemotherapy, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, China; 2. Zhongshan Cancer Research Institute

Abstract: Objective To investigate the alternation and clinical significance of reticulocyte and leucocyte in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) before and after chemotherapy with Gemcitabine combining Cisplatin. **Methods** The reticulocytes were examined by Flow cytometry, and the leukocytes were examined by blood analyzer using the peripheral blood of 87 NSCLC cases in advanced patients before and after chemotherapy by GP regimen. **Results** On the 6th, 10th day after chemotherapy, leukocytes decreased progressively, lower than pre-chemotherapy significantly. On the 10th day leukocytes were significantly lower than the 6th day ($P < 0.01$), but the 14th day rebounded significantly comparing with the 10th day ($P < 0.01$), but still lower than the pre-chemotherapy level ($P < 0.01$); while reticulocytes on the 6th, 10th day after chemotherapy decreased significantly than pre-chemotherapy ($P < 0.01$), however there was no significant difference between the 10th day than the 6th day ($P > 0.05$), while the 14th day rebounded significantly compared with the 10th day ($P < 0.01$), regaining the pre-chemotherapy level ($P > 0.05$). **Conclusion** Reticulocyte levels can be used as the more sensitive indicator in bone marrow suppression and restoration in advanced non-small-cell lung cancer after chemotherapy, it deserves for clinical application after further investigations.

Key words: Non-small-cell lung cancer (NSCLC); Chemotherapy; Reticulocyte ratio; Leucocyte

摘要:目的 了解晚期非小细胞肺癌采用吉西他滨联合顺铂化疗前后网织红细胞与白细胞的变化及临床价值。**方法** 87例晚期非小细胞肺癌患者予GP方案化疗前后采用流式细胞术检测网织红细胞的含量,采用血液分析仪检测外周血的白细胞变化。**结果** 化疗后第6天、第10天白细胞计数进行性下降,明显低于化疗前,第10天明显低于第6天($P < 0.01$),第14天较第10天明显回升($P < 0.01$),但仍低于化疗前水平($P < 0.01$);而网织红细胞计数第6天、第10天较化疗前明显下降($P < 0.01$),第10天较第6天无差异($P > 0.05$),第14天较第10天明显回升($P < 0.01$),恢复至化疗前水平($P > 0.05$)。**结论** 网织红细胞的变化可作为晚期非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制和恢复的较敏感指标,值得临床推广应用。

关键词: 非小细胞肺癌;化疗;网织红细胞比率;白细胞

中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)03-0326-03

0 引言

化疗是治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的主要手段之一。国内外的研究显示^[1-2],吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的有效率为31%~54%。但化疗后可能出现严重的骨髓抑制,容易伴

发感染、贫血、出血等,危险性极大,如何早期预测骨髓抑制的程度,是临床中值得关注的问题。Kageoka等^[3]用Sysmex R-3000分析了骨髓和外周血中网织红细胞与造血状态的关系,发现外周血网织红细胞计数用于分析骨髓造血状态优于白细胞计数和血小板计数。从2001年10月—2010年3月我们对87例晚期NSCLC患者采用吉西他滨联合顺铂化疗,同时检测患者化疗前后外周血白细胞的变化及采用流式细胞术检测网织红细胞的变化,现报道如下。

收稿日期:2010-06-17;修回日期:2011-01-27

作者单位:1. 528400 广东中山,广东省中山大学附属中山医院化疗科;2. 广东省中山市肿瘤研究所

作者简介:萧剑军(1969-),男,本科,副主任医师,主要从事肿瘤化疗方面的研究

1 资料与方法

1.1 资料

本组 87 例初治晚期非小细胞肺癌患者均经病理学证实,其中鳞癌 52 例,腺癌 31 例,大细胞癌 4 例;男 50 例,女 37 例;年龄 35~69 岁,中位年龄 55 岁;卡氏评分 70 分以上。临床分期ⅢB 期 39 例,Ⅳ期 48 例。化疗方案采用 GP 方案,吉西他滨 800~1000 mg/m²静脉滴注,第 1、8 天;顺铂 30 mg/m²静脉滴注,第 1~3 天。

1.2 仪器和方法

检测仪器:COULTER XL 流式细胞仪和血细胞计数仪。

检测方法:患者化疗前空腹抽取外周静脉血 1 次,化疗后第 6、10、14 天分别空腹抽取外周静脉血 1 次,每次抽血样本采用流式细胞术检测网织红细胞含量,采用血液分析仪作白细胞计数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件作 *t* 检验。

2 结果

87 例接受化疗的患者,均完成了顺铂的化疗。其中 75 例完成第 1、8 天吉西他滨化疗及第 1~3 天顺铂的化疗,化疗后第 6 天、第 10 天白细胞计数进行性下降,明显低于化疗前,第 10 天明显低于第 6 天($P < 0.01$),第 14 天较第 10 天明显回升($P < 0.01$),但仍低于化疗前水平($P < 0.01$);而网织红细胞计数第 6 天、第 10 天较化疗前明显下降($P < 0.01$),第 10 天较第 6 天差异无统计学意义($P > 0.05$),第 14 天较第 10 天明显回升($P < 0.01$),恢

复至化疗前水平($P > 0.05$),见表 1。

其中 12 例患者只完成第 1 天吉西他滨及第 1~3 天顺铂的化疗,原因是观察到这部分患者化疗后第 6 天白细胞计数及网织红细胞计数下降较其他患者更明显($P < 0.01$),考虑可能出现严重骨髓抑制,故停用第 8 天化疗,尽早使用 G-CSF,白细胞计数第 10 天较第 6 天明显回升($P < 0.01$),较化疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),第 14 天继续回升,较第 10 天差异有统计学意义($P < 0.05$);而网织红细胞计数第 10 天已恢复至化疗前水平($P > 0.05$),第 10 天、第 14 日均较前进行性升高($P < 0.01$),见表 2。

3 讨论

吉西他滨是新一代抗代谢类抗癌药,主要作用于 DNA 合成期,可将细胞增殖阻断至 S 期和 G₁ 期,具有广谱抗肿瘤作用。体内外实验的结果均证实吉西他滨与顺铂联合应用有相互协同作用,近期国内外的研究显示,吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的缓解率为 31%~54%。GP 方案是治疗晚期(ⅢB~Ⅳ期)非小细胞肺癌(NSCLC)的主要化疗方案之一,疗效确切,但化疗后出现的骨髓抑制影响了部分患者的化疗进程和治疗效果,如何才能早期检测骨髓功能的变化,以及如何更好地使用 G-CSF 是本研究的目的。在目前肿瘤的治疗中,评价骨髓抑制主要是观察白细胞及血小板计数,但出现白细胞或血小板下降时骨髓造血功能已明显受抑制,因此临床医生期望有一种更敏感的指标来预测骨髓造血功能状况,从而指导临床工作。

表 1 75 例肺癌患者化疗前后白细胞计数和网织红细胞含量的测定($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The reticulocytes and the leukocytes were examined in 75 advanced NSCLC patients before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

Item	Case	Before chemotherapy	After chemotherapy		
			6th day	10th day	14th day
Leukocyte($\times 10^9$)	75	5.53 ± 1.85	3.93 ± 1.59**	2.87 ± 1.85**	3.98 ± 1.93**
Reticulocyte(%)	75	3.01 ± 1.24	0.84 ± 0.61**	0.86 ± 0.47**	2.79 ± 1.03

Note: compared with before and after chemotherapy; ** $P < 0.01$

表 2 12 例肺癌患者化疗前后白细胞计数和网织红细胞含量的测定($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The reticulocytes and the leukocytes were examined in 12 advanced NSCLC patients before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

Item	Case	Before chemotherapy	After chemotherapy		
			6th day	10th day	14th day
Leukocyte($\times 10^9$)	12	5.08 ± 2.01	2.14 ± 0.28**	4.11 ± 1.44	5.65 ± 2.65
Reticulocyte(%)	12	2.48 ± 0.81	0.42 ± 0.15**	1.96 ± 0.66	2.69 ± 0.62

Note: compared with before and after chemotherapy; ** $P < 0.01$

网织红细胞是一种独立的监测骨髓功能恢复的参数,流式细胞术检测网织红细胞计数具有快速、客观、结果准确、重复性好等优点^[4],可以根据荧光强度将网织红细胞分为低荧光网织红细胞(LFR)、中荧光网织红细胞(MFR)、高荧光网织红细胞(HFR)。幼稚网织红细胞因胞质中残留的 RNA 物质较多,所以有最强的荧光,多为 HFR;成熟网织红细胞胞质中残留的 RNA 物质较少,只有极少荧光或没有荧光,多为 LFR;MFR 介于两者之间。红细胞生成正常时,HFR 很难见到,而在造血受到刺激时,较多的幼稚网织红细胞从骨髓释放入外周血,HFR 显著提高。本人观察^[5]接受化疗的乳腺癌患者,化疗后白细胞及网织红细胞明显低于化疗前水平,但网织红细胞较白细胞提前 4 天恢复至化疗前水平,此与 Kageoka、Muguruma、彭明婷等^[3,6-7]等报道化疗后骨髓造血功能从抑制到恢复时,外周血中 HFR 的增高较白细胞的增加早数天是一致的,可见网织红细胞的变化可作为化疗后骨髓抑制和恢复的较敏感指标。

本研究采用联合检测外周血白细胞和网织红细胞的方法,发现化疗后第 6 天、第 10 天患者外周血白细胞计数和网织红细胞计数较化疗前均明显下降($P < 0.01$),第 10 天白细胞计数仍进行性下降而网织红细胞计数维持稳定,因此化疗结束后从第 10 天开始使用 G-CSF 刺激骨髓造血,外周血白细胞计数逐渐回升,到第 14 天白细胞计数较第 10 天明显回升($P < 0.01$),但仍明显低于化疗前水平($P < 0.01$)。而网织红细胞计数到第 14 天已恢复到化疗前水平($P > 0.05$),提示骨髓造血功能进入恢复期,网织红细胞较白细胞更早恢复。王梅、乐家新等^[8-9]观察网织红细胞计数及其组分在肿瘤化疗中的变化,并与血常规进行对照发现:网织红细胞计数比白细胞的降低平均提前 4 天(范围 1~6 天);MFR + HFR 上升比白细胞的恢复平均提前 3 天(范围 1~9 天)。因此我们在网织红细胞计数升至正常水平时停用 G-CSF,患者仍能平稳渡过化疗间歇期,顺利进行下一疗程化疗。从表 2 中看到,其中 12 例患者只完成第 1 天吉西他滨化疗,原因是观察到这部分患者化疗后第 6 天均出现 III 度以上骨髓抑制,如果进行第 8 天吉西他滨化疗,患者可能出现严重的骨髓抑制,势必影响后续的化疗,故停用,立即使用 G-CSF 刺激骨髓造血。白细胞计数第 10 天较第 6 天明显回升($P < 0.01$),较化疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),第 14 天继续回升,较第 10 天差异有统计意义($P < 0.05$);而网织红细胞计数第 10 天已恢复至化疗前水平($P > 0.05$),第 10 天、第 14 天均

较前进行性升高($P < 0.01$),停止化疗及早期使用 G-CSF,避免了骨髓抑制的进一步加重,减少了化疗相关的严重并发症,使这部分患者能按时进行下一疗程化疗。本研究组出现 IV 度骨髓抑制发生率较文献报道低,与我们监测网织红细胞计数后早期给予 G-CSF 干预有一定的关系。

因此,临床上对晚期非小细胞肺癌患者采用 GP 方案化疗收到一定的临床效果,但化疗后外周血白细胞和网织红细胞计数均出现明显下降,因白细胞明显下降可能发生严重感染的可能性,故通过流式细胞术检测只要发现网织红细胞计数明显下降,就早期给予 G-CSF 预防白细胞的进行性下降,同时由于网织红细胞计数回升较快,即使外周血白细胞计数仍继续下降,只要网织红细胞计数已恢复,就可以及时停用 G-CSF,骨髓造血功能仍能逐渐恢复,既达到了早期干预的目的,又能避免盲目、长时间的使用粒细胞集落刺激因子而导致骨髓造血功能的过早耗竭,还能减轻患者的经济负担,因此值得临床应用。

参考文献:

[1] 王导新,蒋幼凡. 健择联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国肺癌杂志,2002,5(2):141-142.
 [2] Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipur C, et al. Gemcitabine and carboplatin(CBDCA) versus cisplatin(CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) stage III and IV: a phase III randomized trial[J]. Lung Cancer,2002, 37(1):9-14.
 [3] Kageoka T, Kanekuni Y, Fujita T, et al. The correlation between hematopoietic status of the bone marrow and peripheral or marrow reticulocyte classification by using the automated reticulocyte analyzer Sysmex R-3000[J]. Rinsho Byori,1992, 40(6):595-601.
 [4] 曹永献,姚远,张飏,等. 流式细胞仪计数网织红细胞方法评价[J]. 检验医学,2004,19(3):200-202.
 [5] 萧剑军,彭杰文,何洁冰,等. 网织红细胞在乳腺癌化疗前后的变化及临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2008,15(2):116-120.
 [6] Muguruma Y, Nirasawa M, Kurimoto U, et al. Prediction of bone marrow function by the appearance rate of RAN-rich reticulocytes during the chemotherapy for hematologic malignancy[J]. Rinsho Ketsueki,1991,32(3):277-279.
 [7] 彭明婷,赵声明,王薇,等. 网织红细胞在肿瘤病人化疗过程中的动态变化[J]. 中华医学检验杂志,1997,20(6):367-369.
 [8] 王梅,陈爽. 网织红细胞计数在监测胸部肿瘤患者化疗后骨髓抑制状态的探讨[J]. 重庆医科大学学报,2006,31(4):585-586,596.
 [9] 乐家新,丛玉隆,兰亚婷,等. 肿瘤患者化疗过程中网织红细胞动态变化的观察[J]. 白求恩医学院学报,2003,1(2):82-84.

[编辑校对:安 凤]