

重组人红细胞生成素治疗恶性肿瘤贫血的临床观察

程晶,伍钢,彭纲,黄晶

Clinical Observation of Erythropoietin in Treating the Malignant Tumour Anemia

CHENG Jing, WU Gang, PENG Gang, HUANG Jing

Department of Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430023, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in treating malignant tumour anemia (MTA). **Methods** Thirty cases of treated group were treated with rHuEpo 10 000 U, qod, lasted for 8 weeks. Thirty cases of control group were treated with support cares and the blood transfusion. **Results** The overall response rates of treated and control group were 73.3% (22/30) and 13.3% (4/30) respectively, and the increased Hb of treated group is more higher than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion** rHuEpo is effective and safe in treating MTA.

Key words: Malignant tumor anemia; Recombinant human erythropoietin; Malignant tumor

摘要: **目的** 观察重组人红细胞生成素(rHuEpo)治疗恶性肿瘤贫血(MTA)的效果。**方法** 治疗组患者接受 rHuEpo 皮下注射,10 000U,隔日 1 次,疗程 8 周。疗效不明显或有缺铁实验室证据的患者加用琥珀酸亚铁 0.1g 口服,每日 3 次。治疗中如患者血红蛋白 $< 80\text{g/L}$,可考虑给予输血。对照组不给予 rHuEpo,其他同治疗组。**结果** 治疗组有 22 例(73.3%)血红蛋白上升 $> 20\text{g/L}$,对照组仅 4 例(13.3%)血红蛋白上升 $> 20\text{g/L}$,两组有效率差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** rHuEpo 治疗 MTA 安全有效。

关键词: 恶性肿瘤贫血;红细胞生成素;恶性肿瘤

中图分类号: R973⁺.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)08-0511-02

0 引言

恶性肿瘤贫血(MTA)不但降低恶性肿瘤患者的生活质量,还降低放、化疗的敏感性^[1],进而影响预后。因此,我们应用重组人红细胞生成素(rHuEpo)治疗 MTA 30 例,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

全部恶性肿瘤贫血(MTA)病例共 60 例,均经病理证实,并且符合下列条件:原发肿瘤得到有效治疗,KPS 评分均 > 80 分,预期生存期 > 6 个月,Hb $< 90\text{g/L}$,停止放化疗 1 月以上。排除标准:(1)其他原因贫血(胃肠道出血,铁、叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏或代谢障碍);(2)未控制的高血压;(3)预计生存期 < 6 个月;(4)并发慢性感染或炎症;(5)使用激素者;(6)骨髓转移者;(7)应用其他升血药物者。将其随机分作治疗组和(阴性)对照两组,各 30 例,治疗组男 17 例,女 13 例,年龄 43~70 岁,中位年龄 51 岁,

其中胃癌术后 9 例,结肠癌术后 4 例,肺癌 6 例(术后 1 例),膀胱癌术后 2 例,多发性骨髓瘤(MM)2 例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)7 例。对照组男 16 例,女 14 例,年龄 33~76 岁,中位年龄 52 岁,胃癌术后 8 例,结肠癌术后 6 例,肺癌 5 例(术后 2 例),MM3 例,NHL 8 例。两组患者曾接受强度相当的放、化疗方案。

1.2 治疗方法

治疗组患者接受沈阳三生制药股份有限公司生产的益比奥(rHuEpo)皮下注射,10 000U,隔日 1 次,疗程 8 周。为防止治疗期间患者发生的铁缺乏,疗效不明显或治疗期间有缺铁实验室证据的患者加用琥珀酸亚铁 0.1g 口服,每日 3 次。治疗中如患者血红蛋白 $< 80\text{g/L}$,可考虑给予输血。对照组不给予益比奥,其他同治疗组。

1.3 评判疗效的标准

治疗 8 周后开始评价疗效,血红蛋白上升超过 20g/L 为有效。

1.4 统计学方法

两组血红蛋白上升的差别比较用 t 检验,两组治疗有效率的差别比较用 u 检验。

收稿日期:2004-09-13;修回日期:2005-02-21

作者单位:430023 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心

2 结果

2.1 治疗前后血红蛋白值变化

治疗组有 22 例 (73.3%) 血红蛋白上升 > 20g/L, 范围 25 ~ 46g/L, 中位数为 34g/L; 对照组仅 4 例 (13.3%) 血红蛋白上升 > 20g/L, 范围 21 ~ 27g/L, 中位数为 23g/L。治疗组与对照组比较, 前者血红蛋白上升明显, 两组差别有统计意义 ($P < 0.01$), 两组贫血治疗有效率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 输血量变化

治疗组 6 例因重度贫血在治疗前每周输血 400 ~ 600mL, Epo 治疗后血红蛋白上升, 不再依赖输血, 只有 1 例在观察期间输血 600mL, 输血需求率为 3.3%; 而对照组有 8 例依赖输血, 分别输血 2 ~ 8 次 (400 ~ 1600mL), 输血需求率为 26.6%。

2.3 不良反应

1 例皮下注射部位出现疼痛, 1 例头晕乏力, 2 例血压轻度升高 (10 ~ 20mmHg), 均未作特殊处理, 可自行缓解。

3 讨论

恶性肿瘤患者常伴发贫血, 据统计其发生率接近 50%, 当疾病处于进展期或放化疗时, 发生率甚至可高达 90%^[2], 这不但降低患者的生活质量, 还影响到其预后, 降低放、化疗的敏感性, 因此应积极纠正贫血是恶性肿瘤综合治疗的重要环节之一。MTA 的原因很多, 如出血、溶血、营养缺乏、肿瘤细胞浸润骨髓、引起骨髓坏死或纤维化及放、化疗对红系造血的直接抑制作用等。除此之外, 近年研究发现正细胞、正色素贫血或小细胞低色素贫血, 网织红细胞计数多正常或减低, 血清铁降低, 铁蛋白增高或正常, 骨髓铁染色示细胞内铁减少而细胞外铁增多等“慢性病贫血”表现均与 IL-1、TNF、IFN 等负性调控因子抑制内源性 Epo 生成、抑制红系造血及影响铁代谢等有关^[3]。MTA 的发病机制均与包括 Epo 在内的细胞因子有关^[4-8]。故此, 重组人 Epo 替代治疗应运而生, 并以其高特异性、高安全性的特点在临床上得到日益广泛的应用。

重组人 EPO 治疗 MTA 的使用剂量尚无统一标准, FDA 批准的推荐起始剂量为 150U/kg, 皮下注射, 每周 3 次, 如治疗 4 周后无效, 剂量可增加到 300U/kg, 每周 3 次, 或 40 000U, 皮下注射, 每周 1 次, 其疗效与每周 3 次给药剂量相同^[9]。不同剂量 rHuEpo 分组治疗研究表明, 100、200、400U·kg⁻¹·w⁻¹ 三种剂量, 采用皮下给药, 疗程 8 周, 结果治疗组血红蛋白水平均比对照组明显升高, 但 400U·kg⁻¹·w⁻¹ 效果最明显, 且无明显不良反应发生^[10]。

也有学者提出如下起始和终止 rHuEpo 剂量方案: 当血红蛋白 < 100g/L, 开始用 EPO, 当血红蛋白 > 130g/L 时停止应用, 如血红蛋白再次降低 < 120g/L 时, EPO 应用 75% 的剂量, 直到化疗结束。如血红蛋白增高 < 10g/L, 于第 4 周增加剂量, 8 周后停止使用。本组临床使用 rHuEpo 剂量为 10 000U, 隔日 1 次, 治疗贫血有效率达 73.3%, 并减少患者对异体输血的需求, 与国内外报道相似。

rHuEpo 临床应用安全, 单次大剂量给药 2 400U/kg, 未见明显不良反应^[11]。本组仅有极少数的患者出现注射部位疼痛、头晕乏力及血压轻度升高, 均可自行缓解。值得注意的是, 因 rHuEpo 在治疗中的促红细胞生成作用会造成体内铁贮量减少, 故用药期间最好同时常规补充铁剂, 以增强疗效。

参考文献:

- [1] Glasp J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: A fresh look at an old problem[J]. *Semin Hematol*, 1997, 34 (3, suppl 2): 20-26.
- [2] David H. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rhuEPO? [J]. *The Oncologist*, 1998, 3(4): 275-278.
- [3] Littlewood TJ. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy [J]. *Hematol Oncol*, 2001, 19(1): 19-30.
- [4] Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production [J]. *Blood*, 1992, 79(8): 1987-1994.
- [5] Leng HMJ, Albrecht CF, Kidson SH, et al. Erythropoietin production in anemia associated with experimental cancer [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(5): 806-810.
- [6] Dai CH, Price JO, Brunner T, et al. Fas ligand is present in human erythroid colony-forming cells and interacts with Fas induced by interferon to produce erythroid cell apoptosis [J]. *Blood*, 1998, 91(4): 1235-1242.
- [7] Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, et al. Regulation of iron metabolism in the acute phase response: interferon gamma and tumor necrosis factor alpha induce hypoferrremia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28(7): 520-527.
- [8] Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, et al. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease [J]. *Am J Kid Dis*, 1999, 33(1): 59-62.
- [9] Abels RI, Larbalt KM, Krantz, et al. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of the anemia of cancer; in Murphy MJ Jr (ed): *blood cell growth factors: Their present and future use in hematology and oncology* [M]. *Proceedings of the Beijing Symposium*. Dayton, Ohio, Alpha Med Press, 1991. 121.
- [10] Tsukuda M, Yuyama S, Kohno H, et al. Effectiveness of weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin administration for chemotherapy-induced anemia [J]. *Biotherapy*, 1998, 11(1): 21-27.
- [11] Cheung WK, Goon BL, Guilfoyle MC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(4): 412-416.

[编辑:刘红武]