

## 粒细胞集落刺激因子在再生障碍性贫血中的应用

唐菲菲 黄晓军

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是由 174 个氨基酸组成的相对分子质量为  $20 \times 10^3$  的糖蛋白,主要由内皮细胞、单核-巨噬细胞和成纤维细胞分泌,主要刺激粒系祖细胞的增殖和分化,但也有报道对多潜能造血干细胞同样有刺激作用<sup>[1]</sup>。G-CSF 在临床上主要用于治疗各种原发性或继发性粒细胞减少症,另外也是自体或异基因移植时动员外周血干细胞的动员剂。

再生障碍性贫血(AA)常常被认为是 Th1 淋巴细胞介导的造血细胞免疫性损伤所致的一种骨髓衰竭性疾病,特点是全血细胞减少和骨髓发育不良。其免疫异常表现为针对某种抗原刺激的寡克隆 T 淋巴细胞增殖及功能亢进, I 型淋巴细胞(特别是 IFN- $\gamma$ 、IL-2)分泌增多, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 Th1 淋巴细胞增多及功能亢进,从而使 Fas 介导的骨髓 CD34<sup>+</sup> 造血干细胞凋亡增加<sup>[3]</sup>。造血干细胞移植(HSCT)和免疫抑制治疗(IST)是重型 AA(SAA)的标准治疗,起始治疗很大程度上取决于是否有同胞配型相合的供者和患者的年龄。对大多数年轻的 SAA 患者来说配型相合异基因 HSCT 为首选治疗,若无相合供者或患者年龄较大则常常用 IST。IST 包括抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗人淋巴细胞球蛋白(ALG)和(或)环孢素(CsA)加或不加人类造血生长因子(HGF), ATG 和 CsA 是 IST 的主要药物,造血生长因子做为联合治疗在这些患者中的作用还不清楚。使用 G-CSF 治疗 AA 的合理性是基于其能刺激中性粒细胞前体的产生,提高成熟中性粒细胞的功能和改善粒细胞缺乏及其并发症,而且 G-CSF 可动员能诱导 Th2 细胞的树突细胞,从而调节 Th1 样细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )和 Th2 样细胞因子(IL-4)的平衡。

由于外源性 G-CSF 可能与内源性 HGF 协同刺激造血干细胞,故还可能提高 IST 造血反应率。在临床上 G-CSF 能使大多数 AA 患者中性粒细胞短期增加,此外,由于 G-CSF 可能同样刺激多潜能造血干细胞,在一些 AA 患者 G-CSF 可以使多系造血恢复。Sonoda 等<sup>[4]</sup>报道 27 例 AA 患者使用 G-CSF 治疗, 2~12 个月后 26 例出现粒细胞数明显上升, 10 例 2~10 个月后贫血明显改善, 7 例 2~4 个月后三系均明显改善。因此,在理论上包含 G-CSF 的 IST 不仅能减少感染的风险,还能增加造血反应率。关于 G-CSF 在 AA 患者中的应用我们将在以下几个方面进行阐述。

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2010. 05. 020

基金项目: 国家杰出青年科学基金(30725038)

作者单位: 100044 北京大学人民医院血液科、北京大学血液病研究所

通信作者: 黄晓军, Email: xjhrm@medmail.com.cn

1. 含 G-CSF 方案治疗 AA 的造血反应率: 1995 年欧洲骨髓移植 SAA (EBMT-S) 研究组报道了包含 ALG、CsA 和 G-CSF 的 IST 前瞻性研究结果, 中位随访 115 d, 造血反应率高达 82%<sup>[5]</sup>, Teramura 等<sup>[6]</sup>用 ATG 和 CsA 加或不加 G-CSF 治疗成人 SAA 的多中心随机对照研究结果, 显示 6 个月时造血反应率加 G-CSF 组优于不加 G-CSF 组(分别为 77% 与 57%,  $P=0.030$ ), 而 12 周和 1 年时造血反应率无明显区别; 在治疗 4 周时中位中性粒细胞数在加 G-CSF 组明显高于不加 G-CSF 组( $P=0.004$ ), 显示 G-CSF 能加快 AA 患者造血恢复。而 Kojima 等<sup>[7]</sup>报道治疗儿童 SAA 加或不加 G-CSF 在造血反应率上无明显区别。一个欧洲研究组的报道同样显示 G-CSF 只能加快中性粒细胞的恢复<sup>[8]</sup>。

2. 含 G-CSF 的 IST 方案对 AA 患者感染发生率的影响: 尽管 G-CSF 会使中性粒细胞增加, 但是文献[6-8]报道加与不加 G-CSF 的 IST, AA 患者在感染发生率及发热频率上差异无统计学意义, 提示 G-CSF 在 IST 中无预防感染作用。2009 年发表的获得性 AA 诊断和治疗指南建议对于那些 SAA 系统性感染严重且对静脉给予抗生素和真菌药物无效的患者才考虑用短程皮下 G-CSF ( $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 但是如果应用 1 周后粒细胞计数无增加则应该停药<sup>[9]</sup>。

3. G-CSF 治疗对 AA 复发的影响: Teramura 等<sup>[6]</sup>报道加 G-CSF 组 4 年累积复发率为 15%, 明显低于不加 G-CSF 组的 42% ( $P=0.010$ ), Kojima 等<sup>[7]</sup>报道加 G-CSF 组 4 年复发率为 29%, 不加 G-CSF 组为 64%, 虽然差异无统计学意义, 但加 G-CSF 组比不加 G-CSF 组有降低复发的趋势。Gurion 等<sup>[10]</sup>的报道同样显示 HGF 明显降低对 IST 有反应患者的复发率。降低复发带来的益处是减少后继治疗, 比如输血和二次 IST。但是为什么对复发有影响还不清楚, 由于 G-CSF 对造血干细胞增长有刺激作用, 分析降低复发率的原因可能是逃过免疫攻击的造血干祖细胞在 IST 联合 G-CSF 治疗成功的患者中增殖。1993 年 EBMT-S 研究组报道 IST 后 10 年实际复发率为 35%, 复发发生在 IST 后几个月到 10 年的任何时期, 没有明显的复发高峰期<sup>[11]</sup>。但是为了阐明 G-CSF 是否能防止复发或只延长复发时间需要进一步的随访。

4. G-CSF 对 AA 患者生存及死亡率的影响: 1995 年 EBMT-S 研究组的结果显示加 G-CSF 后感染早期死亡率相对较低, 中位随访 428 d 实际生存率高达 92%<sup>[5]</sup>, 而 Teramura 等<sup>[6]</sup>报道显示加 G-CSF 组与不加 G-CSF 组在总体生存率上无显著差异, 4 年生存率分别为 94% 和 88% ( $P=0.440$ ), 与文献[7-8]报道一致。1993 年 EBMT-S 研究组报道无复发的患者生存优于复发的患者<sup>[11]</sup>。由于加 G-CSF 组复发率低,

我们期待加 G-CSF 组生存更好,但是需要更长时间的随访来最后证实 G-CSF 对总体生存上是否存在影响。

5. G-CSF 对 AA 患者继发克隆性异常的影响:众所周知,染色体异常出现在一些 IST 后的 AA 患者,但大约 5%~15% 长期生存者甚至在用刺激因子治疗前就可能出现染色体异常<sup>[10]</sup>。AA 患者接受 IST 后染色体异常的暂时出现是一个常见的现象,不一定表示这些克隆随后的扩增,似乎与 G-CSF 的联合使用无关<sup>[12]</sup>。HGF 增加血液肿瘤克隆衍变的生物学机制是基因的不稳定性,可能是由于 HGF 刺激了处于休眠状态的异常克隆<sup>[13]</sup>。G-CSF 的使用与 7 号染色体单体的出现密切相关,可能与 G-CSF 优先刺激表达 G-CSF 受体 IV 家族的 7 号染色体单体细胞的增殖有关<sup>[14]</sup>。由于 G-CSF 能刺激白血病克隆,所以 IST 联合 G-CSF 可能促进 AA 转变成 MDS 或 AML,但有文献报道 G-CSF 与继发肿瘤的出现无关<sup>[12]</sup>。日本的一个回顾性研究显示 G-CSF 累积剂量高和使用时间长于 1 年是发展为 MDS 的重要危险因素<sup>[15]</sup>。另一个研究显示发展为 MDS 或 AML 的累积发生率为 13.7%,长期应用 G-CSF 和连续 6 个月治疗无反应是发展为 MDS 的重要危险因素<sup>[16]</sup>。相反,意大利 AA 研究组的结果显示用加或不加 G-CSF 的 IST 在 60 个月时 AA 患者发展为第二肿瘤的风险性分别为 9% 和 7% ( $P=0.090$ ),说明长期应用(6 个月)大剂量 G-CSF(每例患者 36 000  $\mu\text{g}$ )联合 IST 不会增加发展为 MDS 或 AML 的实际风险<sup>[17]</sup>。Teramura 等<sup>[6]</sup>报道不加 G-CSF 组 4 年发展为 MDS 或 AML 的风险为 3%,加 G-CSF 组为 5% ( $P=0.630$ )。Gurion 等<sup>[10]</sup>报道 HGF 虽然并没有显著增加衍变为 MDS 和 AML 或 PNH 的风险,但与不加 G-CSF 组比较  $P=0.080$ ,差异接近有统计学意义,与 2009 年获得性 AA 的诊断和治疗指南<sup>[9]</sup>一致,故指南中没有推荐常规使用 HGF 并限制其仅应用于临床试验。有一种假设即诊断 AA 的一些患者实际上有克隆紊乱,如发育不全的 MDS 或 PNH,故要证明 AA 患者接受包含 G-CSF 的 IST 后衍变为 MDS 或 AML 是疾病自然病程的一部分还是继发于 IST 仍需要更大规模研究及更长时间的随访(至少 10 年)。

Gurion 等<sup>[10]</sup>在 PubMed 上搜索了从 1966 年 1 月到 2008 年 3 月用 IST 治疗获得性 AA 的所有随机、对照试验,用回顾性研究和生存分析方法总结了 HGF 在 AA 患者 IST 中的作用,其结果显示:加或不加 HGF 的患者总体造血反应率和感染(包括严重感染)发生率无明显差异,提示 HGF 并不改善 IST 的完全和总体造血反应率;IST 加 HGF 与 IST 加对照剂的患者在 100 d、1 年和 5 年时总体死亡率无明显差异,提示 HGF 并不降低死亡率;加 HGF 不会明显增加衍变为 MDS 和 AML 或 PNH 的发生率,但明显降低复发率。国内何广胜等<sup>[18]</sup>采用前瞻性同期对照研究法,比较仅用 ALG/ATC 和 CsA 序贯强化免疫抑制治疗(SIIST)与 SIIST 联合 HGF,并用粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、红细胞生成素(EPO)或 G-CSF/EPO 治疗 SAA 的疗效,结果显示 SIIST 后加用 3 个月 HGF 与单用 SIIST 组比较,可促进血常规、骨髓象恢复,减少成分输血量,降低早期感染率(分别为 24.3% 和

55.3%)和死亡率(分别为 4.0% 和 16.7%),从而提高疗效(有效率分别为 89.2% 和 63.9%)。但 GM-CSF + EPO 和 G-CSF + EPO 两个不同 HGF 方案治疗组之间未见明显区别。与国外文献相比,国内邵宗鸿等报道 HGF 联合 IST 可以提高疗效及降低早期感染率和死亡率,分析原因可能是由于将 G-CSF 和 EPO 联用,各 HGF 之间有一定协同作用,G-CSF 能协同 EPO 刺激红系造血祖细胞增殖,EPO 在刺激红系造血祖细胞增殖的同时,也有促进血小板生成作用<sup>[19]</sup>。

关于 G-CSF 使用时间及时量目前尚无统一论,大多在 IST 的前 3 个月加用,为了明确增加 G-CSF 剂量是否能提高反应率、降低复发和早期死亡率,Locasciulli 等<sup>[20]</sup>比较了两种不同剂量 G-CSF(即 5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  与 10  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )的疗效,结果显示治疗 3 个月及末次随访结束时 5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗组造血反应率均优于 10  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗组,4 年实际生存率分别为 72% 和 67% ( $P=0.300$ ),4 年无失败生存率分别为 56% 和 35% ( $P=0.080$ )(其中无失败指无二次治疗、移植复发、急性白血病或克隆衍变),提示增加剂量似乎并没有减少早期死亡,没有增加外周血细胞计数及生存时间,反而可能会降低治疗反应率。目前尚缺乏 G-CSF 治疗对 AA 患者临床和生物学影响的研究。

总之,G-CSF 与 IST 联用可能并不会增加造血反应率,对感染发生率和生存率未见明显影响,但可明显减少复发率,而且增加剂量并不增加疗效,亦不增加转变成 MDS 和 AML 或 PNH 的风险,但均需更长的随访时间来证实。2009 年发表的获得性 AA 诊断和治疗指南建议:HGF 如 G-CSF 和 rhEPO 不应该在新诊断的 AA 患者中单独应用以试图“治疗”AA<sup>[9]</sup>。

综合目前文献对 G-CSF 在 AA 中应用的报道,不足之处在于大多数为 SAA 或 VSAA 患者,很少有对轻型 AA 应用的报道,所以要想全面评价 G-CSF 在治疗 AA 中是否有益及如何使用尚需统一更大规模及更长随访时间的研究。

## 参考文献

- [1] Ikebuchi K, Clark SC, Ihle JN. Granulocyte colony-stimulating factor enhances interleukin 3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 85:3445-3449.
- [2] van de Geijn GJ, Aarts LH, Erkeland SJ, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in normal hematopoietic cell development and myeloid disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, 149:53-71.
- [3] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 2006, 108: 2509-2519.
- [4] Sonoda Y, Ohno Y, Fujii H, et al. Multilineage response in aplastic anemia patients following long term administration of filgrastim (recombinant human granulocyte colony stimulating factor). *Stem Cells*, 1993, 11:543-554.
- [5] Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globu-

- lin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*, 1995, 85: 1348-1353.
- [6] Teramura M, Kimura A, Kimura S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults; a multicenter randomized study in Japan. *Blood*, 2007, 110: 1756-1761.
- [7] Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*, 2000, 96: 2049-2054.
- [8] Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2002, 119: 1075-1082.
- [9] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43-70.
- [10] Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 2009, 94: 712-719.
- [11] Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol*, 1993, 85: 371-377.
- [12] Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al. Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. *Lancet*, 2001, 357: 43-44.
- [13] Löwenberg B, Dale DC, Sheridan WP. Clinical use of hematopoietic growth factors. *Rev Invest Clin*, 1994, Suppl: 33-40.
- [14] Sloan EM, Yong AS, Ramkissoon S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 14483-14488.
- [15] Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Long term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol*, 1998, 103: 297-303.
- [16] Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*, 2002, 100: 786-790.
- [17] Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al. Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. *Lancet*, 2001, 357: 43-44.
- [18] 何广胜, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 序贯强化免疫抑制并用造血生长因子治疗重型再生障碍性贫血. *中华血液学杂志*, 2001, 22: 177-181.
- [19] Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. *Hematologica*, 1999, 84: 541-547.
- [20] Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens; a GITMO prospective randomized study. *Haematologica*, 2004, 89: 1054-1061.

(收稿日期: 2009-10-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社关于建立“快速通道”的有关规定

为了保证优秀的医学科研成果能够在中华医学会系列杂志上尽快地发表,中华医学会杂志社要求各编辑部建立优秀论文发表的“快速通道”。现将有关事宜规定如下。

1. “快速通道”的定义:对符合“快速通道”要求的论文采用特定审稿流程,在收稿后 1 个月内就论文能否发表给予初步答复,对符合要求的论文在收稿后尽可能在 4 个月内予以发表。

2. “快速通道”论文要求:必须具备创新性、重要性和科学性,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。

3. “快速通道”论文投稿要求:①作者在投稿前应与编辑部联系,说明研究的具体情况。在得到编辑部认可的情况下,将论文发送到指定的电子邮箱或通过特快专递将一式二份稿件及软盘送抵编辑部。②稿件应符合相关杂志稿约的要求,并附单位介绍信。③应提供说明论文需要通过“快速通道”发表理由的书面材料,同时提供省级及以上图书馆或医学信息研究所等单位出具的“查新报告”。④作者可推荐 3~5 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 Email)供编辑部参考。对于同意进入“快速通道”的稿件并不意味着该稿件能够最终被发表。

4. “快速通道”稿件处理费每篇 400 元人民币。

# 粒细胞集落刺激因子在再生障碍性贫血中的应用

作者: 唐菲菲, 黄晓军  
作者单位: 北京大学人民医院血液科、北京大学血液病研究所, 100044  
刊名: 中华血液学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF HEMATOLOGY  
年, 卷(期): 2010, 31(5)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(20条)

1. Ikebuchi K, Clark SC, Ihle JN [Granulocyte colony-stimulating factor enhances interleukin 3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors](#) 1998
2. van de Geijn GJ, Aarts LH, Erkeland SJ [Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in normal hematopoietic cell development and myeloid disease](#) 2003
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P [Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia](#) 2006
4. Sonoda Y, Ohno Y, Fujii H [Multilineage response in aplastic anemia patients following long term administration of filgrastim \(recombinant human granulocyte colony stimulating factor\)](#) 1993
5. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G [Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia \(SAA\): a pilot study of the EBMT SAA Working Party](#) 1995
6. Teramura M, Kimura A, Kimura S [Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan](#) 2007
7. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y [Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia](#) 2000
8. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I [Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia](#) 2002
9. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J [Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia](#) 2009
10. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M [Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis](#) 2009
11. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A [Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party](#) 1993
12. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Italian Aplastic Anaemia Study Group [Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy](#) 2001
13. L(o)enbergh B, Dale DC, Sheridan WP [Clinical use of hematopoietic growth factors](#) 1994(Suppl)
14. Sloand EM, Yong AS, Ramkissoon S [Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor](#) 2006
15. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T [Long term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults](#) 1998

16. [Kojima S, Ohara A, Tsuchida M Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children](#) 2002
17. [Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy](#) 2001
18. [何广胜, 邵宗鸿, 刘鸿 序贯强化免疫抑制并用造血生长因子治疗重型再生障碍性贫血](#) 2001
19. [Beguín Y Erythropoietin and platelet production](#) 1999
20. [Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stilating factor regimem:a GIT-M0 prospective randomized study](#) 2004

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhxyx201005018.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201005018.aspx)

授权使用: 沈阳分公司(ljje), 授权号: 15cfc544-3583-4544-90b0-9de2010a73e3

下载时间: 2010年8月30日