

● 论著 ●

大剂量/常规剂量促红细胞生成素治疗癌性贫血的 随机对比研究 *

王玉斌 陈文俊 郑维镠 张武 刘晓棠 王建化 李芙瑶 孙洪雨 王春妹
(温州医学院附属三院 浙江瑞安 325200)

摘要:目的:比较常规剂量重组人促红细胞生成素(rHuEPO)与大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血的疗效。方法:将血红蛋白(Hb)≤10.0 g/dL 的癌性贫血病人随机分为常规剂量 rHuEPO 组(A 组:10 000U/次,qod,8 周)与大剂量 rHuEPO 组(B 组:40 000U/次,qod×3 次,然后 1 次/周×7 周),治疗不到 8 周者至 Hb≥13.5 g/dL 时停药。每周复查血常规, rHuEPO 治疗 2 周后补充铁剂(力蜚能胶囊 150mg 口服,1 次/d)。结果:治疗开始的 8 周后评价疗效,A、B 2 组有效率分别为 55.7%、73.3%, $P<0.05$;在治疗的第 2、4、8 周,B 组平均 Hb 水平高于 A 组,差异均有显著性,在治疗的第 6 周 2 组差异无显著性。与治疗前基础水平相比,B 组在治疗的第 2 周 Hb 即显著升高[(10.15±1.1)对(9.30±0.91), $P<0.05$],而 A 组这种差异最早出现在第 4 周[(9.85±1.33)对(9.26±0.95), $P<0.05$];另外,治疗的第 2、4、6、8 周,Hb 的平均水平 B 组均高于 A 组($P<0.05$)。2 组未见有明显的副作用发生。结论:大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血的疗效要好于常规剂量,升高 Hb 的速度也比常规剂量要快,副作用少且可以耐受。

关键词:癌性贫血;重组人促红细胞生成素;药物疗法;随机对比研究

Abstract: Objective: To compare the hemoglobin (Hb) response to common-dose erythromycin (group A) and high-dose erythromycin (group B) in anemic patients with cancer. Methods: Adults with solid tumors and baseline Hb 10g/dL were randomized to receive either EPO 40 000 U every 2 days three times (QOD×3), then once weekly (QW) or 10 000U every 2 days (QOD) for up to 8 weeks. Observe the Hb level every week. Results: The proportion of patients achieving a 2.0g/dL Hb rise by week 8 was significantly higher in group B (73.3%) than in group A (55.7%), and group B patients achieved a 2.0g/dL Hb increase significantly earlier than group A (median, 33 days versus 45days). The mean increase in Hb from baseline was significantly higher at weeks 2, 4, 6 and the end of the study with high-dose erythromycin than with common-dose. There are no obvious side effects in two groups. Conclusion: The curative effect in group B is better than the group A and Hb in high-dose erythromycin group increase significantly earlier than those receiving common-dose. Side effects in Two groups could be toleration.

Key Words: Epoetin alfa; Cancer; Anemia; random-control study

中图分类号: R 556.9

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2007)02-0001-02

癌性贫血临床较为常见,在治疗方法上,以往多以输血为主。近几年来,国内外较常使用重组人促红细胞生成素(rHuEPO)进行治疗,并取得了较好的疗效,但在治疗剂量及疗效方面国内外差别较大,国内应用 rHuEPO 的剂量一般小于 300U/(kg·次)^[1-3],国外应用 2~4 万 U/次已有较多报道^[4-6]。为比较常规剂量与大剂量 rHuEPO 治疗国人癌性贫血的疗效,笔者所在科室设计以下临床随机试验加以探讨:

1 资料与方法

1.1 入组条件 有病理诊断的恶性肿瘤患者,KPS≥50,预计生存期≥5 月;Hb≤10.0 g/dL;年龄≥18 岁。包括曾经接受过放、化疗或准备继续放、化疗的病人。

1.2 剔除标准 白血病、骨髓瘤、浆细胞瘤、淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤及高血压未控制恶性肿瘤病人;8 周内曾经接受过 rHuEPO 治疗或输入红细胞者。

1.3 一般资料 2005 年 8 月~2006 年 8 月共入组 147 例,采用随机排列法,奇数分入常规剂量 rHuEPO 组(A 组),偶数分入大剂量 rHuEPO 组(B 组),出组 26 例,完成治疗并可评价疗效者 2 组分别为 61 例、60 例。2 组可评价一般资料见表 1,具有可比性。

1.4 治疗方案及观察指标 常规剂量组(A 组):皮下注射 rHuEPO 10 000U/次,隔日 1 次,共 8 周;大剂量组(B 组):皮

表 1 可评价疗效的 2 组病例临床资料比较 ($\bar{X}\pm S$) 例											
组别	n	性别		年龄(岁)	病例分布(系统)			曾放和 /或化疗	分期		放疗 和/或化疗
		男	女		呼吸	消化	其它		I/II	III/IV	
A 组	61	37	24	57.5±7.8	15	33	13	48	7	54	43
B 组	60	39	21	54.3±8.1	17	28	15	43	6	54	45
χ^2 值		1.21	1.48			1.06		0.80	0.45		0.31
P 值		>0.05	>0.05			>0.05		>0.05	>0.05		>0.05

下注射 rHuEPO 40 000U/次,隔日 1 次×3 次,然后 1 次/周×7 周,治疗不到 8 周者至 Hb≥13.5 g/dL 时停药。治疗 2 周后补充铁剂(口服力蜚能胶囊 150mg,每天 1 次),治疗中每周复查血常规一次。

1.5 评价标准 Hb 升高≥2.0g/dL,为临床有效。

1.6 统计方法 组间差异计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 u 检验,数据以($\bar{X}\pm S$)表示。

2 结果

2.1 2 组治疗第 2、4、6、8 周有效病例比较 见表 2。

表 2 2 组病人有效率比较 例(%)					
组别	n	2 周	4 周	6 周	8 周
A 组	61	4(6.6)	12(19.7)	29(47.5)	34(55.7)
B 组	60	12(20.0)	24(40.0)	38(63.3)	44(73.3)
χ^2 值		4.76	5.98	2.99	4.09
P 值		<0.05	<0.025	>0.05	<0.05

每 2 周进行一次疗效评价,至第 8 周,A、B 2 组病人有效率分别为 55.7%、73.3% ($P<0.05$)。除第 6 周外,第 2、4、8

* 温州市科技局立项并资助课题(课题编号: Y2006A049)

周 2 组有效率比较差异均有显著性,详见表 2。A、B 2 组治疗有效的病例中,Hb 升高 $\geq 2\text{g/dL}$ 的中位数分别是 45、30d。A 组有 6 例 Hb $\geq 13.5\text{g/dL}$ 而停药,而 B 组有 15 例,2 组比较差异有显著性, ($\chi^2=4.84, P<0.05$)。

2.2 2 组治疗过程血 Hb 水平比较 见表 3。在治疗的第 2、4、6、8 周,A、B 2 组 Hb 水平比较差异均有显著性,而治疗前 2 组 Hb 水平比较差异无显著性。在治疗过程中,B 组在治疗的第 2 周就显示出 Hb 升高与治疗前有差异,而 A 组在治疗的第 4 周以后才显示出 Hb 升高与治疗前有差异。

表 3 2 组病人治疗过程中平均 Hb 水平比较 ($\bar{X}\pm S$) g/dL										
组别	n	基础 Hb	2 周	4 周	6 周	8 周				
A 组	61	9.26 $\pm$ 0.95	9.48 $\pm$ 0.74	9.85 $\pm$ 1.33	10.38 $\pm$ 1.05*	10.52 $\pm$ 1.01*				
B 组	60	9.30 $\pm$ 0.91	10.15 $\pm$ 1.10*	10.97 $\pm$ 0.89*	11.12 $\pm$ 1.34*	11.56 $\pm$ 0.88*				
u 值		0.87	2.84	2.64	2.44	2.38				
P 值		>0.40	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01				

注:与基础 Hb 水平相比,* $P<0.05$ 。

2.3 副反应 2 组治疗过程中均未见到严重的毒副反应,A 组有 2 例出现注射部位疼痛,B 组有 3 例出现注射部位疼痛;首次注射 B 组有 1 例出现轻度头晕,A 组有 1 例出现血压一过性升高,均休息后自行缓解,再次应用无血压升高出现。

3 讨论

癌症患者因为肿瘤本身或肿瘤治疗引起的贫血临床较为常见,贫血不但影响了患者的生活质量,亦影响了疗效及预后。Dubray 等^[7]发现,贫血是影响头颈部肿瘤放射治疗局控率和生存率的独立预后因素。输血在十年前较为常用,由于其相关的副作用较多,近年来,rHuEPO 在治疗癌性贫血方面更为常见,且取得了较好的效果。两个大型的 Meta 分析结果示^[8],无论是 150~300 U/(kg·次),每周 3 次,共 4 月,还是 1~2 万 U/次,每周 3 次,共 4 月,均能显著减少输血的发生,升高 Hb,提高 QOL,有效率在 20%~43%,无论化疗与否,耐受性良好。

EPO 主要是由肾脏的近球细胞分泌的一种重要激素,它的生理作用主要是促进骨髓中红细胞系增殖、分化、成熟和释放。在癌性贫血患者中,并不是 EPO 水平较正常降低,多数报道是 EPO 水平较正常升高,究其产生贫血的原因可能是祖细胞对其的反应性降低所致^[9],Ottavio Ariganello 等认为,目前常规剂量的 rHuEPO 远低于骨髓祖细胞的要求浓度,故支持高浓度的 EPO 对于早期祖细胞是必要的^[10]。且 12 万 U/次是安全的^[9]。

根据 ASCO 和 ASH 指南,rHuEPO 应用的标准剂量是 1~2 万 U[150~300U/(kg·次)],每周 3 次或 4~6 万 U/次,每周 1 次,以确保经过 12~16 周的治疗使贫血患者的有效率达到 48%~82%,即 Hb 上升 1.6~3.7g/dL^[11]。一般情况下,不管用上述哪种剂量,经过 4 或 8 周的 rHuEPO 治疗,Hb 上升可分别达到 1 g/dL 和 2 g/dL^[12,13]。目前国内应用 rHuEPO 治疗癌性贫血的剂量一般小于 300 U/(kg·次),常用剂量是 150 U/(kg·次),每周 3 次,疗程 8 周,临床有效率在 50%左右^[1~3]。笔者通过本次研究,发现大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血的有效率明显高于常规剂量 rHuEPO,分别为 73.3%和 55.7%。除第 6 周外,第 2、4、8 周 2 组有效率比较差异均有显著性,但在第 6

周 2 组之间差异无显著性,可能与病例数较少有关。在治疗起效的反应性上,大剂量治疗组比常规剂量组升高 Hb 的速度要快,二者比较差异有显著性。在治疗过程中,A 组 Hb 升高的显著作用要在第 4 周以后才体现出来,而 B 组 Hb 升高的显著作用在第 2 周就已表现出来;A、B 2 组分别有 6 例和 15 例 Hb $\geq 13.5\text{g/dL}$ 而停药,2 组比较差异有显著性。这也从另一种程度上说明 B 组部分患者治疗贫血的实际费用要低于 A 组。有一篇非随机对照研究^[14],治疗组:40 000U/次,2 周用 5 次,然后观察 30d;对照组:10 000U/次,每周 3 次,共 45d。前者在治疗第 15、45 天时 Hb 升高 1 g/dL 的比例分别是 74%和 95%,升高 2g/dL 的比例分别是 37%和 84%。而对照组分别为 26%和 42%、16%和 21%。2 组的差异非常明显。这与笔者所做出的结果一致。在治疗的有效性上,国外大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血绝对值要高于笔者所作出的结果,这可能与中外体质差异有关。

在治疗的不良反应上,笔者并未遇到因此而中断的病例,全体病例共有 5 例出现注射部位明显疼痛,1 例头晕,1 例一过性血压升高,未出现其它明显的副作用。NKF-K/DOQI^[15] 荟萃了 47 篇文献,3 428 例使用 rHuEPO 治疗肾性贫血,23%在治疗期间发生了高血压或血压升高。Enrico Cortesi 等报道应用大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血(19 例),有 3 例病人出现轻度脱皮,1 例出现中度静脉血栓^[14]。而这些在本次实验中并未出现,考虑上述报道血压升高达 23%可能与肾疾患有关。

通过本次研究表明,应用大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血的疗效及反应性要好于常规剂量 rHuEPO,副反应很小,大剂量 rHuEPO 治疗是安全的。且在经济费用上二者相差无几,故值得临床参考,并可以进行更大规模的随机对照研究。

参考文献

[1]王科明,陈锦飞,王朝霞,等.癌性贫血患者血清促红细胞生成素测定及治疗的临床研究[J].中华新医学,2004,5(23):2 115
[2]黎莉,徐从高,王秀问,等.重组人促红细胞生成素治疗癌性贫血的临床研究[J].山东大学学报,2004,42(6):685
[3]许建萍,张湘茹,储大同.益比奥治疗肿瘤化疗相关贫血的临床观察[J].辽宁医学杂志,2002,16(5):263
[4]Enrico C,Andrea M,Adolfo D, et al. Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy [J].The Oncologist,2004,9(4):459~468
[5]Ottavio A,Andrea M,Michele D, et al. A new induction schedule of epoetin alfa 40 000 IU in anemic patients with advanced lung cancer [J].Lung Cancer,2004,46(1):119~124
[6]Urabe A,Mizoguchi H,Takaku F, et al.Phase II clinical study of recombinant human erythropoietin on the anemia associated with multiple myeloma[J].Rinsho Ketsueki,1993,34(8):919~927
[7]Dubray B,Mosseri V,brunin F,et al.Anemia is associated with lower local-regional and survival after radiation therapy for head and neck cancer:a prospective study[J].Rakiology,1996,201:553~558
[8]Gaspy J,Degos L,Dicato M,et al. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials[J].Oncologist,2002,7(2):126~135
[9]余和平,王鸣和.重组人促红细胞生成素的临床应用[J].世界临床医药,2005,26(1):35
(下转第 4 页)

统计分析,对实施康复计划的检测资料用 *t* 检验,数值采用 ($\bar{X} \pm S$), $P < 0.05$ 为显著性差异。

2 结果

治疗前 2 组各量表评分无显著性差异,治疗 4 周后康复组日常生活能力评分、肢体运动能力、肌力、残疾水平的功能采用 FIM 量表评定指数积分与对照组比较均有显著性差异 $P < 0.05$ 。治疗 8 周、12 周后康复组日常生活能力评分、肢体运动能力、肌力、残疾水平的功能独立力量表评定指数积分有大幅度提高,明显高于对照组,具有显著性差异 $P < 0.01$ 。神经功能缺损评分量表评分指数在治疗后,康复组与对照组比较积分明显下降 ($P < 0.05$),有显著性差异。见表 1。

表 1 2 组 FMI、FIM、Bathel、神经功能缺损、肌力的评分 ($\bar{X} \pm S$) 分					
	分组	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
FMI	康复组	26.20± 10.16	46.19± 14.75 [△]	63.40± 11.06 [△]	73.4± 11.06 [△]
	对照组	26.51± 17.52	31.20± 21.49	40.84± 23.63	48.84± 20.63
FIM	康复组	61.11± 8.21	81.71± 13.56*	87.40± 15.50 [△]	97.50± 12.60 [△]
	对照组	62.90± 8.63	70.69± 10.68	73.80± 10.51	77.10± 11.50
Bathel	康复组	27.72± 11.16	50.21± 15.35*	81.34± 17.63 [△]	96.31± 11.23 [△]
	对照组	28.30± 10.46	34.43± 16.64	44.59± 18.75	54.63± 16.54
神经功	康复组	27.20± 8.48	19.70± 4.84*	10.07± 4.45*	7.07± 4.51 [△]
能缺损	对照组	26.40± 8.51	21.20± 5.78	16.24± 5.81	12.25± 6.12
肌力	康复组	20.14± 3.30	27.9± 5.32*	30.87± 5.32 [△]	45.67± 5.68 [△]
	对照组	19.84± 3.21	21.56± 4.10	22.65± 5.10	24.98± 4.89

注:2 组同时段比较,* $P < 0.05$,[△] $P < 0.01$ 。

3 讨论

脑卒中急性期患者得不到及时、有效的早期治疗,在存活患者中留有不同程度的功能障碍,导致永久性残疾,严重影响患者的生存质量^[1]。康复治疗有助于建立脑的侧支循环和改善脑的血液循环及供氧状态,通过情志治疗、药物、针灸、按摩、功能锻炼等多种康复措施,尽可能地减轻脑神经功能的受损程度,促进自我调节功能的正常恢复。康复治疗是利用神经系统的可塑性和功能重组的原理,促进上位中枢对运动控制,抑制异常、原始的反射活动,改善运动模式,对抗痉挛形成,重建正常的运动模式,同时增强肌力^[2]。脑血管病康复在脑血管病整个治疗体系中是不可缺少的组成部分,早期康复可降低脑卒中患者的致残率,并提高其生活质量,已被国内外的研究所证实^[4,5]。欧美的脑血管病患者在急性期治疗的第 8、9 天开始正规康复治疗^[6],这充分说明康复治疗与药物治疗是同等重要。另外,在不完全瘫痪的肌肉中尚有功能的神经末梢可增加分支,以支配邻近失神经支配的肌纤维

使其恢复^[7]。有文献报道,经过 6 个月康复治疗,运动功能的恢复可达正常的 85%左右^[8]。这种外加辅助运动及按摩治疗是在周围神经肌肉中形成代偿功能,同时通过部分有功能的神经纤维向上传导至中枢神经系统,而形成中枢性代偿,达到了肢体功能尽早恢复的目的。

本文结果显示:早期康复介入,即便是病程在 4 周内,其康复治疗效果就明显好于对照组,经过 8、12 周的康复治疗,效果更为显著,日常生活能力评分(Bathel)、肢体运动能力(Fugl-Meyer)、肌力、残疾水平的功能独立力量表(FIM)评定指数积分有大幅度提高,明显高于对照组,具有显著性差异 $P < 0.05$ 。神经功能缺损评分量表评分指数在治疗后 4 周、8 周、12 周,康复组与对照组比较积分明显下降,有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 < 0.01)。而对照组没有经过正规化、系统的、有计划的康复训练,12 周后残废率高于康复组,而生活质量评分明显低于康复组。说明急性脑卒中早期康复治疗是有效的,明显降低了患者的残废率,提高了日常生活能力。总之,在脑卒中早期进行系统的、正规化的康复治疗是安全、有效的,可明显减少并发症的发生,使患者丧失的运动功能和生活自理能力得到了最大程度的恢复,大大提高了日常生活质量,明显降低脑卒中患者致残率。

参考文献

[1]聂乔斌.脑梗塞的早期康复治疗[J].中国疗养医学,1998,7(2):20~21
[2]全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379
[3]魏金枝,许东梅.脑卒中早期康复治疗疗效观察[J].中国医刊,2001,36(5):28~29
[4]Hayes SH,Carroll SR.Early intervention care in the acute storke patient[J].Arch Phys med Rehabil,1986,67(5):319-321.
[5]方定华.脑血管病早期康复与流程[J].中国实用内科杂志,1994,14(12):715~716
[6]方定华,朱镛连.走出康复误区发展现代康复医学[J].神经病学与神经康复学杂志,1995,6(1):49
[7]范振华.运动疗法基础[J].神经病学与神经康复学杂志,1996,7(1):60
[8]胡永善,朱玉连.6 个月康复治疗对急性脑卒中患者日常生活活动能力影响[J].现代康复,2001,5(10):38~43

(收稿日期:2006-08-16)



(上接第 2 页)

[10]Ariganello O,Mancuso A,Di Molfetta M,et al . A new induction schedule of epoetin alfa 40.000 IU in anemic patients with advanced lung cancer[J].Lung Cancer,2004,46(1):119~124
[11]Rizzo JD,Lichtin AE,Woolf SH,et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology[J].J Clin Oncol,2002,20(19):4 083~4 107
[12]Gabilove JL,Cleeland CS,Livingston RB,et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing [J]. J Clin Oncol,2001,19 (11):2 875~2 882

[13]Littlewood tj,Bajetta e,Nortier JW,et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Oncol,2001,19(11):2 865~2 874
[14]Enrico Cortesi,Andrea Mancuso,Adolfo De Pasquale Ceratti A,et al. Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy [J]. Oncologist ,2004,9(4):459~468
[15]IV NKF-K/DOQI.Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000 [J].Am J Kidney Dis,2001,37 (S1):S182~238

(收稿日期:2006-10-15)