

重组人粒细胞刺激因子在某院血液科的临床应用分析

普艳¹ 孙飞^{1*} 森文洁² 马继敏¹

1. 云南新昆华医院 云南昆明 650301

2. 自贡市第一人民医院 四川自贡 643000

摘要：目的：考察某三级甲等综合医疗机构血液科2023年住院患者rhG-CSF注射液的临床应用情况，以促进该科室合理使用rhG-CSF注射液。方法：从该院的信息系统提取符合条件的病历资料，从中采集患者基本信息，药物使用情况及相关实验室检查结果。依据rhG-CSF注射液相关指南、专家共识、说明书等制定合理性评价标准，并逐一点评各病例。对点评的结果采用帕累托图进行统计分析。结果：该院血液科2023年共计344例患者使用rhG-CSF注射液，不合理的共计50例，占总病例数的14.53%，包括：用药时机不合理22例，占比44.00%；停药时机不合理13例，占比26%；用药疗程不合理12例，占比24%；用药指征不合理3例，占比6%。结论：该院血液科存在rhG-CSF注射液不合理使用情况，医生与药师应共同促进该药的合理使用。

关键词：重组人粒细胞刺激因子；rhG-CSF；合理用药；血液科；帕累托图

前言

中性粒细胞减少症（CIN）是指患者外周血液中的中性粒细胞绝对计数（ANC）低于 $2 \times 10^9/L$ ，CIN是骨髓抑制性化疗药物引起的主要不良事件，中性粒细胞减少性发热（FN）是最主要的临床并发症，CIN的发生程度、持续时间与感染甚至死亡风险直接相关，严重影响了化疗药物相对剂量强度（RDI）与既定周期，最终难以达到预期疗效。因此，预防或治疗中性粒细胞减少症是保证足剂量化疗或剂量密集化疗的根本^[1]。

重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）主要通过刺激骨髓造血减轻骨髓抑制，缩短粒细胞缺乏症的持续时间，减少感染的发生率，有利于恶性血液病患者维持足量全程化疗，提高疗效，降低死亡率^[2]。rhG-CSF被广泛用于CIN的预防和治疗，同时也被包含在某些放疗方案里。研究显示^[3]，我国各类医疗机构均存在不合理使用rhG-CSF的情况，主要表现为：超适应症用药、用药时机不适宜、剂量不适宜、疗程不规范、重复用药等现象。

某三级甲等综合医疗机构血液科每年使用药品种800多种，其中rhG-CSF注射液的用药数量居第一，销售金额居第三。本研究采用回顾性分析方法，参考最新更新的指南和文献来考察该医疗机构血液科2023年1月1日-2023年12月31日住院患者使用rhG-CSF注射液的情况，旨在为该

临床科室合理使用rhG-CSF注射液提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

通过某院医院信息系统（HIS系统）抽取2023年1月1日-2023年12月31日该院血液科住院患者使用rhG-CSF注射液的病例，共计344例。

1.2 方法

1.2.1 提取信息

从患者病历资料中提取患者基本信息（科别、姓名、性别、年龄、入/出院时间），药物使用情况（用药指征、化疗方案、给药方式、给药频次、用药剂量、用药时机、用药疗程等）及实验室检查结果（使用药物前及使用期间中性粒细胞计数）。

1.2.2 纳排标准

纳入标准：某院血液科在2023年1月1日-2023年12月31日期间使用过rhG-CSF注射液的患者；病程记录完整。

排除标准：患者不配合治疗或放弃治疗；病例记录不完整；未使用rhG-CSF注射液；治疗期间死亡；

1.2.3 制定合理用药评价标准

依据NCCN：造血生长因子（2023.V2）^[4]、同肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识（2023）^[5]、肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南（2021）^[1]、药品

说明书等制定 rhG-CSF 注射液合理性评价标准，见表 1。

表 1 rhG-CSF 注射液的合理性标准

指标	合理	不合理
用药指征	ANC<1.5×10 ⁹ /L 或 ANC>2×10 ⁹ /L (接受 FN 中、高风险同步化疗方案的患者)	ANC>1.5×10 ⁹ /L (未接受化疗、接受 FN 低风险同步化疗方案的患者的)
用药时机	ANC<1.5×10 ⁹ /L 或 FN 中、高风险化疗结束后 1-4 天内使用	ANC<1.5×10 ⁹ (FN 中、高风险化疗结束后 1-4d 后未使用)
用药剂量	符合说明书相关规定或个体化适当减量	无明显体征用药剂量过大
停药时机	4×10 ⁹ /L≤ANC<10×10 ⁹ /L	ANC>10×10 ⁹ /L 未停药
给药途径	皮下注射/静脉注射	皮下注射/静脉注射外的其他给药途径
用药疗程	3-14d 或 >14d, <30d, 预防性升白 <3d	>30d 仍继续使用
给药频次	1 次/d 以及化疗方案里包含的 Q12H	无故>1 次/d
血象监测	2 次或 2 次以上/周	未监测

1.2.4 绘制帕累托图

对使用 rhG-CSF 注射液的疾病分布情况、不合理用药情况及不合理用药的疾病分布情况绘制帕累托图，分析使用 rhG-CSF 注射液的主要、次要和一般疾病类型；不合理用药的主要、次要和一般表现类型；不合理用药疾病分布情况的主要、次要和一般疾病类型^[6]。

1.3 统计分析方法

采用 Excel 软件对提取数据进行汇总分析。

2. 结果

2.1 纳入病例的基本情况

本研究共纳入使用 rhG-CSF 注射液的病例 344 份。其中男性 182 例，占比 52.91%；女性 162 例，占比 47.09%。年龄在 10-18 岁 21 人 (6.1%)；19-34 岁 69 人 (20.06%)；35-64 岁 190 人 (55.23%)；65-79 岁 61 人 (17.73%)；≥80 岁 3 人 (0.87%)；最小 10 岁，最大 84 岁，平均年龄为 48.67±17.31 岁。静脉滴注给药 295 例，占比 85.76%；皮下注射给药 49 例，占比为 4.24%。使用疗程 <3d 的有 55 例 (15.99%)；3-14d 的有 199 例 (57.85%)；14d < 时间 ≤30d 的有 9 例 (2.62%)；其中使用疗程最短为 1 天，最长为 49 天，平均使用疗程为 10.60±8.67 天，结果见表 2。

表 2 纳入病例的基本情况

项目	类别	例数	占百分比
性别	男	182	52.91%
	女	162	47.09%
年龄	10-18	21	6.1%
	19-34	69	20.06%
	35-64	190	55.23%
	65-79	61	17.73%
	≥80	3	0.87%
给药方式	静脉注射	295	85.76%
	皮下注射	49	14.24%
给药疗程	<3d	55	15.99%
	3-14d	199	57.85%
	14d<时间≤30d	81	23.55%
	>30d	9	2.62%

2.2 疾病分布情况

使用 rhG-CSF 注射液的血液疾病分布情况：急性髓系白血病有 161 例，占 46.80%；急性淋巴细胞白血病有 50 例，占 14.53%；骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血分别为 48、32 例，占 13.95%、9.30%，其余零散分布在各个疾病当中。帕累托图分析结果显示，使用 rhG-CSF 注射液的主要因素是急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病以及骨髓增生异常综合征；次要因素是再生障碍性贫血多发性骨髓瘤；其余疾病属于一般因素，见图 1。

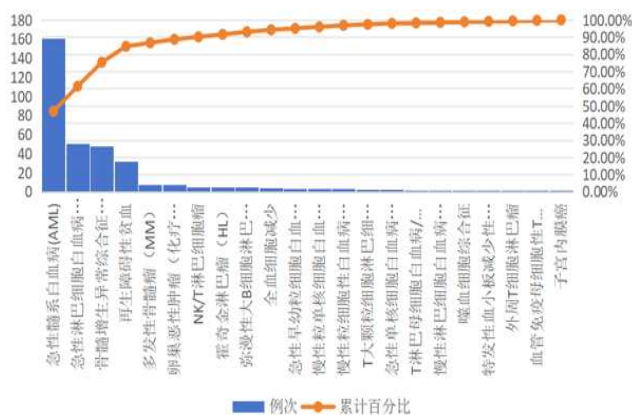


图 1 使用 rhG-CSF 注射液的疾病分布情况

2.3 不合理用药情况分析

使用 rhG-CSF 注射液不合理的病例共 50 例，其中用药时机不合理 22 例，占 44%。停药时机不合理 13 例次，占 26%。用药疗程不合理 12 例，占 24%。遴选药品不合理 3 例，占 6%。详细结果见表 3 及图 2。

帕累托图分析显示，用药时机不适宜是主要不合理情

况。停药时机不适宜和用药疗程不适宜是次要不合理情况。用药指征不适宜是一般不合理情况。

2.4 不合理用药现象在不同疾病中的分布情况

表 3 不合理用药情况

不合理原因	不合理例数	占百分比
用药时机	22	44%
停药时机	13	26%
用药疗程	12	24%
用药指征	3	6%
总计	50	100%

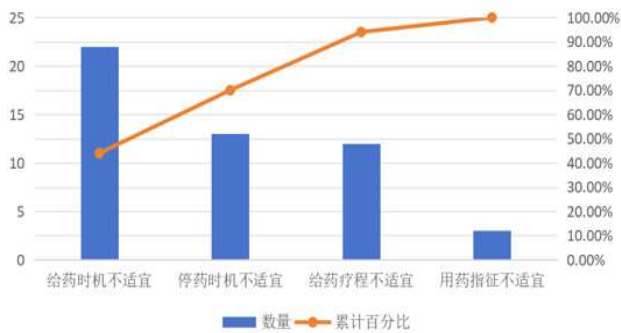


图 2 不合理用药情况帕累托图

给药时机不适宜共 22 例，其中急性淋巴细胞白血病 16 例；多发性骨髓瘤 4 例，T 大颗粒细胞淋巴瘤白血病和 T 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤各 1 例；停药时机不合理共 13 例，其中急性髓系白血病 (AML) 7 例，骨髓增生异常综合征 2 例，霍奇金淋巴瘤 (HL) 2 例，血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤和再生障碍性贫血各 1 例；给药疗程不适宜的病例共 12 例，

均为急性髓系白血病。适应症不适宜病例共有 3 例，均为慢性粒 - 单核细胞白血病，结果见表 4。

帕累托图分析显示，不合理用药现象主要因素见于急性淋巴细胞白血病和急性髓系白血病和多发性骨髓瘤；不合理用药现象次要因素见于慢性粒 - 单核细胞白血病和 T 大颗粒细胞淋巴瘤白血病；其余疾病为一般因素，结果见图 3

表 4 不合理用药现象在不同疾病中的分布情况

不合理现象	包括疾病	例数	占比 (%)
给药时机不适宜	急性淋巴细胞白血病	16	32%
	多发性骨髓瘤	4	8%
	T 大颗粒细胞淋巴瘤白血病	2	4%
停药时机不适宜	急性髓系白血病	7	14%
	霍奇金淋巴瘤	1	2%
	骨髓增生异常综合征	1	2%
	卵巢恶性肿瘤	1	2%
	特发性血小板减少性紫癜	1	2%
	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	1	2%
	再生障碍性贫血	1	2%
给药疗程不适宜	急性髓系白血病	12	24%
适应症不适宜	慢性粒 - 单核细胞白血病	3	6%
总计		50	100%

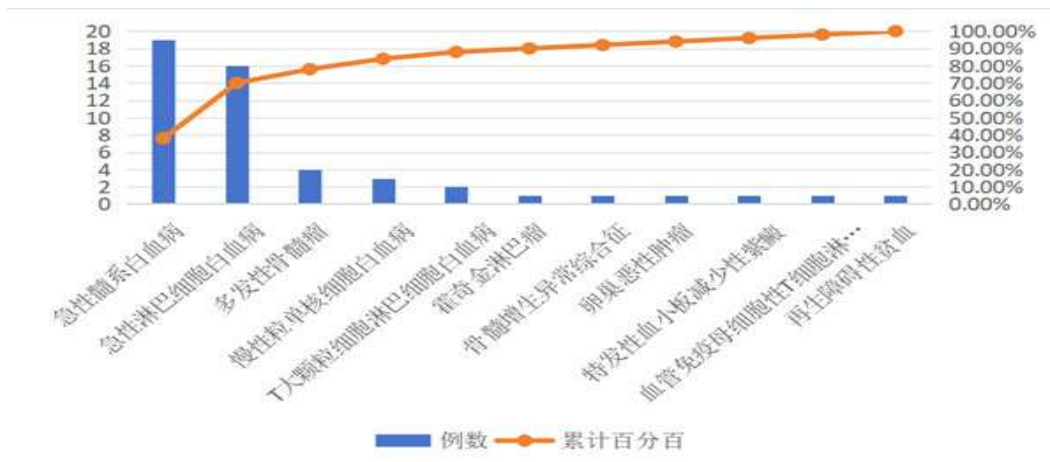


图 3 不合理用药现象在疾病中的分布情况

3. 讨论

3.1 不合理用药情况分析

3.1.1 用药时机不合理

50份不合理病例中,用药时机不合理有22例,占不合理病例的44.00%。不合理原因:接受FN中、高风险同步放化疗方案的患者,在化疗结束后的1-4天内没有及时使用rhG-CSF注射液来预防CIN的发生,都是在CIN发生后才开始使用。有研究指出^[7],白细胞减少一般出现在化疗后的7-14d,其水平变化呈“U”字形,rhG-CSF注射液的预防用药最晚应在预测波谷到来前3d给药。为提高化疗疗效,建议在接受FN中、高风险同步放化疗方案结束后的1-4天内及时使用rhG-CSF注射液以预防CIN发生。

3.1.2 停药时机不合理

50例不合理病例中,停药时机不合理有13例,占总病例的26%。不合理原因:在ANC值超过正常值后继续使用rhG-CSF注射液。根据指南所述制定的标准判断应该在 $4 \times 10^9/L \leq ANC < 10 \times 10^9/L$ 时及时停药,而这13例中均为 $ANC > 10 \times 10^9/L$ 后还未进行停药处理,因此这些病例都判断为不合理。为减少不良反应的发生,建议ANC值达到正常值后及时停药。

3.1.3 给药疗程不合理

50例不合理用药病例中,给药疗程不合理12例,占总病例的24%,不合理原因:其中9例连续使用rhG-CSF注射液大于30天,有3例连续使用rhG-CSF注射液等于30天,12例ANC值无明显变化。为减少CIN的发生,建议在连续使用rhG-CSF注射液大于等于30天且ANC值无明显变化时,及时评估患者病情。

3.1.4 用药指征不适宜

50例不合理病例中,遴选药品不合理有3例,占总病例的6%。这些病例均为慢性粒-单核细胞白血病。不合理原因:有可能引起单核细胞增多,不推荐慢性粒-单核细胞白血病患者使用rhG-CSF注射液。为减少不良反应的发生,建议慢性粒-单核细胞白血病患者避免选用rhG-CSF注射液。

3.2 不合理用药现象在不同疾病中的分布情况

50例不合理病例中,急性髓系白血病例19例,急性淋巴细胞白血病16例,占总数的70%,而其余的疾病则占比相对较少。建议该科医生在急性髓系白血病以及急性淋巴

细胞白血病患者中使用rhG-CSF注射液时,注意合理使用,加强监测。

4. 结论

该医疗机构rhG-CSF注射液在血液科应用中存在不合理现象,不合理情况包括:给药时机不适宜、停药时机不适宜、给药疗程不适宜、适应症不适宜;建议该科医生在使用rhG-CSF注射液时,多注意用药指针、给药时机、停药时机、用药疗程等问题,合理使用rhG-CSF注射液,加强监测,依据患者病情变化及时调整方案。建议药师加强对该科室使用rhG-CSF注射液的医嘱审核,可制作rhG-CSF注射液规范化用药的参考资料,并对该科室的临床医生进行规范化使用rhG-CSF的宣教,医生和药师共同协作促进rhG-CSF注射液的合理使用。

参考文献:

- [1] 秦叔逵,马军.中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(07):638-648.
- [2] 廖乙媚,彭水华,黄文浩,等.rhG-CSF在血液肿瘤粒细胞减少症的临床应用分析[J].中国医学工程,2023,31(08):88-91.
- [3] 张永娜,贺宝霞,赵秀莉,等.某医院重组人粒细胞刺激因子注射液的临床应用分析[J].安徽医药,2019,23(10):2094-2097.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic growth factors. Version 2.2023[EB/OL]. [2023-03-06].
- [5] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2023年版)[J].中华肿瘤杂志:电子版,2023,45(07)
- [6] 胡廷婷,徐琰.某三甲医院门诊不合理用药处方 Pareto 图分析[J].中国药物警戒,2020,17(06):366-369+376.
- [7] 薛静,高旻,谢春英,等.住院患者中粒细胞集落刺激因子的用药合理性分析[J].中国临床药学杂志,2020,29(06):446-449.
- [8] 中华医学会血液学分会.慢性粒-单核细胞白血病诊断与治疗中国指南(2021版)[J].中华血液学杂志,2021,43(1).

- [9] TangLL, GuoR, ZhangN, etal.Efectofradiotherapyalonevsradiotherapywithconcurrentchemoradiotherapyonsurvivalwithoutdiseaserelapseinpatientswithlow-risknasopharyngealcarcinoma:arandomizedclinicaltrial[J].JAMA, 2022, 328(8):728-736.
- [10] KlasterskyJ, deNauroisJ, RolstonK, etal. Managementoffe-brileneutropaenia:ESMOclinicalpracticeguidelines[J].AnnOncol, 2016, 27(Suppl5):v111-v118.
- [11] KlasterskyJ,deNauroisJ,RolstonK,etal.Managementoffebrileneutropaenia:ESMOClinicalPracticeGuidelines[J].AnnOncol,2016,27(suppl5):v111-v118.DOI:10.1093/annonc/mdw325.
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021,42(08):617-623.
- [13] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2024年版)[J]. 中华血液学杂志, 2024,45(05).
- [14] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年版)[J]. 中华内科杂志, 2022,61(05):480-487.

作者简介:

普艳(1991—), 女, 哈尼族, 本科, 主管药师, 医院药学研究方向。

通讯作者: 孙飞(1984—), 女, 汉族, 研究生, 副主任药师, 临床药学研究方向。