

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.018

· 个案报告 ·

# 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子致罕见严重过敏反应 1 例并文献复习

## PEG-rhG-CSF induced rare severe allergic reaction: a case report and literature review

王小华, 杨博, 张秀连, 邹波(成都平安医院 骨科, 四川 成都 610041)

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylation of recombinant human granulocyte stimulating factor, PEG-rhG-CSF)作为rhG-CSF的长效剂型,能刺激粒系单核系祖细胞分化、增殖并促进成熟中性粒细胞自骨髓释放,同时增强终末细胞的功能,因其较传统rhG-CSF半衰期长、血浆浓度更加稳定、免疫原性与抗原性降低、不易产生中和性抗体等诸多优点<sup>[1]</sup>,越来越多地应用于治疗和预防细胞毒类药物化疗所致中性粒细胞减少症中。目前关于PEG-rhG-CSF常见的不良反应有骨骼肌肉疼痛、乏力、发热、转氨酶升高、头痛、头晕等<sup>[2-6]</sup>,但严重不良反应鲜有报道。2019年成都平安医院治疗1例罕见严重过敏反应,现结合文献回顾报告如下。

### 1 病例资料

患者女性,25岁,6个月前患者在外院行病理活检提示“小细胞恶性肿瘤”,行同步放化疗(化疗方案:依托泊苷+顺铂),期间多次出现III度骨髓抑制,予以PEG-rhG-CSF治疗,化疗5周期后于2019-02-27入本院骨科,经四川大学华西医院病理会诊讨论后诊断为尤文肉瘤,予以“长春新碱+多柔比星+异环磷酰胺”化疗,考虑患者骨髓耐受性差,予间断给药。化疗结束后第3天继续予以1 000 ml氯化钠注射液静脉滴注水化治疗,12:00使用氢化可的松100 mg+5%葡萄糖注射液100 ml静脉滴注预防过敏,12:10使用PEG-rhG-CSF[石药集团百克(山东)生物制药有限公司,批号:4620190104]6 mg皮下注射,无不适。患者在使用PEG-rhG-CSF 10 min后出现全身剧烈瘙痒、鼻塞、流涕等不适,诉全身发热、气急、吞咽困难;查体:体温36.9℃,血压(BP)90/55 mmHg,脉搏(HR)123次/min,血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)98%,呼吸(R)19次/min,全身满布针尖样大小红色皮疹,考虑过敏反应所致,立即予以面罩吸氧、地塞米松10 mg iv、盐酸异丙嗪注射液25 mg im,10 min后全身症状明显缓解,30 min后皮疹完全消退,继续强化水化治疗。患者于当日17:24再次出现上述症状及体征,皮疹以躯干为主;查体:体温36.8℃,BP 100/57 mmHg,

HR 106次/min,SpO<sub>2</sub> 98%,R 19次/min,再次予以相同剂量的地塞米松磷酸钠和盐酸异丙嗪注射液,另加口服氯雷他定片10 mg,30 min后患者全身皮疹明显减退,1 h后症状完全缓解。当晚20:00再次出现以躯干为主的红色皮疹伴瘙痒,程度较前明显减轻,不伴鼻塞、流涕、气急等症状;查体:生命体征平稳,予以葡萄糖酸钙注射液2 g+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,患者斑疹于次日凌晨完全消退。此后继续予以PEG-rhG-CSF升白治疗,至2019-03-18出院未再出现上述过敏症状。

### 2 讨论

PEG-rhG-CSF是在rhG-CSF的氨基酸序列N末端共价结合聚乙二醇而形成的一种蛋白质,自2010年中国食品药品监督管理局(China Food Hygiene Administration,CFDA)批准了首个国产PEG-rhG-CSF注射液以来,广泛应用于常规放化疗、剂量密集性化疗、造血干细胞移植前外周血干细胞动员及移植后造血功能的重建<sup>[7]</sup>。临床应用中,PEG-rhG-CSF比传统rhG-CSF更方便、稳定和高效,使其在临床中的地位日益巩固。然而,临床中不断有新的不良反应发生,严重过敏反应是其凶险不良反应之一<sup>[8]</sup>。

本例患者既往无食物、药物及其他过敏史,系首次使用PEG-rhG-CSF,用药过程常规按照药品说明书规范操作,考虑本次过敏反应由PEG-rhG-CSF引起。回顾文献发现,PEG-rhG-CSF相关的严重不良反应如脾破裂、急性呼吸窘迫综合征、严重变态反应等在实体肿瘤患者中罕有发生<sup>[8-9]</sup>,均只在国外文献<sup>[10]</sup>中见有报道,此例对PEG-rhG-CSF产生严重过敏反应实属罕见。该患者在用药后快速出现严重过敏反应伴急性呼吸困难,虽经及时抗过敏治疗后,仍反复出现气急、吞咽困难及全身皮疹伴瘙痒症状,且在使用PEG-rhG-CSF前予以氢化可的松琥珀酸钠预防过敏治疗,另用药前的1 000 ml生理盐水补液,避免了患者出现更为严重的可致命的过敏性休克的发生。

[作者简介] 王小华(1989-),女,学士,主治医师,主要从事骨肿瘤的诊疗与治疗研究,E-mail: forestwhr@163.com

临床试验表明,PEG-rhG-CSF是一种耐受性好的粒细胞刺激制剂,在预防化疗后中性粒细胞减少症I期<sup>[1]</sup>和II期<sup>[2]</sup>临床试验中II级皮疹的发生率分别为12.5%和5%,未发现III/IV级皮疹。在III期临床试验<sup>[3]</sup>及预防乳腺癌化疗后粒细胞减少IV期临床试验<sup>[4]</sup>也仅观察到极个别患者发生皮疹,且均为I/II级皮疹。而该患者发生严重的过敏反应,并有发生急性呼吸窘迫综合征的可能,因此在临床用药中需密切观察患者的情况。

尽管PEG-rhG-CSF是一种耐受良好且疗效显著的药物<sup>[2]</sup>,但在中国的应用时间较短,随着临床使用的增加,要特别注意严重变态反应、急性呼吸窘迫综合征等严重不良反应潜在发生的可能,当发生严重过敏时应认真鉴别并及时停药、对症处理。

**[关键词]** 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF);过敏反应;实体肿瘤

**[中图分类号]** R392.8;R738.1 **[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0830-02

## [参考文献]

- [1] YANG B B, KIDO A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 295-306. DOI: 10.2165/11586040-000000000-00000.
- [2] 石远凯,许建萍,吴昌平,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心上市后临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(14): 679-684. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.14.291.
- [3] 高天,刘佳勇,樊征夫,等.软组织肉瘤化疗聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防中性粒细胞减少临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(16): 1313-1317. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2015.16.015.
- [4] 黄真,鱼锋,王涛,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对骨肉瘤化疗患者行预防性中性粒细胞治疗的多中心临床研究[J]. *中国骨与关节杂志*, 2018, 7(9): 693-697. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2018.09.011.
- [5] 周世勇,王华庆,张会来,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症临床疗效观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(18): 1154-1158. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2011.18.025.
- [6] 吴凤鹏,王惠,李娜,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对同步放化疗所致IV度中性粒细胞缺乏患者挽救性治疗的临床观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9): 708-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.09.015.
- [7] 马军,朱军,徐兵河,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(7): 271-274. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.07.239.
- [8] UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Pegfilgrastim label information[J/OL]. Available online, 2015: [2020-03-10]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125031s180lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125031s180lbl.pdf).
- [9] WATRING N J, WAGNER T W, STARK J J. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma[J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(2): 247-248. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.10.005.
- [10] PAMELA S B, ELIZABETH A G, LAURA M A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic growth factors, Version 1.2020[J/OL]. *JNCCN*, 2020(2): [2020-03-10]. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/1/article-p12.xml>. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0002.
- [11] 石远凯,刘鹏,杨晟,等.注射用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子I期临床耐受性试验[J]. *癌症*, 2006, 25(4): 495-500. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2006.04.022.
- [12] 石远凯,何小慧,杨晟,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心随机对照II期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(48): 3414-3419. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2006.48.008.
- [13] 徐兵河,田富国,喻璟瑞,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照III期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.01.005.
- [14] 江泽飞,许凤锐,樊菁,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌患者化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照IV期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1231-1235. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.009.

**[收稿日期]** 2020-03-11

**[修回日期]** 2020-05-09

**[本文编辑]** 党瑞山