

· 实践与交流 ·

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液致急性肾损伤1例



钟 红¹, 邱洪波², 张玄羿¹, 孔文强¹

1. 自贡市第一人民医院药剂科 (四川自贡 643000)

2. 自贡市第一人民医院肿瘤科 (四川自贡 643000)

【摘要】 1例58岁女性乳腺癌患者辅助化疗后接受聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)注射液治疗,血肌酐值由基线正常逐渐上升至 $199.3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,诊断为急性肾损伤(AKI),停药并对症处理后,患者肾功能逐渐好转。患者按计划完成后续化疗,未再使用PEG-rhG-CSF注射液,其余药物种类及剂量未发生变化,随访肾功能保持稳定。采用Naranjo's评估量表评价PEG-rhG-CSF注射液与AKI的关联性,结果为“很可能有关”。PEG-rhG-CSF注射液发生AKI鲜有报道,该病例可为临床安全用药提供依据。

【关键词】 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液;急性肾损伤;药品不良反应

【中图分类号】 R 973+.4 **【文献标识码】** A

A case report of acute kidney injury associated with pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection

ZHONG Hong¹, QIU Hongbo², ZHANG Xuanyi¹, KONG Wenqiang¹

1. Department of Pharmacy, the First's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, Sichuan Province, China

2. Department of Oncology, the First's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, Sichuan Province, China

Corresponding author: KONG Wenqiang, Email: WQkongpharmacist@outlook.com

【Abstract】 A 58-year-old female patient with breast cancer received treatment with pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) injection after adjuvant chemotherapy. The serum creatinine level of the patient gradually increased from the normal baseline value to $199.3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. The patient was diagnosed as acute kidney injury (AKI), after stopping the medication and providing symptomatic treatment, the patient's renal function gradually improved. The patient completed subsequent chemotherapy as planned without reusing PEG-rhG-CSF injection, and other medications and dosages remained unchanged. Renal function remained stable during follow-up. Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the association between PEG-rhG-CSF injection and AKI, the result was "probable." There are few reports of AKI occurring with PEG-rhG-CSF injection, and this case provides evidence for clinical safe medication.

【Keywords】 Pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Acute kidney injury; Adverse drug reaction

中性粒细胞减少症是化疗常见的血液学毒性^[1-2],可能造成患者化疗药物剂量降低、化疗时间延迟甚至终止化疗,还可能增加感染及死亡风险,对患者预后造成不良影响^[3-4]。粒细胞集落刺激因子是防治中性粒细胞减少的常用药物,主要包括短效的重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)与长效的聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)^[5-6]。PEG-rhG-CSF 药效维持时间长,每个化疗周期仅需使用一次,临床使用更为便捷^[7],其常见不良反应为骨痛及过敏反应^[8],导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)较为罕见,目前国内尚未见相关文献报道。本文报道 1 例 PEG-rhG-CSF 注射液可能导致 AKI 的案例,为临床安全用药提供参考。本研究已取得患者的知情同意。

1 病例资料

患者,女,58 岁,体重 43 kg,身高 163 cm;2024 年 7 月 8 日因“发现右乳包块 1+ 年,伴疼痛 1 天”入院,完善检查及病理活检后确诊乳腺癌,2024 年 7 月 16 日在全麻下行右侧乳房皮下根治性切除+右侧腋窝淋巴结清扫术。术后诊断为右乳非特殊类型浸润性癌伴中高级别导管原位癌 pT2N2M0 IIIA 期,激素受体阳性,人表皮生长因子受体 2 阳性;上颌窦囊肿。术后辅助化疗方案为“4 周期盐酸表柔比星 $90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ +注射用环磷酰胺 $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 序贯 4 周期紫杉醇脂质体 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ +曲妥珠单抗(首剂 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,之后 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) + 帕妥珠单抗(首剂 840 mg,之后 420 mg)”。7 月 30 日、8 月 20 日分别给予注射用环磷酰胺 0.87 g+注射用表柔比星 130 mg 化疗,8 月 1 日、8 月 22 日皮下注射 PEG-rhG-CSF 注射液[石药集团百克(山东)生物制药有限公司,批号:4202401210] 3 mg。2 次 PEG-rhG-CSF 给药后,患者均诉全身疼痛,24 h 后可自行缓解,且用药后患者血肌酐从化疗前的 $56.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 逐渐升高,8 月 27 日升高至 $119.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。抗中性粒细胞胞浆抗体、可提取性核抗原、甲状旁腺激素、肾脏彩超等检查均无明显异常。给予药用炭片 0.9 g, po, tid, 肾衰宁胶囊 0.72 g, po, tid 保肾治疗,3 d 后复查血肌酐降至 $107.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。9 月 10

日给予注射用环磷酰胺 0.87 g+注射用表柔比星 130 mg 第 3 周期化疗,9 月 12 日皮下注射 PEG-rhG-CSF 注射液 3 mg,其余药品种类及剂量与前 2 个周期相同。治疗过程中患者未发生水肿、尿量减少、排尿困难等不适,尿液性状无明显异常,9 月 16 日复查血肌酐为 $199.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师考虑患者血肌酐升高可能与 PEG-rhG-CSF 注射液相关,建议第 4 周期开始停用该药,改为地榆生白片 0.4 g, po, tid 和益血生胶囊 1 g, po, tid 预防中性粒细胞减少;给予药用炭片 0.9 g, po, tid, 肾衰宁胶囊 0.72 g, po, tid, 百令胶囊 1.5 g, po, tid 保肾治疗,其余药物治疗方案及用法用量不变。医生采纳临床药师建议,停用 PEG-rhG-CSF 注射液并按计划完成第 5~8 周期化疗,患者血肌酐逐渐下降,继续随访血肌酐水平稳定(图 1)。

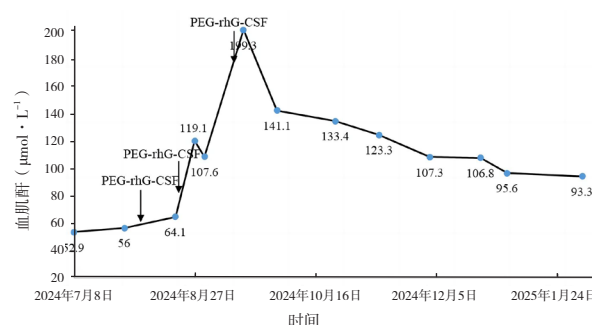


图1 患者血肌酐值变化情况

Figure 1. Changes in patients' serum creatinine values

2 讨论

2.1 PEG-rhG-CSF导致AKI的关联性分析

该患者用药前血肌酐正常,使用 PEG-rhG-CSF 后血肌酐逐渐升高至 $199.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,停药并对症治疗后肾功能逐渐好转维持稳定。根据改善全球肾脏病预后组织分期标准^[9],符合 AKI 定义。查阅相关文献,有 2 例 PEG-rhG-CSF 注射液引起 AKI 的案例报道^[10-11]。完善相关检查,可排除其他疾病所致 AKI。其他合并用药的种类及用法用量在血肌酐升高之后无改变,也可排除合并用药的影响。采用 Naranjo's 评估量表^[12]评价该病例 AKI 与 PEG-rhG-CSF 注射液的关联性,结果总分为 7 分,关联性评价为“很可能有关”,见表 1。

2.2 PEG-rhG-CSF导致AKI的临床特征

一项 III 期临床研究^[13]评价了乳腺癌患者

表1 病例的Naranjo's评估量表评分

Table 1. The Naranjo's assessment scale score of the case

相关问题	问题分值			评分理由	得分
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否已有结论性报告?	+1	0	0	有文献报道PEG-rhG-CSF可致AKI	+1
2. 该不良反应是否是在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	AKI在使用PEG-rhG-CSF后发生	+2
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后是否得到缓解?	+1	0	-1	停药后予以药物保肾治疗, 肾功能好转	+1
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	停药后未再使用PEG-rhG-CSF	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	无其他原因单独引起该不良反应	+2
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	未使用安慰剂	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	未检测药物浓度	0
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	患者未增加或减少剂量	0
9. 患者是曾暴露于同种或同类药物并出现过类似不良反应?	+1	0	0	未知患者是否先前暴露于同类药物并出现过类似反应	0
10. 是否存在任何客观证据证实该不良反应?	+1	0	0	患者肾功能指标监测可视为AKI的客观证据	+1
总分值					+7

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的关联性为肯定的; 总分值5~8分为很可能有关; 总分值1~4分为可能有关; 总分值 ≤ 0 分为可疑的。

化疗后使用 PEG-rhG-CSF 对比安慰剂预防发生发热性中性粒细胞减少症的有效性和安全性, 结果发现 2 组患者均未观察到肝肾功能异常。在 Arora 等^[10]的报道中, 患者第 3 周期化疗完接受 PEG-rhG-CSF 治疗 2 周后出现血尿, 尿蛋白 +++, 血肌酐从基线值 $61.88 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 上升到 $609.96 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 考虑 AKI 可能与患者 5 周前的脓毒血症有关。患者透析 6 周后血肌酐基本恢复正常, 以相同的药物治疗方案进行第 4 周期的化疗并给予 PEG-rhG-CSF, 2 周后患者再次出现血尿, 尿蛋白 +++, 背痛, 血肌酐升高至 $592.28 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肾活检提示系膜增生性肾小球肾炎, 此次怀疑与 PEG-rhG-CSF 有关, 1 周后肾功能自行恢复到基线水平, 未进行透析。第 5~6 化疗周期停用 PEG-rhG-CSF, 患者血肌酐值保持稳定。Elabd 等^[11]报道了 1 例 78 岁的淋巴瘤患者使用 PEG-rhG-CSF 几天后出现疲乏, 骨痛, 下肢水肿, 血肌酐由基线正常上升到 $406.64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿蛋白 / 肌酐比值为 5.5, 尿液显微镜下见畸形红细胞。停药并给予糖皮质激素后, 患者血肌酐值下降到 $159.12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 但患者有持续的蛋白尿。本例患者 AKI 发生时间与文献报道基本一致, 但患者未出现血尿且尿蛋白阴性, 停药后血肌酐下降但未完全恢复到基线值。

2.3 PEG-rhG-CSF 导致 AKI 的机制

本例患者未进行活检, PEG-rhG-CSF 导致 AKI 的机制尚不明确。rhG-CSF 主要通过肾小球

滤过进行滤过清除, PEG-rhG-CSF 主要通过中性粒细胞胞吞作用清除, 血浆清除率与中性粒细胞计数直接相关^[14-15]。Arora 等^[10]首次报道了患者接受 PEG-rhG-CSF 治疗后发生 AKI, 肾病理活检提示系膜增生性肾小球肾炎, 伴肾小管上皮损伤和肾小球沉积。这种损伤的病理生理可能与 G-CSF 的细胞因子性质有关, G-CSF 不仅可以激活中性粒细胞, 还可以损伤内皮细胞, 调节组织因子的释放等, 进而使白细胞-内皮细胞相互作用增强, 引起相关的血管并发症, 导致肾小球或肾小管损伤。Elabd 等^[11]报道的肾病理活检结果与 Arora 等^[10]一致。此外, PEG-rhG-CSF 发生超敏反应后也可能诱发 AKI^[10]。

2.4 PEG-rhG-CSF 导致 AKI 的防治

目前暂无确切药物可以预防 PEG-rhG-CSF 所致 AKI, 预防策略更多强调对高风险人群的识别与风险评估, 避免诱因并动态监测, 及时发现 AKI 并进行干预^[9]。对于药物引起的 AKI, 首要干预策略为停止使用肾毒性药物, 提高肾脏灌注^[16]。考虑到肾脏损伤可能与免疫介导有关, 必要时可使用糖皮质激素治疗^[16-17]。本案例停用 PEG-rhG-CSF 后, 患者肾功能逐渐好转, 继续完成化疗后, 患者血肌酐值保持稳定。

综上所述, PEG-rhG-CSF 导致 AKI 虽然较为罕见, 但可能导致停药, 并可能造成患者永久性肾功能损伤。因此, PEG-rhG-CSF 用药期间应密切监测患者肾功能变化, 尤其关注高龄、合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病等高危患者, 警惕

AKI 的发生。一旦发生 AKI, 权衡利弊是否停药, 并对症处理。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: a review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102427. DOI: [10.1016/j.ctrv.2022.102427](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102427).
- 2 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中国专家共识 (2023 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575–583. [China Anti-cancer Association Tumor Clinical Chemotherapy Professional Committee, China Anti-cancer Association Tumor Support Therapy Professional Committee. Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2023, 45(7): 575–583.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076).
- 3 Crawford J, Herndon D, Gmitter K, et al. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy[J]. *Future Oncol*, 2024, 20(21): 1515–1530. DOI: [10.2217/fon-2023-0513](https://doi.org/10.2217/fon-2023-0513).
- 4 Crawford J, Oswalt C. The impact of new and emerging agents on outcomes for febrile neutropenia: addressing clinical gaps[J]. *Curr Opin Oncol*, 2023, 35(4): 241–247. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000952](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000952).
- 5 Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: american society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3199–3212. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488).
- 6 Crawford J, Moore DC, Morrison VA, et al. Use of prophylactic pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia in the US: a review of adherence to present guidelines for usage[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 29: 100466. DOI: [10.1016/j.ctarc.2021.100466](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100466).
- 7 Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(11): 3295–3304. DOI: [10.1007/s00520-017-3842-1](https://doi.org/10.1007/s00520-017-3842-1).
- 8 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子中国专家共识 (2023 版) [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(4): 193–201. DOI: [10.3760/cma.j.cn371439-20230227-00039](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn371439-20230227-00039).
- 9 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(42): 3332–3366. [National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Chinese Nephrologist Association, Expert Group on AKI Guidelines. Chinese clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(42): 3332–3366.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00133](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00133).
- 10 Arora S, Bhargava A, Jasnosz K, et al. Relapsing acute kidney injury associated with pegfilgrastim[J]. *Case Rep Nephrol Urol*, 2012, 2(2): 165–171. DOI: [10.1159/000345278](https://doi.org/10.1159/000345278).
- 11 Elabd H, Nayak R, Rashid T, et al. The Case | Acute kidney injury in a 78-year-old man with low-grade B-cell lymphoma[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 275–276. DOI: [10.1016/j.kint.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.001).
- 12 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 13 Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1178–1184. DOI: [10.1200/JCO.2005.09.102](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.102).
- 14 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) 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](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2016.07.239).
- 15 Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim[J]. *Drugs*, 2002, 62(8): 1207–1215. DOI: [10.2165/00003495-200262080-00012](https://doi.org/10.2165/00003495-200262080-00012).
- 16 Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 ,17(8): 1220–1233. DOI: [10.2215/CJN.11290821](https://doi.org/10.2215/CJN.11290821).
- 17 Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(12): 1851–1858. DOI: [10.2215/CJN.01390118](https://doi.org/10.2215/CJN.01390118).

收稿日期: 2025 年 03 月 12 日 修回日期: 2025 年 07 月 02 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡