

论著·临床研究

## 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在儿童急性淋巴细胞白血病的药代动力学和药效学的前瞻性对照研究

杨文钰 刘天峰 陈晓娟 郭晔 李婷 戚本泉 刘芳 常丽贤  
阮敏 刘晓明 张丽 邹尧 陈玉梅 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液病临床医学研究中心, 天津 300020)

**[摘要]** **目的** 探讨聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)在儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)患者中的药代动力学特征,分析其疗效与安全性。**方法** 前瞻性纳入拟使用环磷酰胺、阿糖胞苷和6-巯基嘌呤巩固治疗的儿童ALL患者,化疗结束后注射PEG-rhG-CSF(PEG-rhG-CSF组)或重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF组)。检测PEG-rhG-CSF血药浓度,同时观察两组患儿的疗效及安全性。**结果** 共纳入17例(PEG-rhG-CSF组9例,rhG-CSF组8例)ALL患儿。PEG-rhG-CSF组患儿峰浓度( $C_{max}$ )为348.2(范围114.7~552.0)ng/mL,达峰时间( $T_{max}$ )为48.0(范围12.0~72.0)h,半衰期( $t_{1/2}$ )为14.1(范围11.1~18.1)h。血药浓度曲线符合中性粒细胞介导清除机制。与rhG-CSF组相比,PEG-rhG-CSF组患儿中性粒细胞绝对值恢复正常的时间更早( $P<0.05$ )。两组患儿中性粒细胞绝对值最低点、中性粒细胞缺乏伴发热发生率、Ⅲ/Ⅳ度粒细胞缺乏发生率、Ⅳ度粒细胞缺乏持续时间、感染发生情况及住院时间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患儿均未发生骨骼、肌肉酸痛。**结论** PEG-rhG-CSF在接受巩固化疗的儿童ALL患者中药代动力学特征符合中性粒细胞介导清除机制,半衰期短,中性粒细胞恢复更快。与rhG-CSF相比,安全性无明显差异。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1172-1177]

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病;聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;药代动力学;药效学;儿童

### Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective control trial

YANG Wen-Yu, LIU Tian-Feng, CHEN Xiao-Juan, GUO Ye, LI Ting, QI Ben-Quan, LIU Fang, CHANG Li-Xian, RUAN Min, LIU Xiao-Ming, ZHANG Li, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, ZHU Xiao-Fan. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu1981@126.com)

**Abstract: Objective** To study the pharmacokinetic characteristics, clinical effect, and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A prospective study was performed on children with ALL who cyclophosphamide, cytarabine, and 6-mercaptopurine were used for consolidation therapy. PEG-rhG-CSF (PEG-rhG-CSF group) or rhG-CSF (rhG-CSF group) was injected after chemotherapy. The plasma concentration of PEG-rhG-CSF was measured, and clinical outcome and safety were observed for both groups. **Results** A total of 17 children with ALL were enrolled, with 9 children in the PEG-rhG-CSF group and 8 children in the rhG-CSF group. In the PEG-rhG-CSF group, the peak concentration of PEG-rhG-CSF was 348.2 ng/mL (range 114.7-552.0 ng/mL), the time to peak was 48 hours (range 12-

[收稿日期] 2020-05-09; [接受日期] 2020-07-20

[作者简介] 杨文钰,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 竺晓凡,女,主任医师。Email: xfzhu1981@126.com。

72 hours), and the half life was 14.1 hours (range 11.1-18.1 hours). The plasma concentration curve of PEG-rhG-CSF was consistent with the mechanism of neutrophil-mediated clearance. Compared with the rhG-CSF group, the PEG-rhG-CSF group had a significantly shorter median time to absolute neutrophil count (ANC) recovery ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences between the two groups in ANC nadir, incidence rate of febrile neutropenia, duration of grade IV neutropenia, incidence rate of infection, and length of hospital stay. No bone pain or muscle soreness was observed in either group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The pharmacokinetic characteristics of PEG-rhG-CSF in children with ALL receiving consolidation chemotherapy are consistent with the mechanism of neutrophil-mediated clearance, with a short half life and fast recovery of ANC, and there are no significant differences in safety between PEG-rhG-CSF and rhG-CSF.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1172-1177]

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia; Pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Child

急性白血病 (acute leukemia, AL) 患儿在进行标准诱导及巩固化疗时常导致严重而持久的中性粒细胞减少, 易合并感染, 甚至危及生命。重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF) 已广泛应用于化疗所致中性粒细胞减少症的防治<sup>[1-3]</sup>。rhG-CSF 的半衰期较短 (约 3.5 h), 需每日注射以维持有效血药浓度<sup>[4]</sup>。这给家长和儿童肿瘤患者带来极大的不便和痛苦。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) 是一种长效的粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), 每个治疗周期只需注射一次, 且升高白细胞作用平稳, 可避免反复注射带来的痛苦<sup>[5-7]</sup>。目前 PEG-rhG-CSF 在成人的药代动力学机制已有报道<sup>[8-9]</sup>。但 PEG-rhG-CSF 在我国儿童肿瘤患者中的药代动力学特征尚不明确。为明确 PEG-rhG-CSF 在儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者中的药代动力学特征, 为 PEG-rhG-CSF 的临床用药剂量、用药间隔等提供理论依据, 本研究在儿童 ALL 患者中进行了 PEG-rhG-CSF 的药代动力学研究, 同时与 rhG-CSF 进行疗效对比, 为儿科患者化疗后 G-CSF 的选择提供临床数据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性纳入 2015 年 11 月至 2016 年 4 月计划接受环磷酰胺 (CTX) 联合阿糖胞苷 (Ara-C) 及 6-巯基嘌呤 (6-MP) 组成的 CAM 方案巩固治疗儿童或青少年 ALL 患者。入组标准为: (1) 年龄 < 18 岁; (2) 经骨髓病理及 MICM 诊断与分型确诊的 ALL

低危或中危患儿; (3) 计划接受 CAM 化疗方案的患儿; (4) 卡氏评分 (Karnofsky Performance Status, KPS)  $\geq 60$  分; (5) 预计生存期 3 个月以上; (6) 化疗前无粒细胞减少或缺乏, 无出血倾向; (7) 无心功能障碍或代谢性疾病; (8) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 在正常值上限 2.5 倍以内; (9) 血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA) 在正常值上限 1.5 倍以内; (10) 受试者或其法定代理人/监护人自愿受试并签署知情同意书, 能遵守试验用药及血样采集规程。排除标准: (1) 目前有难以控制的感染, 体温  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  者; (2) 对 G-CSF 或其他基因工程大肠杆菌来源的生物制品过敏者; (3) 研究者判断不适宜参与者。本研究获得中国医学科学院血液病医院伦理委员会批准 (IIT2015011-EC-2)。该研究已在美国临床试验数据库 (<http://clinicaltrials.gov>) 注册 (NCT02953730)。

### 1.2 分组及治疗方案

所有患儿按家长意愿分为 PEG-rhG-CSF 组和 rhG-CSF 组, 两组患儿均接受 1 周期 CAM 方案化疗: CTX  $1000\text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注, 第 1 天; Ara-C  $50\text{ mg/m}^2$ , 每 12 h 1 次, 静脉滴注, 第 1~7 天; 6-MP  $60\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ , 口服, 第 1~7 天。

PEG-rhG-CSF 组患儿化疗结束后 48 h 后皮下注射 PEG-rhG-CSF [津优力, 石药集团百克 (山东) 生物制药股份有限公司] 1 次, 剂量为  $100\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$  (最大剂量为 6 mg)。分别在注射 PEG-rhG-CSF 前即 0 h 及给药后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、120 h、168 h、216 h、288 h、336 h 和 408 h 采集外周静脉血检测血药浓度和血常规。

rhG-CSF 组患儿化疗结束后 48 h 后皮下注射 rhG-CSF [津恤力, 石药集团百克 (山东) 生物制

药股份有限公司], 每日 5 μg/kg, 直到血常规检查中性粒细胞绝对计数 (ANC) ≥ 1.0 × 10<sup>9</sup>/L。分别在首次注射 rhG-CSF 前即 0 h 及给药后第 1、2、3、5、7、9、11、13、15、17 天采集外周静脉血检测血常规, 由于 rhG-CSF 组不需要进行药代动力学测定, 因此采血点较 PEG-rhG-CSF 组稀疏。

### 1.3 血药浓度测定

采用 ELISA 法测定血清中 PEG-rhG-CSF 的浓度, 并分析其体内过程, 提供药代动力学参数。在样品测定过程中, 每次均设置空白血清样品 (无 PEG-rhG-CSF)。绘制 PEG-rhG-CSF 标准曲线, 浓度分别为 39、78、156、312、625、1250 和 2500 pg/mL, 质控浓度分别为 100、500 和 2000 pg/mL。

### 1.4 观察指标

药代动力学指标: 药峰浓度 (C<sub>max</sub>)、消除半衰期 (t<sub>1/2</sub>)、表观分布容积 (V<sub>d</sub>)、总清除率 (CL)、药时曲线下面积 (AUC)、达峰时间 (T<sub>max</sub>) 及平均滞留时间 (MRT) 等。

疗效指标为: 中性粒细胞缺乏伴发热 (febrile neutropenia, FN) 的发生率、Ⅲ / Ⅳ 度粒细胞缺乏发生率、Ⅳ 度粒细胞缺乏持续时间、ANC 最低点、ANC 恢复时间 (从化疗第 1 天开始到 ANC ≥ 2 × 10<sup>9</sup>/L)、感染发生情况及住院天数 (从化疗第 1 天至 ANC ≥ 0.5 × 10<sup>9</sup>/L)。不良事件的

评价参照《常见不良事件评价标准 (CTCAE)》4.0 版<sup>[10]</sup>。

### 1.5 统计学分析

采用 Office 2007 和 OriginPro 8.0 进行数据处理和制图。药代动力学参数采用 Phoenix WinNonlin 6.3 软件, 以非房室模型进行计算, 包括 t<sub>1/2</sub>、T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、AUC、V<sub>d</sub>、CL、MRT。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法; 计量资料以中位数 (范围) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿基本情况

共纳入 ALL 患儿 17 例, PEG-rhG-CSF 组 9 例, rhG-CSF 组 8 例, 两组患儿的年龄、性别、身高、体重、ALL 危险度、免疫表型差异均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。所有入组患儿均接受了 1 周期研究药物治疗, 并构成完整的分析数据集。PEG-rhG-CSF 组患儿中位用药剂量为 2.8 (范围 1.6~5.5) mg, rhG-CSF 组患儿中位用药剂量和中位用药天数分别为 502 (范围 210~2813) μg 和 4.5 (范围 3~10) d。

表 1 两组患儿临床特征比较

项目	rhG-CSF 组 (n=8)	PEG-rhG-CSF 组 (n=9)	Z 值	P 值
年龄 [中位数 (范围), 岁]	6(2~11)	8(4~14)	-1.554	0.141
性别 [n(%)]				
男	3(38)	6(67)		
女	5(62)	3(33)	-	0.347
身高 [中位数 (范围), cm]	110(91~160)	129(99~182)	-1.446	0.169
体重 [中位数 (范围), kg]	19(12~63)	28(16~55)	-1.058	0.290
ALL 危险度 [n(%)]				
低危	6(75)	2(22)		
中危	2(25)	7(78)	-	0.057
免疫表型 [n(%)]				
B 细胞型	8(100)	7(78)		
T 细胞型	0(0)	2(22)	-	0.471

### 2.2 药代动力学结果

PEG-rhG-CSF 组 9 例患儿共采集并测定了 108 个

血清样品。PEG-rhG-CSF 血药浓度呈现单峰趋势, 药物浓度随时间先升后降, 不同个体趋势相同。

当 ANC 较低时, PEG-rhG-CSF 清除较慢, ANC 稳定性升高; 当 ANC 恢复正常时, PEG-rhG-CSF 清除加快, 与中性粒细胞介导清除机制相符 (图 1)。PEG-rhG-CSF 组的药代动力学参数详见表 2。

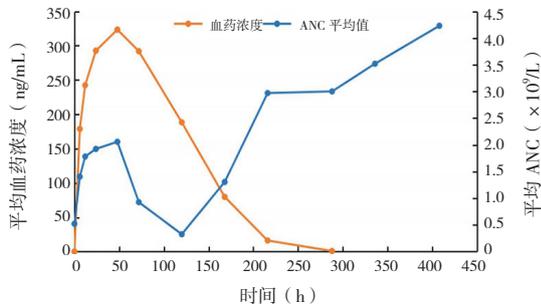


图 1 PEG-rhG-CSF 血药浓度 (对数) 与 ANC 变化曲线

表 2 PEG-rhG-CSF 组药代动力学参数

药代参数	中位数 (范围)
$t_{1/2}$ (h)	14.1(11.1~18.1)
$T_{max}$ (h)	48.0(12.0~72.0)
$C_{max}$ (ng/mL)	348.2(114.7~552.0)
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	38 396.2(11 456.9~75 009.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	38 504.2(11 470.4~75 027.2)
$V_d$ (mL/kg)	53.9(27.1~190.1)
CL [mL/(h·kg)]	2.6(1.3~8.7)
$MRT_{0-t}$ (h)	76.6(53.5~100.9)

注: [ $t_{1/2}$ ] 消除半衰期; [ $T_{max}$ ] 达峰时间; [ $C_{max}$ ] 峰浓度; [ $AUC_{0-t}$ ] 药物从零时间至  $t$  时这一段时间的药时曲线下面积; [ $AUC_{0-\infty}$ ] 药物从零时间至所有原形药物全部消除为止时的药时曲线下面积; [ $V_d$ ] 表观分布容积; [CL] 清除率; [ $MRT_{0-t}$ ] 零时间至  $t$  时间的平均滞留时间。

### 2.3 药效学结果

PEG-rhG-CSF 组患儿中位 ANC 最低点为  $0.03$  (范围  $0.01\sim 0.99$ )  $\times 10^9/L$ , rhG-CSF 组为  $0.06$  (范围  $0\sim 0.29$ )  $\times 10^9/L$ , 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.469$ )。PEG-rhG-CSF 组患儿从化疗第 1 天开始到 ANC 恢复正常 ( $\geq 2 \times 10^9/L$ ) 的时间比 rhG-CSF 组更短 [18 (16~21) d vs 22 (18~26) d,  $P=0.021$ ] (图 2)。

PEG-rhG-CSF 组有 6 例 (67%) 发生 FN, rhG-CSF 组有 5 例 (62%) 发生 FN, 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.999$ )。两组患儿在 III / IV 度粒细胞缺乏发生率、IV 度粒细胞缺乏持续时间、感染发生情况及住院时间方面差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

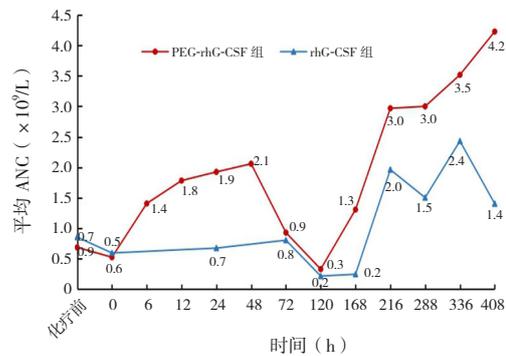


图 2 两组患儿 ANC 变化曲线

表 3 PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组患儿临床疗效比较

项目	rhG-CSF 组 (n=8)	PEG-rhG-CSF 组 (n=9)	Z 值	P 值
中性粒细胞缺乏伴发热 [n(%)]	5(62)	6(67)	-	0.999
III / IV 度粒细胞缺乏 [n(%)]	8(100)	9(100)	-	-
IV 度粒细胞缺乏持续时间 [中位数 (范围), d]	5(2~11)	4(0~5)	-0.140	0.891
住院时间 [中位数 (范围), d]	19(15~21)	16(12~18)	2.120	0.051
感染发生率 [n(%)]	5(63)	6(67)	-	0.999
感染部位 [n(%)]				
口腔	2(25)	1(11)		
鼻窦	0(0)	1(11)		
下呼吸道	2(25)	2(22)	-	0.999
无明显感染部位	1(12)	2(22)		

## 2.4 安全性

PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组患儿均未发生骨骼、肌肉酸痛。

## 3 讨论

PEG-rhG-CSF是在rhG-CSF的氨基酸N端共价结合一个20 kDa的聚乙二醇链,虽然其分子量(38.8 kDa)低于肾小球滤过的界值(通常认为是70 kDa),但其流体动力学半径阻止其通过肾小球。因此,PEG-rhG-CSF在肾脏的清除大幅度下降,主要由中性粒细胞介导机制清除,使其 $t_{1/2}$ 延长,每个治疗周期只需注射1次。

一项PEG-rhG-CSF(100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )在成人非小细胞肺癌中的药代动力学研究结果显示,患者的主要药代参数: $C_{\text{max}}$ 为114(范围58.1~203)  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $T_{\text{max}}$ 为72.0(范围24.0~96.0) h,  $t_{1/2}$ 为33.2(范围30.3~53.8) h,  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为7150(范围6320~24100)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ <sup>[11]</sup>。我国一项PEG-rhG-CSF(100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )在非小细胞肺癌和乳腺癌中的药代动力学研究结果显示,患者的主要药代参数: $t_{1/2}$ 为(45.7  $\pm$  9.6) h<sup>[12]</sup>。本研究中ALL患儿在接受单次PEG-rhG-CSF(100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )注射后,主要药代参数: $C_{\text{max}}$ 为348.2(范围114.7~552.0)  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $T_{\text{max}}$ 为48.0(范围12.0~72.0) h,  $t_{1/2}$ 为14.1(范围11.1~18.1) h,  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为38504.2(范围11470.4~75027.2)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。与成人相比,儿童ALL患者PEG-rhG-CSF的 $C_{\text{max}}$ 较大,  $T_{\text{max}}$ 和 $t_{1/2}$ 更短,推测可能与儿童的新陈代谢旺盛、吸收速度快、循环时间短、对药物排泄较快有关。此外,儿童ALL患者PEG-rhG-CSF的中位 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 远远大于成年人[38504(范围11470~75027)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  vs 7150(范围6320~24100)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ]<sup>[11]</sup>,推测这可能与儿童对PEG-rhG-CSF的吸收程度更好有关。

Spunt等<sup>[12]</sup>在儿童肉瘤患者中单次应用PEG-rhG-CSF(100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的研究显示,主要药代参数: $C_{\text{max}}$ 为(205  $\pm$  146)  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $T_{\text{max}}$ 为24(范围24~144) h,  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为(22000  $\pm$  13100)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。与上述研究相比,本研究中PEG-rhG-CSF在儿童ALL患者中相应参数数值更高,推测是由于瘤种不同和化疗方案骨髓抑制程度不同所致。肉瘤患

者的研究中使用化疗方案为VDC(长春新碱、阿霉素和环磷酰胺)和IE(依托泊苷和异环磷酰胺),而本研究的化疗方案为CAM。

杨晟等<sup>[13]</sup>研究结果显示,PEG-rhG-CSF(津优力)血药浓度在化疗周期中ANC开始下降至最低点期间一直维持在较高水平;随着ANC水平恢复达高峰,PEG-rhG-CSF的血药浓度开始迅速下降,符合中性粒细胞介导的清除机制。本研究中,当ANC较低时,PEG-rhG-CSF的清除较慢,ANC稳定性升高;当ANC恢复正常时,PEG-rhG-CSF清除加快,同样符合中性粒细胞介导的清除机制。

Spunt等<sup>[12]</sup>在儿童肉瘤患者中的研究结果显示PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组ANC恢复时间均为14 d。本研究中PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组患儿中位ANC恢复时间分别为18 d、22 d。本研究中ANC恢复时间与既往研究不同,这可能与两研究定义的恢复标准不同有关,文献中ANC恢复标准为 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ,而本研究的ANC恢复标准为 $\geq 2 \times 10^9/\text{L}$ 。同时,本研究中PEG-rhG-CSF组较rhG-CSF组ANC恢复更快。

另一项儿童和青年肉瘤患者的研究显示,化疗后单次注射PEG-rhG-CSF(100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )在严重中性粒细胞减少的持续时间、FN发生率及感染率方面与注射rhG-CSF差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。与既往研究结果一致,本研究结果显示PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组患儿相比在FN发生率、III/IV度粒细胞缺乏发生率、IV度粒细胞缺乏持续时间、感染发生情况及住院时间方面差异均无统计学意义,且两组患儿均未发生骨骼、肌肉酸痛。

综上所述,与成人患者相比,PEG-rhG-CSF在接受化疗的儿童ALL患者中吸收和排泄速度较快,吸收程度也比成人更好。PEG-rhG-CSF的清除机制与成人一样,符合中性粒细胞介导的清除。使用PEG-rhG-CSF,中性粒细胞恢复更快,并且在每个化疗周期中只需注射1次,避免了rhG-CSF反复注射带来的痛苦,更适合儿科患者。

利益冲突声明:所有作者均不存在利益冲突关系。本研究得到石药集团百克(山东)生物制药股份有限公司的资金支持。

[参 考 文 献]

- [1] Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years[J]. *Blood*, 1996, 88(6): 1907-1929.
- [2] Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(20): 3558-3585.
- [3] Lally J, Malik S, Whiskey E, et al. Clozapine-associated agranulocytosis treatment with granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a systematic review[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(4): 441-446.
- [4] Kuwabara T, Kobayashi S, Sugiyama Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Drug Metab Rev*, 1996, 28(4): 625-658.
- [5] Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1): 29-35.
- [6] Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(4): 563-570.
- [7] Brito M, Esteves S, André R, et al. Comparison of effectiveness of biosimilar filgrastim (Nivestim™), reference Amgen filgrastim and pegfilgrastim in febrile neutropenia primary prevention in breast cancer patients treated with neo(adjuvant) TAC: a non-interventional cohort study[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 597-603.
- [8] Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 295-306.
- [9] Yang BB, Savin MA, Green M. Prevention of chemotherapy-induced neutropenia with pegfilgrastim: pharmacokinetics and patient outcomes[J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(5): 387-398.
- [10] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[EB/OL]. (2009-05-28)[2020-04-20]. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf).
- [11] Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13): 2522-2528.
- [12] Spunt SL, Irving H, Frost J, et al. Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8): 1329-1336.
- [13] 杨晟, 石远凯, 刘鹏, 等. 注射用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 I 期临床药效学 [J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 28(3): 339-344.
- [14] Fox E, Widemann BC, Hawkins DS, et al. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim versus filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7361-7367.

( 本文编辑: 王颖 )