Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(5), 4916-4923
Published Online May 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.125713

聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的临床应用进展及对免疫状态的影响

党生艳[1]，骆玉霜[2*]，郭启靖[2]，吴　欢[2]

[1]青海大学医学院，青海　西宁
[2]青海大学附属医院肿瘤内科，青海　西宁

收稿日期：2022年4月27日；录用日期：2022年5月21日；发布日期：2022年5月31日

摘　要

中性粒细胞减少是化疗药物引起的最主要不良反应之一。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)因其药物学特性及患者依从性高等优点，较rhG-CSF被更广泛用于化疗所致中性粒细胞减少症的治疗。近年来在胃肠道及髓系恶性肿瘤中有相关研究证明PEG-rhG-CSF的应用具有安全性及有效性。除刺激粒系细胞增殖分化外，PEG-rhG-CSF对肿瘤免疫细胞及细胞因子的影响也被逐渐发现，这些发现有望被用于肿瘤治疗领域。同时PEG-rhG-CSF在其他领域的研究也进一步证明其具有多种潜在的临床应用价值，需大量研究加以探索及论证。故本文就PEG-rhG-CSF的临床应用进展及其对免疫状态的影响作一简单综述。

关键词

聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子，癌症，中性粒细胞减少，化疗，免疫状态

Progress of Clinical Application of Pegylated Recombinant Human Granulocyte-Colony Stimulating Factors and Its Effect on Immune Status

Shengyan Dang[1], Yushuang Luo[2*], Qijing Guo[2], Huan Wu[2]

[1]Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai
[2]Department of Medical Oncology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

*通讯作者。

文章引用: 党生艳, 骆玉霜, 郭启靖, 吴欢. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的临床应用进展及对免疫状态的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4916-4923. DOI: 10.12677/acm.2022.125713

Abstract

Neutropenia is one of the most important adverse effects caused by chemotherapeutic drugs. Pegylated recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) is more widely used in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia than rhG-CSF due to its pharmacological characteristics and high patient compliance. In recent years, relevant studies in gastrointestinal and myeloid malignancies have demonstrated the safety and efficacy of PEG-rhG-CSF. In addition to stimulating the proliferation and differentiation of granulocytes, the effects of PEG-rhG-CSF on tumor immune cells and cytokines are also gradually being discovered, and these findings are expected to be used in the field of tumor therapy. Concurrent PEG-rhG-CSF research in other fields further indicates that it has many potential clinical applications; additional research is required to explore and demonstrate these applications. This paper makes a brief review on the progress of the clinical application of PEG-rhG-CSF and its impact on the immune status.

Keywords

Pegylated Recombinant Human Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Cancer, Neutropenia, Chemotherapy, Immune Status

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

中性粒细胞减少症是应用骨髓抑制性化疗药物时的三种最典型的主要药物不良样反应之一。从功能角度上可将骨髓分为前期的“有丝分裂池”和后期的“成熟池”，细胞毒性药物对成熟细胞和外周血细胞的影响最小，相反对有丝分裂池的消耗最严重，因为有丝分裂池对细胞毒性化疗药物最敏感。有丝分裂池中细胞的损伤会导致成熟池的细胞锐减，最终可导致外周血中性粒细胞减少[1]。中性粒细胞减少会增加化疗患者发生感染的风险[1]。在接受常规化疗的患者中，有近三分之一的患者会出现中性粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia, FN) [2]。FN 的发生风险主要与化疗方案的强度、患者的自身因素以及中性粒细胞减少的程度等有关[1]。一项研究表明 FN 发生通常需要延迟治疗或减少化疗药物的剂量，但相对剂量强度(RDI)降低可能导致无病生存率和总生存率降低[3]。有数据显示出现化疗延迟和减量的原因主要是中性粒细胞减少，而出现治疗剂量明显改变的患者中有超过一半的患者会再次出现中性粒细胞减少现象[4]。也有研究显示化疗所致中性粒细胞减少事件中 FN 的发生率高，常伴随严重并发症，部分患者因此需接受入院治疗[5]。总之，FN 会延误化疗疗程，影响患者生存期，增加患者感染的风险，严重时甚至导致患者死亡。

由此可见，综合干预中性粒细胞减少症并积极预防相关并发症无疑是保证癌症患者化疗疗效及安全性，切实有效提高癌症患者临床生存质量及工作质量的一大重要护航之策。重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)与聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)在临床上被用来防治中性粒细胞减少症[5]。其治疗机制主要是通过 G-CSF 与造血细胞表面受体直接结合激活后作用于造血粒系祖细胞，刺激造血粒细胞系统迅速增殖、分化、成熟，换言之即通过扩张有丝分裂池以及动员有丝分裂池后期的成熟来增加中性粒细胞计数，同时可刺激骨髓粒系功能因子的活化[6]。研究表明早期使用 G-CSF 可以挽救大

量的外周中性粒细胞，如果 G-CSF 给药延迟，则其疗效有限[1]。因此 NCCN、CSCO 等权威指南均推荐 rhG-CSF/PEG-rhG-CSF 作为 FN 的一级及二级预防性给药[5] [7]。相关研究表明 PEG-rhG -CSF 与 rhG-CSF 比较，在不增加临床不良反应相关危险性的同时，缩短了中性粒细胞缺乏症的临床持续时间，同时重度 FN 的发生概率也会降低[8]。因此，在排除治疗禁忌症及特殊情况后，建议患者预防性使用更为高效、便捷、安全的 PEG-rhG-CSF，在化疗药治疗后 24~48 小时，予以 6 mg 固定剂量皮下注射一次[9]，较短效 G-CSF 的重复多次给药，使用 PEG-rhG-CSF 不仅可以提高患者的依从性，而且还能有效保障化疗足剂量足疗程实施[5]，同时可响应新冠疫情的需要。

目前国内外均陆续发布相关指南对 PEG-rhG-CSF 的临床应用进行指导及规范，但因临床需要及患者的差异性，PEG-rhG-CSF 在升白管理及其他领域的探索性研究仍层出不穷。且多项研究发现 PEG-rhG-CSF 除影响粒系细胞外，对肿瘤免疫细胞如 T 细胞亚群及细胞因子等也有一定的影响，这种影响作用可能对肿瘤治疗有潜在的促进作用。故本文就关于上述相关研究做一综述，以期对 PEG-rhG-CSF 的临床应用提供更多依据。

2. PEG-rhG-CSF 的简介

PEG-rhG-CSF 是在 rhG-CSF 的 N 末端进行聚乙二醇化修饰而得到的长效剂型，聚乙二醇(PEG)是一种中性、无毒，具有良好的生物相容性，且没有明显有害生物活性的水溶性多聚体，尽管 PEG-rhG-CSF 的作用机制与 rhG-CSF 有诸多相似性[10]，但聚乙二醇化改变了药物分子内的空间结构、生化性质及药代动力学，因此与 rhG-CSF 相比，PEG-rhG-CSF 的药效持续时间和血浆半衰期更长，且血浆清除率更低，故每个治疗周期只需皮下注射一次，患者基本不会发生中性粒减少相关事件[10] [11]。作为第二代 PEG-rhG-CSF 制剂的硫培非格司亭，是采用聚乙二醇马来酰亚胺特异性的修饰，经巯基丙醛衍生精制而成的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)，与传统长效 G-CSF 相比，具有更为稳定的药物结构及更好的粒细胞刺激活性，被国家批准用于接受放化疗的成年非髓性恶性肿瘤患者，在发生中性粒细胞减少伴感染时应用[9]。

3. PEG-rhG-CSF 在粒系(升白管理)中的探索性研究

3.1. 应用于消化道肿瘤的安全性探究

既往 PEG-rhG-CSF 的临床观察和实际应用分析报告多集中在肺癌、乳腺癌等领域，消化道癌种的 PEG-rhG-CSF 相关报道及临床研究在目前国内几乎为一空白，其原因主要因为消化道肿瘤胃癌、食管癌、结直肠癌等的常用化疗方案通常包含口服化疗药物，如替吉奥、卡陪他滨等，且需口服 14 天，而指南推荐 PEG-rhG-CSF 在每周期化疗结束至少 24 h 以后使用，同时要距离下次化疗 12 天以上[5]，这就与口服化疗药物存在窗口期冲突。加之消化道肿瘤的其他联合化疗药物如紫杉烷类、铂类、蒽环类等均为骨髓抑制性化疗药物，因此消化道肿瘤化疗后的升白管理是一个有待解决的问题，而目前国内外指南均没有这方面的推荐及好的解决办法。故针对这一问题，2021 欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会中我国的一项关于“硫培非格司亭预防消化道肿瘤患者中性粒细胞减少症真实世界研究”的研究结果显示，硫培非格司亭作为长效 G-CSF 可预防消化肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少症及 FN 的发生，且 FN 发生率仅为 0.5%，1~14 天化疗方案中 3 级及以上中性粒细胞减少症的发生率仅 0.9%，含有连续口服 14 天药物(卡培他滨、替吉奥等)的化疗方案中，硫培非格司亭在化疗周期的第 1 天、2~5 天使用，都具有良好有效性和安全性[12]。该研究的出现解决了消化道肿瘤患者化疗后骨髓抑制的临床难点，提供了消化道肿瘤患者 G-CSF 预防用药方面的临床证据，是目前临床指南的一个有力补充。但仍需进行大量临床研究为 PEG-rhG-CSF 在消化道肿瘤中的应用提供更多临床依据。

3.2. 剂量调整及给药时间调整的获益性及安全性研究

国内外指南均推荐 PEG-rhG-CSF 应在化疗结束后 24 小时给予 6 mg，每周期一次。但在前一化疗周期应用 PEG-rhG-CSF 后，其升白效应有时会延续至下一周期化疗前，相关研究发现化疗周期开始时，过高的白细胞水平可能导致在后续化疗过程中骨髓过度消耗，从而引发更为严重的骨髓抑制[13]，并有脾脏破裂和急性髓系白血病的潜在诱发风险[14] [15]，故关于 PEG-rhG-CSF 更为安全的给药时间的探究显示：在乳腺癌剂量密集的蒽环类和紫杉类化疗中，于化疗后 24、72 或 96 小时后予以 PEG-rhG-CSF，发现 24 小时后给药组的白细胞升高发生率最高，96 小时后给药组在化疗后第 13 天白细胞计数出现峰值，故此研究推断在基于剂量密集的蒽环类和紫杉类药物的方案中，PEG-rhG-CSF 最安全的给药时间似乎是化疗后 72 小时[16]；在另一项关于 EP 方案治疗小细胞肺癌的研究中，鉴于方案中顺铂的药代动力学特性，有必要确定 PEG-rhG-CSF 治疗和 EP 方案之间安全的时间间隔，同时结合 PEG-rhG-CSF 的费用较为昂贵，故为患者提供一种安全、更具成本效益的替代方案显得尤为重要，故该研究证明：在 EP 治疗后大约 24 小时或多达 3 天内给予低剂量(3 mg)的 PEG-rhG-CSF 对于减少中性粒细胞减少症的发生是安全有效的，这些发现为 PEG-rhG-CSF 和 EP 治疗之间带来了更灵活的给药间隔[17]，同样，关于剂量探索的其他研究表明，每周期 4.5 mg PEG-rhG-CSF 用于接受 ddEC (表柔比星、环磷酰胺)方案化疗的乳腺癌患者中可以保证良好的有效性和安全性[18]。因此根据上述研究，对于标准 6 mg 的给药剂量及给药时间可在必要时予以调整，同时仍需对不同癌种及同一癌种不同化疗方案 PEG-rhG-CSF 的给药剂量及给药时间进行大量研究。现今癌症的治疗已进入个体化精准时代，升白管理等治疗也应逐步开启个体化治疗模式，根据不同瘤种、不同化疗方案内药物的药代动力学特征等在 PEG-rhG-CSF 的给药时间间隔、给药剂量等方面做出个体化的调整，进而避免 PEG-rhG-CSF 所致的如骨髓过度消耗、继发性白血病等的发生风险。

3.3. PEG-rhG-CSF 用于癌症治疗的成本－效益分析(Cost-Effectiveness Analysis)

成本－效益分析被越来越多的用于比较不同干预措施的成本和健康结果，从而为医疗政策的决定提供基础依据。PEG-rhG-CSF 的疗效及便易性使得其在临床应用中有显著优势，但其高昂的价格又使其在临床广泛应用中受到限制，因此，研究 PEG-rhG-CSF 的有效效益对于优化 FN 相关的医疗资源分配至关重要。PEG-rhG-CSF 在以往的药物经济学研究中被强调具有成本－效益[19]。多个国家的一些调查已经探讨了 PEG-rhG-CSF 对肿瘤患者一级和二级预防的成本－医疗效益[20]，但由于区域和健康保险计划的限制，来自西方国家的现有成本－效益数据可能不适于亚洲人群。故近年来国内学者从中国支付者的角度分析了 PEG-rhG-CSF 的成本－效益。研究显示在初级预防成本中 PEG-rhG-CSF 较 rhG-CSF 增加了 5208.19 元，质量调整生命年(QALYs)提高了 0.066 年，但比起未采取任何预防治疗方案，应用 PEG-rhG-CSF 的 QALYs 提高了 0.297 年，是非常可观的数字。同时敏感性分析显示，PEG-rhG-CSF 在初级预防的临床效果与其成本－效果之间呈正相关，即临床效果越好，成本效益越显著[21]。另两项研究也得出相似的研究结论，即 PEG-rhG-CSF 在 FN 的升白管理中是一种具有成本－效益的方案[22] [23]。尽管 PEG-rhG-CSF 的费用较高，但考虑到其潜在的收益价值，在 FN 的防治中，PEG-rhG-CSF 可以作为一种具有成本－效益的治疗方案。但目前相关研究在国内仍少见，仍需要使用更大规模研究的数据提供进一步的证据。

3.4. PEG-rhG-CSF 应用于髓系恶性肿瘤的探索性研究

ASCO 指南建议，除临床试验外，PEG-rhG-CSF 不能在临床试验之外用于髓系白血病患者[24]，我国指南也指出 PEG-rhG-CSF 适用于成年非髓性恶性肿瘤患者[9]。但是急性髓系白血病(AML)患者在化疗过程中中性粒细胞减少是一种常见并发症，易合并严重感染，影响进一步治疗，甚至导致死亡。因 PEG-rhG-CSF 的药物学特性，临床上有部分研究在探索 PEG-rhG-CSF 用于髓系白血病的安全性及有效性，

国外有少量报道 PEG-rhG-CSF 在 AML 中的应用[25] [26]，近年来国内也有部分研究在探索 PEG-rhG-CSF 在 AML 中的应用价值，一项 PEG-rhG-CSF 用于刺激 AML 诱导治疗后中性粒细胞增殖的研究发现 PEG-rhG-CSF 安全性良好，与 rhG-CSF 疗效相当，是一个新的治疗选择[27]。PEG-rhG-CSF 用于儿童白血病的研究显示：PEG-rhG-CSF 在 ALL 的儿童患者中吸收和排泄速度均较快，吸收程度较普通成人更好，药物清除机制与成人一样，使用 PEG-rhG-CSF 时，中性粒细胞恢复更快，安全性可靠[28]。另一项相似研究显示在儿童急性白血病患者中使用 PEG-rhG-CSF 时的药代动力学与儿童肉瘤患者相似，安全性良好，故可推断 PEG-rhG-CSF 在儿童急性白血病化疗所致中性粒细胞减少症的治疗中是可以考虑的治疗选择[29]，但目前在髓系恶性肿瘤中的相关研究仍少，还需大量临床研究进一步评价 PEG-rhGCSF 在白血病患者中的合理使用，并在儿科药物开发中进行 PEG-rhG-CSF 相关的试验设计。

越来越多的研究发现 G-CSF 的生物活性并不局限于髓系，而且还延伸到与炎症、免疫和血管生成有关的细胞类型和细胞因子网络[30]。单细胞分析表明，除髓系细胞外，在 G-CSF 刺激后 T 细胞会表达 G-CSF 受体，G-CSF 通过其在 T 细胞上的受体调节 T 细胞[31]。也有研究发现 rhG-CSF 能调节 T 细胞亚群(T-cell subsets, TLS)，从而减少接受异体移植的患者的异体排斥反应[32]。有相关报道称，在临床前模型和临床试验中，PEG-rhG-CSF 可通过抗体依赖的方式作用来增强单克隆抗体的抗肿瘤活性[33] [34]。另有研究发现 PEG-rhG-CSF 对免疫细胞的调节作用似乎大于 rhG-CSF，PEG-rhG-CSF 可能具有促进免疫功能修复的作用[35]。目前关于 PEG-rhG-CSF 对淋巴细胞等肿瘤免疫细胞影响的相关研究为数不多，PEG-rhG-CSF 对免疫细胞及免疫状态的特异性作用至今不是十分明了，下文对现有研究数据做一简单介绍。

4. PEG-rhG-CSF 调节免疫状态的相关研究

4.1. 对免疫细胞的调节作用

T 淋巴细胞是免疫细胞的主要效应细胞。其中 T 细胞亚群(T-cell subsets, TLS)对机体的免疫调节起主要作用。而 NK 细胞具有肿瘤细胞杀伤功能，是体内一类抗肿瘤免疫细胞。故 NK 和 TLS 细胞的可以用来反应机体抗肿瘤免疫的能力[36]。国内一项关于 PEG-rhG-CSF 调节小细胞肺癌(SCLC)患者免疫状态的研究显示，PEG-rhG-CSF 可以调节循环淋巴细胞亚群和 T 细胞受体库(TCR)，其中 $CD4^+$T 细胞比例变化最为明显，同时发现化疗后体内免疫状态在化疗后短时间内下降，化疗后可能不应立即开始免疫治疗，然而化疗结束后约 4~6 天，特别是使用 PEG-rhG-CSF 后，免疫状态得到改善，这可能是更好的免疫治疗干预时机，该研究推断 PEG-rhG-CSF 可以调节接受化疗的 SCLC 患者的免疫状态，$CD4^+$T 细胞可能是参与这一过程的主要效应细胞[37]。另一项在乳腺癌中的研究同样发现，化疗后患者 $CD4^+/CD8^+$值和 NK 细胞百分比明显下降，可能与化疗的细胞毒作用有关，但在应用 PEG-rhG-CSF 后二者均较前有上升趋势，且明显高于 rhG-CSF 组，以此推断 PEG-rhG-CSF 可能具有促进免疫功能修复的功能[35]。免疫治疗已被广泛用于癌症治疗，许多患者获益明显，甚至长期生存。如何将免疫微环境从无效转化为有效，对于免疫治疗可能是一个改善预后的关键问题，而从现有研究数据来看 PEG-rhG-CSF 对免疫的调节能力可能对改善肿瘤治疗有一定的潜在价值，但目前相关研究甚少，支持依据不足，仍需进行大量研究加以佐证。

4.2. 对细胞因子的调节作用

现有研究发现，抗原提呈细胞产生的 IL-12 和 IL-10 之间的平衡决定了免疫反应的结果，IL-12 的释放导致 T 细胞反应启动，IL-10 的分泌主要介导 T 细胞反应的抑制[38]，有研究发现 rhG-CSF 动员的单核细胞可以释放大量免疫抑制 IL-10，其可以削弱 $CD4^+$T 细胞的功能[39]。与 rhG-CSF 类似，PEG-rhG-CSF 通过增强脂多糖(LPS)刺激的免疫抑制性 IL-10 的产生，可以影响小鼠移植物抗宿主病(GVHD)的临床过程[40]。但我国的一项研究发现 PEG-rhG-CSF 相比于 rhG-CSF 可以促进体外单核细胞分泌 IL-12p40 和

IL-12p70，且予以 PEG-rhG-CSF 后体外分化的树突状细胞(DC)群体表型成熟，具有较低的内吞活性，可以激发强大的 T 细胞增殖反应[41]。以往研究发现外周血淋巴细胞亚群的分布反映了免疫状态，并与癌症患者的生存相关[42]。因此 PEG-rhG-CSF 诱导免疫细胞数量和功能发生变化、单核细胞 IL-12 分泌增强等均预示着 PEG-rhG-CSF 对癌症治疗具有有利意义，PEG-rhG-CSF 对免疫状态的调节作用是否可以转化为患者抗肿瘤免疫功能的改善，还必须在更多临床研究中进行探讨及证明。

5. 小结

PEG-rhG-CSF 是在 rhG-CSF 的基础上修饰而成的长效剂型，其作用机制与 rhG-CSF 相似，血浆半衰期和药效持续时间更长，且每个化疗周期只需给药一次，因而已用在化疗所致 FN 的预防中。但其给药的剂量及给药时间等仍需根据癌种、患者的自身情况加以调整，研究证实 3 mg、4.5 mg 等的小剂量给药同样可以防止中性粒细胞减少症的发生，同时骨痛，白细胞增多症等不良反应的发生率也会降低[17] [18]。在白血病患者中的应用也可以观察到良好的安全性，可以为 AML 患者诱导化疗后中性粒细胞减少症的治疗提供新的选择。同时 PEG-rhG-CSF 在胃肠道肿瘤患者中应用，尤其在需口服化疗药 14 天的方案中也观察到安全性可靠；药物经济学研究发现在 FN 的升白管理中 PEG-rhG-CSF 具有成本效益。此外，PEG-rhG-CSF 对免疫状态的调节作用也正在被发现，其对肿瘤免疫细胞及细胞因子的影响及调节作用，有望为肿瘤治疗起到增效作用。除此之外，PEG-rhG-CSF 在大鼠创伤性视神经病变中可以起到神经保护作用[43]；预防性应用 PEG-rhG-CSF (3 mg)后可很好地预防化疗后急性下呼吸道感染(ALRTI)的发生[44]；还在 1 型糖尿病的治疗中也有探索性应用[45]。由此可见 PEG-rhG-CSF 具有多种潜在的临床应用价值，仍需大量研究加以探索及论证。

参考文献

[1] Danova, M., Barni, S., Del Mastro, L., Danesi, R. and Pappagallo, G.L. (2011) Optimal Use of Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor with Chemotherapy for Solid Tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **11**, 1303-1313. https://doi.org/10.1586/era.11.72

[2] 李惠平, 樊征夫, 郑虹, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子初级与次级预防化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(14): 739-744.

[3] Denduluri, N., Patt, D.A., Wang, Y., *et al*. (2015) Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients with Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **13**, 1383-1393. https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0166

[4] Link, B.K., Budd, G.T., Scott, S., *et al*. (2001) Delivering Adjuvant Chemotherapy to Women with Early-Stage Breast Carcinoma: Current Patterns of Care. *Cancer*, **92**, 1354-1367. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6%3C1354::AID-CNCR1458%3E3.0.CO;2-P

[5] 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(7): 638-648.

[6] Sugimoto, Y., Katayama, N., Masuya, M. and Shiku, H. (2005) Differential Requirement for Cell Division in the Development of Terminally Differentiated Neutrophils and Macrophages from Their Common Progenitors. *Blood*, **106**, 2218. https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.2218.2218

[7] Becker, P.S., Griffiths, E.A., Alwan, L.M., Bachiashvili, K. and Pluchino, L.A. (2020) NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*: *JNCCN*, **18**, 12-22. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0002

[8] 王蕾, 颜晓菁, 何娟. PEG-rhG-CSF 与 G-CSF 预防及治疗化疗后中性粒细胞缺乏的效果比较[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1215-1219.

[9] 马军, 秦叔逵, 朱军, 李进. 硫培非格司亭临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(5): 461-465.

[10] 贺晶晶, 高俊珍. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的应用进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(16): 1255-1261.

[11] 周建红, 罗文苹, 张日光, 黄慧娴, 刘春琳. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的临床应用进展[J]. 医学综

述, 2021, 27(15): 3067-3072.

[12] Xu, N., Yan, H., Mao, C., *et al*. (2021) 1711P Real-World Study of Mecapegfilgrastim in Preventing Neutropenia in Patients with Gastrointestinal Tumors. *Annals of Oncology*, **32**, S1191. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1683

[13] Wang, X.G., He, Y.J., Wang, T.F., *et al*. (2019) Efficacy of Pegfilgrastim to Support Neoadjuvant Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Chemotherapy in Breast Cancer. *Supportive Care in Cancer*, **27**, 3019-3025. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4572-8

[14] Kuendgen, A., Fenk, R., Bruns, I., *et al*. (2006) Splenic Rupture Following Administration of Pegfilgrastim in a Patient with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **38**, 69-70. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705382

[15] Hershman, D., Neugut, A.I., Jacobson, J.S., Hershman, D., Neugut, A.I., Jacobson, J.S., Wang, J., Tsai, W.Y., McBride, R., *et al*. (2007) Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors during Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, **99**, 196-205. https://doi.org/10.1093/jnci/djk028

[16] Lambertini, M., Bruzzi, P., Poggio, F., *et al*. (2016) Pegfilgrastim Administration after 24 or 72 or 96 h to Allow Dose-Dense Anthracycline- and Taxane-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Single-Center Experience within the GIM2 Randomized Phase III Trial. *Supportive Care in Cancer*, **24**, 1285-1294. https://doi.org/10.1007/s00520-015-2907-2

[17] Liu, C., Hao, Y., Wang, L., Meng, F., Wen, F. and Zhong, D. (2021) Safety and Efficacy of Administering Reduced Doses of Pegylated Recombinant Human Granulocyte-Colony Stimulating Factors in Patients Treated with Cisplatin and Etoposide for Small Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Thoracic Cancer*, **12**, 1154-1161. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13883

[18] 曹威, 何英剑, 欧阳涛, 等. 每周期 4.5 mg 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子支持乳腺癌剂量密集型化疗疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(19): 1488-1492.

[19] Perrier, L., Lefranc, A., Pérol, D., *et al*. (2013) Cost Effectiveness of Pegfilgrastim versus Filgrastim after High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Lymphoma and Myeloma: An Economic Evaluation of the PALM Trial. *Applied Health Economics and Health Policy*, **11**, 129-138. https://doi.org/10.1007/s40258-013-0011-7

[20] Ramsey, S.D., Liu, Z., Boer, R., *et al*. (2009) Cost-Effectiveness of Primary versus Secondary Prophylaxis with Pegfilgrastim in Women with Early-Stage Breast Cancer Receiving Chemotherapy. *Value Health*, **12**, 217-225. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00434.x

[21] 夏雯, 王树森, 胡皓, 等. 中国早期乳腺癌患者化疗后接受聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子初级预防的成本效果分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 861-867.

[22] Wu, Q., Li, Q., Zhang, J., *et al*. (2021) Comparison of Primary and Secondary Prophylaxis Using PEGylated Recombinant Human Granulocyte-Stimulating Factor as a Cost-Effective Measure in Malignant Neoplasms: A Multicenter Retrospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 690874. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690874

[23] Zhao, J., Qiao, G., Liang, Y., *et al*. (2021) Cost-Effectiveness Analysis of PEG-rhG-CSF as Primary Prophylaxis to Chemotherapy-Induced Neutropenia in Women with Breast Cancer in China: Results Based on Real-World Data. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 754366. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754366

[24] Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., *et al*. (2006) 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 3187-3205. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4451

[25] Kam, G., Yiu, R., Loh, Y., *et al*. (2015) Impact of Pegylated Filgrastim in Comparison to Filgrastim for Patients with Acute Myeloid Leukaemia (AML) on High-Dose Cytarabine (HIDAC) Consolidation Chemotherapy. *Support Care Cancer*, **23**, 643-649. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2417-7

[26] Sperr, W.R., Herndlhofer, S., Gleixner, K., *et al*. (2017) Intensive Consolidation with G-CSF Support: Tolerability, Safety, Reduced Hospitalization, and Efficacy in Acute Myeloid Leukemia Patients ≥60 Years. *American Journal of Hematology*, **92**, E567-E574. https://doi.org/10.1002/ajh.24847

[27] 刘凯奇, 王迎, 赵姿, 等. 初诊急性髓系白血病诱导治疗后聚乙二醇化重组人 G-CSF 与普通重组人 G-CSF 促进中性粒细胞恢复的单中心随机对照研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(6): 497-501.

[28] 杨文钰, 刘天峰, 陈晓娟, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1172-1177.

[29] Liu, X.T., Zhao, Y.X., Jia, G.W., *et al*. (2021) Pharmacokinetics and Safety of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children with Acute Leukaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 3292-3300. https://doi.org/10.1111/bcp.14750

[30] Paolo, A. and Champlin, R.E. (2008) Biologic and Molecular Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Healthy Individuals: Recent Findings and Current Challenges. *Blood*, **111**, 1767-1772. https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-097543

[31] Franzke, A., Piao, W., Lauber, J., *et al*. (2003) G-CSF as Immune Regulator in T Cells Expressing the G-CSF Receptor: Implications for Transplantation and Autoimmune Diseases. *Blood*, **102**, 734-739. https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1200

[32] Anderlini, P. (2009) Effects and Safety of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Healthy Volunteers. *Current Opinion in Hematology*, **16**, 35-40. https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328319913c

[33] Cornet, S., Mathé, D., Chettab, K., *et al*. (2016) Pegfilgrastim Enhances the Antitumor Effect of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 1238-1247. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0759

[34] Gruber, M., Fleiss, K., Porpaczy, E., *et al*. (2011) Prolonged Progression-Free Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Receiving Granulocyte Colony-Stimulating Factor during Treatment with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab. *Annals of Hematology*, **90**, 1131-1136. https://doi.org/10.1007/s00277-011-1260-x

[35] Huang, W., Liu, J., Zeng, Y., *et al*. (2018) Randomized Controlled Clinical Trial of Polyethylene Glycol Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Neutropenia after Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **82**, 607-613. https://doi.org/10.1007/s00280-018-3639-z

[36] Zlotnik, A. and Yoshie, O. (2000) Chemokines: A New Classification System and Their Role in Immunity. *Immunity*, **12**, 121-127. https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80165-X

[37] Sun, J., Bai, H., Wang, Z., *et al*. (2020) Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Regulates the Immune Status of Patients with Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **11**, 713-722. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13322

[38] Rutella, S., Danese, S. and Leone, G. (2006) Tolerogenic Dendritic Cells: Cytokine Modulation Comes of Age. *Blood*, **108**, 1435-1440. https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-006403

[39] Tanaka, J., Mielcarek, M. and Torok-Storb, B. (1998) Impaired Induction of the CD28-Responsive Complex in Granulocyte Colony-Stimulating Factor Mobilized CD4 T Cells. *Blood*, **91**, 347-352. https://doi.org/10.1182/blood.V91.1.347

[40] Morris, E.S., MacDonald, K.P., Rowe, V., *et al*. (2004) Donor Treatment with Pegylated G-CSF Augments the Generation of IL-10-Producing Regulatory T Cells and Promotes Transplantation Tolerance. *Blood*, **103**, 3573-3581. https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2864

[41] Bonanno, G., Procoli, A., Mariotti, A., *et al*. (2010) Effects of Pegylated G-CSF on Immune Cell Number and Function in Patients with Gynecological Malignancies. *Journal of Translational Medicine*, **8**, 114. https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-114

[42] Studnicka, M., Wirnsberger, R., Neumann, M., Pokieser, L. and Angerler, J. (1994) Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Survival in Small-Cell Lung Cancer. *Chest*, **105**, 1673-1678. https://doi.org/10.1378/chest.105.6.1673

[43] Huang, C.T., Wen, Y.T., Desai, T.D. and Tsai, R.K. (2021) Intravitreal Injection of Long-Acting Pegylated Granulocyte Colony-Stimulating Factor Provides Neuroprotective Effects via Antioxidant Response in a Rat Model of Traumatic Optic Neuropathy. *Antioxidants*, **10**, Article No. 1934. https://doi.org/10.3390/antiox10121934

[44] Ji, X., Xu, L.S., Pan, P.F., Xu, Z.Y., Wang, A.H. and Li, Y. (2021) Efficacy and Safety of 3 mg Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor as Support to Chemotherapy for Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **13**, 117-125. https://doi.org/10.1111/1759-7714.14233

[45] Haller, M.J., Atkinson, M.A., Wasserfall, C.H., *et al*. (2016) Mobilization without Immune Depletion Fails to Restore Immunological Tolerance or Preserve Beta Cell Function in Recent Onset Type 1 Diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*, **183**, 350-357. https://doi.org/10.1111/cei.12731