

PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防肿瘤化疗相关中性粒细胞减少的有效性和安全性比较的系统评价和 Meta 分析^Δ

朱依雯*, 周伟贤, 丁可, 陈荣# (常州市第一人民医院药学部, 江苏常州 213003)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0856-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.019



摘要 目的:比较聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)与重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)预防肿瘤化疗相关中性粒细胞减少的有效性和安全性。方法:检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,纳入 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防肿瘤化疗相关中性粒细胞减少(CIN)的随机对照试验(干预措施为使用 PEG-rhG-CSF;对照措施为使用 rhG-CSF),检索时间截至 2023 年 5 月。文献筛选和信息提取由 2 名研究者独立完成,并进行偏倚风险评估。采用 RevMan 5.3 统计软件对提取的数据进行 Meta 分析。结果:共纳入 41 篇文献。Meta 分析结果显示,与 rhG-CSF 比较,PEG-rhG-CSF 可以显著降低化疗后中性粒细胞减少伴发热(FN)发生率($OR=0.64, 95\%CI=0.51\sim0.81, P=0.0002$)和 III/IV 度中性粒细胞减少发生率($OR=0.49, 95\%CI=0.35\sim0.69, P<0.0001$),差异均有统计学意义,但 III/IV 度中性粒细胞减少持续时间($MD=-0.33, 95\%CI=-0.68\sim0.01, P=0.06$)、中性粒细胞减少恢复时间($MD=-0.11, 95\%CI=-0.32\sim0.09, P=0.27$)、骨痛或骨骼肌肉痛发生率($OR=0.81, 95\%CI=0.66\sim1.00, P=0.05$)的差异均无统计学意义。结论:PEG-rhG-CSF 预防化疗后 FN 及 III/IV 度中性粒细胞减少的有效性明显优于 rhG-CSF,PEG-rhG-CSF 作为一级预防具有可行性。

关键词 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;重组人粒细胞集落刺激因子;中性粒细胞减少;Meta 分析

Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety of PEG-rhG-CSF and rhG-CSF in the Prevention of Chemotherapy-Related Neutropenia^Δ

ZHU Yiwen, ZHOU Weixian, DING Ke, CHEN Rong (Dept. of Pharmacy, Changzhou First People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) and rhG-CSF in the prevention of chemotherapy-related neutropenia. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and VIP databases were retrieved to collect randomized controlled trials of PEG-rhG-CSF and rhG-CSF in the prevention of chemotherapy-related neutropenia (intervention measures were PEG-rhG-CSF, control measures were rhG-CSF) until May 2023. Literature screening, information extraction and bias risk assessment were carried out by two researchers independently. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 41 studies were included. Meta-analysis showed that compared with rhG-CSF, PEG-rhG-CSF could significantly reduce the incidence of neutropenia with fever (FN) after chemotherapy ($OR=0.64, 95\%CI=0.51-0.81, P=0.0002$) and the incidence of grade III/IV neutropenia ($OR=0.49, 95\%CI=0.35-0.69, P<0.0001$), the differences were statistically significant; however, differences in the duration of grade III/IV neutropenia ($MD=-0.33, 95\%CI=-0.68-0.01, P=0.06$), the recovery time of neutropenia ($MD=-0.11, 95\%CI=-0.32-0.09, P=0.27$), the incidence of bone pain or skeletal muscle pain ($OR=0.81, 95\%CI=0.66-1.00, P=0.05$) were not statistically significant. **CONCLUSIONS:** The efficacy of PEG-rhG-CSF in the prevention of FN and grade III/IV neutropenia after chemotherapy is significantly better than that of rhG-CSF, and PEG-rhG-CSF is feasible as primary prevention.

KEYWORDS Pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Neutropenia; Meta-analysis

Δ 基金项目:2023 年江苏省药品临床综合评价项目(No. KY20231613);常州市科技基础设施建设计划-常州市临床药学重点实验室项目(No. CM20223005)

* 主管药师。研究方向:药物经济学。E-mail:13915013230@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:定量药理与药事管理。E-mail:pivasecz@163.com

中性粒细胞减少是肿瘤化疗后常见的血液学不良反应,与化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)和中性粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia, FN)的严重程度、持续时间紧密相关,这些因素影响着抗菌药物使用率、FN住院率及死亡风险。重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)及聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)被用于降低该不良反应发生风险。美国国立综合癌症网络指南和我国指南推荐在中至高风险FN的化疗方案中使用rhG-CSF进行一级预防^[1-4]。本研究的目的是评估PEG-rhG-CSF作为一级预防措施的有效性和安全性,为卫生决策者和临床实践提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究对象:使用PEG-rhG-CSF治疗的患者,患者年龄、性别、种族、原患疾病等均不受限制。(2)干预措施:使用PEG-rhG-CSF,疗程和剂量不限。(3)对照措施:使用rhG-CSF。(4)研究类型:随机对照试验(RCT)。(5)结局指标:主要结局指标为FN发生率;次要结局指标包括Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率、Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间、中性粒细胞减少恢复时间、骨痛或骨骼肌肉痛发生率。(6)排除标准:重复发表、数据不全、干预措施不符、研究类型不符、综述、原文无法获取、语种非中文和英文。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索时间截至2023年5月。中文检索词包括“聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子”“聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子”“新瑞白”“津优力”“硫培非格司亭”“艾多”“中性粒细胞减少”和“中性粒细胞缺乏”,英文检索词包括“pegfilgrastim”“LA-EP2006”“XM22”“XM-22”“SD-01 *”“PEG-rmetHuG-CSF”“Neulasta”“lipegfilgrastim”“HHPG-19K”“Ro 25-8315”“mecapefilgrastim”“PEG-rhG-CSF”“pegfilgrastim *”“pegylated granulocyte colony-stimulating factor”和“neutropenia”。

1.3 文献筛选与资料提取

文献的筛选和信息的提取由2名研究者独立完成。使用Endnote软件管理已检索到的文献,包括添加文献的详细信息和摘要,并进行文献查重和筛选。首先根据文献的标题和摘要进行初筛,进一步筛选需要根据预设的纳入与排除标准阅读全文,决定最终纳入的文献。提取的资料包括干预措施、人群、研究方法和对特定目标有意义的具体细节描述、结局指标,其他提取的资料包括作者姓名、发表年份、化疗方案、剂量、肿瘤类型、研究周期等。

1.4 质量评价

使用Cochrane偏倚风险工具对选定的研究进行严格的评价,以评估潜在的偏倚来源^[5]。对可能影响临床研究结果的几个重要偏倚风险进行评价,包括选择偏倚、执行偏倚、观察偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚。质量评估由2名独立评审员完成,存在争议将通过讨论解决,或咨询具有更高职称和经验丰富的第3名评审员。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用Mantel-Haenszel方法,分析结果用比值比(OR)表示,连续性变量采用Inverse Variance方法,均数差(MD)用于表示分析结果,采用95%CI表示区间估计。RevMan 5.3提供2种异质性检验方法:Q统计量检验(主要看P值)和I²检验,若P>0.1和I²≤50%,表明低异质性,则采用固定效应模型进行分析;反之,则需要对研究间的异质性进行合理解释,并采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图评价文献发表偏倚。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

从数据库中检索到3518篇文献,剔除重复文献,阅读标题、摘要,再阅读全文,最终纳入41篇文献进行分析,见图1。

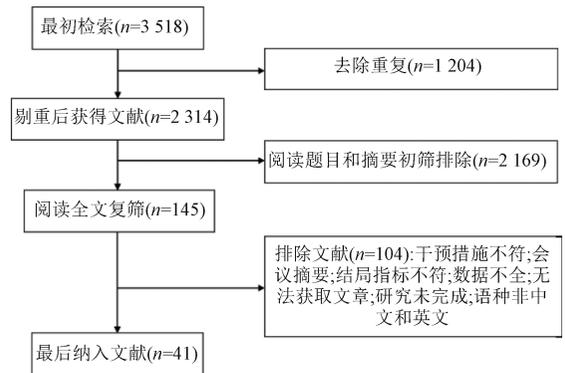


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

41项研究^[6-46]均为RCT研究;涉及化疗方案包括AT方案(多柔比星/表柔比星+多西他赛)、AC方案(多柔比星/表柔比星+环磷酰胺)、CHOP方案(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松)、TAC方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)、TP方案(紫杉醇+铂类)等。纳入研究的基本特征见表1;纳入研究的偏倚风险见图2。

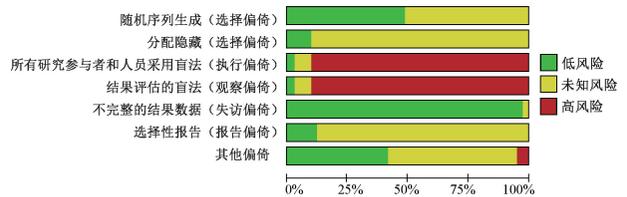


图2 纳入研究的偏倚风险

2.3 Meta分析结果

2.3.1 化疗后FN发生率:共纳入26篇文献,合计3850例患者。固定效应模型(异质性检验:I²=11%,P=0.31)分析结果显示,PEG-rhG-CSF组患者的FN发生率低于rhG-CSF组,差异有统计学意义(OR=0.64,95%CI=0.51~0.81,P=0.0002),见图3。

2.3.2 Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率:共纳入26篇文献,合计4010例患者。排除临床异质性后,随机效应模型(异质性检验:I²=69%,P<0.00001)分析结果显示,PEG-rhG-CSF组患者

表 1 纳入研究的基本特征

文献	肿瘤类型	PEG-rhG-CSF 组			rhG-CSF 组			结局指标
		给药剂量	年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$, 范围)	病例数	给药剂量	年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$, 范围)	病例数	
Holmes 等(2002年) ^[6]	乳腺癌	100 μg/kg	49±11	46	5 μg/kg	50±9	25	①②③⑤
Holmes 等(2002年) ^[7]	乳腺癌	100 μg/kg	50.9±11.7	149	5 μg/kg	51.9±11.1	147	①②③⑤
Bozzoli 等(2015年) ^[8]	淋巴瘤	6 mg	67	27	300 μg	66	24	①
Esfandbod 等(2021年) ^[9]	急性髓系白血病	6 mg	42.3±13.3	29	300 μg	46.5±14.1	22	⑤
Fox 等(2009年) ^[10]	肉瘤	6 mg	17.9	17	5 μg/kg	18.9	17	①⑤
Green 等(2003年) ^[11]	乳腺癌	6 mg	52.1±9.2	77	5 μg/kg	52.8±11.5	75	①②③⑤
Grigg 等(2003年) ^[12]	非霍奇金淋巴瘤	100 μg/kg	68.8±6.3	14	5 μg/kg	67.5±7.6	13	①③
Li 等(2023年) ^[13]	宫颈癌	6 mg	50(32~65)	21	300 μg	50(42~68)	19	②
Park 等(2013年) ^[14]	乳腺癌	6 mg	46.95±9.19	21	5 μg/m ²	45.29±6.13	20	①③④⑤
Park 等(2017年) ^[15]	乳腺癌	6 mg	47.11±6.37	36	100 μg/m ²	45.76±8.12	38	①③⑤
Rossi 等(2013年) ^[16]	乳腺癌	6 mg	53(42~66)	8	263 μg	53(37~71)	12	①②⑤
Sohn 等(2020年) ^[17]	乳腺癌	6 mg	49(37~69)	11	5 μg/kg	55(49~61)	11	①⑤
Sun 等(2022年) ^[18]	非小细胞肺癌	6 mg	59.06±7.44	87	—	59.70±7.21	43	①②
Vose 等(2003年) ^[19]	淋巴瘤	100 μg/kg	50.6±13.9	29	5 μg/kg	48.4±15.9	31	①②③⑤
Wang 等(2019年) ^[20]	乳腺癌	100 或 150 μg/kg	47.58±8.88 或 48.97±8.59	60 或 61	5 μg/kg	47.84±8.67	60	①②⑤
Xie 等(2018年) ^[21]	乳腺癌	100 μg/kg 或 6 mg	47.12±8.81 或 49.40±8.84	375	5 μg/kg	49.22±9.24	194	①②③⑤
Xu 等(2019年) ^[22]	乳腺癌	100 μg/kg 或 6 mg	48.21±8.55 或 48.03±9.01	111 或 110	5 μg/kg	47.37±8.60	110	①②③⑤
Yan 等(2013年) ^[23]	非小细胞肺癌	100 μg/kg	57	6	5 μg/kg	57	6	⑤
Zhang 等(2015年) ^[24]	乳腺癌	100 μg/kg	48.18±8.09	43	5 μg/kg	47.35±8.14	43	①②④⑤
Zhou 等(2016年) ^[25]	非小细胞肺癌	100 μg/kg 或 6 mg	55.18±8.96 或 54.26±8.56	47 或 48	5 μg/kg	57.32±7.88	50	①②⑤
Zou 等(2021年) ^[26]	宫颈癌	6 mg	54.25 ± 7.48	40	5 μg/kg	54.25±7.48	18	①②
蔡仕彬等(2022年) ^[27]	乳腺癌	6 mg	—	73	5 μg/kg	—	73	②
陈雨媛等(2020年) ^[28]	乳腺癌	6 mg	44.71±6.46	22	5 μg/kg	49.43±7.17	15	②③
池泽峰(2018年) ^[29]	结直肠癌	6 mg	64.01±4.71	36	5 μg/kg	63.81±4.12	32	①②⑤
董赞等(2014年) ^[30]	乳腺癌	3 mg	45(35~58)	30	150 μg	46(32~53)	30	②⑤
郭银谋(2020年) ^[31]	宫颈癌、卵巢癌	6 mg	49.2±6.3	37	5 μg/kg	48.5±5.2	38	②⑤
何杨等(2021年) ^[32]	卵巢癌、乳腺癌	6 mg	31~73	32	3 μg/kg	35~74	28	⑤
黄苗等(2020年) ^[33]	乳腺癌	6 mg	52.14±8.24	109	150 μg	50.04±8.92	80	①⑤
江泽飞等(2018年) ^[34]	乳腺癌	≥45 kg:6 mg; <45 kg:3 mg	48.4±9.2	80	≥45 kg:300 μg; <45 kg:150 μg	48.0±9.8	106	①②③④
刘凯奇等(2019年) ^[35]	急性髓系白血病	6 mg	34(18~54)	30	5 μg/kg	39.5(18~54)	30	⑤
缪亚军等(2018年) ^[36]	乳腺癌	100 μg/kg	42.3±2.5	40	5 μg/kg	41.6±2.3	40	②⑤
任锦霞等(2021年) ^[37]	宫颈癌	100 μg/kg	41.2±4.3	83	5 μg/kg	38.7±3.6	79	①②⑤
王松祥等(2019年) ^[38]	乳腺癌	100 μg/kg	51.6±5.7	81	5 μg/kg	51.6±5.7	81	⑤
王永领等(2022年) ^[39]	结直肠癌	100 μg/kg	63.62±3.90	40	5 μg/kg	63.50±3.85	40	①②④⑤
吴旦平等(2018年) ^[40]	乳腺癌	100 μg/kg	52.36±5.48	45	5 μg/kg	53.0±6.18	44	②③④⑤
徐兵河等(2016年) ^[41]	乳腺癌或非小细胞肺癌	100 μg/kg 或 6 mg	49.27±9.13 或 49.46±9.63	336	5 μg/kg	49.91±9.37	164	①②③⑤
杨海龙等(2023年) ^[42]	食管癌	3 mg	57.65±11.53	100	5 μg/kg	59.24±11.85	100	①②③⑤
杨文钰等(2020年) ^[43]	急性淋巴细胞白血病	100 μg/kg	6(2~11)	9	5 μg/kg	8(4~14)	8	①
姚达娜(2018年) ^[44]	淋巴瘤	100 μg/kg	44.6±4.1	30	300 μg	45.1±4.3	30	⑤
俞铭洁等(2017年) ^[45]	卵巢癌或宫颈癌	6 mg	40.2±9.98	36	5 μg/kg	42.5±8.57	36	②③⑤
支天等(2020年) ^[46]	儿童肝母细胞瘤	100 μg/kg	3.68(1.3~7.1)	30	5 μg/kg	3.05(0.8~5.4)	30	④⑤

注:①化疗后 FN 发生率;②Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率;③Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间;④中性粒细胞减少恢复时间;⑤骨痛或骨骼肌肉痛发生率;“—”表示无相关信息。

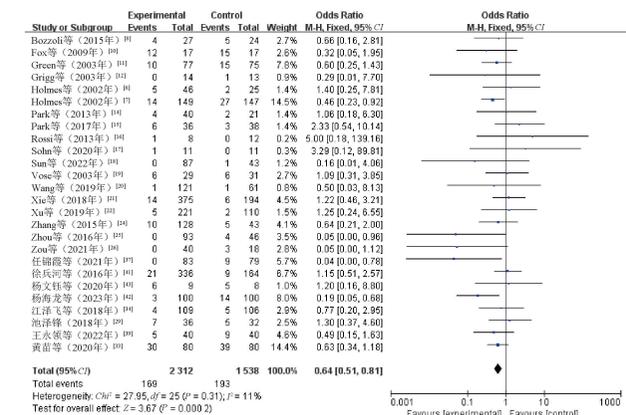


图 3 FN 发生率的 Meta 分析

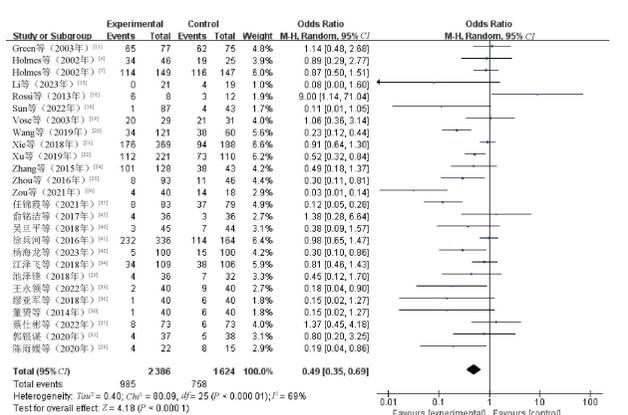


图 4 Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析

Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率低于 rhG-CSF 组, 差异有统计学意义 ($OR=0.49, 95\% CI=0.35\sim0.69, P<0.0001$), 见图 4。

2.3.3 Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间: 共纳入 15 篇文献, 合计 2563 例患者。排除临床异质性后, 随机效应模型 (异质

性检验: $I^2=91\%$, $P<0.00001$)分析结果显示,PEG-rhG-CSF组患者Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间短于rhG-CSF组,但差异无统计学意义($MD=-0.33$, $95\%CI=-0.68\sim 0.01$, $P=0.06$),见图5。

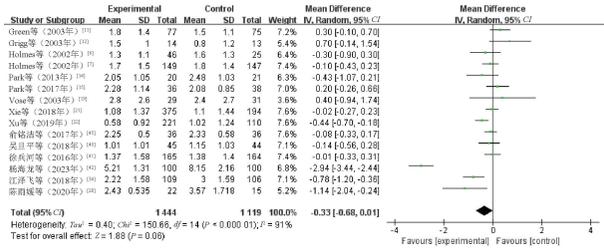


图5 Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间的Meta分析

2.3.4 中性粒细胞减少恢复时间:共纳入6篇文献,合计571例患者。固定效应模型(异质性检验: $I^2=21\%$, $P=0.27$)分析结果显示,PEG-rhG-CSF组患者中性粒细胞减少恢复时间短于rhG-CSF组,但差异无统计学意义($MD=-0.11$, $95\%CI=-0.32\sim 0.09$, $P=0.27$),见图6。

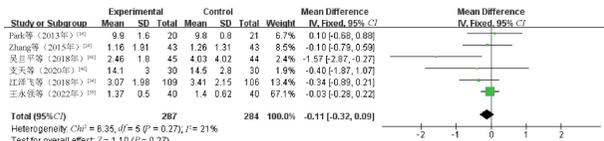


图6 中性粒细胞减少恢复时间的Meta分析

2.3.5 骨痛或骨骼肌肉痛发生率:共纳入32篇文献,合计4199例患者。骨痛和骨骼肌肉痛被认为是一起的,是主要研究之间唯一共同的安全性结局,固定效应模型(异质性检验: $I^2=3\%$, $P=0.42$)分析结果显示,PEG-rhG-CSF组患者骨痛或骨骼肌肉痛发生率低于rhG-CSF组,但差异无统计学意义($OR=0.81$, $95\%CI=0.66\sim 1.00$, $P=0.05$),见图7。

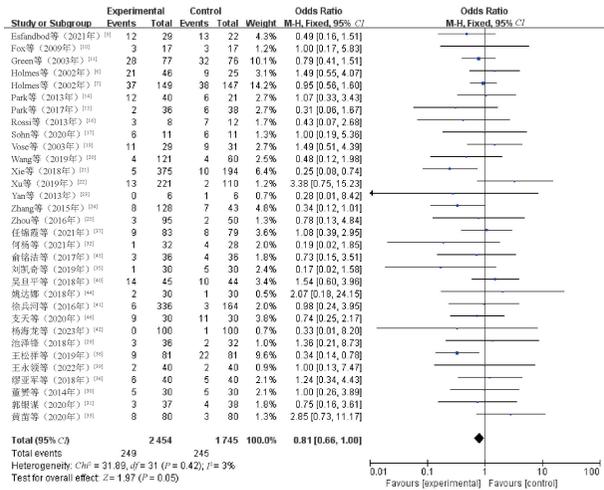


图7 骨痛或骨骼肌肉痛发生率的Meta分析

2.4 发表偏倚

绘制FN发生率和化疗后骨痛或肌肉骨骼痛发生率的漏斗图,以显示研究的发表偏倚,结果显示,散点基本呈对称分布,形状类似于一个倒置的漏斗,提示发表偏倚较小,见图8—9。

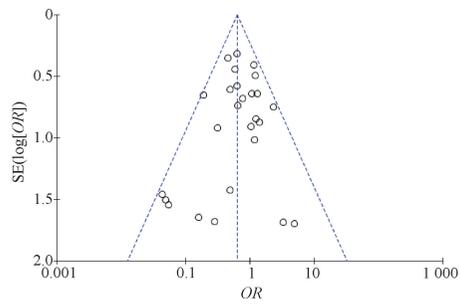


图8 FN发生率的漏斗图

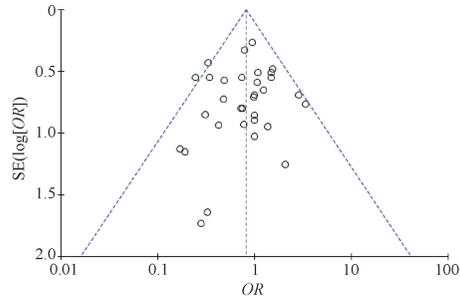


图9 骨痛或骨骼肌肉痛发生率的漏斗图

3 讨论

rhG-CSF蛋白末端定点交联聚乙二醇分子链(相对分子质量为 2.0×10^4)而后提纯得到PEG-rhG-CSF。2012年,我国首个PEG-rhG-CSF上市,相较于rhG-CSF,PEG-rhG-CSF的药效维持时间更长、作用效果更平稳,每次化疗周期仅需使用1次,使用更方便,患者依从性和耐受性也更好^[47]。

有多项研究对PEG-rhG-CSF与rhG-CSF的有效性和安全性进行比较,但多项研究均未纳入我国创新的具有专利优势的第2代PEG-rhG-CSF——硫培非格司亭^[48-50];而黄乐珊等^[51]仅对硫培非格司亭预防恶性肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性进行评价,但纳入的文献较少,受纳入文献质量的影响,该Meta分析结果需谨慎对待。本研究的文献检索策略较全面,纳入的文献较完善,分析结论也更加可靠。

本研究共纳入41篇文献,通过Meta分析得出:(1)主要结局指标方面,对比rhG-CSF,PEG-rhG-CSF的化疗后FN发生率更低,且差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果与另外几项研究结果不同,其他研究结果虽然显示PEG-rhG-CSF组较rhG-CSF组可以相对降低化疗后FN的发生风险,但差异无统计学意义($P\geq 0.05$)^[48-52]。究其原因,可能是因为其他研究在比较分析两者化疗后FN发生率时,纳入的相关文献较少,有的仅2~3篇,甚至无法分析发表偏倚,研究结果受单篇文献结果影响较大,而本研究在比较化疗后FN发生率时纳入文献达26篇之多,且异质性较小,发表偏倚较小,可信度更高。(2)次要结局指标方面,与rhG-CSF相比,PEG-rhG-CSF可以明显降低Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率;而在Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间、中性粒细胞减少恢复时间方面,两者的差异无统计学意义($P\geq 0.05$),但PEG-rhG-CSF相对更有优势,与孙玉鹏等^[49]和王文波等^[50]的研究结果类似。安全性方面,两者骨痛或骨骼肌肉痛发生率的差异无统计学意义($P\geq 0.05$),表明

PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 的安全性相仿, 与其他研究结果相似^[48-52], PEG-rhG-CSF 作为一级预防具有可行性。蒋理添等^[53] 进行的药物经济学研究结果显示, 硫培非格司亭用于预防乳腺癌患者 CIN 的经济性优于 rhG-CSF。李嘉^[54] 进行的成本-效用分析结果也表明, 用于预防非霍奇金淋巴瘤患者 CIN, PEG-rhG-CSF 相对于 rhG-CSF 的直接医疗成本更低, 产出更高。夏雯等^[55] 考虑到 PEG-rhG-CSF 额外的收益, 也表明其很可能是一种具有经济性的替代方法。提示 PEG-rhG-CSF 在我国具有一定的经济学优势。

本研究也具有一定的局限性: (1) 大多数研究的随机分配方法不详, 分配隐藏情况缺失, 研究者和受试者可能受主观意识影响, 结局可能受偏倚风险影响; (2) 由于肿瘤类型、化疗方案、化疗周期、给药剂量、患者年龄等方面存在差异, 临床异质性对偏倚风险的影响也不可忽视; (3) 缺乏真实世界患者的用药情况, 本次 Meta 分析结果还有待考证。

综上所述, 本研究旨在比较 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防肿瘤化疗相关中性粒细胞减少的有效性和安全性, 探讨 PEG-rhG-CSF 作为一级预防的可行性, 对肿瘤化疗患者骨髓抑制的预防和治疗具有重要意义, 为卫生决策者和临床实践提供了循证证据。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤放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.
- [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.
- [3] 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疗治疗专业委员会. 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.
- [4] CRAWFORD J, BECKER P S, ARMITAGE J O, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(12): 1520-1541.
- [5] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [6] HOLMES F A, JONES S E, O'SHAUGHNESSY J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer [J]. Ann Oncol, 2002, 13(6): 903-909.
- [7] HOLMES F A, O'SHAUGHNESSY J A, VUKELJA S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 727-731.
- [8] BOZZOLI V, TISI M C, MAIOLO E, et al. Four doses of unpegylated versus one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2015, 169(6): 787-794.
- [9] ESFANDBOD M, AGHA BARARZADEH F, FARAZ M, et al.

- Comparison of long-acting G-CSF (PD-Lasta) with short-acting G-CSF (PD-Grastim) in neutrophil recovery following consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2021, 15(2): 96-102.
- [10] FOX E, WIDEMANN B C, HAWKINS D S, 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.
- [11] GREEN M D, 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.
- [12] GRIGG A, SOLAL-CELIGNY P, HOSKIN P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(9): 1503-1508.
- [13] LI W W, DONG M H, HUANG S G, et al. Efficacy and safety of PEG-rhG-CSF in preventing chemoradiotherapy-induced neutropenia in patients with locally advanced cervical cancer [J]. Biomed Biomed, 2023, 23(2): 310-316.
- [14] PARK K H, SOHN J H, LEE S, et al. A randomized, multicenter, open-label, phase II study of once-per-cycle DA-3031, a biosimilar pegylated G-CSF, compared with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for early-stage breast cancer [J]. Invest New Drugs, 2013, 31(5): 1300-1306.
- [15] PARK K H, LEE S, PARK J H, et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III study of once-per-cycle DA-3031, a pegylated G-CSF, in comparison with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for breast cancer [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(2): 505-511.
- [16] ROSSI L, TOMAO F, LO RUSSO G, et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: a pilot study [J]. Ther Clin Risk Manag, 2013, 9: 457-462.
- [17] SOHN B S, JEONG J H, AHN J H, et al. A pilot study on intermittent every other days of 5-dose filgrastim compared with single pegfilgrastim in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) chemotherapy [J]. Invest New Drugs, 2020, 38(3): 866-873.
- [18] SUN X S, WANG Z, REN S H, et al. PEG-rhG-CSF for prophylaxis of neutropenia after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a multicenter, prospective, randomized study [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(17): 2429-2435.
- [19] VOSE J M, CRUMP M, LAZARUS H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(3): 514-519.
- [20] WANG T, WU B, HU X, et al. A randomized multicenter phase II trial of mecapefilgrastim single administration versus granulocyte colony-stimulating growth factor on treating chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(9): 196.
- [21] XIE J, CAO J, WANG J F, et al. Advantages with prophylactic

- PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in breast cancer patients receiving multiple cycles of myelosuppressive chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(2): 389-399.
- [22] XU F R, ZHANG Y, MIAO Z H, et al. Efficacy and safety of mecapegfilgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 482.
- [23] YAN B, ZHANG W, LU F, et al. Safety of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in treating non-small cell lung cancer patients at I b stage[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(11): 912-915.
- [24] ZHANG W, JIANG Z W, WANG L, et al. An open-label, randomized, multicenter dose-finding study of once-per-cycle pegfilgrastim versus daily filgrastim in Chinese breast cancer patients receiving TAC chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(5): 147.
- [25] ZHOU C C, HUANG Y C, WANG D L, et al. A randomized multicenter phase III study of single administration of mecapegfil-grastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(2): 119-127.
- [26] ZOU D L, GUO M F, ZHOU Q. A clinical study of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 661.
- [27] 蔡仕彬, 周毅, 刘鹏鹏, 等. 硫培非格司亭预防乳腺癌化疗相关中性粒细胞减少的疗效和最小成本分析[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(2): 212-215.
- [28] 陈雨媛, 郭璐, 黄胜, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌剂量密集化疗后的中性粒细胞减少[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(9): 26-31.
- [29] 池泽锋. 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计数减少的临床研究[J]. *山西职工医学院学报*, 2018, 28(3): 40-42.
- [30] 董贇, 吴毓东, 李德俊, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子与重组人粒细胞刺激因子临床疗效比较[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(5): 8-9.
- [31] 郭银谋. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防宫颈癌和卵巢癌化疗后粒细胞减少的效果[J]. *临床医学*, 2020, 40(7): 92-95.
- [32] 何杨, 朱益平, 彭玉珍, 等. PEG-rhG-CSF 一级预防化疗中性粒细胞减少的临床观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(10): 873-876.
- [33] 黄苗, 田武国, 郝帅. 预防性应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在乳腺癌辅助化疗中的价值[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(32): 96-99.
- [34] 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期临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1231-1235.
- [35] 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.
- [36] 缪亚军, 张亮, 杨莉. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌化疗后中性粒细胞减少症的效果观察[J]. *交通医学*, 2018, 32(4): 373-374.
- [37] 任锦霞, 赵林, 田晓刚, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子预防宫颈癌同步放化疗后中性粒细胞减少症的安全性及有效性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(6): 632-636.
- [38] 王松祥, 徐潮阳. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在乳腺癌辅助化疗后的应用[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(20): 8-10, 14.
- [39] 王永领, 刘华强, 黄璐, 等. 结直肠癌化疗期间 PEG-rhG-CSF 对中性粒细胞增殖率及化疗不良反应的影响[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(18): 143-146.
- [40] 吴旦平, 张红丹, 汪波. PEG-rhG-CSF 注射液对乳腺癌术后化疗致中性粒细胞减少的防治效果[J]. *重庆医学*, 2018, 47(4): 546-548.
- [41] 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.
- [42] 杨海龙, 王丁丁, 陈雨桐, 等. 低剂量聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子治疗食管癌化疗后中性粒细胞减少症的临床疗效[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 634-640.
- [43] 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.
- [44] 姚达娜. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在淋巴瘤化疗后的应用[J]. *承德医学院学报*, 2018, 35(3): 208-209.
- [45] 俞铭洁, 吴雯婷, 倪婷婷, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子用于卵巢癌及宫颈癌化疗的价值[J]. *浙江医学*, 2017, 39(4): 307-309, 314.
- [46] 支天, 张伟令, 黄东生, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在儿童肝母细胞瘤术后化疗中对中性粒细胞减少的预防效果[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(9): 140-144.
- [47] 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.
- [48] 黄丽, 刘珂, 罗圣平, 等. PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防肿瘤化疗相关发热性中性粒细胞减少症的临床疗效及安全性比较的 Meta 分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(5): 264-269.
- [49] 孙习鹏, 陈燕, 李星霞, 等. PEG-G-CSF 和 G-CSF 预防实体瘤或淋巴瘤化疗后中性粒细胞减少及相关事件的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(12): 785-792.
- [50] 王文波, 周丽娜, 陈亚芳, 等. PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 降低乳腺癌患者化疗所致中性粒细胞减少的系统评价和 Meta 分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(3): 363-370, 375.
- [51] 黄乐珊, 梅峥嵘, 吴仲洪, 等. 硫培非格司亭预防癌症患者化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性评价[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(6): 787-791.
- [52] 倪倩, 罗太敏, 那一凡, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗所致发热性中性粒细胞缺乏症的快速卫生技术评估[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(5): 608-612.
- [53] 蒋理添, 谷聪玲, 陈斌斌, 等. 硫培非格司亭与重组人粒细胞刺激因子用于预防乳腺癌患者化疗相关中性粒细胞减少的成本-效用分析[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(10): 12-19.
- [54] 李嘉. PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 用于预防非霍奇金淋巴瘤患者化疗相关中性粒细胞减少的成本-效用分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [55] 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.

(收稿日期:2023-11-29 修回日期:2024-01-17)