

# 聚乙二醇化 G-CSF 与重组人 G-CSF 促进恶性血液病异基因造血干细胞移植后造血恢复的对比研究

杨帆 孙雪冬 袁磊 张金超 扈江伟 刘娜 楼晓 苏永峰  
俞志勇 陈建琳 李欲航 胡亮钉 陈虎 江岷

**【摘要】** 目的 观察聚乙二醇化重组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)促进恶性血液病患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后造血恢复的效果及安全性。方法 以 2015 年 6 月至 2016 年 11 月住院治疗的 157 例接受 allo-HSCT 的恶性血液病患者为观察对象。PEG-rhG-CSF 组(65 例)在移植后第 1 天(+1 d)和+8 d 各给予 PEG-rhG-CSF 6 mg 皮下注射;rhG-CSF 组(92 例)于+1 d 开始给予 rhG-CSF  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  皮下注射,至中性粒细胞绝对计数  $> 1.5\times 10^9/\text{L}$  持续 3 d 停药。结果 ①PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组比较,中性粒细胞植入、血小板植入中位时间差异均无统计学意义[(13.5(8~12)d 对 13(9~24)d,  $P=0.393$ ; 14(9~160)d 对 14(9~92)d,  $P=0.094$ ],粒细胞缺乏持续时间、粒细胞缺乏期发热例数及粒细胞缺乏期发热持续时间差异均无统计学意义( $P=0.435$ ,  $P=0.622$ ,  $P=0.460$ ),移植后 1 个月内红细胞、单采血小板输注量差异无统计学意义( $P=0.074$ ,  $P=0.059$ )。②PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组比较,急性 GVHD、慢性 GVHD 发生率差异均无统计学意义[23.1%(15/65)对 34.8%(32/92),  $P=0.115$ ; 20.0%(13/65)对 32.6%(30/92),  $P=0.081$ ], II~IV 度急性 GVHD、慢性广泛型 GVHD 的发生率差异均无统计学意义[30.0%(13/65)对 30.4%(28/93),  $P=0.287$ ; 9.2%(6/65)对 20.7%(19/92),  $P=0.135$ ]。③PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组比较,1 年无病生存和总生存率差异均无统计学意义[62.5%对 61.4%,  $P=0.478$ ; 67.4%对 67.3%,  $P=0.718$ ]。④PEG-rhG-CSF 组、rhG-CSF 组比较,非复发死亡率差异无统计学意义[20.5%(95% CI 11.4%~37.0%)对 32.6%(95% CI 22.2%~47.9%),  $P=0.141$ ],复发率差异亦无统计学意义[14.9%(95% CI 7.4%~29.8%)对 10.0%(95% CI 5.0%~20.0%),  $P=0.299$ ]。结论 与 rhG-CSF 比较,PEG-rhG-CSF 可减少给药次数,allo-HSCT 后造血重建、GVHD 发生率、复发率、无病生存率及总生存率无显著差异。

**【关键词】** 血液肿瘤; 造血干细胞移植; 粒细胞集落刺激因子

**Comparative study on the efficacy and safety between pegfilgrastim (PEG-rhG-CSF) and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in promoting hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after hematological malignancy** Yang Fan\*, Sun Xuedong, Yuan Lei, Zhang Jinchao, Hu Jiangwei, Liu Na, Lou Xiao, Su Yongfeng, Yu Zhiyong, Chen Jianlin, Li Yuhang, Hu Liangding, Chen Hu, Jiang Min\*. \*Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China  
Corresponding author: Jiang Min, Email: jiangmin9871@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy and safety between Pegfilgrastim (PEG-rhG-CSF) and Recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) in hematological malignancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** 157 patients after allo-HSCT were enrolled in this study from June 2015 to November 2016. Two agents of G-CSF were used to stimulate hematopoietic recovery after transplantation. There were 65 cases in PEG-rhG-CSF and 92 cases

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.002

作者单位: 100071 北京, 解放军第三〇七医院造血干细胞研究所(杨帆、孙雪冬、张金超、扈江伟、刘娜、楼晓、苏永峰、俞志勇、陈建琳、李欲航、胡亮钉、陈虎、江岷); 北京航天中心医院血液科(袁磊)

通信作者: 江岷, Email: jiangmin9871@aliyun.com

in rhG-CSF groups. Patients in PEG-rhG-CSF group were given a single subcutaneous dose of 6 mg on the first day and +8 d, while cases in rhG-CSF group were given in dose of  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  by subcutaneous injection from +1 d continuing to neutrophils more than  $1.5 \times 10^9/\text{L}$ , and then the indicators and survival rates in two groups after transplantation were compared. **Results** ①There were no significant differences of the neutrophil implantation time [13.5(8-12)d vs 13(9-24)d,  $P=0.393$ ] and platelet implantation time [14(9-160)d vs 14(9-92)d,  $P=0.094$ ] between PEG-rhG-CSF and rhG-CSF groups respectively. There were no significant differences in terms of neutropenia period ( $P=0.435$ ), number of cases who got fever during neutropenia ( $P=0.622$ ), and the median time of fever in neutropenia period ( $P=0.460$ ), respectively between the two groups. There were no significant differences of erythrocyte and platelet transfusions ( $P=0.074$ ,  $P=0.059$ ) within 1 month after transplantation. ②There were no significant differences with regard to the incidences of acute GVHD [23.1% (15/65) vs 34.8% (32/92),  $P=0.115$ ], chronic GVHD [20.0% (13/65) vs 32.6% (32/92),  $P=0.081$ ], II-IV degree of acute GVHD [30.0% (13/65) vs 30.4% (30/92),  $P=0.287$ ] and extensive chronic GVHD [9.2% (6/65) vs 20.7% (19/92),  $P=0.135$ ] between PEG-rhG-CSF and rhG-CSF groups. ③There were no significant differences in terms of disease free survival (DFS) (62.5% vs 61.4%,  $P=0.478$ ) and overall survival (OS) (67.4% vs 67.3%,  $P=0.718$ ) between PEG-rhG-CSF and rhG-CSF groups. ④There was no significant difference of the non-relapse mortality (NRM) between PEG-rhG-CSF and rhG-CSF groups [20.5% (95% CI 11.4%-37.0%) vs 32.6% (95% CI 22.2%-47.9%),  $P=0.141$ ]. The relapse rate was not statistically significant [14.9% (95% CI 7.4%-29.8%) vs 10.0% (95% CI 5.0%-20.0%),  $P=0.299$ ]. **Conclusion** Compared with rhG-CSF, PEG-rhG-CSF could reduce the times of injection. There were no differences in terms of hematopoietic recovery, the incidence of GVHD, relapse rate, DFS and OS rates after allo-HSCT between two groups.

**【Key words】** Hematologic neoplasms; Hematopoietic stem cell transplantation; Granulocyte colony-stimulating factor

大剂量化疗导致中性粒细胞减少的持续时间与中性粒细胞减少伴发热显著相关<sup>[1]</sup>。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者高强度预处理导致严重感染风险明显增加,是早期移植相关死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)可缩短粒细胞缺乏期,降低中性粒细胞减少伴发热发生率,减少抗生素使用,缩短住院时间<sup>[3-4]</sup>。

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)在rhG-CSF的氨基酸N端连接相对分子质量 $20 \times 10^3$ 的聚乙二醇链,药物半衰期明显延长。化疗后及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)后PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组中性粒细胞缺乏持续时间、中性粒细胞减少伴发热发生率差异无统计学意义,不良反应类似<sup>[5-6]</sup>;实体瘤中,应用PEG-rhG-CSF后III/IV度黏膜炎的发生率下降,安全性与rhG-CSF相当<sup>[7]</sup>。本研究中我们对PEG-rhG-CSF与rhG-CSF在恶性血液病allo-HSCT后促进造血恢复、移植物抗宿主病(GVHD)发生率、复发率、非复发死亡率及总生存率进行比较。

### 病例与方法

1. 病例及分组:以2015年6月至2016年11月157例接受allo-HSCT的恶性血液病患者为研究对象,其中男99例,女58例,中位年龄34(12~68)

岁。分组:①PEG-rhG-CSF组(65例):PEG-rhG-CSF 6 mg, +1、+8 d各皮下注射1次;②rhG-CSF组(92例):rhG-CSF  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,皮下注射,+1 d开始,至中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续3 d停药。两组患者临床资料见表1。

2. GVHD预防方案:采用短程甲氨蝶呤(MTX)联合环孢素A(CsA)预防GVHD。CsA:-1 d持续24 h静脉滴注,维持血药浓度200~400  $\mu\text{g}/\text{L}$ ,中性粒细胞植活后改为口服,维持服药后2 h峰浓度800~1 000  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、服药前谷浓度150~250  $\mu\text{g}/\text{L}$ ;如无GVHD表现,移植后1年在2个月内逐渐减停。MTX:同胞全相合供者移植者+1 d 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +3、+6 d 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ 。无血缘及单倍型供者移植者+1 d 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +3、+6、+11 d 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ 。无血缘移植及单倍型移植移植者当天加用吗替麦考酚酯(MMF) 30  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,至+28 d逐渐减停。无血缘移植者联用巴利昔单抗(0、+4、+8 d, 20  $\text{mg}/\text{d}$ )。单倍型供者移植联用兔源ATG(法国赛诺菲公司产品,总量7.5~10.0  $\text{mg}/\text{kg}$ )。

3. 定义:中性粒细胞植入:ANC持续 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的第1天;血小板植入:PLT持续 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 并脱离血小板输注的第1天。粒细胞缺乏期发热:ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ,体温 $> 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 。无病生存(DFS)时间:移植后至疾病复发或死于疾病进展的时间;总生存

(OS)时间:移植后至由于任何原因引起死亡的时间。非复发死亡:非原发病复发导致的死亡;复发:骨髓形态学复发(骨髓中原始细胞比例>5%)和髓外复发。急性GVHD及慢性GVHD评价标准参见文献[8]。

4. 随访:所有患者进行定期门诊或电话随访。主要随访内容为是否合并GVHD、有无疾病复发、是否死亡及死亡原因。随访截止日期为2016年12月31日。中位随访时间357(41~557)d,PEG-rhG-CSF组228(41~557)d,rhG-CSF组388.5(62~556)d。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0进行数据分析。应用 $t$ 检验和Mann-Whitney检验比较两组之间的差异。DFS率和OS率用Kaplan-Meier法计算;非

复发死亡率(NRM)及复发率与死亡竞争风险应用Competing Risk Regression模型进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 造血重建比较:PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组比较,中性粒细胞植入、血小板植入中位时间差异均无统计学意义[(13.5(8~12)d对13(9~24)d,  $P = 0.393$ ; 14(9~160)d对14(9~92)d,  $P = 0.094$ ],粒细胞缺乏持续时间、粒细胞缺乏期发热例数及粒细胞缺乏期发热持续时间差异均无统计学意义( $P = 0.435$ ,  $P = 0.622$ ,  $P = 0.460$ )。移植后1个月内红细胞、单采血小板输注量差异无统计学意义( $P =$

表1 PEG-rhG-CSF与rhG-CSF组异基因造血干细胞移植患者的临床特征

指标	PEG-rhG-CSF组(65例)	G-CSF组(92例)	统计量	$P$ 值
年龄[岁, $M$ (范围)]	30(12~62)	34(12~68)	1.939( $t$ 值)	0.230
性别[例(%)]			1.792( $\chi^2$ 值)	0.181
男	37(56.9)	62(67.4)		
女	28(43.1)	30(32.6)		
诊断[例(%)]			3.787( $\chi^2$ 值)	0.436
ALL	16(19.9)	32(34.8)		
AML	30(46.2)	38(41.3)		
CML	4(6.2)	2(2.2)		
MDS	11(16.9)	12(13.0)		
NHL	4(6.2)	8(8.7)		
移植前疾病状态[例(%)]			7.171( $\chi^2$ 值)	0.067
CR <sub>1</sub>	40(69.0)	56(66.7)		
CR <sub>2</sub>	5(8.6)	18(21.4)		
PR	7(12.1)	3(3.6)		
NR/复发	6(10.3)	7(8.3)		
移植类型[例(%)]			3.649( $\chi^2$ 值)	0.056
骨髓	0	5(5.4)		
外周血造血干细胞	65(100.0)	87(94.6)		
供者类型[例(%)]			15.826( $\chi^2$ 值)	0.001
MRD	26(40)	36(39.1)		
MMRD	5(7.7)	27(29.3)		
MUD	19(29.2)	10(10.9)		
MMUD	15(23.1)	19(20.7)		
预处理方案[例(%)]			3.666( $\chi^2$ 值)	0.160
Cy/TBI或TMI	34(52.3)	62(67.4)		
Bu/Cy	16(24.6)	16(17.4)		
FB	15(23.1)	14(15.2)		
回输MNC数[ $\times 10^6$ /kg, $M$ (范围)]	9.52(1.82~21.5)	10.49(3.43~25.70)	1.163( $t$ 值)	0.102
回输CD34 <sup>+</sup> 细胞数[ $\times 10^6$ /kg, $M$ (范围)]	5.32(0.69~14.85)	5.63(1.15~14.26)	0.373( $t$ 值)	0.490

注:rhG-CSF:重组人粒细胞集落刺激因子;PEG-rhG-CSF:聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;ALL:急性淋巴细胞白血病;AML:急性髓系白血病;CML:慢性髓性白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;NHL:非霍奇金淋巴瘤;CR<sub>1</sub>:第1次完全缓解;CR<sub>2</sub>:第2次完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;MRD:亲缘相合供者;MMRD:亲缘不相合供者;MUD:无血缘相合供者;MMUD:无血缘不相合供者;Cy:环磷酰胺;TBI:全身照射;TMI:全骨髓照射;Bu:白消安;FB方案:氟达拉滨+白消安

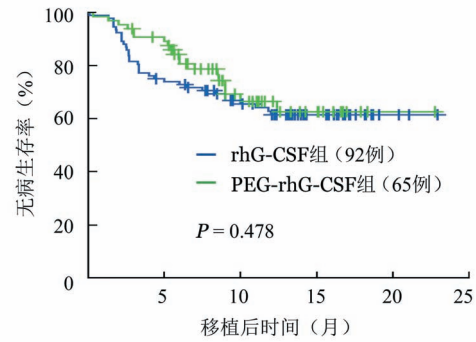
0.074,  $P = 0.059$ )(表2)。

2. GVHD 发生率比较: PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组比较, 急性GVHD、慢性GVHD 发生率差异均无统计学意义[23.1% (15/65)对 34.8% (32/92),  $P = 0.115$ ; 20% (13/65)对 32.6% (30/92),  $P = 0.081$ ], II ~ IV度急性GVHD、慢性广泛型GVHD 发生率差异均无统计学意义[30% (13/65)对 30.4% (28/93),  $P = 0.287$ ; 9.2% (6/65)对 20.7% (19/92),  $P = 0.135$ ]。

3. +100 d 非复发死亡: PEG-rhG-CSF 组+100 d 累计死亡 13 例(20%); 死亡原因: 急性GVHD 3 例, 多脏器功能衰竭 2 例, 感染相关并发症 2 例, 脑梗死 2 例, 脑出血、肝衰竭、肺出血、血栓性微血管病(TMA)各 1 例。rhG-CSF 组+100 d 累计死亡 29 例(31.5%); 死亡原因: aGVHD 10 例, 感染相关并发症 10 例, 肺出血 4 例, 脑出血 3 例, TMA、移植后淋巴系统增殖性疾病(PTLD)各 1 例。

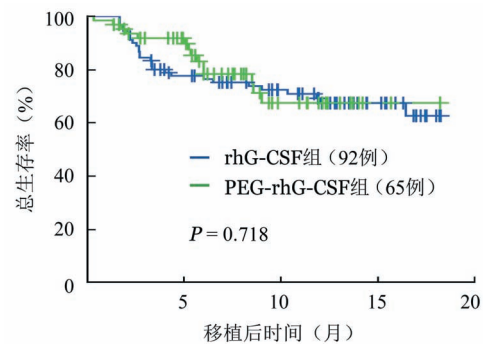
4. 生存与复发: PEG-rhG-CSF 组、rhG-CSF 组的 1 年 DFS、OS 率差异均无统计学意义(62.5%对 61.4%,  $P = 0.478$ ; 67.4%对 67.3%,  $P = 0.718$ )(图 1、2)。由于复发与死亡间存在竞争风险, 应用 Competing Risk Regression 模型进行分析, PEG-rhG-CSF 组、rhG-CSF 组 NRM 差异无统计学意义[20.5% (95% CI 11.4% ~ 37.0%)对 32.6% (95% CI 22.2% ~ 47.9%),  $P = 0.141$ ]。PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组复发率差异亦无统计学意义[14.9% (95% CI 7.4% ~ 29.8%)对 10.0% (95% CI 5.0% ~ 20.0%),  $P = 0.299$ ]。

5. 不良反应: PEG-rhG-CSF 组 6 例(9.23%)发生骨骼、肌肉疼痛, 主要疼痛部位为腰背部, 其中 1 例(16.6%)口服对乙酰氨基酚治疗。rhG-CSF 组 21 例



rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; PEG-rhG-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子

图1 PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组移植后无病生存曲线



rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; PEG-rhG-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子

图2 PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组移植后总生存曲线

(22.8%)发生骨骼、肌肉疼痛, 主要疼痛部位为腰、背部双下肢及季肋部, 其中 15 例(71.4%)口服乙酰氨基酚治疗。注射部位疼痛: PEG-rhG-CSF 组未出现, rhG-CSF 组 15 例(16.3%), 两组均未发生注射部位硬结及感染。两组均未出现 PEG-rhG-CSF/rhG-CSF 相关头晕、乏力、皮疹、消化道反应、肝肾功能异常、凝血功能异常。两组均未出现因不耐受而停用

表2 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 组异基因造血干细胞移植后造血重建及 GVHD 发生情况比较

指标	PEG-rhG-CSF 组 (65 例)	rhG-CSF 组 (92 例)	统计量	P 值
中性粒细胞植入时间[d, M(范围)]	13.5(8 ~ 22)	13(9 ~ 24)	-0.854(z 值)	0.393
粒细胞缺乏持续时间[d, M(范围)]	13(3 ~ 25)	12.5(3 ~ 25)	0.782(t 值)	0.435
粒细胞缺乏伴发热[例(%)]	40(43)	53(57)	0.244( $\chi^2$ 值)	0.622
粒细胞缺乏期发热持续时间[d, M(范围)]	7(1 ~ 14)	7(1 ~ 15)	-0.729(z 值)	0.460
血小板植入时间[d, M(范围)]	14(9 ~ 160)	14(9 ~ 92)	1.672(t 值)	0.094
移植后 1 个月内红细胞输注量[U, M(范围)]	3.5(0 ~ 21)	2(0 ~ 28)	-2.019(z 值)	0.074
移植后 1 个月内血小板输注量[U, M(范围)]	5(1 ~ 21)	4(0 ~ 24)	-1.890(z 值)	0.059
急性 GVHD[例(%)]	15(23.1)	32(34.8)	2.488( $\chi^2$ 值)	0.115
慢性 GVHD[例(%)]	13(20.0)	30(32.6)	3.045( $\chi^2$ 值)	0.081

注: rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; PEG-rhG-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子; GVHD: 移植植物抗宿主病

PEG-rhG-CSF/rhG-CSF 的病例。

## 讨 论

对接受高剂量化疗及造血干细胞移植的患者,严重和长期中性粒细胞减少所引起的并发症与治疗相关死亡率显著相关<sup>[9]</sup>。自 20 世纪 90 年代初开始,各中心相继报道 allo-HSCT 后应用 rhG-CSF 可使中性粒细胞恢复时间缩短、不增加急性 GVHD 发生率、不影响生存率<sup>[10-11]</sup>。大宗数据的 Meta 分析显示,造血干细胞移植后应用 rhG-CSF 可缩短中性粒细胞植入时间<sup>[12]</sup>。

PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 具有相同的作用机制,其在 rhG-CSF 的氨基酸 N 端连接相对分子量  $20 \times 10^3$  的聚乙二醇链,减少了与生物组织相互作用,阻止其被水解或被巨噬细胞吞噬,阻止被肾小球滤过,半衰期延长至 47 h。1 个疗程化疗后仅用 1 次即可缩短 auto-HSCT 后中性粒细胞减少期<sup>[13-14]</sup>。

Vanstraelen 等<sup>[9]</sup>对 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 在多发骨髓瘤及淋巴瘤患者 auto-HSCT 的应用进行了比较,两组粒细胞缺乏持续时间及粒细胞缺乏伴发热持续时间差异无统计学意义,PEG-rhG-CSF 组血小板植入时间较 rhG-CSF 组缩短,两组 TRM、OS、DFS 均差异无统计学意义。一项来自法国的随机对照研究结果显示,中性粒细胞植入及粒细胞缺乏伴发热持续时间类似,PEG-rhG-CSF 有更好的性价比<sup>[15]</sup>。在一项纳入 12 个研究的系统性综述中,PEG-rhG-CSF 组移植后中性粒细胞恢复时间 ( $P < 0.001$ ) 和中性粒细胞减少伴发热的持续时间 ( $P < 0.001$ ) 较 rhG-CSF 明显缩短。作者认为这两种药物至少同样有效,仍需前瞻随机研究进一步验证研究结果<sup>[16]</sup>。

Ocheni 等<sup>[17]</sup>在无血缘外周血造血干细胞移植后将患者分为两组,+5 d 给予单剂量 PEG-rhG-CSF 或 rhG-CSF (263  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) 皮下注射,PEG-rhG-CSF 组中性粒细胞植入时间短于 rhG-CSF 组 ( $P = 0.006$ ),血小板植入时间差异无统计学意义。2 年 NRM、DFS 及 OS 率差异均无统计学意义。

从 allo-HSCT 后应用 rhG-CSF 的经验来看,大部分研究采用 +1 d 开始给予 rhG-CSF,也有文献报道 +6 d 给予 rhG-CSF,两种给药方式均能够使造血重建提前<sup>[18]</sup>。一项前瞻、随机、双盲、安慰剂对照研究显示,auto-HSCT 患者 +1 d 给予 PEG-rhG-CSF 至少具有与 rhG-CSF 相同的促进中性粒细胞植入的效果<sup>[6]</sup>。

本研究 PEG-rhG-CSF 组 +1、+8 d 各给予 1 次 PEG-rhG-CSF 6 mg 皮下注射,rhG-CSF 组 +1 d 起皮下注射 rhG-CSF 5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组中性粒细胞植入中位时间、粒细胞缺乏持续时间、粒细胞缺乏伴发热发生率及粒细胞缺乏期发热持续时间差异均无统计学意义。

PEG-rhG-CSF 对血小板植入的影响报道不一致<sup>[9,15]</sup>,本研究未观察到两组血小板植入时间的差异。

本研究 PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组急性 GVHD 及慢性 GVHD 发生率差异无统计学意义。以往研究发现,allo-HSCT 后应用 rhG-CSF 可减少  $\gamma$  干扰素的产生、增加 IL-4 表达、诱导 T 淋巴细胞亚群 Th1 向 Th2 转化而影响 T 淋巴细胞功能,下调 IL-2、IL-8、TNF $\alpha$  的表达,可能降低急性 GVHD 的发生风险<sup>[19-20]</sup>。本研究未发现 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 组 GVHD 发生率的差异。PEG-rhG-CSF 的半衰期明显延长,对 T 淋巴细胞亚群及细胞因子产生和 aGVHD 发生是否有影响,目前尚无此方面的研究资料。

在 PEG-rhG-CSF 预防化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照 II 期临床研究中,PEG-rhG-CSF 的不良不良反应主要有骨骼和肌肉疼痛、乏力、头晕、消化道反应、注射部位疼痛等,均为 I/II 度,发生率不超过 5%,与 rhG-CSF 组差异无统计学意义<sup>[5]</sup>。一项来自美国的研究显示,PEG-rhG-CSF 的主要不良反应为腰背痛、头昏及乏力,大部分为轻度,与剂量无相关性<sup>[21]</sup>。本研究中,两组均未出现不可耐受的不良不良反应。未发现不能用移植后并发症解释的恶心、呕吐、腹泻、乏力、头晕等以及血常规及肝功能、凝血功能异常。

综上,allo-HSCT 后应用 PEG-rhG-CSF 促进造血干细胞植入的效果、NRM 及复发率与 rhG-CSF 相似,DFS 率及 OS 率亦未观察到明显差异。本资料为回顾性研究,两组资料存在不平衡现象,上述结果仍需大样本、前瞻随机对照研究进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1111/bjh.14088.
- [2] Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-

- dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(7):671-678.
- [3] Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6):400-411.
- [4] Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, et al. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation [J]. *Lancet*, 1994, 343(8899):696-700.
- [5] 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.
- [6] Gerds A, Fox-Geiman M, Dawravoo K, et al. Randomized phase III trial of pegfilgrastim versus filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(5):678-685. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.531.
- [7] Ballestrero A, Boy D, Gonella R, et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with solid tumours and lymphomas [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(1):49-55. DOI: 10.1007/s00277-007-0366-7.
- [8] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [9] Vanstraelen G, Frère P, Ngirabacu MC, et al. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(3):382-388. DOI:10.1016/j.exphem.2005.11.013.
- [10] Berger C, Bertz H, Schmoor C, et al. Influence of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on hematopoietic recovery and outcome following allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from volunteer unrelated donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23(10):983-990. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701746.
- [11] Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2000, 96(1):80-85.
- [12] Battiwalla M, McCarthy PL. Filgrastim support in allogeneic HSCT for myeloid malignancies: a review of the role of G-CSF and the implications for current practice [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(5):351-356. DOI: 10.1038/bmt.2008.443.
- [13] Staber PB, Holub R, Linkesch W, et al. Fixed-dose single administration of Pegfilgrastim vs daily Filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(9):889-893.
- [14] Jagasia MH, Greer JP, Morgan DS, et al. Pegfilgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant: phase II study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(12):1165-1169.
- [15] Sebban C, Lefranc A, Perrier L, et al. A randomised phase II study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study) [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5):713-720. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.016.
- [16] Ziakas PD, Kourbeti IS. Pegfilgrastim vs. filgrastim for supportive care after autologous stem cell transplantation: can we decide? [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(1):16-22. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01532.x.
- [17] Ocheni S, Zabelina T, Bacher U, et al. Pegfilgrastim compared to lenograstim after allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation from unrelated donors [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(4):612-618. DOI: 10.1080/10428190902777442.
- [18] Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Randomized comparison of two different schedules of granulocyte colony-stimulating factor administration after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24(6):591-599.
- [19] Sloan EM, Kim S, Maciejewski JP, et al. Pharmacologic doses of granulocyte colony-stimulating factor affect cytokine production by lymphocytes in vitro and in vivo [J]. *Blood*, 2000, 95(7): 2269-2274.
- [20] Volpi I, Perruccio K, Tosti A, et al. Postgrafting administration of granulocyte colony-stimulating factor impairs functional immune recovery in recipients of human leukocyte antigen haplotype-mismatched hematopoietic transplants [J]. *Blood*, 2001, 97(8):2514-2521. DOI: 10.1182/blood.V97.8.2514.
- [21] Hill GR, Morris ES, Fuery M, et al. Allogeneic stem cell transplantation with peripheral blood stem cells mobilized by pegylated G-CSF [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(6):603-607. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.03.001.

(收稿日期:2017-03-17)

(本文编辑:徐茂强)