

应用聚乙二醇化重组人 G-CSF 预防淋巴瘤患者化疗后中性粒细胞减少：一项前瞻、多中心、开放性临床研究

黄慧强 白冰 高玉环 邹德慧 邹善华 谭获 宋永平 李振宇 金洁
李薇 苏航 龚玉萍 钟美佐 双跃荣 朱军 张金巧 蔡真 滕清良
孙万军 杨瑜 夏忠军 陈海林 化罗明 鲍扬漪 吴宁

【摘要】 目的 评价聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)预防淋巴瘤患者化疗后发生中性粒细胞减少症的有效性和安全性。方法 本研究为多中心、开放、单臂、Ⅳ期临床试验。纳入 410 例淋巴瘤患者接受多周期化疗并预防性使用 PEG-rhG-CSF。主要观察患者各化疗周期Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少(FN)的发生率,同时观察患者整个化疗期间抗生素的使用率。结果 ①410 例患者中,违背入选标准 8 例(1.95%),失访 35 例(8.54%),发生不良事件 19 例(4.63%),出现符合终止研究标准者 12 例(2.93%),疾病进展或复发 15 例(3.66%),故最终 321 例(78.29%)进入符合方案集。②在第 1~4 个治疗周期,初级预防给予 PEG-rhG-CSF 后,Ⅳ度中性粒细胞减少症的发生率分别为 19.14%(49/256)、12.50%(32/256)、12.18%(24/197)、13.61%(20/147),FN 的发生率分别为 3.52%(9/256)、0.39%(1/256)、2.54%(5/197)、2.04%(3/147);次级预防给药后,Ⅳ度中性粒细胞减少症的发生率从 61.54%(40/65)降至 16.92%(11/65)、18.46%(12/65)、20.75%(11/53),FN 的发生率从 16.92%(11/65)降至 1.54%(1/65)、4.62%(3/65)、3.77%(2/53)。③整个化疗期间接受抗生素治疗的受试者比例为 34.39%(141/410)。④与 PEG-rhG-CSF 相关的不良事件发生率为 4.63%(19/410),最常见的不良反应为骨痛[3.90%(16/410)]、乏力(0.49%)和发热(0.24%)。结论 在淋巴瘤患者化疗过程中,预防性使用 PEG-rhG-CSF 能够有效降低化疗过程中Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少症和 FN 的发生率,确保淋巴瘤患者接受标准剂量化疗,提高治愈率。

【关键词】 粒细胞集落刺激因子; 聚乙烯二醇类; 淋巴瘤; 中性粒细胞减少; 预防和防护用药

基金项目: 国家科技重大专项课题(2013ZX09104007)

Application of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to prevent chemotherapy-induced neutropenia in patients with lymphoma: a prospective, multicenter, open-label clinical trial Huang Huiqiang*, Bai Bing, Gao Yuhuan, Zou Dehui, Zou Shanhua, Tan Huo, Song Yongping, Li Zhenyu, Jin Jie, Li Wei, Su Hang, Gong Yuping, Zhong Meizuo, Shuang Yuerong, Zhu Jun, Zhang Jinqiao, Cai Zhen, Teng Qingliang, Sun Wanjun, Yang Yu, Xia Zhongjun, Chen Hailin, Hua Luoming, Bao Yangyi, Wu Ning. *Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China
Corresponding author: Huang Huiqiang, Email: huanghq@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of pegylated recombinant human

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.001

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心(黄慧强、白冰、夏忠军);河北医科大学第四医院(高玉环);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(邹德慧);复旦大学附属中山医院(邹善华);广州医科大学附属第一医院(谭获);河南省肿瘤医院(宋永平);徐州医科大学附属医院(李振宇);浙江大学医学院附属第一医院(金洁、蔡真);吉林大学第一医院(李薇);解放军第 307 医院(苏航);四川大学华西医院(龚玉萍);中南大学湘雅医院(钟美佐);江西省肿瘤医院(双跃荣);北京大学肿瘤医院(朱军);河北医科大学第三医院(张金巧);泰安市中心医院(滕清良);解放军第二炮兵医院(孙万军);福建省肿瘤医院(杨瑜);邯郸市中心医院(陈海林);河北大学附属医院(化罗明);合肥市第一人民医院(鲍扬漪);上海市徐汇区中心医院(吴宁)

通信作者:黄慧强,Email:huanghq@sysucc.org.cn

granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in prophylaxis neutropenia after chemotherapy in patients with lymphoma. **Methods** This was a multicenter, single arm, open, phase IV clinical trial. Included 410 patients with lymphoma received multiple cycles of chemotherapy and PEG-rhG-CSF was administrated as prophylactic. The primary endpoint was the incidence of III/IV grade neutropenia and febrile neutropenia (FN) after each chemotherapy cycle. Meanwhile the rate of antibiotics application during the whole period of chemotherapy was observed. **Results** ① Among the 410 patients, 8 cases (1.95%) were contrary to the selected criteria, 35 cases (8.54%) lost, 19 cases (4.63%) experienced adverse events, 12 cases (2.93%) were eligible for the termination criteria, 15 cases (3.66%) developed disease progression or recurrence, thus the rest 321 cases (78.29%) were into the Per Protocol Set. ② During the first to fourth treatment cycles, the incidences of grade IV neutropenia after prophylactic use of PEG-rhG-CSF were 19.14% (49/256), 12.5% (32/256), 12.18% (24/197), 13.61% (20/147), respectively. The incidences of FN were 3.52% (9/256), 0.39% (1/256), 2.54% (5/197), 2.04% (3/147), respectively. After secondary prophylactic use of PEG-rhG-CSF, the incidences of IV grade neutropenia decreased from 61.54% (40/65) in the screening cycle to 16.92% (11/65), 18.46% (12/65) and 20.75% (11/53) in 1-3 cycles, respectively. The incidences of FN decreased from 16.92% (11/65) in the screening cycle to 1.54% (1/65), 4.62% (3/65), 3.77% (2/53) in 1-3 cycles, respectively. ③ The proportion of patients who received antibiotic therapy during the whole period of chemotherapy was 34.39% (141/410). ④ The incidence of adverse events associated with PEG-rhG-CSF was 4.63% (19/410). The most common adverse events were bone pain [3.90% (16/410)], fatigue (0.49%) and fever (0.24%). **Conclusion** During the chemotherapy in patients with lymphoma, the prophylactic use of PEG-rhG-CSF could effectively reduce the incidences of grade III/IV neutropenia and FN, which ensures that patients with lymphoma receive standard-dose chemotherapy to improve its cure rate.

【Key words】 Granulocyte colony-stimulating factor; Polyethylene glycols; Lymphoma; Neutropenia; Protective agent

Fund program: National Science and Technology Important and Special Projects of China (2013ZX09104007)

发热性中性粒细胞减少 (febrile neutropenia, FN) 是化疗的主要剂量限制性毒性, 接受常规化疗的患者中有 25%~40% 的患者会发生 FN^[1]。中性粒细胞计数的变化和患者的生活质量有关^[2]。聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (PEG-rhG-CSF) 与内源性 G-CSF 的作用机制相同, 是一种糖蛋白, 可与粒系祖细胞或成熟中性粒细胞表面的特异性受体结合, 具有促进粒系祖细胞的增殖分化、增强中性粒细胞吞噬和杀伤能力的作用^[3-4]。为了确定我国首个上市的 PEG-rhG-CSF (商品名: 津优力®) 预防淋巴瘤患者化疗后发生中性粒细胞减少症的有效性和安全性, 由中山大学肿瘤防治中心作为组长单位, 联合国内其他 21 家医院, 于 2013 年 9 月至 2016 年 2 月, 对 PEG-rhG-CSF 进行了前瞻、多中心、开放性临床研究, 其结果报告如下。

病例与方法

1. 病例: 来自 22 家医院。① 入组标准: 年龄 ≥ 18 岁; 经病理组织学或细胞学确诊的霍奇金淋巴瘤 (HL) 或非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (除外高度侵袭性淋巴瘤如淋巴瘤母细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤) 患者; 需要接受多周期单纯化疗患者; KPS 评分 ≥ 70 分; 血常

规正常; 肝功能指标在正常值上限的 2.5 倍以内; 肾功能指标均在正常范围。所有患者均已签署知情同意书。② 排除标准: 淋巴瘤中枢受累; 接受过造血干细胞移植或器官移植; 目前有难以控制的局部或全身感染者; 入组前 4 周内采用同类其他受试药物或接受其他药物临床试验者; 对 PEG-rhG-CSF、rhG-CSF 及对大肠埃希菌表达的其他制剂或蛋白过敏者。

2. 研究药物: PEG-rhG-CSF 为石药集团百克 (山东) 生物制药有限公司产品, 批号为 201302P01、201403P01。患者体重 ≥ 45 kg 者每个化疗周期每次给予 6 mg, < 45 kg 者每次给予 3 mg。

3. 研究设计: 本研究是一项多中心、开放、单臂临床研究, 试验设计如图 1 所示。所有患者在每个疗程 (21、28 d 方案) 第 3 天 (化疗后第 2 天) 给予 PEG-rhG-CSF, 第 5、7、9、11、13、17、21 或 28 天 ± 1 d 观察中性粒细胞绝对计数 (ANC) 与中性粒细胞减少的最低值, 每个化疗周期 III/IV 度中性粒细胞减少症的发生率、FN 的发生率与持续时间、接受抗生素治疗的患者比例以及药物不良反应的发生率和严重程度。

若患者 FN 风险 > 20% [既往接受过化疗或放疗

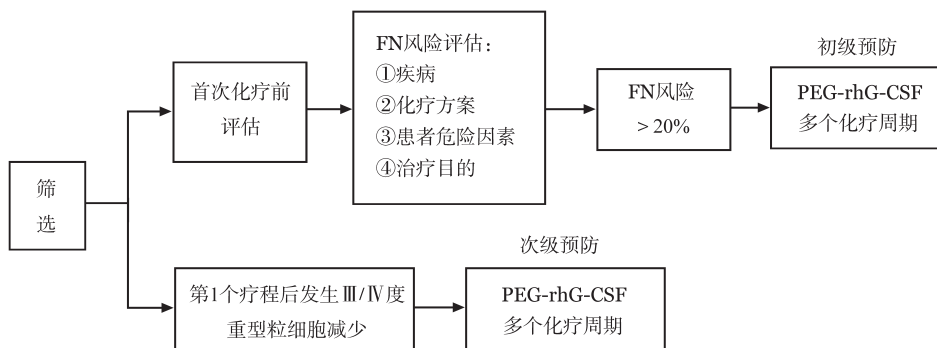


图1 临床试验设计示意图(FN:发热性中性粒细胞减少)

持续中性粒细胞减少、肿瘤累及骨髓、近期手术和(或)开放性伤口、年龄 > 65 岁接受足剂量化疗], 首个化疗周期即使用 PEG-rhG-CSF 称之为初级预防。入组患者经过 1 个疗程化疗后, 出现 III/IV 度中性粒细胞减少, 并计划在后续疗程使用相同的化疗方案, 则在后续每个疗程预防性使用 PEG-rhG-CSF 称之为次级预防。

4. 统计学处理: 所有数据采用 SAS 9.3 软件进行统计学分析。所有的统计学检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义, 可信区间采用 95% 的可信度。计量资料多组间比较采用协方差分析, 利用校正均数进行两两比较; 计数资料利用卡方检验进行多组间比较, 利用 Bonferroni 校正计算校正的 P 值和置信区间进行两两比较。计数指标采用绝对数和相对数结合描述, 与筛选期基础值进行比较, 采用配对 t 检验比较组内前后差异。两组疗效指标的比较采用符合方案数据集(PPS), 以实际观测值计算。各种发生率采用卡方检验, ANC 前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验, 中性粒细胞从最低值恢复时间比较采用秩和检验。

结 果

1. 患者基本情况: 计划入组 400 例患者, 实际入组 410 例患者, 其中男 216 例 (52.68%), 女 194 例 (47.32%), 年龄 (53.21 ± 15.05) 岁, > 65 岁者 101 例 (24.63%)。入组患者 KPS 评分为 (88.54 ± 7.49) 分, ANC (4.27 ± 2.67) $\times 10^9/L$, 体重 (61.88 ± 11.12) kg。

410 例患者中 HL 27 例 (混合细胞型 4 例, 未知型 23 例), NHL 383 例 (弥漫大 B 细胞淋巴瘤 235 例, 外周 T 细胞淋巴瘤 25 例, 滤泡性淋巴瘤 23 例, 小淋巴瘤细胞淋巴瘤 15 例, 套细胞淋巴瘤 12 例, 间变大细胞淋巴瘤 5 例, 脾边缘带淋巴瘤 3 例, Burkitt 淋巴瘤 2 例, 淋巴浆细胞淋巴瘤、结内边缘带 B 细胞淋巴

瘤、灰区淋巴瘤各 1 例, 未知型 60 例)。既往化疗者 227 例 (55.36%), 未化疗者 181 例 (44.15%), 未知者 2 例 (0.49%)。

违背入选/排除标准 8 例 (1.95%), 失访 35 例 (8.54%), 发生不良反应者 19 例 (4.63%), 出现符合终止研究标准者 12 例 (2.93%), 疾病进展或复发 15 例 (3.66%), 最终有 321 例 (78.29%) 进入 PPS。

2. 采用 PEG-rhG-CSF 预防治疗对患者中性粒细胞减少症发生的影响: 接受初级预防的 321 例患者, 256 例 (79.75%) 进入 PPS, 第 1~4 个治疗周期, IV 度中性粒细胞减少症的发生率差异无统计学意义 ($P = 0.103$), III 度中性粒细胞减少症的发生率差异无统计学意义 ($P = 0.483$) (表 1)。接受次级预防的 89 例患者, 65 例 (73.03%) 进入 PPS。给予 PEG-rhG-CSF 支持后, 第 1~2 个治疗周期, III 度中性粒细胞减少症的发生率较筛选期均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2); 第 1~3 个治疗周期, IV 度中性粒细胞减少症的发生率较筛选期均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (表 2)。结果显示, 预防性使用 PEG-rhG-CSF 能够有效降低淋巴瘤化疗患者 IV/III 度中性粒细胞减少症的发生率, 且初级预防的疗效优于次级预防, 多周期使用疗效一致。

表 1 接受初级预防治疗对患者中性粒细胞减少症发生的影响 [例 (%)]

治疗周期	接受初级预防		
	例数	Ⅲ度	Ⅳ度
第 1 个周期	256	26(10.15)	49(19.14)
第 2 个周期	256	18(7.03)	32(12.50)
第 3 个周期	197	14(7.11)	24(12.18)
第 4 个周期	147	10(6.80)	20(13.61)
χ^2 值		2.455	6.177
P 值		0.483	0.103

表2 接受次级预防治疗对患者中性粒细胞减少症发生的影响

治疗周期	例数	Ⅲ度			Ⅳ度		
		[例(%)]	配对 χ^2 值	P值	[例(%)]	配对 χ^2 值	P值
筛选期	65	20(30.77)			40(61.54)		
第1个周期	65	7(10.77)	6.259	0.012	11(16.92)	27.129	<0.001
第2个周期	65	10(15.38)	3.846	0.050	12(18.46)	26.133	<0.001
第3个周期	53	12(22.64)	0.889	0.346	11(20.75)	20.571	<0.001

注:P值为与筛选期比较

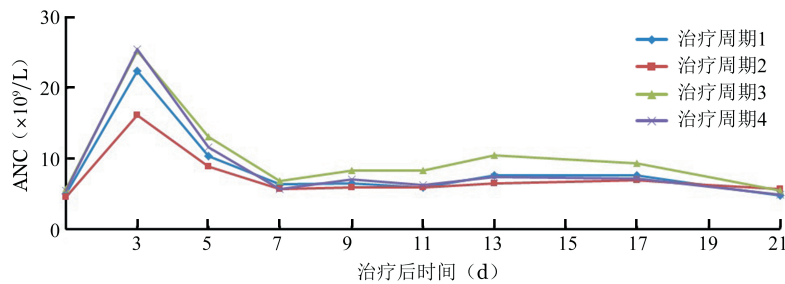


图2 各化疗周期中性粒细胞绝对计数(ANC)动态变化

3. 采用PEG-rhG-CSF预防治疗对患者ANC的影响:第1个周期给予化疗药物前,ANC为 $(4.95 \pm 3.92) \times 10^9/L$,给予PEG-rhG-CSF后化疗第3天ANC达到峰值,为 $(22.35 \pm 18.21) \times 10^9/L$,化疗第7天ANC降至最低 $(6.35 \pm 7.41) \times 10^9/L$;在PEG-rhG-CSF持久作用下,后续ANC缓慢上升,化疗第21天ANC为 $(4.78 \pm 2.97) \times 10^9/L$ 。第2、3、4个治疗周期ANC最低值均出现在化疗第7天,分别为 $(5.68 \pm 6.90) \times 10^9/L$, $(6.80 \pm 7.39) \times 10^9/L$, $(5.64 \pm 5.61) \times 10^9/L$,化疗最低值均 $> 2.0 \times 10^9/L$ (图2)。结果显示,预防性使用PEG-rhG-CSF能够提高ANC最低值,从而减少中性粒细胞减少症的发生率。

4. 采用PEG-rhG-CSF预防治疗对患者FN发生的影响:接受初级预防的受试者,第1治疗周期FN发生率为3.52%(9/256),第2~4个治疗周期分别为0.39%(1/256)、2.54%(5/197)、2.04%(3/147)。接受次级预防的受试者,在筛选期FN发生率为16.92%(11/65),使用PEG-rhG-CSF支持后,FN发生率在第2~4个治疗周期中分别下降至1.54%(1/65)、4.62%(3/65)、3.77%(2/53)。结果显示,多周期使用PEG-rhG-CSF,后续治疗周期FN发生率都显著降低。初级预防使用PEG-rhG-CSF,FN发生率低于次级预防(3.52%对16.92%)。

5. 采用PEG-rhG-CSF预防治疗对患者接受抗生素治疗的影响:在4个化疗周期中,淋巴瘤患者由于预防性使用PEG-rhG-CSF,有效地减少了Ⅲ/Ⅳ度

中性粒细胞减少症的发生率,整个化疗期间接受抗生素化疗者的比例为34.39%(141/410)。

6. 安全性评估:本研究共计330例患者发生1586例次不良事件,发生率为80.49%(330/410)。与PEG-rhG-CSF可能有关的不良事件发生率分别为4.63%(19/410),最常见的不良反应为骨痛[3.90%(16/410)],其他不良反应发生率均低于1%(表3)。一般持续2~3d,大部分患者能够耐受。对于中度骨痛,给予非甾体抗炎药(布洛芬、双氯芬酸钠)治疗后即可缓解。

表3 采用PEG-rhG-CSF预防治疗的410例患者不良反应统计

不良反应	例数(%)	例次	毒性分级
骨痛	16(3.90)	20	轻度
		4	中度
		1	重度
乏力	2(0.49)	2	
发热	1(0.24)	1	

讨 论

淋巴瘤是血液系统常见的恶性肿瘤,目前主要治疗方式为化疗、放疗。尽管HL患者对化疗敏感,但最终初治完全缓解的患者中仍有近1/3出现复发,有研究者发现临床分期、贫血及年龄是影响患者预后的因素^[5]。并且约50%的进展期淋巴瘤患者临床完全缓解后出现复发或对诱导化疗不反应,需

要进行挽救治疗即大剂量化疗^[6-7]。而无论是一线治疗方案,还是复发挽救方案,患者发生中性粒细胞减少症是主要剂量限制性血液学不良反应^[8]。

Nowakowski等^[9]研究发现,弥漫大B细胞淋巴瘤患者接受来那度胺联合R-CHOP方案治疗时3、4级血液学不良反应发生率分别为93%、77%,其中Ⅲ、Ⅳ度中性粒细胞减少症的发生率分别为13%、75%。同时随着化疗药物剂量的增加,在化疗中期患者Ⅳ度中性粒细胞减少症发生率为19%;FN的发生率为4%且中位持续时间为3 d。相应地,与剂量限制性毒性不良反应相关的住院治疗和抗生素使用等费用均随之增加,从而加重患者的经济负担^[10]。

rhG-CSF是中性粒细胞减少的主要治疗药物,由于血浆半衰期短,在化疗周期中需要多日连续给药才能维持相应的血药浓度。PEG-rhG-CSF为长效制剂,血浆半衰期长,每个化疗周期只需给药1次。已有研究报道PEG-rhG-CSF在预防肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少症中的疗效肯定^[11-16],且与每日使用rhG-CSF的疗效相当^[5,17-18]。

在本研究中我们使用的PEG-rhG-CSF,是由石药集团研制开发的国内首个PEG-rhG-CSF注射液,由一个相对分子质量为 20×10^3 的PEG分子选择性地与rhG-CSF蛋白质N末端定点交联而成,半衰期可至47 h。我们的研究结果显示,在PEG-rhG-CSF最常见的不良反应为骨痛、乏力和发热,一般持续2~3 d,大部分患者能够耐受,对于中度骨痛,给予非甾体抗炎药治疗后缓解。与文献^[19]报道的结果相似,也未发现文献报道的罕见不良反应,如脾破裂、急性呼吸窘迫综合征、严重变态反应等。在给予化疗药后48 h使用PEG-rhG-CSF,第1天ANC达到峰值,随后药物清除加快,从而避免中性粒细胞过度升高;在ANC较低时,PEG-rhG-CSF清除较慢,使ANC维持在稳定范围内持续发挥作用。充分体现了按需动员,避免过度刺激骨髓的作用;在各化疗周期ANC最低值均 $> 2.0 \times 10^9/L$ 。因此,显著降低了中性粒细胞减少症的发生率,特别是次级预防筛选期Ⅳ度中性粒细胞减少症的发生率由61.54%降低至20%左右,结果显示次级预防的疗效优于初级预防。FN会导致后续治疗周期中化疗药物剂量减量或治疗延迟,降低临床疗效。使用PEG-rhG-CSF可以降低FN发生率,持续时间为2 d左右。在侵袭性淋巴瘤中,有G-CSF支持的剂量密集化疗方案相比常规化疗方案更能提高患者的无病生存或总生存期^[20]。

总之,我们的研究结果显示,PEG-rhG-CSF每个疗程单次应用治疗预防淋巴瘤患者化疗后中性粒细胞减少的安全性好,不良反应发生率低,应用简便,同时能够有效降低淋巴瘤化疗患者Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少症、FN的发生和持续时间,减少化疗延迟的发生,确保化疗按时按量执行,为淋巴瘤患者控制化疗后中性粒细胞减少症提供了新的选择。

参考文献

- [1] Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients[J]. *Drugs*, 2002, 62 Suppl 1: 1-15.
- [2] Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, et al. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation[J]. *Support Care Cancer*, 2005, 13(7): 522-528. DOI: 10.1007/s00520-004-0757-4.
- [3] Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim[J]. *Oncologist*, 2007, 12(12): 1416-1424. DOI: 10.1634/theoncologist.12-12-1416.
- [4] Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(4 Suppl 13): 24-30.
- [5] González-Barca E, Canales MA, Salar A, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase II Trial of Six Cycles of Dose-Dense R-CHOP-14 for First-Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Young and Elderly Patients[J]. *Acta Haematol*, 2016, 136(2): 76-84. DOI: 10.1159/000444625.
- [6] Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 221-230. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.221.
- [7] Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(6): 341-353. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01490-1.
- [8] Vose JM, 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.040.
- [9] Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 251-257. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5714.
- [10] Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity[J]. *Haematologica*, 2006, 91(4): 496-502.
- [11] Kozma CM, Dickson M, Chia V, et al. Trends in neutropenia-related inpatient events[J]. *J Oncol Pract*, 2012, 8(3): 149-155. DOI: 10.1200/JOP.2011.000360.

[12] Simona B, Cristina R, Luca N, et al. A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy [J]. *Transfus Apher Sci*, 2010, 43 (3): 321-326. DOI: 10.1016/j.transci.2010.10.001.

[13] Burris HA, Belani CP, Kaufman PA, et al. Pegfilgrastim on the Same Day Versus Next Day of Chemotherapy in Patients With Breast Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer, and Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of Four Multicenter, Double-Blind, Randomized Phase II Studies [J]. *J Oncol Pract*, 2010, 6(3): 133-140. DOI: 10.1200/JOP.091094.

[14] Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S, et al. Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (8): 1872-1877. DOI: 10.1093/annonc/mdq674.

[15] Mey UJ, Maier A, Schmidt-Wolf IG, et al. Pegfilgrastim as hematopoietic support for dose-dense chemioimmunotherapy with R-CHOP-14 as first-line therapy in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15(7): 877-884. DOI: 10.1007/s00520-006-0201-z.

[16] Pro B, Fayad L, McLaughlin P, et al. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47 (3): 481-485. DOI: 10.1080/10428190500305802.

[17] Henk HJ, Becker L, Tan H, et al. Comparative effectiveness of pegfilgrastim, filgrastim, and sargramostim prophylaxis for neutropenia-related hospitalization: two US retrospective claims analyses [J]. *J Med Econ*, 2013, 16(1): 160-168. DOI: 10.3111/13696998.2012.734885.

[18] Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2407-13-11.

[19] Holmes FA, O'Shaughnessy JA, 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. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.727.

[20] 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. DOI: 10.1080/1042819031000103953.

(收稿日期:2017-03-14)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

2017年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥散性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		

本刊编辑部