



团 体 标 准

T/CLPA 4—2025

肿瘤患者粒细胞刺激因子药学服务指南

Guidelines for pharmaceutical care of clinical use of granulocyte-
stimulating factor in cancer patients

2025-06-07 发布

2025-09-01 实施

中国药师协会 发布
中国标准出版社 出版

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	1
5 总则	2
6 考虑因素	2
6.1 临床问题的遴选和确定	2
6.2 证据分级与依据	2
6.3 推荐意见的形成	2
7 药品基本信息与药学特性	3
7.1 G-CSF 的病理生理特征及分类	3
7.1.1 病理生理特征	3
7.1.2 G-CSF 对中性粒细胞计数的影响	3
7.1.3 国内已上市 G-CSF 药品的分类	3
7.2 国内上市 G-CSF 药品的药学特性	3
问题1 国内上市 G-CSF 药品的药学参数比较及长短效制剂的差异	3
8 处方管理	4
8.1 适应症管理	4
8.1.1 预防性应用的适应症管理	4
问题2 预防性应用的药物选择	4
问题3 患者 FN 风险评估的时机与考量因素	4
问题4 适用一级预防的患者特征	5
问题5 适用二级预防的患者特征	5
问题6 同步放化疗患者如何使用 G-CSF	5
8.1.2 治疗性使用 G-CSF 的适应症管理	6
问题7 已预防性使用 G-CSF 患者的应用建议	6
问题8 未接受预防性使用 G-CSF 患者的应用建议	6
8.2 用法用量	6
问题9 G-CSF 药品给药途径的建议	6
问题10 G-CSF 药品的用药时机	6
问题11 G-CSF 药品使用剂量建议	7
8.3 特殊患者用药管理	7

T/CLPA 4—2025

问题 12	儿童使用 G-CSF 药品的建议	7
问题 13	妊娠、哺乳期女性患者使用 G-CSF 药品的建议	7
问题 14	老年患者使用 G-CSF 药品的建议	8
问题 15	特殊生理状态下患者使用 G-CSF 药品的建议	8
9	联合用药	8
问题 16	G-CSF 药品治疗期间是否需要联合使用抗菌药物	8
问题 17	FN 患者抗菌药物使用的建议	8
问题 18	长效与短效 G-CSF 药品序贯使用的建议	9
问题 19	G-CSF 药品用于新型抗肿瘤药物导致粒细胞减少的建议	9
10	G-CSF 药品的经济学评价	9
问题 20	从药物经济学角度对长效与短效 G-CSF 的使用建议	9
11	G-CSF 不良反应的药学监护	10
问题 21	G-CSF 药品不良反应药学监护的建议	10
12	患者用药教育	10
附录 A(资料性)	药学服务信息	11
附录 B(资料性)	患者用药教育(模板)	23
参考文献		24

前 言

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国药师协会肿瘤专科药师分会;国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院提出。

本文件由中国药师协会归口。

本文件起草单位(按首字汉语拼音字母排序):安徽省肿瘤医院、北京大学肿瘤医院、北京市朝阳区桓兴肿瘤医院、北京协和医院、北京中医药大学东直门医院、重庆医科大学附属第一医院、大连医科大学附属第二医院、福建医科大学附属协和医院、复旦大学附属中山医院、复旦大学附属肿瘤医院、甘肃省肿瘤医院、广西医科大学附属肿瘤医院、广州医科大学附属肿瘤医院、哈尔滨血液病肿瘤研究所、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院、海南省肿瘤医院、杭州市第一人民医院、河北医科大学第四医院、河南省肿瘤医院、湖北省肿瘤医院、湖南省肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、吉林省肿瘤医院、江苏省肿瘤医院、江西省肿瘤医院、南方医科大学南方医院、青岛大学附属医院、厦门大学附属第一医院、山东大学齐鲁医院、山东第一医科大学附属肿瘤医院、山西省肿瘤医院、陕西省人民医院、陕西省肿瘤医院、上海市胸科医院、上海市长征医院、四川省肿瘤医院、天津医科大学肿瘤医院、西安长安医院、新疆医科大学附属肿瘤医院、云南省肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、中国国际科技促进会、中国科技大学附属第一医院(安徽省立医院)、中国医科大学附属第一医院、中国医学科学院肿瘤医院、中国中医科学院广安门医院、中南大学湘雅三医院、中山大学肿瘤防治中心。

本文件主要起草人(按姓氏汉语拼音字母排序):蔡爽、曹舫、曹俊岭、陈万生、戴晓雁、戴媛媛、董梅、杜文力、韩宝惠、郝志英、黄红兵、黄良玖、黄其春、简晓顺、姜玲、金敏、孔北华、孔树佳、李桂茹、李国辉、李红霞、李静、李玫、李晓宇、李亦蕾、刘继勇、刘丽娟、刘茂柏、刘盟、刘韬、刘玉国、龙明辉、吕迁洲、马飞、马军、戚姝娅、彭向东、邱峰、史琛、宋玉琴、孙言才、唐丽琴、王刚、王树森、王文红、王秀琴、魏继福、肖洪涛、辛文秀、徐兵河、杨珺、叶峰、张波、张洁、张铭予、张鹏、赵培西、郑华林、周昱、朱军。

引 言

中性粒细胞减少是肿瘤患者化疗最常见的骨髓毒性^[1]。特别是在出现粒细胞减少性发热(Febrile neutropenia, FN)时,中性粒细胞减少症与感染相关的发病率和死亡率增加有关^[2-3]。FN限制了肿瘤患者可耐受的化疗剂量,可能导致患者治疗延迟、剂量减少和/或化疗中断,从而影响某些患者的预后;同时也会带来医疗资源需求增加^[1,4-5]。粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF)是调节髓系细胞生长和分化的糖蛋白,通过促进造血干细胞分化、成熟与释放来降低肿瘤患者FN的发病率、严重程度和持续时间^[6-7],并减少因FN而导致化疗剂量减少的可能性和住院次数^[8-9]。因此,国内外指南均推荐肿瘤患者使用G-CSF来预防或对症处置化疗导致的中性粒细胞减少(Chemotherapy-induced neutropenia, CIN)和FN^[10-12]。

针对G-CSF的临床使用,国内外已有相应的临床指南、共识等相关标准发布,但内容多集中在临床诊断与应用方面,使用中的药学服务内容相对较少。目前,仍缺少有效指导该类药物临床合理使用的统一的药学服务标准。为此,中国药师协会肿瘤专科药师分会联合中国抗癌协会肿瘤临床药学专委会和国家癌症中心,基于临床循证证据和临床药学服务实践,联合全国多学科专家,制定了本指南,以期肿瘤患者G-CSF的临床药学服务提供参考。

肿瘤患者粒细胞刺激因子药学服务指南

1 范围

本文件提供了截至2024年12月国内上市的G-CSF类药物在肿瘤患者中应用的全程化药学服务系列内容。

本文件适用于开展该类药品药学服务的各级医疗机构。

注1：本文件的使用者为所有提供该类药品药学服务的药师及临床工作者(包括医师、护士等相关工作人员)。

注2：本文件推荐意见的应用目标人群为使用G-CSF的肿瘤患者。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

中性粒细胞减少症 chemotherapy-induced neutropenia; CIN

成人外周血中性粒细胞绝对计数(Absolute Neutrophil Count, ANC)低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。根据NCI-CTCAE 5.0版标准,中性粒细胞减少症分为4级^[13]。

3.2

粒细胞减少性发热 febrile neutropenia; FN

为口腔温度 $>38.3\text{ }^\circ\text{C}$ (腋温 $>38.1\text{ }^\circ\text{C}$)或2 h内连续2次测量口腔温度 $>38.0\text{ }^\circ\text{C}$ (腋温 $>37.8\text{ }^\circ\text{C}$),且 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/L$,或 $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/L$ 预期未来48 h内下降至 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/L$ ^[11]。FN是许多化疗方案的主要剂量限制性毒性,发生FN的患者通常需要长时间的住院治疗和使用广谱抗生素的治疗。FN可导致治疗剂量的减少或治疗时间延迟,从而可能影响肿瘤患者的临床结局。此外还可能由于身体功能以及心理健康的影响降低患者生活质量^[14]。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ANC:中性粒细胞绝对计数(Absolute Neutrophil Count)

BSI:血流感染(Bloodstream infection)

CAR-T:嵌合抗原受体T细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell)

CCRT:同步放化疗(Concurrent chemoradiotherapy)

CIN:化疗引起的中性粒细胞减少(Chemotherapy induced neutropenia)

CRS:细胞因子释放综合征(Cytokine release syndrome)

CSCO:中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology)

EORTC:欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer,

EORTC)

ESMO:欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology)

FN:粒细胞减少性发热(Febrile neutropenia)

G-CSF:粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor)

G-CSFR:人粒细胞刺激因子受体(Granulocyte Colony-Stimulating Factor Receptor)

GM-CSF:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

GRADE:推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

ICANS:免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

MDSCs:骨髓来源抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells)

NCCN:美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)

PBSC:外周血造血干细胞(Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells)

rhG-CSF:重组人粒细胞刺激因子(Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor)

5 总则

本文件收录了截至2024年12月,国家药品监管机构批准的80个G-CSF药品品规。按照药物结构特征分为三代G-CSF制剂;其临床应用特点与其药物结构密切相关。临床使用时又据其使用频次的差异分为长效和短效制剂,两类制剂的作用机制相同。由于G-CSF制剂种类繁多、应用广泛、长短效制剂选择原则不明确等因素,给临床药学服务带来挑战。为规范该类药物的药学服务,促进G-CSF药品的合理使用,指南工作组基于临床循证证据,药事管理相关法规和药学服务实践,采用德尔菲法和专家访谈、研讨等方法,制定了本文件。指南主要聚焦于肿瘤患者G-CSF治疗全程化药学服务的6个维度、21个关键问题,为药师进行该类药品的药学服务提供科学依据。

6 考虑因素

6.1 临床问题的遴选和确定

通过系统检索国内外G-CSF临床应用的相关循证证据,结合临床实践中经常使用G-CSF的部分肿瘤科的药学、医学及护理学专家的访谈,并以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。根据2轮专家函评反馈结果,最终遴选出6大类药学服务关键点,21个临床药学服务问题。

6.2 证据分级与依据

指南工作组针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则进行检索,具体检索数据库包括PubMed、Embase、Clinicaltrials、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库。依据GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)方法对证据质量和推荐意见进行分级,见表1。

6.3 推荐意见的形成

指南工作组基于检索到的国内外证据(包括国内药事管理相关法规、国内外药品说明书及相关权威指南),结合临床药学服务实践,形成针对肿瘤患者的G-CSF药学服务相关临床问题推荐意见。指南工作组先后2次以德尔菲法向项目专家组成员进行意见征询,将变异系数小于0.25的推荐意见,纳入本文件。

表1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

证据质量分级	描述
高(A)	非常确信真实值接近估计值
中(B)	中等程度信心,真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低(C)	对估计值信心有限,真实值与估计值可能存在较大差异
极低(D)	对估计值几乎没有信心,真实值与估计值很可能大不相同
推荐强度分级	描述
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

7 药品基本信息与药学特性

7.1 G-CSF的病理生理特征及分类

7.1.1 病理生理特征

人的各种血细胞均起源于骨髓造血干细胞,从原始粒细胞分化为中性粒细胞需要7 d~14 d,血液中的中性粒细胞数减少时,机体的抵抗力会降低,容易发生感染^[15]。中性粒细胞的半衰期为8 h~12 h,因此骨髓需不断产生新的中性粒细胞。化疗药物抑制骨髓的造血功能,使成熟的中性粒细胞凋亡后得不到及时更新,导致循环中的中性粒细胞计数减少。不同化疗药物所导致中性粒细胞减少的发生时间略有差异,约为用药后第7天~第14天^[10],所以建议化疗后的肿瘤患者于8 d~14 d检查血常规。

7.1.2 G-CSF对中性粒细胞计数的影响

内源性和外源性的G-CSF均与人粒细胞刺激因子受体(Granulocyte Colony-Stimulating Factor Receptor, G-CSFR)结合而发挥作用。G-CSFR主要在髓系细胞上表达,特别是在粒细胞前体细胞和成熟的中性粒细胞以及单核细胞和母细胞的一个亚群上表达,但不在红细胞或嗜酸性粒细胞上表达^[16]。使用外源性G-CSF药品后,无论是长效制剂还是短效制剂,ANC曲线均会呈双峰特征。第1峰是由刺激骨髓中已成熟的粒细胞加速释放所形成,第2峰是由刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所形成^[17]。

7.1.3 国内已上市G-CSF药品的分类

该类药品按照药物结构特征将其分为三代,一代药物为糖基化或非糖基化的G-CSF;二代为聚乙二醇修饰的长效G-CSF;三代为采用Fc融合技术的长效药物。详见附录A中的表A.1。

7.2 国内上市G-CSF药品的药学特性

问题1 国内上市G-CSF药品的药学参数比较及长短效制剂的差异

推荐意见:依据相关药品说明书,G-CSF的临床应用特征与其药品结构密切相关,不同的药品结构带来药效学与药动学的差异,建议临床使用时加强关注G-CSF药品药学参数间的不同(详见附录表A.2),及其适应症、使用频次及不良反应的差异。

证据描述:从药品结构看,一代短效药品分为大肠杆菌表达的水溶性非糖基化G-CSF和中华仓鼠卵巢细胞(CHO)表达的糖基化G-CSF^[18]。二代长效药品是在短效药品蛋白的N末端共价结合一个(培非

格司亭、硫培非格司亭^[19]或两个(拓培非格司亭^[20])20 KD的聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)分子,使药品分子量明显增大一倍以上,改变了人体内的药动学和药效学特征。三代药品(艾贝格司亭 α)是基于Fc融合蛋白技术的G-CSF二聚体药物,兼具大分子单克隆抗体长半衰期的特点^[21]。

从药效学及药动学看,PEG修饰的二代药物可以遮蔽G-CSF表面的抗原决定簇,使其不被免疫系统识别清除,抗原性和免疫原性降低,不易产生中和性抗体^[17,22],但同时也有可能遮蔽药物活性位点而带来药效降低的问题;二代药物由于分子量增大,不易被肾小球滤过,中性粒细胞介导的清除机制占据主导地位,体内半衰期显著延长;三代药物属于大分子抗体类药物,其一个分子药物结构的氨基末端结合双分子G-CSF,增大了与受体的结合概率,进一步增强了对信号通路的激活作用;同时三代药物是借助大分子抗体药物技术连接药物分子而达到长效,避免了聚乙二醇可能造成的过敏反应^[23,24]。

综上,各代药物在临床使用中存在用药频次与适应症的差异。一代药品需每日给药,既可用于中性粒细胞减少的预防,也可用于治疗,同时也获批用于造血干细胞移植前外周血干细胞(Peripheral blood stemcells, PBSC)动员及移植后造血功能的重建^[25];二代与三代长效药品每个治疗周期用药1次,目前获批适应症仅局限于降低非髓性恶性肿瘤发热性中性粒细胞减少所导致感染的发生率。

8 处方管理

8.1 适应症管理

8.1.1 预防性应用的适应症管理

预防性应用G-CSF可以有效降低肿瘤患者CIN的发生率与严重程度,缩短CIN与FN的持续时间,从而降低肿瘤患者由于CIN而导致的感染率和死亡率,避免患者发生化疗剂量降低以及治疗延迟,保障治疗的顺利进行^[26]。根据G-CSF预防性应用的时机,分为一级预防与二级预防。一级预防是指患者首次使用具有骨髓抑制的化疗药物后应用G-CSF,以预防FN的发生;二级预防是指对非首次化疗的患者进行FN风险评估时,如果患者前1个周期化疗在未预防性使用G-CSF的情况下发生过FN或剂量限制性中性粒细胞减少性事件,下次化疗后预防性使用G-CSF。

问题2 预防性应用的药物选择

推荐意见:依据国内上市的G-CSF药品说明书,无论是一代短效药品还是二三代的长效药品均可以预防性使用,以减少FN的发生(证据级别:高;推荐强度:强推荐);但不推荐在小于2周的化疗方案中预防性使用长效G-CSF^[10,12](证据级别:高;推荐强度:强推荐)。

问题3 患者FN风险评估的时机与考量因素

推荐意见1:患者FN风险评估是预防性使用G-CSF的重要前提,FN风险评估需在第一个化疗周期和每个化疗周期之前进行评估(证据级别:高;推荐强度:强推荐)^[10,12];

推荐意见2:考量因素需包括患者疾病类型(癌种)、治疗性质(根治性化疗、新辅助/辅助化疗或姑息化疗)、治疗方案(药物选择、联合或序贯、剂量强度、用药间隔时间)和患者特异性等因素(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。其中化疗方案引起FN的风险程度(大于20%的高风险方案、10%~20%的中风险方案、小于10%低风险方案),建议参考相关指南^[10,12];另外还需考量在化疗方案中是否联合单克隆抗体(证据级别:低;推荐强度:强推荐)。尽管目前国内外指南均没有把联合单克隆抗体药物作为风险评估的内容,但对于高危患者(见本文件一级预防的患者特征),建议临床药师关注治疗方案中新型抗肿瘤药物可能带来的风险^[27]。

问题4 适用一级预防的患者特征

推荐意见: (1)接受高风险化疗方案^[10,12]的患者,且无该类药物的绝对禁忌,均推荐一级预防性应用G-CSF(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。(2)接受中风险化疗方案的患者,建议评估患者自身风险因素,若满足以下任意一项风险因素,可一级预防性应用G-CSF,具体风险因素如下:年龄>65岁且接受足剂量强度化疗;既往接受过化疗或放疗治疗;持续性中性粒细胞减少(>10 d);肿瘤侵犯骨髓;近期有外科手术和(或)开放性创伤史;肝功能不全(胆红素>2.0 mg/dl);肾功能不全(肌酐清除率<50 mL/min);既往发生过FN;恶性血液淋巴系统疾病;慢性免疫抑制,如人免疫缺陷病毒感染,器官移植和移植后的长期免疫抑制;营养/体能状况差。(3)接受低风险化疗方案的患者,不推荐常规预防性应用G-CSF。(4)若患者同时接受其他增加FN发生风险的治疗,存在发生FN等可能导致死亡的不良预后因素时,也推荐预防性应用G-CSF。

问题5 适用二级预防的患者特征

推荐意见:接受过化疗的患者,如果前一个化疗周期在未预防性应用G-CSF的情况下发生过FN或者出现剂量限制性中性粒细胞减少症,则下一个化疗周期推荐预防性应用G-CSF(证据级别:高;推荐强度:强推荐)^[10,12]。

证据描述:剂量限制性中性粒细胞减少症是指严重的粒细胞下降达到最低点或粒细胞下降程度影响化疗药物的剂量^[28]。研究显示,既往化疗发生FN的患者,后续化疗FN再发风险高(50%~60%)^[29]。G-CSF的二级预防性应用,不仅能显著降低FN的再发风险,同时还能促进前一个化疗周期粒细胞下降的恢复过程,保障治疗能够按照既定周期足量进行。若患者前一个化疗周期应用过G-CSF仍发生FN或者出现剂量限制性中性粒细胞减少症,则推荐更改治疗方案或降低药物剂量。但若患者以治愈作为治疗目的,针对某些细胞增殖快、对化疗药物非常敏感的肿瘤,如淋巴瘤、妇科肿瘤、小细胞肺癌及睾丸精原细胞瘤等,给予足剂量强度化疗,避免因剂量不足或疗程不够导致肿瘤耐药或无法达到预期疗效,此时建议应用G-CSF确保按原方案达到最佳的治疗效果,慎重考虑化疗药物的减量或延迟治疗^[30]。

问题6 同步放化疗患者如何使用G-CSF

推荐意见:同步放化疗患者谨慎使用G-CSF(证据级别:中;推荐强度:弱推荐)^[12],需参照一级、二级预防及治疗使用的原则进行风险评估后使用,使用过程中需密切监测患者的血液学指标变化趋势,以评估患者用药的安全性^[10]。

证据描述:美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2023年造血生长因子临床实践指南基于CONVERT研究结果建议在同步放化疗(Concurrent chemoradiotherapy, CCRT)期间需谨慎使用G-CSF。CONVERT III期随机对照临床试验研究,分析了CCRT患者预防性使用短效G-CSF的安全性和有效性,共纳入487例患者,其中180例接受了至少一个周期的G-CSF预防性治疗。结果表明,预防性使用G-CSF的患者在治疗周期中FN的发生率低于未使用G-CSF的患者(10% vs 22%, $P=0.002$);在辐射相关毒性、治疗相关死亡率或生存结果方面没有观察到显著差异^[31]。此外,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)发布的《肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021版)》也推荐在密切监测患者血液学指标的情况下使用G-CSF预防和治疗CCRT所导致的中性粒细胞减少症与FN^[10]。

NCCN小细胞肺癌指南中不推荐G-CSF用于局限期小细胞肺癌CCRT,但并未提供直接证据^[32]。但有国内研究显示,同步放化疗预防性应用G-CSF,中性粒细胞减少和FN均得到了有效改善,并且G-CSF相关不良反应并未发现显著增加^[10]。宫颈癌CCRT期间一级预防使用PEG-rhG-CSF可明显降低CCRT期间重度骨髓抑制的风险,提高患者的生活质量^[32]。另一篇研究报道称,对于食管癌和肺癌患

者,PEG-rhG-CSF能够有效减少CCRT所致4级中性粒细胞减少症的发生率^[33]。因此,本文件建议在密切监测血液学指标的情况下,谨慎应用G-CSF对CCRT所致的中性粒细胞减少症及FN进行预防及治疗。

8.1.2 治疗性使用G-CSF的适应症管理

治疗性应用G-CSF是指针对已经发生中性粒细胞减少症或FN的患者使用G-CSF进行治疗。对于发生粒细胞减少或FN的患者治疗性应用G-CSF可显著缩短FN的持续时间及住院时长,降低患者的感染率。

问题7 已预防性使用G-CSF患者的应用建议

推荐意见:(1)对于已接受预防性应用短效G-CSF的患者,可继续使用短效G-CSF治疗,直至ANC从最低点恢复至正常或接近正常水平(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。(2)对于已接受预防性应用长效G-CSF的患者,由于长效G-CSF作用时间较长,药代动力学数据显示在中性粒细胞减少期间血药浓度水平高,不建议额外给予G-CSF治疗^[34](证据级别:高;推荐强度:强推荐);但如果ANC $<0.5\times 10^9/L$,持续时间 ≥ 3 d,可考虑使用短效G-CSF补救治疗^[12,35](证据级别:高;推荐强度:强推荐)。

问题8 未接受预防性使用G-CSF患者的应用建议

推荐意见:需对患者进行治疗性应用G-CSF风险评估,若出现 ≥ 1 个以下风险因素(脓毒血症;年龄 >65 岁;ANC $<1.0\times 10^9/L$;中性粒细胞减少持续时间预计 >10 d;合并有肺炎或其他感染疾病;侵袭性真菌感染;住院期间伴发热;既往发生过FN等^[35])的患者,推荐应用短效G-CSF治疗(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。

8.2 用法用量

问题9 G-CSF药品给药途径的建议

推荐意见:皮下给药为首选(证据级别:高;推荐强度:强推荐),不推荐肿瘤患者局部使用治疗口腔黏膜炎(证据级别:中;推荐强度:强推荐)。

证据描述:G-CSF在用于预防或对症处置CIN时,均首选皮下注射的方式给药,部分短效G-CSF制剂还可予静脉注射或静脉点滴的给药途径。Călin等^[36]的一项前瞻性研究证实,持续静脉注射高剂量G-CSF(16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)作为发生FN肿瘤患者的一种替代的挽救性治疗方法,能有效治疗肿瘤患者的FN,特别是对那些经标准治疗24小时内无反应或严重中性粒细胞减少的患者。由于药物的快速清除,皮下注射给药不能维持G-CSF的最佳血清学水平。若要维持更高水平的G-CSF,可持续静脉注射^[37]。

口腔黏膜炎是肿瘤患者放化疗治疗时最常见的并发症之一,G-CSF能通过刺激和活化黏膜修复相关的中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等,提升口腔的自洁能力,加快黏膜的修复,促进口腔黏膜炎的愈合。但目前G-CSF预防与治疗肿瘤患者口腔黏膜炎的几项有效性RCT研究结果是相互矛盾的,一项RCT研究结果表明G-CSF的使用对降低肿瘤患者口腔黏膜炎无效,而另一项小型随机对照试验同样报告了G-CSF的有益作用不显著^[38]。而局部使用G-CSF治疗肿瘤患者的口腔黏膜炎的队列研究,样本量小,证据有限^[39]。因此,本文件不推荐肿瘤患者局部使用G-CSF治疗口腔黏膜炎。

问题10 G-CSF药品的用药时机

推荐意见1:依据药品说明书,长效制剂不建议在使用细胞毒性化疗药物前14 d到化疗后24 h内给药。不推荐周化疗方案后使用长效G-CSF(证据级别:高;推荐强度:强推荐)^[10,12,40]。

推荐意见 2:推荐短效 G-CSF(预防/治疗)在化疗后次日或最长至化疗后 3 d~4 d 内开始使用,持续用药,直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。

问题 11 G-CSF 药品使用剂量建议

推荐意见:G-CSF 药品由于制剂工艺不同,给药剂量存在差异,一般按照固定剂量或单位体重两种剂量标准给药,具体用药剂量参照药品说明书。

8.3 特殊患者用药管理

问题 12 儿童使用 G-CSF 药品的建议

推荐意见:因早产儿、新生儿及婴幼儿用药的安全性及有效性尚不能确定,建议儿童肿瘤患者需在医生指导下根据患儿病情进行风险评估后使用(证据级别:高;推荐强度:强推荐);注意不同药品在儿童尤其是婴幼儿的使用差异(见附录表 A. 3);低体重与低龄婴幼儿建议按照体重给药(证据级别:低;推荐强度:强推荐)。

证据描述:在一项为期 3 年的前瞻性研究中,34% 中性粒细胞减少的儿童肿瘤患者会出现发热^[41]。与成人相比,儿童患者不明原因发热的发生率较高,侵袭性真菌病的发生率较低,从中性粒细胞减少症发生到原发性发热的中位时间为 3 d^[41,42]。美国临床肿瘤学会 2 000 年指南建议,对于伴有中性粒细胞计数 $<100/\mu\text{L}$ 的 FN、原发疾病失控、肺炎、低血压、多器官功能障碍(脓毒症综合征)或侵袭性真菌感染的儿童患者,可考虑使用 G-CSF^[43,44]。对接受强化化疗的肿瘤患儿进行的各项研究表明,G-CSF 的一级预防可以减少中性粒细胞减少症的持续时间,降低 FN 的发生率,减少抗菌药物的使用和住院治疗^[45]。几项较大的随机试验也表明,与接受安慰剂治疗的儿童相比,随机分配接受 G-CSF 治疗的儿童患者的 FN 和有记录的感染发生率较低,抗菌药物使用时间也较短^[46]。ASCO 2015 指南建议儿童肿瘤患者可选择 G-CSF 预防中性粒细胞的减少^[47],1998 年发表一篇欧洲专家共识推荐儿童患者参考成人指南,但需考虑儿童患者肿瘤的类型、特定的适应症、新生儿使用与先天性疾病对疗效与安全性的影响^[48]。但也有研究显示在部分类型的白血病、晚期淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤化疗的儿童和青少年中使用 G-CSF 并没有在减少 FN、中性粒细胞减少症的发生和减少总治疗费用方面取得显著差异^[49,50]。ASCO 2015 指南对于无感染的非复发性急性淋巴细胞白血病(ALL)或非复发性急性髓性白血病(AML)患儿不推荐使用 G-CSF^[47]。

G-CSF 在儿童患者中的药代动力学特征与接受相同体重标准化剂量的成人相似^[51],因此 G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 或单剂量聚非格司汀 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用于 18 岁以下的儿童患者可能是安全的^[52]。大多数儿童患者临床研究的中位年龄为 10 岁及以上,临床研究发现低龄队列(0 岁~5 岁)比其他两个队列(6 岁~11 岁和 12 岁~21 岁)有更高的 PEG-G-CSF 暴露,这可能与低龄儿童患者中性粒细胞减少时间更长相关^[52]。因预充式注射剂型的药物易造成儿童给药剂量错误,美国 FDA 要求预充式 PEG-G-CSF 不能直接用于体重小于 45 kg 的儿童^[52,53]。

问题 13 妊娠、哺乳期女性患者使用 G-CSF 药品的建议

推荐意见:妊娠期患者使用 G-CSF 的可行性取决于药物类型、适应症及孕周,需医生对患者进行个体化评估后使用;哺乳期妇女原则上不使用 G-CSF,仅在危及生命且无替代方案时,经严格评估后使用,但需暂停哺乳(证据级别:低;推荐强度:强推荐)。

证据描述:因 G-CSF 可穿过胎盘,在动物模型中观察到了其导致的流产、低出生体重和各种发育问题等情况^[54],FDA 将 G-CSF 归为妊娠用药 C 级^[55]。而有研究显示妊娠期间是否接受 G-CSF 治疗的 2 组患者发生自然流产、早产等不良事件的情况无显著差异^[56,57],因此 G-CSF 正逐渐被视为妊娠期间的一种安全的药物治疗选择。但考虑药物临床研究纳入妊娠人群有限,依据药品说明书中动物实验研究的证

据,不推荐对孕妇或有可能已怀孕的妇女使用。当评估孕妇用药的潜在利益大于对胎儿的潜在风险时,才可使用。对于哺乳期妇女,大多数G-CSF目前尚缺乏是否从母乳分泌,对哺乳喂养胎儿影响或乳汁产量影响的证据,因此哺乳妇女需慎用,详见附录表A.3。

问题 14 老年患者使用 G-CSF 药品的建议

推荐意见:老年患者与非老年患者在使用G-CSF的安全性及有效性方面无显著差异。依据体内药代动力学及药品说明书,如患者存在严重的器官功能障碍,可根据需要适当地调整用量及用药间隔时间(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。详见附录表A.3。

证据描述:年龄是FN发生的主要危险因素之一,而G-CSF可以显著降低FN的发生。2010年欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)提出,年龄是FN风险增加的显著相关因素^[58];Chambers等进行的系统评价中发现,年龄的增加使FN相关不良事件的发生率增加约40%^[59]。Aapro等比较了一级预防使用非格司汀的老年和非老年患者,其FN的发生率无统计学意义(分别为5.9%和6%)^[60]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)粒细胞减少性发热管理指南(2016)建议:即使在中风险化疗方案中,老年患者也应预防性使用G-CSF以预防FN的发生^[61]。Volovat等对接受化疗的非小细胞肺癌患者比较了长效G-CSF与安慰剂的作用,结果发现对于老年患者,长效G-CSF的使用可显著降低FN的发生率(0%vs 13.3%)^[62]。而另一项MONITOR-GCSF研究提示,在老年患者中早期启动G-CSF的预防可能会弥补预后不良相关事件的发生^[63]。以上证据表明在老年患者中,即使使用非高风险化疗方案,G-CSF的使用仍然是有益的。

问题 15 特殊生理状态下患者使用 G-CSF 药品的建议

推荐意见:使用G-CSF会增加某些特殊患者不良反应发生的风险,对严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。采用大肠杆菌表达工艺生产的G-CSF制剂(见表A.2)需对大肠杆菌表达的其他制剂过敏者禁用。如使用过程出现过敏症状或疑似过敏症状,需对症治疗,若重复使用再次出现过敏症状,建议不再使用,详见附录表A.3。

9 联合用药

问题 16 G-CSF 药品治疗期间是否需要联合使用抗菌药物

推荐意见:不推荐对所有中性粒细胞缺乏患者常规预防性应用抗菌药物^[64],对于高危中性粒细胞缺乏患者,可以应用氟喹诺酮类药物预防,以降低血流感染(Bloodstream infection, BSI)发生率^[65]。对于低危患者及多药耐药菌定植的患者不推荐预防性使用抗菌药物。(证据级别:低;推荐强度:强推荐)

问题 17 FN 患者抗菌药物使用的建议

推荐意见:发热是中性粒细胞缺乏患者应用抗菌药物的指征。对FN患者首先进行危险分层,低危患者,可在门诊或住院予口服或静脉注射抗菌药物经验性治疗;高危患者需立即住院接受静脉抗菌药物经验性治疗,且需选用能够覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性杆菌的广谱抗菌药物^[66-67]。(证据级别:高;推荐强度:强推荐)

证据描述:根据FN症状和严重并发症发生风险的高低将患者分为低危和高危组。低危患者是指预计严重中性粒细胞减少持续时间 ≤ 7 d、无活动性并发症、无严重肝肾功能障碍的患者;高危患者为存在以下情况 ≥ 1 项者:预计严重中性粒细胞减少持续时间 > 7 d、临床并发症、严重肾功能不全、合并免疫功能缺陷疾病、接受靶向或免疫药物治疗。此外,肿瘤类型也应是评价风险的考量因素,大多数因实体瘤接受常规化疗的患者属于低危患者,而成人血液系统恶性肿瘤患者及造血干细胞移植者属于高危患

者^[30]。分层后尽快使用抗菌药物治疗,以降低细菌感染所致的严重并发症和病死率^[68],具体抗菌药物的选择可参考相关指南^[69];粒细胞缺乏持续 >10 d会增加侵袭性真菌感染的风险,其预防及治疗用抗真菌药物的选择可参考相关指南^[70]。

问题 18 长效与短效 G-CSF 药品序贯使用的建议

推荐意见:对于接受预防性长效 G-CSF 用药的患者一般不建议额外给予短效 G-CSF 治疗^[12,34],但如果 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 且持续时间 ≥ 3 d,可使用短效 G-CSF 进行补救治疗^[12](**证据级别:高;推荐强度:强烈推荐**)。而对于接受预防性短效 G-CSF 的患者出现 FN 后,需继续使用短效 G-CSF 治疗,不能选择长效制剂(**证据级别:高;推荐强度:强烈推荐**)。

问题 19 G-CSF 药品用于新型抗肿瘤药物导致粒细胞减少的建议

推荐意见:对于嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)疗法所导致的中性粒细胞减少,应谨慎使用(**证据级别:低;推荐强度:弱推荐**);对于免疫检查点抑制剂导致的粒细胞减少,应用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可能具有更好的安全性与有效性(**证据级别:低;推荐强度:弱推荐**)。

证据描述:CAR-T 疗法可引起治疗相关的免疫毒性细胞因子释放综合征(Cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS),部分患者会发生持续数月的血液学毒性。G-CSF 常预防性用于 CIN,但用于 CAR-T 免疫治疗引起的中性粒细胞减少尚存争议;因 G-CSF 可能通过刺激髓系祖细胞进而产生严重 CRS 和 ICANS 的风险。Miller 等进行了一项 G-CSF 暴露对 CAR-T 免疫治疗后 CRS、ICANS、血液学毒性和感染的影响的研究,结果显示在接受 CD19 CAR-T 免疫治疗的淋巴瘤患者中,尽管预防性使用 G-CSF 使中性粒细胞较快恢复,但预防性使用 G-CSF 与 ≥ 2 级 CRS 风险显著增加相关,而与重度 ICANS 之间无相关性。Miller 等又对接受 BCMA CAR-T 免疫治疗的多发性骨髓瘤患者进行了小型队列研究,主要分析早期 G-CSF(CAR-T 免疫治疗后 2 d 内)与对照(CAR-T 免疫治疗后 G-CSF ≥ 3 d 或未暴露)的作用,结果发现两组之间的 CRS 或 ICANS 发生无差异^[71]。

有研究报道了 G-CSF 具有促肿瘤作用,其主要由中性粒细胞和骨髓来源抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs)介导,而 MDSCs 是主要的 G-CSFR 表达群体。G-CSF 可通过诱导 MDSCs 表现出 T 细胞抑制表型^[72],进而降低免疫疗法的有效性。另关于 G-CSF 治疗新型抗肿瘤药免疫检查点抑制剂致中性粒细胞减少症的大型研究甚少,仅有少量个案报道^[73,74]。与 G-CSF 促肿瘤作用相反,GM-CSF 表现出良好的抗肿瘤作用。研究发现 GM-CSF 可能通过促进树突状细胞(DC)等免疫细胞激活机体免疫,清除患者术后残留的肿瘤细胞,降低复发转移率,从而改善生存^[75]。

10 G-CSF 药品的经济学评价

问题 20 从药物经济学角度对长效与短效 G-CSF 的使用建议

推荐意见:长效制剂对于部分癌种的中、高 FN 方案具有一定的经济学优势(**证据级别:低;推荐强度:弱推荐**);长效制剂在降低就诊次数和保障患者按时接受标准治疗方面具有一定的成本效益(**证据级别:低;推荐强度:弱推荐**)。

证据描述:新型长效制剂的价格所带来的经济负担是使用 G-CSF 肿瘤患者所面临的问题之一^[76]。在一项 2024 年发表的基于中国医疗机构的 PEG-rhG-CSF 用于中、高中性粒细胞减少性发热风险肿瘤患者一级预防与二级预防的药物经济学研究评价中,表明与二级预防相比,PEG-rhG-CSF 用于中、高 FN 风险的肿瘤患者的一级预防具有经济学优势^[77]。中国和法国的研究发现在对淋巴瘤和骨髓瘤的 FN 预防

中,PEG-rhG-CSF 方案相比于 rhG-CSF 方案更有效且更具成本效益^[78-80]。

11 G-CSF 不良反应的药学监护

问题 21 G-CSF 药品不良反应药学监护的建议

推荐意见:G-CSF 常见的不良反应有骨骼(肌)疼痛、发热、恶心、呕吐等,多为轻、中度,常规不需特殊处理^[10,12,81];偶有过敏反应、白细胞增高症、类白血病、脾肿大/破裂等其他罕见、特殊的不良反应;建议药师需掌握药物不良反应的类型、发生率及处置方法,以提升患者治疗的安全性(证据级别:高;推荐强度:强推荐)。详见附录表 A. 4。

12 患者用药教育

G-CSF 的给药过程多在医疗机构内完成,但其不良反应多发生在院外。因此,建议药师对使用该药物的患者进行相关用药教育。用药教育内容包括药品名称、药品保存方式、用药目的、药品剂量、用药频次、可能发生的不良反应类型、症状及严重程度、基本处置方法和定期监测的相关指标等。详见附录 B。

附 录 A
(资料性)
药学服务信息

国内已上市的G-CSF药品见表A.1。

表 A.1 国内已上市的G-CSF药品

通用名	商品名	适应症	规格
人粒细胞刺激因子注射液	惠尔血	1. 促进骨髓移植后中性粒细胞数增加。 2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少症。包括恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、胚胎细胞瘤(睾丸肿瘤、卵巢肿瘤等)、神经母细胞瘤等。 3. 骨髓增生异常综合征伴发的中性粒细胞减少症。 4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症。 5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症。	75 μg/0.3 mL/支; 150 μg/0.6 mL/支; 300 μg/0.7 mL/支
人粒细胞刺激因子注射液	瑞白	1. 癌症化疗等原因导致的中性粒细胞减少症;癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物,特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后,注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生,减轻中性粒细胞减少的程度,缩短粒细胞缺乏症的持续时间,加速粒细胞数的恢复,从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症;再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症;先天性、特发性中性粒细胞减少症;骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症;周期性中性粒细胞减少症。	100 μg/0.6 mL/支 (预装式注射器); 150 μg/0.9 mL/支 (预装式注射器); 300 μg/0.9 mL/支 (预装式注射器); 100 μg/0.6 mL/支; 150 μg/0.9 mL/支; 200 μg/1.2 mL/支; 300 μg/0.9 mL/支
人粒细胞刺激因子注射液	白特喜	癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症;癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物,特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后,注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生,减轻中性粒细胞减少的程度,缩短粒细胞缺乏症的持续时间,加速粒细胞数的恢复,从而减少合并感染发热的危险性。	75 μg/0.5 mL/瓶; 75 μg/0.5 mL/支; 150 μg/0.5 mL/瓶; 150 μg/0.5 mL/支; 300 μg/1 mL/瓶; 300 μg/1 mL/支
人粒细胞刺激因子注射液	瑞血新	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症;癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物,特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后,注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生,减轻中性粒细胞减少的程度,缩短粒细胞缺乏症的持续时间,加速粒细胞数的恢复,从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症,再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症,先天性、特发性中性粒细胞减少症,骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症,周期性中性粒细胞减少症。	100 μg/0.4 mL/支; 125 μg/0.5 mL/支; 200 μg/0.8 mL/支; 75 μg; 150 μg; 300 μg

表 A.1 国内已上市的G-CSF药品（续）

通用名	商品名	适应症	规格
人粒细胞刺激因子注射液	立生素	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症；癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物，特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后，注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生，减轻中性粒细胞减少的程度，缩短粒细胞缺乏症的持续时间，加速粒细胞数的恢复，从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症，再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症，先天性、特发性中性粒细胞减少症，骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症，周期性中性粒细胞减少症。	西林瓶： 75 μg；100 μg； 150 μg；200 μg； 250 μg；300 μg； 预充式： 75 μg； 150 μg； 300 μg
人粒细胞刺激因子注射液	吉粒芬	1. 促进骨髓移植后中性粒细胞计数增加。 2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少症。包括恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、胚胎细胞瘤（睾丸肿瘤、卵巢肿瘤等）、神经母细胞瘤等。 3. 骨髓异常增生综合征伴发的中性粒细胞减少症。 4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症。 5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症。	50 μg； 75 μg； 100 μg； 150 μg； 200 μg； 300 μg； 450 μg
重组人粒细胞刺激因子注射液	泉升	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症；癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物，特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后，注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生，减轻中性粒细胞减少的程度，缩短粒细胞缺乏症的持续时间，加速粒细胞数的恢复，从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症，再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症，先天性、特发性中性粒细胞减少症，骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症，周期性中性粒细胞减少症。	75 μg； 150 μg； 300 μg
重组人粒细胞刺激因子注射液	保力津	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症；癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物，特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后，注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生，减轻中性粒细胞减少的程度，缩短粒细胞缺乏症的持续时间，加速粒细胞数的恢复，从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症，再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症，先天性、特发性中性粒细胞减少症，骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症，周期性中性粒细胞减少症。	75 μg/0.3 mL/支； 150 μg/0.6 mL/支； 300 μg/1.2 mL/瓶
重组人粒细胞刺激因子注射液	津恤力	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症；癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物，特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后，注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生，减轻中性粒细胞减少的程度，缩短粒细胞缺乏症的持续时间，加速粒细胞数的恢复，	75 μg/支； 150 μg/支； 250 μg/支； 300 μg/支

表 A.1 国内已上市的G-CSF药品（续）

通用名	商品名	适应症	规格
重组人粒细胞刺激因子注射液	津恤力	从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。	75 μg/支; 150 μg/支; 250 μg/支; 300 μg/支
人粒细胞刺激因子注射液	吉赛欣	癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。	0.3 mL: 75 μg; 0.4 mL: 100 μg; 0.6 mL: 150 μg; 0.8 mL: 200 μg; 1.0 mL: 300 μg; 1.2 mL: 300 μg
人粒细胞刺激因子注射液	特尔津	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。	75 μg/支; 100 μg/支; 125 μg/0.5 mL/支 (预充式); 200 μg/0.5 mL/支 (预充式) 150 μg/支; 200 μg/支; 300 μg/支; 300 μg/0.5 mL/支 (预充式); 480 μg
重组人粒细胞刺激因子注射液	金磊赛强	肿瘤化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 肿瘤患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。	75 μg/0.5 mL/瓶; 150 μg/1.0 mL/瓶; 150 μg/1.0 mL/瓶; 200 μg/1.0 mL/瓶; 200 μg/1.0 mL/瓶; 300 μg/1.0 mL/瓶
重组人粒细胞刺激因子注射液	赛格力	癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症。癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。	75 μg; 150 μg; 300 μg
重组人粒细胞刺激因子注射液	里亚金	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。	75 μg (西林瓶和预充式注射器); 100 μg (预充式注射器); 150 μg (西林瓶和预充式注射器); 200 μg (预充式注射器);

表 A.1 国内已上市的G-CSF药品（续）

通用名	商品名	适应症	规格
重组人粒细胞刺激因子注射液	里亚金	2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。	300 μg (预充式注射器)
重组人粒细胞刺激因子注射液	洁欣	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。	75 μg/0.4 mL/支; 150 μg/0.5 mL/支; 300 μg/1.0 mL/支
人粒细胞刺激因子注射液	欣粒生	1. 促进骨髓移植后中性粒细胞计数增加。 2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少。包括恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、胚胎细胞瘤(睾丸肿瘤、卵巢肿瘤等)、神经母细胞瘤等。 3. 骨髓异常增生综合征伴发的中性粒细胞减少症。 4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症。 5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症。	75 μg/0.3 mL/支 (预充式注射器); 150 μg/0.6 mL/支 (预充式注射器); 300 μg/0.9 mL/支 (预充式注射器)
注射用重组人粒细胞刺激因子(CHO细胞)	格拉诺赛特	1. 骨髓移植时促进中性粒细胞数的增加。 2. 预防抗肿瘤化疗药物引起的中性粒细胞减少症及缩短中性粒细胞减少症的持续期间; 实体瘤; 急性淋巴细胞白血病。 3. 骨髓增生异常综合征的中性粒细胞减少症。 4. 再生障碍性贫血的中性粒细胞减少症。 5. 先天性及原发性中性粒细胞减少症。 6. 免疫抑制治疗(肾移植)继发的中性粒细胞减少症。	50 μg/支; 100 μg/支; 250 μg/支
硫培非格司亭注射液	艾多	本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时, 降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	0.6 mL: 6 mg
拓培非格司亭注射液	珮金	本品适用于非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时, 降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	1.0 mg/0.5 mL/支 (西林瓶式); 2.0 mg/1.0 mL/支 (西林瓶式); 2.0 mg/1.0 mL/支 (预充式); 1.0 mg/0.5 mL/支 (预充式)

表 A.1 国内已上市的G-CSF药品（续）

通用名	商品名	适应症	规格
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	津优力	非髓性恶性肿瘤患者接受抗肿瘤药治疗时,在可能发生有临床意义的发热性中性粒细胞减少性骨髓抑制时,使用本品以降低发热性中性粒细胞减少引起的感染发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	3.0 mg/1.0 mL/支
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	新瑞白	非髓性癌症患者在接受易引起临床上显著的发热性中性粒细胞减少症发生的骨髓抑制性抗肿瘤药物治疗时,降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染的发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	3.0 mg/1.0 mL
聚乙二醇化人粒细胞刺激因子注射液	久立	本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时,降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	1.0 mg/1.0 mL
聚乙二醇化人粒细胞刺激因子注射液	申力达	本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时,降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	3.0 mg/1.0 mL/瓶
艾贝格司亭 α 注射液	亿立舒	本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时,降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。 本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。	20 mg/1.0 mL/支 (预充式注射器)

G-CSF 药品相关药学参数见表 A.2。

表 A.2 G-CSF 药品相关药理学参数

通用名	商品名	辅料	生产方式	药品结构特征			药动学参数		
				糖基化	PEG 修饰	Fc 融合蛋白	表观分布容积	清除率	半衰期
人粒细胞刺激因子注射液	惠尔血	甘露醇、聚山梨酯-80、pH 调节剂	大肠杆菌	否	否	否	—	—	静脉滴注(30 min)后:1.40 h; 皮下注射:2.15 h
人粒细胞刺激因子注射液	瑞白	甘露醇、聚山梨酯-80、磷酸氢二钠、柠檬酸和注射用水	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	白特喜	甘露醇、聚山梨酯-80、醋酸钠、醋酸	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	瑞血新	甘露醇、冰醋酸、醋酸钠、聚山梨酯-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	立生素	甘露醇、醋酸钠、醋酸	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	吉粒芬	甘露醇(安瓿包装)、聚山梨酯-80、醋酸缓冲液	大肠杆菌	否	否	否	—	—	静脉给药:1.40 h; 皮下注射:2.15 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	泉升	甘露醇、醋酸钠、醋酸、聚山梨酯-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	保力津	醋酸、冰醋酸、甘露醇、聚山梨酯-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	津恤力	pH4.0 醋酸-醋酸钠缓冲液, 5.0% 甘露醇, 0.004% 聚山梨酯-80	说明书未提及	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h

表 A.2 G-CSF药品相关药学参数 (续)

通用名	商品名	辅料	生产方式	药品结构特征			药动学参数		
				糖基化	PEG修饰	Fc融合蛋白	表观分布容积	清除率	半衰期
人粒细胞刺激因子注射液	吉赛欣	醋酸盐缓冲液、甘露醇、聚山梨酯	说明书未提及	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	特尔津	醋酸、冰醋酸、甘露醇、吐温-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	金磊赛强	醋酸-醋酸钠缓冲液(pH值4.0),并含有5%甘露醇及0.005%吐温-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	赛格力	甘露醇、聚山梨酯-80、冰醋酸、无水醋酸酸钠	说明书未提及	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	里亚金	醋酸、冰醋酸、甘露醇、吐温-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
重组人粒细胞刺激因子注射液	洁欣	冰醋酸、醋酸钠、甘露醇、聚山梨酯-80	大肠杆菌	否	否	否	—	皮下注射: 0.5 mL/min/kg~0.7 mL/min/kg	皮下注射:3.5 h
人粒细胞刺激因子注射液	欣粒生	醋酸钠、冰醋酸、甘露醇、聚山梨酯-80	大肠杆菌	否	否	否	—	—	静脉给药:1.40 h; 皮下注射给药:2.15h
注射用重组人粒细胞刺激因子(CHO细胞)	格拉诺赛特	L-精氨酸,L-苯丙氨酸,L-蛋氨酸,聚氧乙烯山梨醇单月桂酸酯;D-甘露醇;pH调节剂	中华仓鼠卵巢细胞	是	否	否	—	—	静脉给药:0.43 h~1 h(不同给药剂量); 皮下给药:4.39 h~5.44 h(不同给药剂量)

表 A.2 G-CST药品相关药学参数 (续)

通用名	商品名	辅料	生产方式	药品结构特征			药动学参数		
				糖基化	PEG修饰	Fc融合蛋白	表观分布容积	清除率	半衰期
硫培非格司亭注射液	艾多	醋酸钠、醋酸、聚山梨醇酯-80、山梨醇等	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与 20 kD 的聚乙二醇交联并纯化得到	是	是	否	非小细胞肺癌患者: 484.57 mL/kg 左右 (100 µg/kg)	非小细胞肺癌患者: 6.01 mL/h/kg ± 2.37 mL/h/kg (100 µg/kg)	56 h 左右 (100 µg/kg)
拓培非格司亭注射液	珮金	甘露醇、门冬氨酸、醋酸钠和聚山梨醇酯-80	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与 40 kD 的 Y 型聚乙二醇交联反应并纯化得到	否	是	否	2251.0 mL/h/kg ± 944 mL/kg (45 µg/kg)	21.6 mL/h/kg ± 9 mL/h/kg (45 µg/kg)	73.9 h ± 23 h (45 µg/kg)
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	津优力	山梨醇, 聚山梨醇酯-80, 醋酸-醋酸钠缓冲液	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与 20 kD 直链聚乙二醇交联并纯化得到	否	是	否	—	3.36 mL/kg/h ± 0.35 mL/kg/h (100 µg/kg)	45.7 h ± 9.6 h (100 µg/kg)
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	新瑞白	山梨醇, 聚山梨醇酯-80, 醋酸-醋酸钠缓冲液	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与 20 kD 聚乙二醇交联并纯化获得	否	是	否	1.5753 L/kg ± 1.013 L/kg (100 µg/kg)	0.025 L/h/kg ± 0.012 L/h/kg (100 µg/kg)	42.9 h ± 14.3 h (100 µg/kg)

表 A.2 G-CSF药品相关药学参数 (续)

通用名	商品名	辅料	生产方式	药品结构特征			药动学参数		
				糖基化	PEG修饰	Fc融合蛋白	表观分布容积	清除率	半衰期
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	久立	甘露醇, 聚山梨酯-80, 醋酸-醋酸钠缓冲液	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与20 kD 聚乙二醇交联并经纯化获得	否	是	否	0.576 L/kg ±0.327 L/kg (100 µg/kg)	0.009 L/h/kg±0.004 L/h/kg (100 µg/kg)	40.8 h±12 h (100 µg/kg)
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	申力达	山梨醇, 冰醋酸, 醋酸钠, 聚山梨酯-20	大肠杆菌, 由人粒细胞刺激因子与20 kD 单甲氧基聚乙二醇衍生物偶联并经纯化获得	否	是	否	1.333 L/kg ±0.780 L/kg (100 µg/kg)	0.014 L/h/kg±0.007 L/h/kg (100 µg/kg)	61.3 h±12.3 h (100 µg/kg)
艾贝格司亭α注射液	亿立舒	冰醋酸、醋酸钠、山梨醇、聚山梨酯-20、依地酸钠	中华仓鼠卵巢细胞, 人粒细胞集落刺激因子(双分子)和人免疫球蛋白(hIgG2) Fc 片段组成的重组融合蛋白	是	否	是	89.108 L±125.123 L	1.307 L/h±1.805 L/h	46.898 h ±37.305 h

G-CSF 药品对于不同人群的推荐见表 A.3。

表 A.3 G-CSF 药品对于不同人群的推荐

药品名称	儿童	妊娠、哺乳期女性患者	老年人	特殊生理状态
重组人粒细胞刺激因子注射液	儿童:慎重用药。 早产儿、新生儿及婴幼儿:安全性尚未确定,不建议用药。 4个月~17岁患者未发现长期毒性效应。	妊娠或可能怀孕的女性:不推荐,当证明孕妇用药的潜在利益大于对胎儿的潜在危险时,应予以使用。 哺乳期女性:用药前停止哺乳。	慎重给药。	禁用:1.对G-CSF过敏者以及对大肠杆菌表达的其他制剂过敏者。 2.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。 3.骨髓中幼稚细胞未显著减少的髓性白血病以及外周血中存在骨髓幼稚细胞的髓性白血病患者。 慎用:1.既往有药物过敏史的患者。 2.过敏倾向的患者。
注射用重组人粒细胞刺激因子(CHO细胞)	儿童:慎重用药。 早产儿、新生儿及婴幼儿:安全性尚未确定,不建议用药。	妊娠或可能怀孕的妇女:安全性尚未确定,不推荐	慎重给药,可增加中性粒细胞数(白细胞数)的测定次数。	禁用:1.对本制剂或其他G-CSF制剂有过敏反应的患者。2.对骨髓中幼稚细胞没有充分减少的髓性白血病患者及在外周血中确认到有幼稚细胞的髓性白血病患者,有可能增加幼稚细胞。 3.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。 慎用:1.既往有药物过敏史的患者。 2.过敏倾向的患者。
硫培非格司亭注射液	安全性和有效性尚未确定。	妊娠期女性:安全性尚未确定。 哺乳期女性:尚不清楚是否从母乳分泌,应慎用。	临床研究中,老年患者(65岁~70岁),未观察到与年轻患者安全有效性存在差异。但受试者例数有限,不排除在临床使用过程中出现差别。	禁用:1.已知对本品或其他G-CSF药品及大肠杆菌表达的其他制剂过敏者。 2.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。
拓培非格司亭注射液	安全性和有效性尚未确定。	妊娠期女性:安全性尚未确定。 哺乳期女性:尚无本品存在于人乳汁中、对哺乳喂养胎儿影响或乳汁产量影响的证据,应慎用。	无需剂量调整。临床研究中,老年患者(年龄 ≥ 65 岁)未观察到与年轻患者安全有效性存在差异。但受试者例数有限。	禁用:1.对G-CSF药品及大肠杆菌表达的其他制剂过敏者。 2.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	安全性和有效性尚未确定。	妊娠期女性:安全性尚未确定。 哺乳期女性:尚不清楚是否从母乳分泌,应慎用。	未观察到老年患者与年轻患者的安全有效性存在差异。	禁用:1.对G-CSF药品及大肠埃希菌表达的其他制剂过敏者。2.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。
艾贝格司亭 α 注射液	安全性和有效性尚未确定。	妊娠期女性:安全性尚未确定。 哺乳期女性:尚不清楚是否从母乳分泌,应慎用。	未观察到老年患者与年轻患者的安全有效性存在差异。	禁用:1.已知对本品严重过敏者。 2.严重肝、肾、心、肺功能障碍者。 3.骨髓中幼稚细胞未显著减少的髓性白血病以及外周血中存在骨髓幼稚细胞的髓性白血病患者。

表 A.4 G-CSF 药品不良反应的药学监护

不良反应类型	发生率	ADR 临床表现	机制	药学监护建议
骨骼(肌)疼痛	20%~59%，其中严重骨痛的发生率为3%~24%；而PEG-G-CSF与G-CSF骨痛发生率相似(19.7%vs 19.0%) ^[82] 。	常见的骨痛部位包括下肢、臀部和背部。	骨髓定量和定性扩张、直接或通过炎性因子刺激外周神经，以及通过破骨细胞和成骨细胞影响骨代谢等因素。	一般不推荐预防性用药；必要时可选用对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药作为一线用药进行对症处理；若患者未从一线用药中受益，可考虑选用抗组胺药、阿片类药物作为二线用药或是减少G-CSF剂量的方法进行止痛处理 ^[83,84] 。
消化道不良反应	恶心、呕吐、腹泻等症状发生率在1%~10%，肝功能异常不同品种差异较大，在0.1%~10%。	常见恶心、呕吐、腹泻、食欲不振以及转氨酶异常。	—	大部分不需特殊处理可自行恢复，必要时可根据患者严重程度给予常规止吐、止泻或保肝方案对症处置即可。肝功能不全可选择肝损发生率较小的制剂品种使用。
肺不良反应	罕见	以间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤为主，严重者可致死亡	大量中性粒细胞停留和聚集在肺毛细血管中，刺激并释放炎症介质，致肺毛细血管损伤、通透性增加和组织水肿；G-CSF可诱发免疫重建炎症综合征(IRIS)或是G-CSF可通过诱导辅助T细胞2型(Th2)免疫反应，产生IL-5等细胞因子，诱导炎症级联反应等因素 ^[85,86] 。	造血干细胞移植患者、肺脏疾病史患者是发生肺毒性的危险因素 ^[87,88] ，对既往有肺部疾病或不适患者加强用药监护；对初次使用G-CSF的患者进行早期监测。对于已发生的肺部不良反应，如间质性肺炎等可选择糖皮质激素抑制过度活化的炎症反应，减少肺组织水肿和渗出，改善肺毒性 ^[89] 。
过敏反应	发生率<1/4 000	多发生在用药后30 min内，主要表现为皮疹、呼吸困难、心律失常、低血压等。	1.G-CSF类药物可促进中性粒细胞释放白细胞碱性磷酸酶、花生四烯酸等诱发免疫反应的物质，进而会导致机体发生过敏反应；2.G-CSF自身的大肠埃希菌外源性基因中存在的可导致翻译错误的稀有密码子，其表达可致敏；3.PEG具有半抗原特性，会诱导产生抗PEG抗体，引发过敏；4.静脉注射相较皮下注射更加快速地进入体循环，更易发生严重不良反应 ^[90-92] 。	较为少见且多为轻症，无需常规抗过敏治疗；必要时可根据不良反应严重程度选择不同剂型的糖皮质激素药物进行对症处置 ^[93] 。

表 A.4 G-CSF药品不良反应的药学监护(续)

不良反应类型	发生率	ADR 临床表现	机制	药学监护建议
类白血病	临床表现类型多,不同产品发生率差异大。	白细胞增多较为常见,尤其是长效制剂,化疗后1 d~3 d内使用 PEG-rhG-CSF 出现白细胞增多的情况较多且常发生在用药后1 d~4 d ^[101,102] 。G-CSF 虽多见引发骨髓原始细胞数增加的情况,但骨髓中原始细胞数>30% 则较罕见;且停药2周后外周血和骨髓均不同程度地恢复,呈现为类白血病反应。在骨髓增生异常综合征患者中使用G-CSF 可引起急性白血病,需引起警惕 ^[94-96] 。	G-CSF 可通过促进骨髓内粒系细胞的增殖,向外周血释放成熟粒细胞,进而升高粒细胞;且粒细胞上升的速度与用药剂量及骨髓细胞的增生情况有关;另 G-CSF 能明显增加粒巨噬系集落形成单位数量,动员G0期造血干细胞进入增殖周期,表现为骨髓原始细胞一过性增高,进而呈现这种特殊的类白血病反应 ^[97] 。	1. 加强患者管理,对存在骨髓增生异常综合征、髓性白血病及骨髓增生低下的患者,应慎用该类药物且不宜作为常规用药。2. 定期检查血象和骨髓象,注意类白血病的出现。3. 加强鉴别诊断,若应用 rhG-CSF 后外周血出现幼稚细胞,且骨髓中原始细胞数>30% 时,需结合病史和细胞形态学,慎重鉴别急性白血病或类白血病,再行对症处理。简单的鉴别方法是,停药2周后复查血象和骨髓象是否恢复正常 ^[98] 。
脾破裂	罕见	腹痛、乏力、大汗等脾破裂的表现。		1. 高危因素包括血液系统疾病(如急性髓系白血病和其他骨髓增生性疾病)、传染病(如单核细胞增多症、人类免疫缺陷病毒等)和药物因素(如除 G-CSF 类药物外的抗凝、溶栓药物等) ^[99] 。2. 较为罕见,不做预防性处理。3. 加强高危患者监护,一旦发生腹痛、乏力、大汗等脾破裂的表现应及时住院观察治疗 ^[100-103] 。

附 录 B
(资料性)
患者用药教育(模板)

1. 药物的名称

具体使用药品名称(略)

2. 治疗的目的

预防或治疗抗肿瘤治疗引起的中性粒细胞或白细胞减少,从而降低由于粒细胞或白细胞的降低所导致的感染发热的发生率与严重程度,保障肿瘤患者能够完成抗肿瘤治疗计划。

3. 治疗的预期持续时间

粒细胞刺激因子根据药物作用维持时间的长短分为短效药品和长效药品:

(1)人粒细胞刺激因子注射液(或注射用重组人粒细胞刺激因子)是短效药品,需每天使用,具体治疗周期需专业人员根据中性粒细胞计数的变化来决定,建议严格遵从医嘱;

(2)聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液、硫培非格司亭注射液、拓培非格司亭注射液和艾贝格司亭 α 注射液是长效药品,每个化疗周期使用1次即可。

4. 剂量和用法

多数患者采用固定剂量给药,但不同类型患者剂量可能会有差异,请按照医嘱用药。目前上市的该类药品均为注射剂,需在专业的医疗机构接受治疗。

5. 如果忘记使用怎么办

(1)短效药品可在当天的任意时间补充注射一次,但常规一天只注射给药1次。

(2)聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液、硫培非格司亭注射液、拓培非格司亭注射液和艾贝格司亭 α 注射液:每个治疗周期仅需使用1次,如果距离下次化疗时间少于12 d~14 d,不推荐补打。

6. 粒细胞集落刺激因子使用后可能出现的不适

临床中出现的主要不良反应多为轻度到中度,多数患者不需要对症处理即可耐受。

(1)疼痛症状较为常见,其中骨痛是最常见的疼痛表现,也可见背痛、关节痛和肢体疼痛等,多数可自行缓解。不能耐受时,可使用布洛芬、止痛片等药物对症治疗。

(2)有时会出现食欲差、恶心呕吐等消化道反应。

(3)偶见乏力、发热、皮疹和流感样症状。

(4)经常使用的患者需定期监测肝功能。

(5)使用长效药品有可能会出现过敏反应,有过敏症状需对症治疗。

7. 使用粒细胞集落刺激因子时应注意

(1)粒细胞刺激因子的治疗效果与用药时机、治疗剂量、治疗周期等多种因素相关,临床医师会根据患者个体化情况使用本类药物,患者要严格按照医师处方用药。

(2)患者切勿自行使用本类药物,如果出现中性粒细胞计数减少($<1.5 \times 10^9/L$),请及时与主管医师联系或就近在专业医疗机构就诊,由专业的医生决定是否用药。

参 考 文 献

- [1] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management[J]. *Cancer*, 2004;100(2):228-237. doi:10.1002/cncr.11882.
- [2] Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-199. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.006.
- [3] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients[J]. *Cancer*. 2006;106(10):2258-2266. doi:10.1002/cncr.21847.
- [4] Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(3):221-240. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.002.
- [5] Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study[J]. *Exp Ther Med*. 2011;2(5):859-866. doi:10.3892/etm.2011.312. Epub 2011 Jun 30.
- [6] Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*. 2011;11:404. doi:10.1186/1471-2407-11-404.
- [7] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours[J]. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013.
- [8] Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2475-2484. doi:10.1093/annonc/mdt226.
- [9] 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.
- [10] 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. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.07.011.
- [11] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325.
- [12] NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Growth Factors Version 3. 2024-January 30, 2024[EB/OL]. <https://nccn.medlive.cn/guide/detail/540>.
- [13] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. 2017 [2021-04-25]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

- [14] 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.
- [15] Mehta HM, Corey SJ. G-CSF, the guardian of granulopoiesis [J]. *Semin Immunol*. 2021; 54: 101515. doi:10.1016/j.smim.2021.101515.
- [16] Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and ‘emergency’ hematopoiesis [J]. 2008; 42 (3) : 277–288. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.002. Epub 2008 Apr 8.
- [17] Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokin*. 2011; 50(5) : 295–306. doi:10.2165/11586040-000000000-00000.
- [18] Adamo V, Antonuzzo L, Danova M, et al. Supportive therapies in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia and appropriate use of granulocyte colony-stimulating factors: a Delphi consensus statement [J]. *Support Care Cancer*. 2022; 30(12) : 9877–9888. doi:10.1007/s00520-022-07430-7.
- [19] Wen J, Zhou Q, Shi L, et al. A novel PEGylated form of granulocyte colony-stimulating factor, mecapefilgrastim, for peripheral blood stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies [J]. *BMC Cancer*. 2023; 23(1) : 694. doi:10.1186/s12885-023-11197-3.
- [20] Shi Y, Wang X, Pei Z, et al. Telpeglifgrastim for chemotherapy-induced neutropenia in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, randomized, phase 3 study. *BMC Cancer*. 2025; 25(1) : 490. doi:10.1186/s12885-025-13736-6.
- [21] Blair HA. Efbemalenograstim Alfa: First Approval. *Drugs*. 2023; 83 (12) : 1125–1130. doi: 10.1007/s40265-023-01911-7.
- [22] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours [J]. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1) : 8–32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013.
- [23] Glaspy J, Bondarenko I, Burdaeva O, et al. Efbemalenograstim alfa, an Fc fusion protein, long-acting granulocyte-colony stimulating factor for reducing the risk of febrile neutropenia following chemotherapy: results of a phase III trial [J]. *Support Care Cancer*. 2023; 32(1) : 34. doi: 10.1007/s00520-023-08176-6.
- [24] Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell*. 2018; 9 (1) : 15–32. doi:10.1007/s13238-017-0408-4.
- [25] Touw IP, Palande K, Beekman R. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling: implications for G-CSF responses and leukemic progression in severe congenital neutropenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(1) : 61–73, viii. doi:10.1016/j.hoc.2012.10.002.
- [26] Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, et al. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010 to 2016: a longitudinal assessment [J]. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(6) : 1073–1080. doi:10.1080/03007995.2018.1558851.
- [27] Ha VH, Ghosh S, Leyshon C, et al. Incidence of late onset neutropenia associated with rituximab use in B cell lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *J Oncol Pharm Pract*. 2018; 24(5) : 323–331. doi:10.1177/1078155217702214.
- [28] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management [J]. *Cancer*. 2004; 100(2) : 228–237. doi:10.1002/cncr.11882.
- [29] Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neu-

tropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (31) : 7974-7984. doi: 10.1200/JCO.2004.00.7955.

[30] 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. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076.

[31] Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer-Secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial[J]. *Lung Cancer*. 2021;153:165-170. doi:10.1016/j.lungcan.2021.01.025.

[32] NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer Version 4.2025-January 13, 2025[EB/OL]. <https://nccn.medlive.cn/guide/detail/540>.

[33] 梅自洁, 江耀飞, 邱惠, 等. 宫颈癌同步放化疗期间一级预防使用PEG-rhG-CSF改善患者粒细胞减少症和生活质量的队列研究[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(2): 240-244. doi:10.14188/j.1671-8852.2019.0264.

[34] 吴凤鹏, 王惠, 李娜, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对同步放化疗所致IV度中性粒细胞缺乏患者挽救性治疗的临床观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9): 708-712. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.09.015.

[35] 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. doi:10.1200/JCO.2000.18.13.2522.

[36] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3199-3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488.

[37] Căinap C, Cetean-Gheorghe S, Pop LA, et al. Continuous Intravenous Administration of Granulocyte-Colony-Stimulating Factors-A Breakthrough in the Treatment of Cancer Patients with Febrile Neutropenia[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(7): 675. doi:10.3390/medicina57070675.

[38] Shochat E, Rom-Kedar V. Novel strategies for granulocyte colony-stimulating factor treatment of severe prolonged neutropenia suggested by mathematical modeling[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6354-6363. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0807.

[39] Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(5): 2485-2498. doi:10.1007/s00520-019-05170-9.

[40] Wang L, Huang XE, Ji ZQ, et al. Safety and Efficacy of a Mouth-Rinse with Granulocyte Colony Stimulating Factor in Patients with Chemotherapy-Induced Oral Mucositis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 413-418. doi:10.7314/apjcp.2016.17.1.413.

[41] Lyman GH, Allcott K, Garcia J, et al. The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review[J]. *Support Cancer Care* 2017; 25: 2619-2629. doi: 10.1007/s00520-017-3703-y. Epub 2017 May 8.

[42] Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15; 45(10): 1296-1304. doi:10.7314/apjcp.2016.17.1.413.

[43] Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children

- with cancer[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sept;31(9):623-629. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6.
- [44] Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology. 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. doi:10.1200/JCO.2000.18.20.3558.
- [45] Liang DC. The role of colony-stimulating factors and granulocyte transfusion in treatment options for neutropenia in children with cancer [J]. *Paediatr Drugs*, 2003, 5(10):673-84. doi:10.2165/00148581-200305100-00003.
- [46] Lifton R, Bennett JM. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996, 10(4):825-839. doi:10.1016/s0889-8588(5)70371-3.
- [47] Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):289-303. doi:10.1016/j.ctrv.2006.03.002.
- [48] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488.
- [49] Schaison G, Eden OB, Henze G, et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel[J]. *Eur J Pediatr*. 1998 Nov 30; 157(12):955 - 966. doi:10.1007/s004310050978.
- [50] Rubino C, Laplanche A, Patte C, et al. Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(10):750-755. doi:10.1093/jnci/90.10.750.
- [51] Laver J, Amylon M, Desai S, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2):522-526. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.522.
- [52] Stute N, Santana VM, Rodman JH, Schell MJ, Ihle JN, Evans WE. Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children [J]. *Blood*. 1992 Jun 1;79(11):2849-2854. PMID:1375115.
- [53] Kim H, Mousa SA. Colony stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in children. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Aug;15(8):977-986. doi:10.1080/17512433.2022.2110066.
- [54] Prescribing information NEULASTA (pegfilgrastim). Food and Drug Administration (FDA); January 30, 2024 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/pegfamg013102LB.pdf
- [56] Avivi I, Farbstein D, Brenner B, et al. Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: tackling therapeutic quandaries [J]. *Blood Rev*, 2014, 28(5):213-220. doi:10.1016/j.blre.2014.06.004.
- [56] Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A, et al. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):747. doi:10.1186/s12884-020-03432-7.
- [57] Boxer LA, Bolyard AA, Kelley mL, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(1):197-203. doi:10.1097/AOG.0000000000000602.
- [58] Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(3):424-432.

doi:10.1093/humrep/dey393.

[59] Klastersky JA, Dal Lago L, Lalami Y. Use of granulocyte-colony stimulating factors in older patients: a review of recently published data [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(4): 258–261. doi: 10.1097/CCO.0000000000000632.

[60] Chambers P, Jani Y, Wei L, et al. Patient factors and their impact on neutropenic events: a systematic review and meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7): 2413–2424. doi:10.1007/s00520-019-04773-6.

[61] Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H, et al. Chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in elderly versus non-elderly cancer patients: Patterns, outcomes, and determinants (MONITOR-GCSF study) [J]. *J Geriatr Oncol*, 2017, 8(2): 86–95. doi:10.1016/j.jgo.2016.09.006. Epub 2016 Nov 6.

[62] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(S5): v111–v118. doi:10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.

[63] Volovat C, Bondarenko I, Gladkov O, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(12): 4913–4920. doi:10.1007/s00520-016-3347-3.

[64] Bokemeyer C, Gasco'n P, Aapro M, et al. Over- and under-prophylaxis for chemotherapy-induced (febrile) neutropenia relative to evidence-based guidelines is associated with differences in outcomes: findings from the MONITOR-GCSF study [J]. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1819–1828. doi:10.1007/s00520-017-3572-4.

[65] Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(9): 1254–1260. doi:10.1086/496986.

[66] Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines [J]. *J Infect*, 2018, 76(1): 20–37. doi:10.1016/j.jinf.2017.10.009.

[67] NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3. 2024, September 23, 2024. [EB/OL]. <https://nccnchina.org/cn/guide/detail/699>.

[68] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011–4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1826–1835. doi:10.3324/haematol.2013.091025.

[69] Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9): 1149–1156. doi:10.1200/JCO.2012.45.8109.

[70] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 969–978. doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.003.

[71] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754–763. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.

[72] Miller KC, Johnson PC, Abramson JS, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on toxicities after CAR T cell therapy for lymphoma and myeloma [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(10): 146. doi:

10.1038/s41408-022-00741-2.

[73] Mouchemore KA, Anderson RL. Immunomodulatory effects of G-CSF in cancer: Therapeutic implications[J]. *Semin Immunol*, 2021, 54:101512. doi:10.1016/j.smim.2021.101512.

[74] Hisamatsu Y, Morinaga R, Watanabe E, et al. Febrile Neutropenia in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with the Immune-Checkpoint Inhibitor Nivolumab[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e920809. doi:10.12659/AJCR.920809.

[75] Nakako S, Nakashima Y, Okamura H, et al. Delayed immune-related neutropenia with hepatitis by pembrolizumab[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(2):101-105. doi:10.2217/imt-2021-0131.

[76] Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(17):1744-1753. doi:10.1001/jama.2014.13943.

[77] Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value[J]. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(1):e1-e7. doi:10.6004/jnccn.2015.0014.

[78] 易利丹, 彭焯, 王李婷, 等. PEG-rhG-CSF用于中、高中性粒细胞减少性发热风险癌症患者一级预防与二级预防的药物经济学评价[J]. *中南药学*, 2024, 22(9):2466-2473. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.09.036.

[79] Wu Q, Li Q, Zhang J, et al. 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 [J]. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 29; 12: 690874. doi: 10.3389/fphar.2021.690874.

[80] Wang XN, Ren J, Liang X, et al. Efficacy and cost of G-CSF derivatives for prophylaxis of febrile neutropenia in lymphoma and multiple myeloma patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Hematology*. 2021, 26:950-955. doi:10.1080/16078454.2021.2003071.

[81] Perrier L, Lefranc A, Perol D, et al. 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 [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11: 129-138. doi: 10.1007/s40258-013-0011-7.

[82] Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, et al. Granulocyte colony stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev* 2008; 22(4):280-290. doi:10.1016/j.tmr.2008.05.005.

[83] Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer* 2003; 3(6):391-398. doi:10.3816/cbc.2003.n.003.

[84] Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, et al. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs)[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jan; 89(1):112-128. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.006.

[85] 范志松, 邢栋, 董志杰, 郑学洪, 高博, 冯莉, 左静. 粒细胞集落刺激因子引发骨痛的机制及其治疗的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(7):390-393. doi:10.14109/j.cnki.xyylc.2020.07.02.

[86] Mertens J, Laghrib Y, Kenyon C. A Case of Steroid-Responsive, COVID-19 Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Following the Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor[J]. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 17; 7(8):ofaa326. doi:10.1093/ofid/ofaa326.

[87] 屈茹楠, 范加龙, 刘慧, 等. 重组人粒细胞刺激因子致急性嗜酸性粒细胞肺炎的病例分析[J]. *药学实践杂志*, 2022, 40(4):364-367. doi:10.12206/j.issn.1006-0111.202202029.

[88] Yamamoto K, Doki N, Senoo Y, et al. Severe Hypoxemia in a Healthy Donor for Allogeneic He-

matopoietic Stem Cell Transplantation after Only the First Administration of Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Transfus Med Hemother*[J]. 2016;43(6):433-435. doi:10.1159/000446814.

[89] 赵弘, 万岁桂, 孙婉玲, 等. 粒细胞集落刺激因子诱发肺损伤致死亡2例[J]. *中国药物警戒*, 2013,10(6):383-384. doi:10.3969/j.issn.1672-8629.2013.06.022.

[90] 向必晓, 左笑丛, 谢悦良. 粒细胞或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子致肺毒性临床特征分析[J]. *中南药学*, 2023,21(6):1659-1663. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2023.06.041.

[91] Donatien P, Anand U, Yiangou Y, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in clinical pain disorder tissues and role in neuronal sensitization[J]. *Pain Rep*. 2018 Sep 17;3(5):e676. doi:10.1097/PR9.0000000000000676.

[92] 高静, 郑爱萍, 孙建绪, 等. 聚乙二醇化生物技术药物面临的免疫原性挑战[J]. *国际药学研究杂志*, 2017,44(11):1006-1011. doi:10.13220/j.cnki.jipr.2017.11.002.

[93] 杨艳君, 许曼, 卢莹, 等. 静脉注射重组粒细胞集落刺激因子出现过敏性休克1例[J]. *滨州医学院学报*, 2017,40(6):479-480. doi:10.3969/j.issn.1001-9510.2017.06.028.

[94] 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射治疗专业委员会. 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]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023,30(6):333-340. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.06.03.

[95] 李晓燕, 潘莹, 魏雪, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子致白细胞增多的国内外文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018,38(24):2580-2583. doi:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.24.16.

[96] 哈尔滨血液病肿瘤研究所. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2016,43(7):271-274. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.07.239.

[97] 童向民, 宋菊贞. 应用粒细胞集落刺激因子致外周血和骨髓类白血病反应[J]. *临床血液学杂志*, 2000(1):41-42. doi:10.3969/j.issn.1004-2806.2000.01.020.

[98] 黄晓军. 人类粒细胞集落刺激因子及其在骨髓移植应用中的研究进展[J]. *国外医学输血及血液学分册*, 1994,17(2):66.

[99] 沈悦娣, 余建恒, 童向民. 粒细胞集落刺激因子致特殊类白血病反应7例分析[J]. *浙江预防医学*, 2003,15(8):58-59. doi:10.3969/j.issn.1007-0931.2003.08.040.

[100] Nakayama T, Kudo H, Suzuki S, Sassa S, Mano Y, Sakamoto S. Splenomegaly induced by recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in rats[J]. *Life Sci*. 2001;69(13):1521-1529. doi:10.1016/s0024-3205(01)01244-9.

[101] Daniel JA, Roth KR, Patel PV, Schultz KL. Atraumatic splenic rupture secondary to granulocyte-colony stimulating factor medication exposure[J]. *Am J Emerg Med*. 2024;80:228. e1-228. e4. doi:10.1016/j.ajem.2024.04.036. Epub 2024 Apr 21.

[102] 阎嶂松, 李大鹏, 姜尔烈, 等. 经粒细胞集落刺激因子动员的正常供者自发性脾破裂一例——附文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2006(12):829-832. doi:10.3760/j.issn:0253-2727.2006.12.010.

[103] Akyol G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture[J]. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):53-55. doi:10.1016/j.transci.2013.07.036.

[104] Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma[J]. *Am J Emerg Med*. 2007;25(2):247-248. doi:10.1016/j.ajem.2006.10.005.

中国药师协会
团体标准
肿瘤患者粒细胞刺激因子药学服务指南
T/CLPA 4—2025

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 2.5 字数 61 千字
2025年10月第1版 2025年10月第1次印刷

*

书号:155066·5-16748 定价 65.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68510107



T/CLPA 4—2025