

低剂量 PEG-rhG-CSF 预防乳腺癌 AT 方案新辅助化疗粒细胞缺乏的临床研究

张素玲¹, 潘法雷^{1*}, 李熠¹, 郭文静¹, 位春红²

1. 德州市第二人民医院乳腺中心, 山东 德州 253000

2. 德州市第二人民医院肿瘤内科, 山东 德州 253000

DOI:10.61369/MRP.2025040023

摘要 : 目的: AT 方案作为乳腺癌新辅助化疗最常用治疗方案之一, 不可避免的会出现粒细胞降低。本研究探讨了低剂量 PEG-rhG-CSF (聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子) 预防乳腺癌 AT 方案新辅助化疗粒细胞缺乏的疗效与安全性。方法: 将 60 例乳腺癌患者随机 (1 : 1) 纳入研究。30 例随机分配到实验组的患者化疗后接受低剂量 (3mg) PEG-rhG-CSF 预防粒细胞缺乏, 30 例随机分配到对照组的患者不接受 PEG-rhG-CSF 预防粒细胞缺乏。主要终点是 3-4 级中性粒细胞减少 (ANC < 1.0 × 10⁹/L) 的发生率及恢复时间。次要研究终点包括发生发热性中性粒细胞减少 (febrile neutropenia, FN) 患者的发生率 (体温 ≥ 38.2 °C, 且 ANC < 0.5 × 10⁹/L) 及恢复时间。结果: 与对照组患者相比, 实验组患者 3-4 级中性粒细胞减少和 FN 发生率均明显降低 (3-4 级, P < 0.001; FN, P < 0.05), 且中性粒细胞减少症恢复时间 (平均 ± 标准差) 明显缩短 (P < 0.05), 且实验组患者 3-4 级中性粒细胞减少及 FN 恢复时间随化疗周期逐渐缩短。亚组分析实验组患者无论年龄是否 ≥ 60 岁在 3-4 级中性粒细胞减少恢复时间上均较对照组明显缩短, 且差异有统计学意义 (P < 0.05)。两组患者分别: 实验组: 17 例, 56.7%, 对照组: 15 例, 50%, 报告了任何级别的不良事件 (AEs)。未见 ≥ 3 级 AEs 的报告。结论: 乳腺癌 AT 方案新辅助化疗后应用低剂量 PEG-rhG-CSF, 能够显著降低 3-4 级中性粒细胞减少和 FN 的发生率及恢复时间, 应用更方便, 且不增加患者不良反应, 值得临床推广。

关键词 : 乳腺癌; 新辅助化疗; AT; 中性粒细胞缺乏; FN; 低剂量 PEG-rhG-CSF

Clinical Study of Low Dose PEG-rhG-CSF in Preventing Agranulocytosis In Neoadjuvant Chemotherapy For Breast Cancer with AT Regimen

Zhang Suling¹, Pan Falei^{1*}, Li Yi¹, Guo Wenjing¹, Wei Chunhong²

1.Center for Breast disease, The Second people's Hospital of Dezhou, Dezhou, Shandong 253000

2.Pathology Department, Second People's Hospital of Dezhou, Dezhou, Shandong 253000

Abstract : Objective: As one of the most commonly used treatment schemes of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, AT regimen will inevitably lead to granulocytopenia. In this study, the efficacy and safety of low dose PEG-rhG-CSF (pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor) in preventing agranulocytosis in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer at regimen were discussed. Methods: 60 patients with breast cancer were randomly included in the study (1: 1). 30 patients randomly assigned to the experimental group received low-dose (3mg) PEG-rhG-CSF to prevent agranulocytosis after chemotherapy, while 30 patients randomly assigned to the control group did not receive PEG-rhG-CSF to prevent agranulocytosis. The main end points were the incidence and recovery time of grade 3-4 neutropenia (ANC < 1.0 × 10⁹/L). Secondary end points included the incidence of febrile neutropenia (FN) (body temperature ≥ 38.2 °C and ANC < 0.5 × 10⁹/L) and recovery time. Results: Compared with the control group, the incidence of grade 3-4 neutropenia and FN in the experimental group was significantly lower (grade 3-4, P < 0.001; FN, P < 0.05), and the recovery time of neutropenia (average standard deviation) was significantly shortened (P < 0.05), and the recovery time of grade 3-4 neutropenia and FN in the experimental group was gradually shortened with the chemotherapy cycle. Subgroup analysis: The recovery time of patients with grade 3-4 neutropenia in the experimental group was significantly shorter than that in the control group, regardless of whether they were over 60 years old or not, and the difference was statistically

significant ($P < 0.05$). There were 17 patients in the experimental group (56.7%) and 15 patients in the control group (50%) who reported any level of adverse events (AEs). There is no report of AEs \geq level 3. Conclusion: Low-dose PEG-rhG-CSF after neoadjuvant chemotherapy of AT regimen for breast cancer can significantly reduce the incidence and recovery time of grade 3-4 neutropenia and FN, and it is more convenient to apply without increasing adverse reactions of patients, which is worthy of clinical promotion.

Keywords : breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; AT; neutrophil deficiency; FN; low dose PEG-rhG-CSF

乳腺癌是目前全球发病率第一恶性肿瘤，也是威胁女性生命安全最重要的因素，使其成为患者及医疗保健系统最重的负担之一^[1-3]。随着医疗技术的发展和新药物的研发，早期乳腺癌治愈率不断提高。但是仍有部分患者就诊时就处在局部晚期，需要术前新辅助治疗。蒽环及紫杉类化疗药物是乳腺癌药物治疗的基石，AT方案作为指南推荐，是临床应用最多的新辅助化疗方案^[4,5]。应用AT方案新辅助化疗的患者都会出现不同程度中性粒细胞减少，这往往导致感染风险增加、剂量减少以及治疗延迟甚至危及生命^[6,7]。因此，及时、有效地管理化疗后严重的中性粒细胞减少症是乳腺癌患者肿瘤学实践的一个重要目标^[8]。

众所周知，粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）在促进中性粒细胞的存活、成熟和功能激活中起着关键作用^[9,10]。重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）被广泛用于治疗接受骨髓抑制化疗的患者的3-4级中性粒细胞减少或FN。然而，rhG-CSF的半衰期只有4-8小时，为保持药物浓度，必须至少每天注射，给临床应用带来诸多不便^[11,12]。此外，每天使用rhG-CSF的骨髓抑制患者，可能接触流感及2019冠状病毒（COVID-19）增加感染风险，而影响患者正常治疗，甚至危及生命。因此，迫切需要一种预防化疗后粒缺乏甚至FN的治疗。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子（PEG-rhG-CSF）rhG-CSF的长效制剂，每个化疗周期化疗后仅需注射一次，在COVID-19大流行期间比rhG-CSF有优势^[13-15]。研究已经证实，PEG-rhG-CSF的一级预防在缩短接受辅助化疗的乳腺癌患者3-4级中性粒细胞减少的持续时间方面，与rhG-CSF一样有效和安全^[16,17]。指南推荐PEG-rhG-CSF用于预防化疗后骨髓抑制及FN，推荐剂量为6mg（体重>45Kg），但大剂量的PEG-rhG-CSF，不仅增加患者经济负担，也增加了患者的不良反应^[18]。然而，对于低剂量PEG-rhG-CSF应用在预防乳腺癌患者AT方案新辅助化疗粒细胞缺乏的临床研究却未见报道。

本研究旨在探讨低剂量PEG-rhG-CSF与rhG-CSF在预防乳腺癌患者AT方案新辅助化疗后出中性粒细胞减少的临床安全性和有效性。

一、资料与方法

（一）一般资料

从2022年2月-2024年2月在我院乳腺外科需术前新辅助化疗的乳腺癌患者60例作为研究对象。所有患者都完成了至少四个周期的化疗，并评估了其有效性和安全性。表1显示了患者的基线特征。两组患者在年龄、体重、身高、体表面积、ECOG评分等基线特征上进行平衡（表1）。

纳入条件：患者穿刺诊断浸润性癌；肿瘤直径大于5cm；穿刺确诊腋窝淋巴结转移的局部晚期乳腺癌；未发现远处转移；符合指南推荐AT方案新辅助化疗。其他纳入条件还包括，年龄18-70岁，心肺及肾功能正常，并要求所有患者意识清醒，自愿参加本研究并在知情同意书上签字。

排除条件：Her-2阳性型乳腺癌；妊娠期或哺乳期妇女；严重肝肾功能不全；自身免疫性疾病；急性炎症患者；严重心肺功能不全；同时合并应用其他骨髓抑制药物或骨髓疾病。

表1. 入组患者基本信息

	实验组 (n=30)	对照组 (n=30)	t/ χ^2	P
年龄 (岁)	53.43 ± 5.41	51.40 ± 5.35	1.464	0.149
体重 (Kg)	58.42 ± 4.25	60.02 ± 3.66	-0.097	0.123
身高 (cm)	160.33 ± 4.26	160.43 ± 3.68	-1.565	0.923
体表面积 (m ²)	1.70 ± 0.41	1.71 ± 0.36	-0.147	0.884
ECOG分 n(%)				
0	29 (96.67%)	28 (93.33%)	0.351	0.554
1	1 (3.33%)	2 (6.67%)		
ER状态 n (%)				
+	19 (63.33%)	17 (56.67%)	0.278	0.598
-	11 (36.67%)	13 (43.33%)		

PR 状态 n (%)				
+	16 (53.33%)	15 (50.00%)	0.067	0.796
-	14 (46.67%)	15 (50.00%)		
Ki67 n(%)				
≤ 20%	4 (13.33%)	3 (10.00%)	0.162	0.688
> 20%	26 (86.67)	27 (90.00%)		
基线 WBC (10 ⁹ /L)	6.71 ± 0.85	6.61 ± 0.95	0.448	0.656
基线 ANC (10 ⁹ /L)	4.51 ± 1.10	4.13 ± 0.73	1.602	0.115

注: ECOG, 东部肿瘤合作组; ER、雌激素受体; PR、孕激素受体; WBC、白细胞计数; ANC、中性粒细胞计数绝对值。

(二) 方法

1. 实验设计

从2022年2月-2024年2月在我院乳腺外科需术前新辅助化疗的乳腺癌患者60例作为研究对象。随机(1:1)纳入研究,30例随机分配到新辅助化疗后接受低剂量(3mg)PEG-rhG-CSF预防粒细胞缺乏的实验组,30例随机分配到新辅助化疗后不接受PEG-rhG-CSF预防粒细胞缺乏的对照组(图1)。患者术后均接受乳腺癌根治手术治疗。

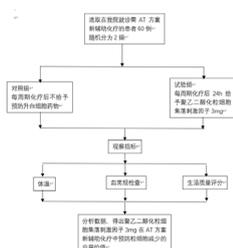


图1

2. 研究终点

主要终点是3-4级中性粒细胞减少(ANC<1.0x10⁹/L)的发生率及恢复时间。次要研究终点包括发生FN患者的发生率(体

温≥38.2℃,且ANC<0.5x10⁹/L)及恢复时间。不良事件用CTCAE标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events)进行安全性评估。

(三) 统计分析

将年龄、体重、身高、体表面积、基线白细胞、III级、IV级中性粒细胞减少和FN的恢复时间等指标描述为平均±标准差(SD),并与独立样本t检验进行比较。X²或Fisher精确检验用于检验3-4级中性粒细胞减少和FN发生率的差异。在不良事件分析中,采用二元逻辑回归法比较两组间的差异。P<0.05为有统计学意义,数据分析采用SPSS统计软件23.0版进行分析。

二、结果

(一) 疗效

1. 实验组患者3-4级中性粒细胞减少发生率较对照组明显降低(P<0.001),且中性粒细胞减少症恢复时间(平均±标准差)明显缩短(P<0.05),且实验组患者3-4级中性粒细胞减少恢复时间随化疗周期逐渐缩短。(见表2)

表2. 实验组与对照患者在3-4级中性粒细胞减少的发生率和恢复时间

v		实验组 (n=30)	对照组 (n=30)	t/X2值	p值
一周期					
发生率	是	3 (10%)	30 (100%)	49.091	< 0.001
	否	27 (90%)	0 (0)		
恢复时间		2.18 ± 0.40	3.98 ± 0.91	-9.886	< 0.001
二周期					
发生率	是	5 (16.7%)	25 (83.3%)	26.667	< 0.001
	否	25 (83.3%)	5 (16.7%)		
恢复时间		1.86 ± 0.25	4.01 ± 0.51	-20.636	< 0.001
三周期					
发生率	是	2 (6.7%)	22 (73.3%)	27.778	< 0.001
	否	28 (93.3%)	8 (26.7%)		
恢复时间		1.00 ± 0.00	3.68 ± 0.69	-21.398	< 0.001
四周期					
发生率	是	1 (3.3%)	18 (60.0%)	22.259	< 0.001
	否	29 (96.7%)	12 (40.0%)		
恢复时间		1.00 ± 0.00	3.86 ± 0.59	-26.687	< 0.001

2. 实验组患者 FN 率较对照组明显降低 ($P < 0.05$), 且 FN 恢复时间 (平均 \pm 标准差) 明显缩短 ($P < 0.05$), 且实验组患者 FN 恢复时间随化疗周期逐渐缩短。(见表 3)

表 3. 实验组与对照组患者在 FN 的发生率和持续时间

		实验组 (n=30)	对照组 (n=30)	t/X ² 值	p 值
一周期					
化疗后是否 FN	是	3 (10%)	6 (20%)	6.667	0.01
	否	27 (90%)	24 (80%)		
恢复时间		1.99 \pm 0.64	2.63 \pm 0.72	-3.666	< 0.001
二周期					
化疗后是否 FN	是	2 (6.7%)	25 (83.3%)	5.455	0.02
	否	28 (93.3%)	5 (16.7%)		
恢复时间		1.86 \pm 0.54	2.53 \pm 1.03	-3.179	0.003
三周期					
化疗后是否 FN	是	1 (3.3%)	4 (13.3%)	4.286	0.038
	否	29 (86.7%)	26 (86.7%)		
恢复时间		1.82 \pm 0.50	2.52 \pm 0.91	-3.701	< 0.001
四周期					
化疗后是否 FN	是	1 (3.3%)	4 (13.3%)	4.286	0.038
	否	29 (86.7%)	26 (86.7%)		
FN 持续时间		1.49 \pm 0.49	1.89 \pm 0.43	-3.327	0.002

3. 通过体表面积 (BSA) 计算标准化疗剂量, 试验组与对照组的剂量强度差异具有显著统计学意义 (表 4)。实验组的中位剂量强度为, 对比试验组 86.7% 的患者维持 $\geq 85\%$ 的化疗剂量强度, 显著高于对照组的 16.7% ($*P < 0.001$), 表明 PEG-rhG-CSF 可有效减少化疗减量风险。

表 4. 实验组与对照组患者化疗剂量强度对比

组别	例数	$\geq 85\%$ 剂量强度比例 (%)	< 85% 剂量强度比例 (%)	P 值
试验组	30	26 (86.7%)	4 (13.3%)	< 0.001
对照组	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	

(二) 亚组分析

将入组患者根据年龄, SCOG 评分及体重进行分组, 不同亚组中实验组患者 3-4 级中性粒细胞减少恢复时间较对照组均明显缩短 ($P < 0.05$)。(见表 5)

表 5. 不同亚组在 3-4 级中性粒细胞减少恢复时间

	实验组 (n=30)	对照组 (n=30)	t	p
年龄 < 60 岁	2.09 \pm 0.39	1.80 \pm 0.22	-2.472	0.02
年龄 ≥ 60 岁	2.48 \pm 0.28	2.09 \pm 0.23	-3.086	0.005
ECOG 评分: 0	2.16 \pm 0.36	3.01 \pm 0.12	-7.256	< 0.001
ECOG 评分: 1	2.46 \pm 0.36	3.06 \pm 1.02	-2.321	< 0.001
体重 ≤ 45 Kg	0	4.12 \pm 0.23	-24.526	< 0.001
体重 > 45Kg	2.16 \pm 0.48	3.65 \pm 1.26	-11.251	< 0.001

(三) 安全性

实验组和对照组中分别有 17 例 (56.3%) 和 15 例 (50%) 患者报告了任何分级的 AEs (表 6), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。AEs 分别为肌痛、骨痛和关节痛。所有 AEs 均为 1-2 级, 差异无统计学意义。两组患者均未见 ≥ 3 级 AEs 的报道。

表 6. 实验组及对照组的不良事件

	实验组 (n=30)	对照组 (n=30)	t/X ² 值	P 值
任何分级 AEs	17 (56.7%)	15 (50%)	0.268	0.605
无 AEs	13 (43.3%)	15 (50%)		
肌肉疼痛				
I	11 (36.67%)	10 (33.33%)	0.492	0.782
II	2 (5.88%)	1 (3.85%)		
III	0	0		
骨痛				
I	13 (38.24%)	10 (38.46%)	0.716	0.699
II	2 (5.88%)	3 (11.54%)		
III	0	0		
关节痛				
I	6 (17.65%)	5 (19.23%)	0.111	0.739
II	0	0		
III	0	0		

三、讨论

新辅助化疗 (NAC) 是乳腺癌系统治疗的重要部分^[21], AT 方案是指南推荐临床最常用的新辅助化疗方案, 不可避免地会导致中性粒细胞减少, 进而延长化疗周期, 影响化疗疗效。目前指南推荐 PEG-rhG-CSF 用于预防化疗后骨髓抑制及 FN, 推荐剂量为 6mg (体重 > 45Kg), 但大剂量的 PEG-rhG-CSF, 不仅增加患者经济负担, 加重医保压力, 也增加了患者的不良反应。而对于低剂量 PEG-rhG-CSF 应用在预防乳腺癌患者 AT 方案新辅助化疗粒细胞缺乏的临床研究却未见报道。本研究旨在探讨低剂量 PEG-rhG-CSF 在预防乳腺癌患者 AT 方案新辅助化疗后出现 3-4 级中性粒细胞减少和 FN 的临床安全性和有效性。

由于蒽环及紫杉类化疗药物的强骨髓毒性，AT方案是骨髓抑制风险等级为高风险，几乎所有患者化疗后均会出现3-4级中性粒细胞减少，FN发生率大于20%，超过60%的FN患者会出现明显感染或隐性感染，10%患者出现死亡^[4,6,7]。PEG-rhG-CSF是长效剂型粒细胞刺激因子，其可以对造血祖细胞（粒细胞）产生选择性作用，增加粒细胞数目，促进患者的中性粒细胞快速增殖，进而提高血浆清除率，缩短患者粒细胞缺乏持续时间^[22, 23]。其次，PEG-rhG-CSF分子量大，药物自身生物稳定性增强，不容易发生酶解，免疫原性与抗原性较低，使其作用更加平缓 and 稳定，每个化疗周期只需要应用一次，减轻了患者的身心负担^[24-26]。因此临床多推荐使用PEG-rhG-CSF单次给药用于预防中性粒细胞减少及其引发的FN^[27,28]。而本研究通过对比实验组及对照组患者化疗后白细胞及中性粒细胞计数，发现与对照组相比，实验组患者3-4级中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少（FN）发生率均明显降低，且中性粒细胞减少症恢复时间缩短。进而证实低剂量PEG-rhG-CSF能达到预防3-4级中性粒细胞减少目的。重要的是，本研究是在COVID-19大流行的背景下完成，实验组患者仅需要在化疗后预防性应用一次PEG-rhG-CSF，减少反复入院次数，且患者中性粒细胞减少恢复时间短。研究期间有17人感染冠状病毒，但均未因重症肺炎住院治疗或延长化疗间期，而对照组有22人感染冠状病毒，其中4人因重症肺炎住院，影响化疗剂量强度，延长化疗周期。而且，有研究报道肿瘤患者化疗期间应用升白药物治疗粒细胞减少会加重COVID-19病毒感染的症状，推荐预防化疗后预防性应用长效型粒细胞刺激因子^[13,14]。

乳腺癌新辅助化疗其目标包括降期保乳、评估药物敏感性及改善长期生存。化疗剂量强度（DI）是影响NAC疗效的关键因素，既往研究提示DI <85%可能导致病理完全缓解率（pCR）降低，并进一步影响无事件生存期（EFS）和总生存期（OS）^[15,16]。而应用AT方案化疗患者治疗过程有半数以上患者，会出现因粒细胞降低引起的化疗药物减量。本研究通过对比试验组及对照组患者可发现，低剂量PEG-rhG-CSF干预可显著提升AT方案的剂量强度达标率（88.5% vs 15.4%, P<0.001），与Li et al.的研究结果一致^[16]。提示PEG-rhG-CSF可能通过保障化疗完整性间接改善预后。

在实验组中第2周期化疗后，发生3-4级中性粒细胞减少患者人数较第1周期有所增加。一种可能的解释是，PEG-rhG-CSF具有较长的半衰期，可以动员骨髓产生更多的白细胞，这些白细胞可能在接下来的第2周期化疗中被杀死。另一种可能的解释是，聚乙二醇和聚乙二醇化药物可能介导过敏反应，从而影响后续聚乙

二醇化药物的药代动力学^[29]。而出现4级中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少（FN）的患者无明显差异，幸运的是，在我们的研究中，患者粒细胞减少主要集中在3级，且并未发生FN进而引起严重不良事件。Mey等人的研究也证实，化疗引起的中性粒细胞减少的患者，在PEG-rhG-CSF给药后第13天，血浆PEG水平才下降到可导致有意义的粒细胞发生的最低水平^[30]。以上结果提示，由于PEG-rhG-CSF的半衰期较长，不适合剂量密集型的单周方案或用于粒细胞减少的急性治疗。

本研究通过亚组分析可见，无论患者年龄大小、ECOG评分及体重是否>45Kg，实验组患者3-4级中性粒细胞减少持续时间都明显小于对照组。相关研究均将高龄作为严重中性粒细胞减少的独立预测因素，而在本研究中也得出相同结论，实验组中年龄≥60岁的患者3-4级中性粒细胞减少恢复时间明显大于年龄<60岁患者。实验组中患者出现3-4级中性粒细胞减少的患者集中在体重>45Kg的患者。说明新辅助化疗后应用低剂量PEG-rhG-CSF对全部患者均可起到预防3-4级中性粒细胞减少的作用，但高龄、大体重可能会影响低剂量PEG-rhG-CSF的疗效。而且在研究中对于ECOG评分=1的患者，实验组3-4级中性粒细胞减少恢复时间较对照组显著缩短（ 2.46 ± 0.36 VS 3.06 ± 1.02 , P < 0.001），提示对于有基础疾病，体质较差患者在新辅助化疗后更应选择PEG-rhG-CSF预防化疗后中性粒细胞降低，甚至FN发生。当然本研究亚组分析样本量较少，后续研究会继续扩大样本量进一步进行验证。

相关研究表明，临床应用PEG-rhG-CSF和rhG-CSF在发热、虚弱以及骨、关节、肌肉疼痛等不良反应发生率方面无明显差异^[31]。本研究中实验与对照组均与可耐受的最小毒性相关。两组中最常见的AEs，包括肌痛、骨痛和关节痛，均为1-2级。实验组的AEs发生率在数值上高于对照组，尤其是骨痛组。未来还需要更大的样本量，来进一步确定两组之间是否存在统计学差异。PEG-rhG-CSF常见的副作用是肌肉痛及骨关节痛，可用非甾体类药物，但对于老年人或肾病患者，氯雷他定不良反应少，可能是一种更优选择^[32]。

本研究证实了低剂量PEG-rhG-CSF用AT方案新辅助化疗，能够明显减少3-4级中性粒细胞减少和FN的发生率，显著缩短3-4级中性粒细胞缺乏所需要的时间。尤其在COVID-19大流行的背景下，使用PEG-rhG-CSF更安全、方便。由于低剂量PEG-rhG-CSF，疗效满意，副作用可耐受，经济负担较低，临床应用方便，为乳腺癌新辅助化疗患者预防性应用粒细胞刺激因子提供了一个新选择。

参考文献

- [1] Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2022;69(3):313-317. doi:10.1007/s13304-017-0424-1.
- [2] Wei C, Wang Y, Li X. The role of Hippo signal pathway in breast cancer metastasis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2185-2193. doi:10.2147/OTT.S157058.
- [3] Li N, Deng Y, Zhou L, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):140. doi:10.1186/s13045-019-0828-0.
- [4] 黄香, 殷永梅. 2018年中国临床肿瘤学会乳腺癌治疗指南更新要点[J]. *中华医学杂志*, 2022,98(16):1213-1217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.005.

- [5]Brown T, Sykes D, Allen AR. Implications of breast cancer chemotherapy-induced inflammation on the gut, liver, and central nervous system. *Biomedicines*. 2021;9(2):189. doi:10.3390/biomedicines9020189.
- [6] Lally J, Malik S, Whiskey E, et al. Clozapine-associated agranulocytosis treatment with granulocyte colony-stimulating factor /granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(4):441-446. doi:10.1097/JCP.0000000000000715
- [7]Mitchell S, Li X, Woods M, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):702-716. doi:10.1177/1078155215625459.
- [8]Gladkov O, Moiseyenko V, Bondarenko IN, et al. A phase III study of balgrastim versus pegfilgrastim in breast cancer patients receiving emotherapy with doxorubicin and docetaxel. *Oncologist*. 2022; 21(1):7-15. doi:10.1634/theoncologist.2015-0152
- [9]陈雨媛,郭榕,黄胜,杨银菊,王常安,汤琦,王建逵,周绍强,陈德滇.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(09):26-31.
- [10]Dumbuya JS, Chen L, Shu SY, et al. G-CSF attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via the mTOR/p70S6 signaling pathway in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2020;1739:146817.doi:10.1016/j.brainres.2020.146817
- [11]Qin Y, Han X, Wang L, et al. A phase I study of different doses and frequencies of pegylated recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (PEG rhG-CSF) in patients with standard-dose chemotherapy-induced neutropenia. *Chin J Cancer Res*. 2019;29(5): 402-410. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.05.04
- [12]Yoshida T, Nakamura S, Ohtake S, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia due to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 2022;66(9):1904-1909. doi:10.1002/1097-0142(19901101)66:9<1904::AID-CNCR2820660908>3.0.CO;2-V.
- [13]Ashrafi F, Salmasi M. Comparison of the effects of pegylated granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte-colony stimulating factor on cytopenia induced by dose-dense chemotherapy in breast cancer patients. *J Res Med Sci*. 2018;23 (1) :73. doi:10.4103/ jrms.JRMS_463_17 .
- [14]Wu FP, Wang J, Wang H, et al. Clinical observation of the therapeutic effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with concurrent chemoradiotherapy-induced grade IV neutropeni. *Exp Ther Med*. 2017;9(3):761-765. doi: 10.3892/etm.2014.2160.
- [15]Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@ctsu.ox.ac.uk. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023 Apr 15;401(10384):1277-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4. PMID: 37061269.
- [16].Impact of dose intensity on pathologic complete response in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis: *Breast Cancer Research and Treatment* DOI:[10.1007/s10549-020-05616-3]
- [17]Blackwell K, Donskih R, Jones CM, et al. A comparison of proposed biosimilar LA-EP2006 and reference pegfilgrastim for the prevention of neutropenia in patients with early-stage breast cancer receiving myelosuppressive adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: Pegfilgrastim Randomized Oncology (Supportive Care) Trial to Evaluate Comparative Treatment (PROTECT-2), a phase III, randomized, double-blind trial. *Oncologist*. 2016;21(7):789-794. doi:10.1634/ theoncologist.2016-0011.
- [18]Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2021; 25 (11):3295-3304. doi:10.1007/s00520- 017-3842-1.
- [19]Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2022;50(5):295-306. doi:10.2165/ 11586040.
- [20]Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? *Drug Discov Today*. 2014;19(10):1623-1631. doi:10.1016/j.drudis.2022.06.002.
- [21]黄国兴, 苏国森, 李上芹等. 3种新辅助化疗方案治疗乳腺癌的有效性和安全性比较 [J] . 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 34 (2) : 203-206.
- [22]刘赛男, 丁磊, 孟浩杰, 杨宇欣, 陈锐, 查小明. 聚乙二醇化重组粒细胞刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的临床研究 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2020, 40(05):693-696.
- [23]Byun Jong Hyuk, Jung Il Hyo. Phase-specific cancer-immune model considering acquired resistance to therapeutic agents [J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2022, (391): 125-555.
- [24]Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr; 78(1):17-23.
- [25]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.
- [26]徐兵河, 宋艳秋, 王京芬, 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 II 期临床研究 [J] . 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23 (01) : 3-7.
- [27]马军, 朱军, 徐兵河, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (PET - rhG - CSF) 临床应用中国专家共识 [J] . 中国肿瘤临床, 2016, 43 (7) : 271-274.
- [28]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 [J] . 中华肿瘤杂志, 2018, 39 (11) : 868-878.
- [29]Shi D, Beasock D, Fessler A, et al. To PEGylate or not to PEGylate: immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;180:114079. doi:10.1016 /j.addr.2022.114079.
- [30]Mey UJ, Maier A, Schmidt-Wolf IG, et al. Pegfilgrastim as hematopoietic support for dose-dense chemoimmunotherapy with R-CHOP-14 as first-line therapy in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Support Care Cancer*. 2022 ; 15(7):877-884. doi:10.1007/ s00520-006-0201-z.
- [31]Xiaofeng Huang, Shuo Li, Wenjie Shi, et al. A prospective, randomized clinical trial of emergency treatment of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia by pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF). *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89:372-379. DOI: 10.1111/bcp.15507.
- [32] KIRSHNER J J, MCDONALD M C, KRUTER F, et al. NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim [J] . *Support Care Cancer*, 2018, 26 (4) : 1323-1334.