

# 团 体 标 准

T/GLPA XXXX-2024

## 肿瘤患者粒细胞刺激因子药学服务指南 (2024 版)

Guidelines for Pharmaceutical Care of clinical use of granulocyte-stimulating factor  
in cancer patients  
(2024 Edition)

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

## 目 次

前 言	I
引 言	II
1 范围	1
2 术语和定义	1
2.1 药学服务	1
2.2 中性粒细胞减少症	1
2.3 粒细胞减少性发热	1
3 缩略语	1
4 总则	2
5 需考虑的因素	2
5.1 药学服务内容的遴选和确定	3
5.2 证据分级与依据	3
5.3 推荐意见的形成	3
6 药品基本信息与药学特性	3
6.1 粒细胞刺激因子病理生理特征	3
6.2 国内上市粒细胞刺激因子药品分类及药学特征	4
7 肿瘤患者粒细胞刺激因子临床使用的处方管理	5
7.1 生物类似药的临床使用	5
7.2 长效制剂与短效制剂的差异	5
7.3 适应症管理	6
7.4 用法用量管理	8
7.5 特殊患者用药管理	10
8 联合用药	11
8.1 抗菌药物的联合使用	11
8.2 长效与短效制剂序贯使用的推荐	12
8.3 与新型抗肿瘤药物的联合使用	12
9 粒细胞刺激因子的经济学评价	13
10 G-CSF 不良反应的药学监护	14
10.1 骨痛（疼痛）不良反应的药学监护与处置建议	14
10.2 肺不良反应的药学监护与处置建议	14
10.3 过敏反应的药学监护与处置建议	15
10.4 类白血病的药学监护与处置建议	15
10.5 消化道不良反应的药学监护与处置建议	16
10.6 脾破裂的药学监护与处置建议	16
11 患者用药教育	16
参考文献	17

## 前 言

本文件按照 GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》起草。

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：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。

本文件主要起草人（排名不分先后）：

本文件执笔人：

## 引 言

中性粒细胞减少是肿瘤患者化疗最常见的骨髓毒性<sup>[1]</sup>。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<sup>[2,3]</sup>。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，从而影响某些癌种的预后；同时也会带来医疗资源需求增加<sup>[1,4,5]</sup>。粒细胞集落刺激因子（Granulocyte Colony-stimulating Factors, G-CSFs）是调节髓系细胞生长和分化的糖蛋白，可以使造血干细胞分化为成熟中性粒细胞，促进骨髓释放中性粒细胞。可以降低肿瘤患者FN的发病率、严重程度和持续时间<sup>[6,7]</sup>，并减少因FN而导致化疗剂量减少的可能性和住院次数<sup>[8,9]</sup>。因此，国内外指南均推荐肿瘤患者使用G-CSFs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<sup>[10-12]</sup>。

针对G-CSFs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在中国药师协会和国家癌症中心的指导下，基于临床循证证据，借助自身专业特长和药学服务实践经验，联合全国多学科专家，制定了本标准，以期为肿瘤患者粒细胞集落刺激因子的临床药学服务提供参考。

# 肿瘤患者临床应用粒细胞刺激因子药学服务指南

## 1 范围

本文件涵盖了截至 2024 年 3 月国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已批准的 24 个许可证持有人，80 个品规的粒细胞集落刺激因子产品（其中除 2 个厂家的 6 个品规为进口药品外，其余均为国产药品）的全程化药学服务的内容。本指南文件的使用者为各级医疗机构的药学及临床工作者（包括医师、护士等相关工作人员）；推荐意见的应用目标人群为使用粒细胞刺激因子的肿瘤患者。

## 2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件：

### 2.1 药学服务（Pharmaceutical care）

是指药师应用药学专业知识向公众（包括医护人员、患者及家属）提供直接的、负责任的、与用药相关的服务，以保证药物治疗的安全、有效、经济和适宜，改善和提高公众的生活质量。

### 2.2 中性粒细胞减少症（chemotherapy-induced neutropenia, CIN）

指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。

### 2.3 粒细胞减少性发热（febrile neutropenia, FN）

通常被定义为口腔温度 $>38.3^{\circ}C$ （腋温 $>38.1^{\circ}C$ ）或 2 小时内连续 2 次测量口腔温度 $>38.0^{\circ}C$ （腋温 $>37.8^{\circ}C$ ），且 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ，或 $ANC < 1.0 \times 10^9/L$  预期未来 48 小时内下降至 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ <sup>[4]</sup>。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 的发展增加了治疗成本，并可导致减少剂量或治疗延迟，这可能会影响临床结局。此外，1 项研究还发现了中性粒细胞计数的变化通过身体功能、活力和心理健康来影响患者生活质量<sup>[5]</sup>。

## 3 缩略语

下列缩略语适用于本文件：

缩略语	全称
ANC	中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count）
AST	天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase）

BSI	血流感染 (bloodstream infection)
CHO	中国仓鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary)
CIN	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)
FDA	美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration)
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 Factors,)
ICANS	免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
LBW	低出生体重 (Low birth weigh)
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)
NHL	非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)
NMPA	国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration)
PBSC	造血干细胞移植前外周血干细胞 (peripheral blood stemcells)
PEG	聚乙二醇 (polyethylene glycol)
PEG-rhG-CSF	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 (pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor)
QALY	每质量调整生命年 (quality-adjusted life years)
rhG-CSF	重组人粒细胞刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor)
WBC	白细胞 (white blood cell)

#### 4 总则

G-CSFs 系列产品临床应用特征与其药物结构密切相关，国内外将其广泛应用于预防或对症处置肿瘤患者因化疗导致的中性粒细胞减少 (chemotherapy-induced neutropenia, CIN) 和粒细胞减少性发热 (febrile neutropenia, FN) [10-12]。截至 2024 年 3 月在国内上市的粒细胞集落刺激因子已有 80 个品规的，按照药物结构特征分为三代 G-CSF 制剂以及仿制的生物类似药。一代药物：非格司亭（非糖基化）、来格司亭（糖基化）；二代为聚乙二醇修饰的长效药物：培非格司亭、硫培非格司亭、拓培非格司亭；三代为采用 Fc 融合技术的长效药物：艾贝格司亭 $\alpha$ 。临床又根据其使用频率的差异将上市药物分为长效和短效两种类型药物，两种类型的药物药理作用机制相同。由于 G-CSFs 系列产品种类繁多、应用频繁、长短效选择规则相对不明确等因素，使其在临床应用的药学服务具有鲜明特征。为规范该类药物的药学服务，促进 G-CSFs 系列药物的合理使用，本指南基于临床循证证据，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及研讨等方法，形成用药前、用药中和用药后的全程化药学服务体系中的相关问题，为药师进行该类药物的药学服务提供科学依据。

#### 5 需考虑的因素

## 5.1 药学服务内容的遴选和确定

通过系统检索国内外粒细胞刺激因子临床应用与评价领域已发表的指南和系统评价,以及对在临床实践中经常使用粒细胞刺激因子的部分肿瘤科药学、医学及护理学专家的访谈,工作组初步拟定了8大类关键问题框架,涵盖个临床问题,以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。收集汇总2轮专家函评反馈,最终遴选出本指南拟解决的23个临床问题。

## 5.2 证据分级与依据

指南制定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、Clinical trial、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。采用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级,见表A.1。

表A.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

## 5.3 推荐意见的形成

指南工作组基于检索到的国内外证据,结合我国医疗机构药学服务流程,初步形成了粒细胞刺激因子肿瘤患者药学服务所需掌握的药品信息及药学监护内容,并形成了临床问题推荐意见。指南工作组先后2次以德尔菲法通过线上问卷形式向项目专家组成员进行意见征询,对推荐意见进一步修改后,形成共识。

## 6 药品基本信息与药学特性

### 6.1 粒细胞刺激因子病理生理特征

成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7~14天,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。中性粒细胞的半衰期为8~12小时,因此骨髓必须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7~14天<sup>[16]</sup>,所以

临床药师应建议患者于 8~14 天检查血常规。

粒细胞刺激因子制剂对中性粒细胞计数的调节特征 内源性 G-CSF 和重组人 G-CSF (rhG-CSF) 与 G-CSF 受体 (G-CSFRs) 的结合触发了它们的药理作用。G-CSFRs 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<sup>[17]</sup>。使用外源性 G-CSF 制剂后,无论是长效制剂还是短效制剂,ANC 曲线呈双峰特征。第 1 峰是刺激骨髓中已成熟的粒细胞加速释放,第 2 峰是刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增值、分化、成熟和释放所导致<sup>[18]</sup>。

## 6.2 国内上市粒细胞刺激因子药品分类及药学特征

### 6.2.1 国内已上市粒细胞集落刺激因子产品的分类

目前,已在国内上市的粒细胞集落刺激因子产品有 24 个许可证持有人,80 个品规。其中除 2 个厂家的 6 个品规为进口药品外,其余均为国产药品。按照药物结构特征分为三代 G-CSF 药品以及仿制的生物类似药。一代药物:非格司亭(非糖基化)、来格司亭(糖基化);二代为聚乙二醇修饰的长效药物:培非格司亭、硫培非格司亭、拓培非格司亭;三代为采用 Fc 融合技术的长效药物:艾贝格司亭 $\alpha$ 。国内粒细胞刺激因子药品上市情况见表 2。

2020 年版中国药典对很多药品标准进行了更新,其中进一步完善了新的生物制品通用名称命名原则,规范重组治疗性生物制品通用名称,提出同时存在多种来源(重组、化学合成或天然提取)的同一品种,对重组来源的采用适宜方式予以区分,如增加“重组”标示。目前上市的粒细胞刺激因子药品部分通用名中已删除“重组”二字,但是部分长效制剂由于采用了“重组”与“聚乙二醇化”两种工艺技术,因此其通用名中保留了“重组”标示。

### 6.2.2 粒细胞集落刺激因子产品药学参数比较

G-CSFs 系列药品的临床应用特征与其药物结构密切相关,作为临床药学专业技术人员,应掌握药物结构的差异带来药效学与药动学参数的不同,具体参数见表 3。目前临床上根据药品半衰期的差异将上市药物分为长效和短效两种类型药物,两种类型的药物药理作用机制相同,差异主要体现在药物结构以及由于药物结构所带来的药动学差异。短效的粒细胞刺激因子根据药物结构的差异分为非格司亭与来格司亭,非格司亭是细胞因子蛋白,来格司亭是糖基化的细胞因子糖蛋白,均属于小分子量的生物制品,其体内排泄主要通过肾小球滤过,体内半衰期短。聚乙二醇化的粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)是 G-CSF 的一种长效剂型,是在 G-CSF 的氨基酸序列 N 末端共价结合聚乙二醇(PEG)而形成的一种蛋白质,聚乙二醇修饰可以遮蔽 G-CSF 表面的抗原决定簇,使其不被免疫系统识别清除,所以其抗原性和免疫原性降低,不易产生中和性抗体;同时经聚乙二醇修饰后 G-CSF 的相对分子量大大提高,不易被肾小球滤过,体内半衰期显著延长。硫培非格司亭与拓培非格司亭都是属于聚乙二醇化的长效型非格司亭,属于第二代长效重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF),是我国自主研发的具有独立知识产权的生物制剂。第三代药物艾贝格司亭 $\alpha$ 是一种长效升白

药物，基于 Fc 融合蛋白技术，由 CHO 细胞表达的 rhG-CSF 二聚体。它是全球首个双分子 G-CSF-Fc 融合蛋白，并于 2023 年 5 月在国内正式获批上市。同时，艾贝格司亭 $\alpha$ 也是国内首款同时在中国、美国和欧盟均获批上市的创新生物药。

## 7 肿瘤患者粒细胞刺激因子临床使用的处方管理

### 7.1 生物类似药的临床使用

**G-CSF 生物类似药与原研药品具有相似的临床活性和毒性特征。**

CIN 与 FN 的预防和管理是肿瘤患者支持性治疗的重要组成部分，但粒细胞刺激因子原研制剂价格昂贵，导致其在临床实践中可及性较差。粒细胞刺激因子类药品是通过基因工程改造的活体细胞生产的生物制剂，其生物类似药的上市极大地解决了临床可及性问题。国外学者开展的 G-CSFs 生物类似药与原研制剂的比较研究证实，粒细胞刺激因子生物类似药与原研药物在药学结构与特性（质量、大小、纯度、电荷和疏水性）具有高度相似性，同时其受体结合力和体外生物活性也均无差异<sup>[19-20]</sup>；包括短效及长效制剂均具有相似的药效学与药动学特性<sup>[21-22]</sup>。尽管国内生物类似药的相关研究数据非常有限，但已发表的研究也证实国内上市品种具有较为稳定的生物活性<sup>[23]</sup>，在肿瘤患者的临床应用中，其疗效与毒性方面与原研药物无显著性差异<sup>[24-25]</sup>。生物类似药本身是与参考产品高度相似的药物，没有临床意义的差异；生物类似药的批准是基于药效学和药代动力学研究，临床疗效从参比产品中进行外推。因此，基于以上证据，国内外指南中均认同 G-CSF 生物类似药与原研生物制剂具有相似的临床活性和毒性特征<sup>[16-26]</sup>。本指南后续所涉及的药学服务内容将也不对原研与生物类似药进行区分。

### 7.2 长效制剂与短效制剂的差异

长效制剂与短效制剂的药理作用完全相同，均通过与造血细胞表面特定的受体结合作用于造血细胞，从而刺激中性粒细胞的增殖、分化、定型与成熟细胞功能活化。长效制剂与短效制剂的差异主要体现在药物结构差异带来的药动学差异，从而造成临床使用的适应症、使用频率及不良反应的差异。

从药物结构来看：一代短效药物分为两类，一类为大肠杆菌表达的水溶性非糖基化蛋白，如非格司亭；另一类为中华仓鼠卵巢细胞（CHO）表达的糖蛋白，如来格司亭。人体内 G-CSF 是一种大小为 19.6KD 的酸性糖蛋白<sup>[27]</sup>，由于基因重组技术中 mRNA 的差异剪接，国内外上市的一代 G-CSF 药品均为采用重组 DNA 技术表达的分子量大小在 20KD 左右的药物，体内消除以肾排泄为主。二代药品，是在短效药物蛋白的 N 末端共价结合一个（培非格司亭、硫培非格司亭）或两个（拓培非格司亭）20KD 的聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）分子，使药物分子量明显增大两倍以上，改变了蛋白类药物人体内的药动学和药效学特征。三代药物艾贝格司亭 $\alpha$ 是基于 Fc 融合蛋白技术的 G-CSF 二聚体药物；即借助免疫蛋白分子结构中 Fab 结构结合两个 G-CSF 糖蛋白分子<sup>[28]</sup>；同时借助大分子单克隆抗体长半衰期特点

实现长效，而非聚乙二醇化的制剂工艺，其分子量为 93.4KD。

从药效学及药动学来看：①聚乙二醇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，所以其抗原性和免疫原性降低，不易产生中和性抗体[29,30]。同时经聚乙二醇修饰后 rhG-CSF 的相对分子量大大提高，不易被肾小球滤过，中性粒细胞介导的清除机制在二代 PEG-rhG-CSFs 药品中占据主导地位，体内半衰期显著延长。②三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；同时三代药物在体内的消除保留抗体药物体内消除的特征，具有长半衰期的优势。③二代、三代药物区别于一代药物的共同特征是长效，消除以中性粒细胞的胞吞作用为主，G-CSF 的清除率取决于中性粒细胞计数，当化疗后中性粒细胞减少时，中性粒细胞介导机制清除减缓，当中性粒细胞计数回升时，该机制药物清除加快，正因 G-CSF 这种血药浓度的"自我调节"作用，使其临床应用安全性显著提高。④同为长效药物的二代 PEG-rhG-CSFs 与三代艾贝格司亭的区别：一是采用生产工艺不同，二代采用聚乙二醇修饰药物分子达到长效；三代药物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；二是发酵细胞系不同，国内上市的 PEG-rhG-CSFs 产品全部采用大肠杆菌发酵生产 G-CSFs，而艾贝格司亭 $\alpha$ 采用的是 CHO 细胞发酵生产 G-CSFs 糖蛋白分子，更加接近人体天然 G-CSF，安全性更高。

从临床适应症来看：国内上市的长效与短效 G-CSFs 产品的差异还体现在获批适应症以及临床实践指南的推荐中。一代药品即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<sup>[31]</sup>；二代与三代长效药品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的发生率（见表 4）。

### 7.3 适应症管理

G-CSF 是防治肿瘤放/化疗引起的中性粒细胞减少或缺乏症的有效药物，广泛应用于常规放/化疗、剂量密集性化疗、PBSC 动员及移植后造血功能的重建。根据用药目的不同，分为预防性应用、治疗性应用。

#### 7.3.1 预防性应用的适应症管理

预防性应用 G-CSF 可以有效降低包括肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病、卵巢癌等各种肿瘤患者化疗相关的中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度，降低患者的感染率和死亡率，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[33]。G-CSF 的预防可分为一级预防和二级预防。

##### 7.3.1.1 预防性升白的药物选择与风险评估

国内上市的所有 G-CSFs 产品，无论是一代短效药品还是二、三代的长效药品均具有预防性使用减少 FN 的适应症。基于已有临床证据，无论是 CSCO 还是 NCCN 指南所纳入的临床研究证据，均没有推荐小于 2 周的化疗方案后预防使用长效升白针<sup>[12, 16]</sup>。

风险评估是预防性使用 G-CSF 的重要前提[NCCN/CSCO]，国内外指南推荐的风险评估，均是基于发生 FN 的总体风险而进行的。发生 FN 的风险与治疗方案、给药剂量强度和患者特异性的危险因素有关 FN 风险应在第一个化疗周期和每个化疗周期之前进行评估。风险评估应包括疾病类型、化疗方案（高剂量、剂量密集或标准剂量）、患者特异性危险因素和治疗性质（辅助治疗 vs. 姑息治疗）。根据化疗方案，患者被分为高危组（>20%FN 风险）、中危组（10%-20%风险）或低风险组（<10%风险）[NCCN/CSCO]。高危组患者应接受预防性 G-CSF（1 类）。基于患者特异性危险因素，中度高危组也应考虑预防性 G-CSF。低风险组的患者一般不应接受预防性的 G-CSF 治疗。值得注意的是：①化疗方案只是风险评估的一个组成部分，需要结合患者特异性的危险因素（患者人口学特征、治疗方案、治疗性质等）<sup>[12]</sup>来评估 FN 的总体风险；②在化疗方案中添加单克隆抗体有可能增加 FN 的风险，特别值得关注的是利妥昔单抗，已知具有导致严重中性粒细胞减少的独立潜力，利妥昔单抗与长期、迟发性中性粒细胞减少症相关<sup>[34]</sup>。

### 7.3.1.2 预防处置

#### 1) 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。①对于接受高风险化疗方案的患者，无论患者治疗目的为治愈、延长生存周期或改善疾病相关症状，均推荐预防性应用 G-CSF。②对于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，均推荐预防性应用 G-CSF，具体风险因素如下：a. 年龄>65 岁且接受足剂量强度化疗；b. 既往接受过化疗或放疗治疗；c. 持续性中性粒细胞减少(>10d)；d. 肿瘤侵犯骨髓；e. 近期有外科手术和（或）开放性创伤史；f. 肝功能不全（胆红素>2.0 mg/dl）；g. 肾功能不全（肌酐清除率<50 ml/min）；h. 既往发生过 FN；i. 恶性血液淋巴系统疾病；j. 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；k. 营养/体能状况差。③对于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，也推荐考虑预防性应用 G-CSF。若 FN 风险增加与化疗方案相关，推荐更换为骨髓抑制不良反应较小的方案或降低药物剂量以减少 FN 的发生。

#### 2) 二级预防

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考虑预防性应用 G-CSF。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到化疗药物的剂量<sup>[35]</sup>。研究显示，既往化疗发生 FN 的患者，后续化疗 FN 再发风险为 50%-60%<sup>[36]</sup>。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，应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<sup>[37]</sup>。

### 3) 同步放化疗患者不建议预防使用

同步放化疗是局限期小细胞肺癌的标准治疗方案，NCCN 小细胞肺癌指南中不推荐 G-CSF 用于局限期小细胞肺癌同步放化疗，但并未提供直接证据<sup>[38]</sup>。但后续国内研究显示，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。宫颈癌同步放化疗期间一级预防使用 PEG-rhG-CSF，可明显降低同步放化疗期间重度骨髓抑制的风险，提高患者的生活质量<sup>[39]</sup>。另一篇研究报道称，对于食管癌和肺癌患者，PEG-rhG-CSF 能够有效减少同步放化疗所致 4 级中性粒细胞减少症的发生率<sup>[40]</sup>。因此，建议在密切监测血液学指标的情况下，合理应用 G-CSF 对同步放化疗所致的中性粒细胞减少症及 FN 进行预防及治疗。

## 7.3.2 治疗性升白治疗的适应症管理

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 FN 的患者治疗性应用 G-CSF 可显著缩短 FN 的持续时间、患者的感染率及住院时长。但对于严重中性粒细胞减少但不伴有发热的患者，治疗性应用 G-CSF 并未降低住院率或感染率，因此这一类患者不推荐常规治疗性使用 G-CSF。

1) 对于已接受预防性应用短效 rhG-CSF 的患者出现 FN，可继续使用短效 rhG-CSF 治疗。对于已接受预防性应用 PEG-rhG-CSF 的患者出现 FN，由于 PEG-rhG-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，额外的 G-CSF 可能没有优势，不建议额外给予 rhG-CSF 治疗<sup>[41]</sup>。但如果  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ，持续时间  $\geq 3 d$ ，考虑使用 rhG-CSF 补救治疗<sup>[42]</sup>。

2) 对于未接受预防性应用 G-CSF 的患者出现 FN，需进行治疗性应用 rhG-CSF 风险评估，若出现  $\geq 1$  个风险因素，推荐应用短效 G-CSF 治疗。如果不伴有并发感染风险，不推荐治疗性应用 G-CSF。风险因素包括：①脓毒血症；②年龄  $> 65$  岁；③  $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ；④中性粒细胞减少持续时间预计  $> 10d$ ；⑤合并有肺炎或其他感染疾病；⑥侵袭性真菌感染；⑦住院期间伴发热；⑧既往发生过 FN 等<sup>[42]</sup>。

3) 肿瘤患者放射治疗所导致的骨髓抑制，可治疗性使用 G-CSFs，包括短效制剂与长效制剂<sup>[12]</sup>。

## 7.4 用法用量管理

### 7.4.1 给药途径

皮下给药为首选，不推荐肿瘤患者局部使用治疗口腔黏膜炎。

全部 G-CSF 制剂，包括 rhG-CSF、PEG-rhG-CSF 及 Fc 融合蛋白类 G-CSF，用来预防或对症处置化疗导致的中性粒细胞减少都首选采用皮下注射的方式给药，部分 rhG-CSF 制剂还可以给予静脉注射或静脉点滴的给药途径。Călin 等<sup>[43]</sup>的一项前瞻性研究证实，发生 FN 的肿瘤患者，持续静脉注射高剂量 G-CSF（16 $\mu$ g/kg/d）作为一种替代的挽救性治疗方法，能够有效治疗癌症患者发热性中性粒细胞减少症，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，可通过持续静脉注射来保证<sup>[44]</sup>。

口腔黏膜炎是肿瘤患者化疗时最常见的并发症之一，rhG-CSF 不仅能够治疗因化疗导致的白细胞减少，还可能治疗化疗引起的口腔黏膜炎。其机制可能为 rhG-CSF 通过刺激和活化黏膜炎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。然而，G-CSF 皮下注射预防头颈部癌患者口腔黏膜炎有效性的几项 RCT 研究结果是相互矛盾的，其中一项 RCT 报告的结果表明 G-CSF 对其无效，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<sup>[45]</sup>。又一项队列研究 G-CSF 局部治疗 14 例患者的口腔黏膜炎，但也由于证据有限，不足以达到一个指导方针<sup>[46]</sup>。因此，本指南不推荐肿瘤患者局部使用 G-CSF 治疗口腔黏膜炎。

#### 7.4.2 用药时机

##### 7.4.2.1 预防性应用长效 G-CSF

尽管有些临床试验支持化疗后第二天给药<sup>[47]</sup>，但本指南仍推荐临床按照 NMPA 批准的说明书使用，即每周期化疗结束后 48h 皮下注射一次使用，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。尚无足够数据支持周化疗方案后使用长效 G-CSF，因此不推荐使用。

##### 7.4.2.2 短效 G-CSF（预防/治疗）

化疗后次日或最长至化疗后 3-4d 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。化疗前出现 ANC 降低，需持续使用至中性粒细胞生成峰出现（建议 $\geq$  7 d）方可开展化疗。

#### 7.4.3 用法用量与疗程

##### 7.4.3.1 长效 G-CSF 的用法用量

每个化疗周期皮下注射一次；不应在给予细胞毒性化疗前 14 天至化疗后 24 小时内给药。如：①聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液每周期化疗结束后 48h 使用。不同厂家产品推荐略有不同，按照体重给药推荐使用剂量为 100  $\mu$ g/kg。②硫培非格司亭注射液：每周期化疗结束后 48h 使用。推荐使用剂量为固定剂量 6 mg，也可按患者体重 100  $\mu$ g/kg 进行个体

化治疗。③拓培非格司亭注射液：每周期化疗结束后 48h ( $\pm 12$  小时) 使用。推荐使用剂量为固定剂量 2 mg (体重 $\geq 45$ kg) 或患者体重 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (体重 $< 45$ kg) 个体化治疗。⑤艾贝格司亭 $\alpha$ 注射液：每周期化疗结束后 48h 使用。推荐使用剂量为固定剂量 20 mg。使用前，预充式注射器需在室温下放置约 30min。

#### 7.4.3.2 短效 G-CSF 的用法用量

化疗后皮下注射是首选的给药方式。

1) 肿瘤化疗所致中性粒细胞减少：成年/儿童患者 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每日一次皮下或静脉注射给药。持续用药，直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平。预防性使用 G-CSF 的患者，若化疗前 1d 的 ANC $> 30 \times 10^9/\text{L}$  或 WBC $> 50 \times 10^9/\text{L}$ ，则本周期 G-CSF 用量减半。

2) 急性白血病化疗所致中性粒细胞减少：白细胞计数不足 1000/ $\text{mm}^3$ ，骨髓中的原粒细胞明显减少，外周血液中未见原粒细胞的情况下，成年患者 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，儿童患者 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每日一次皮下或静脉注射给药。

### 7.5 特殊患者用药管理

#### 7.5.1 儿童

接受抗癌治疗的儿童经常会出现中性粒细胞减少，并容易发展为严重的中性粒细胞减少症，导致发病率和/或死亡率增加。美国临床肿瘤学会 2000 年指南建议，对于伴有中性粒细胞计数 $< 100/\mu\text{L}$  的发热性中性粒细胞减少症、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，可考虑使用 G-CSF<sup>[48]</sup>。对接受强化化疗的癌症儿童进行的各项研究表明，G-CSF 的初级预防可以减少中性粒细胞减少症的持续时间，降低发热性中性粒细胞降低症的发生率，减少抗菌药物的使用，并减少住院治疗的需要<sup>[49]</sup>。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 治疗的高危白血病儿童的发热性中性粒细胞减少症和有记录的感染发生率较低，抗菌药物使用时间也较短<sup>[50]</sup>。但并不是所有的研究都表明使用 G-CSF 有任何益处。儿科肿瘤学小组的一项针对 T 细胞白血病和晚期淋巴瘤儿童的 G-CSF 与安慰剂的随机试验中，没有显著益处<sup>[51]</sup>。另一项针对 149 名接受非霍奇金淋巴瘤化疗的儿童和青少年的试验也显示，两组在发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症持续时间和总治疗费用方面没有显著差异<sup>[52]</sup>。ASCO 2000 更新建议成人和儿童的首选 CSF 给药途径均为皮下给药。G-CSF 对成人和儿童的毒性和不良反应相似，但对早产儿、新生儿及婴幼儿用药的安全性及有效性尚未确定，建议根据相关临床研究中临床获益、风险比进行评估和选择，详见表 4。

#### 7.5.2 妊娠/哺乳期女性患者

怀孕合并癌症被认为是一种罕见的现象，但由于现代生化方式的改变，其发病率正逐年增加，影响越来越多的妇女。粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是抗癌过程中不可或缺的支持性药物，引起了人们对其妊娠期安全性的关注。G-CSF 可以穿过胎盘，在动物模型中，已观

察到存在流产、低出生体重（LBW）和各种发育问题等并发症<sup>[53]</sup>，因此美国食品和药物管理局（FDA）已将 G-CSF 归类为“怀孕 C 类”<sup>[54]</sup>。一项研究比较了妊娠期间接受 G-CSF 治疗慢性中性粒细胞减少症孕妇和未接受治疗的孕妇，发现自然流产和早产无显著差异，且两组的新生儿不良事件相似<sup>[55]</sup>。另一项对 150 名不明原因复发性流产史的妇女进行的随机、双盲、安慰剂对照临床试验发现，妊娠前三个月使用 G-CSF 在流产、活产、不良事件、死产、LBW、药物暴露后临床实验室变量的变化、主要先天性异常和早产等方面，G-CSF 治疗组和安慰剂治疗之间没有显著差异<sup>[56]</sup>。虽 G-CSF 正逐渐被视为妊娠期间的一种安全的治疗选择，但考虑药物临床研究纳入妊娠人群有限，依据药品说明书中的药物作用机制、动物实验研究，不推荐对孕妇或有可能已怀孕的妇女使用。当证明孕妇用药潜在利益大于对胎儿的潜在危险时，应予以使用。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，因此哺乳妇女应慎用，详见表 4。

### 7.5.3 老年

年龄是发热性中性粒细胞减少发生的主要危险因素，G-CSF 预防可以显著降低这种风险。2010 年欧洲癌症研究和治疗组织也指出，对于所有年龄在 65 岁以上的实体肿瘤患者，强调年龄是与发热性中性粒细胞减少风险增加的患者相关因素<sup>[57]</sup>。Chambers<sup>[58]</sup>进行的系统回顾报告，年龄的增加使发热性中性粒细胞减少相关事件的发生率增加了约 40%。Aapro<sup>[59]</sup>研究比较了使用非格司汀对老年和非老年患者化疗诱导的中性粒细胞减少的一级预防，老年和非老年患者发生发热性中性粒细胞减少的比例差异无统计学意义（分别为 5.9%和 6%）。Volovat 等<sup>[60]</sup>对接受化疗的非小细胞肺癌患者比较了生物类似物（利培非格司亭）与安慰剂的作用。对于老年患者，利培非格司亭可降低发热性中性粒细胞减少的发生率（分别为 0%和 13.3%），这表明在老年患者，即使使用低风险化疗方案，G-CSF 仍然是有益的。对老年患者，G-CSF 药物在安全性与有效性方面未观察到老年患者与非老年患者具有差异。依据体内药代动力学及药品说明书，老年患者通常生理机能低下，可根据需要适当地调整用量及用药间隔时间，慎重给药，详见表 4。

### 7.5.4 特殊生理状态

使用 G-CSF 药物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。对 G-CSF 药物及大肠杆菌表达的其它制剂过敏者禁用。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，详见表 5。

## 8 联合用药

### 8.1 抗菌药物的联合使用

是否应该使用抗菌药物以预防由中性粒细胞减少而引起的感染，一直存在争议，原因是抗生素在有效降低感染的同时也会增加一些风险包括患者的治疗费用、药物相关不良反应、

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/757161060125006134>