

# 粒细胞集落刺激因子对靶细胞的作用机制及其常用制剂的临床药理研究和应用进展<sup>A</sup>

李菲<sup>1\*</sup>,王斌<sup>1#</sup>,舒斯云<sup>1</sup>,马林<sup>2</sup>(1.南方医科大学珠江医院儿科中心/炎症与免疫性疾病重点实验室,广州 510280;2.解放军总医院放疗科,北京 100853)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1291-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.34

**摘要** 目的:为开发粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的新型临床靶向药物,发掘现有药物新的临床应用领域提供参考。方法:以“粒细胞集落刺激因子”“机制”“临床药理”“G-CSF”“Mechanism”“Signal”“Pharmacology”“Pharmacokinetic”“Pharmacodynamic”等为关键词,组合查询中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink等数据库自建库起至2017年12月的相关文献,对G-CSF作用于靶细胞的分子生物学机制及其常用制剂的临床药理研究和应用进展等进行综述。结果:共检索到相关文献2167篇,其中有效文献53篇。G-CSF与其受体结合后,经多种信号传导途径,如Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)等,使细胞核发生基因转录,促进细胞增殖、分化、迁移,抑制炎症和抗凋亡等。G-CSF的临床常用制剂有非格司亭、来格司亭、聚乙二醇非格司亭等,相比于前两者,聚乙二醇非格司亭在体内半衰期较长、清除率较低且临床疗效更好,提高了患者依从性。G-CSF主要用于各种原因引起的粒细胞减少症,且在帕金森病、心肌梗死、脑卒中、肝衰竭及子宫内膜疾病等方面也有新的探索。结论:有关G-CSF的分子生物学机制研究尚浅,需要深入研究其作用机制以促进开发新的药物,并且应充分发挥G-CSF长效制剂的优势,积极探索其在不同临床疾病中的应用。

**关键词** 粒细胞集落刺激因子;常用制剂;作用机制;临床药理;应用

粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)从被发现、提纯、命名的更替经历了20余年,在1983年被命名为G-CSF<sup>[1]</sup>,目前又称为集落刺激因子3(CSF-3)。除了造血组织,G-CSF还可以由血管内皮细胞、成纤维细胞、神经细胞等产生。恶性实体肿瘤如膀胱、胃肠道肿瘤及恶性胶质瘤细胞也能大量分泌G-CSF,使造血干细胞增殖分化周期缩短、循环血液的中性粒细胞水平升高,促进细胞存活和迁移<sup>[2-4]</sup>。

为更深入地了解G-CSF的作用机制和药理性质,笔

者以“粒细胞集落刺激因子”“机制”“临床药理”“G-CSF”“Mechanism”“Signal”“Pharmacology”“Pharmacokinetic”“Pharmacodynamic”等为关键词,组合查询中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink等数据库自建库起至2017年12月的相关文献。结果,共检索到相关文献2167篇,其中有效文献53篇。现对G-CSF与粒细胞集落刺激因子受体(G-CSFR)结合后在细胞内发生的具体信号分子改变,以及G-CSF常用制剂的临床药理作用和临床疾病应用进行综述,以了解

作质量和效率的提高更具有重要的促进作用。

## 参考文献

- [1] 龙项,冯默,陈小敏,等.对静脉药物配置中心若干问题的思考和建议[J].中国药房,2008,19(13):1030-1032.
- [2] 江山,任俊辉,孟德胜,等.静脉药物配置中心的信息管理探讨[J].中国药业,2011,20(4):65-66.
- [3] 罗建华,徐萍,朱增燕.静脉药物配置中心信息系统的建立和应用[J].中国医院药学杂志,2011,31(9):780-788.
- [4] 纪亚亮,周容容.静脉药物配置中心信息系统实施之经验谈[J].医学信息:下旬刊,2011,23(8):2771-2772.
- [5] 顾敏.静脉配置中心信息系统的建设和应用[J].中国数字医学,2011,6(8):91-93.
- [6] 田志成,赵海茵,袁芳.二维码技术在我院PIVAS管理信息系统中的应用[J].中国药房,2014,25(9):825-827.
- [7] 魏宏波,赵林风.基于条形码的药库管理系统设计与实现[J].医疗卫生装备,2011,32(4):37-39.
- [8] 陈俐,钱阳明,王宏,等.医院病案管理软件系统编制及条形码应用的研究[J].中国病案,2005,6(11):31-33.
- [9] 傅若秋,孟德胜,卢来春.关于静脉药物配置中心建立与运行的几个关键问题的思考和建议[J].中国药房,2010,21(13):1191-1192.
- [10] 沈国荣,尤晓明,李轶,等.我院PIVAS的自动化建设与实践[J].中国药房,2017,28(7):940-943.

(收稿日期:2017-08-29 修回日期:2017-09-30)

(编辑:刘萍)

<sup>A</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81371514)

\* 住院医师,博士研究生。研究方向:新生儿脑损伤。E-mail: fmq0901@163.com

# 通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:新生儿、早产儿脑损伤和新生儿脑损伤。E-mail: wangbin6556@126.com

G-CSF的作用机制,为开发新的药物作用靶点,发掘现有药物新的应用领域提供参考。

## 1 G-CSF分子生物学机制

G-CSF与G-CSFR结合后,经过多种信号传导通路,将信号传递至细胞核内促进基因转录和表达,引起细胞增殖分化、促进迁移、抑制炎症和细胞凋亡等,见图1。

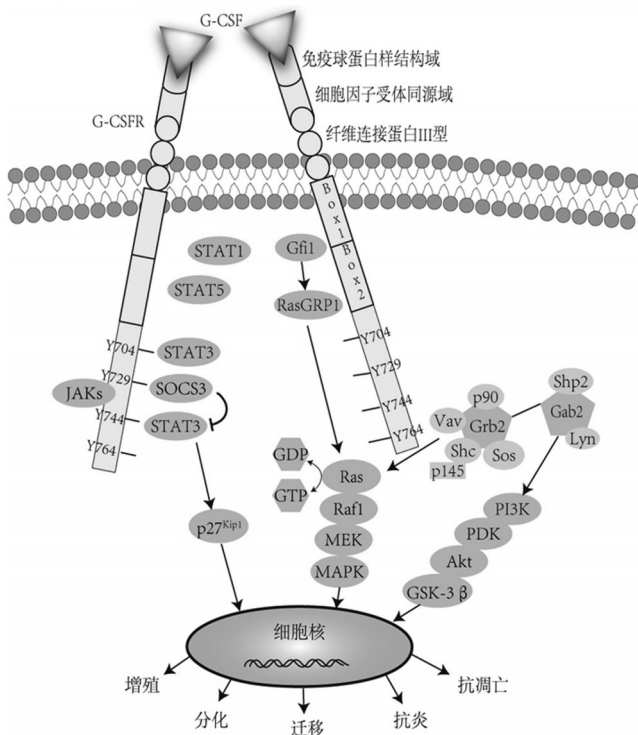


图1 G-CSF与G-CSFR结合后细胞内发生的信号分子变化图

### 1.1 G-CSFR结构

G-CSFR是跨膜蛋白,如图1所示,包括胞外的免疫球蛋白样(Ig)结构域、细胞因子受体同源域(CRH)、3个纤连蛋白Ⅲ型(FNⅢ)模块,胞内结构域由3个氨基酸序列组成(Box1~3),是信号传导的关键结构,其中位于结构域远端的Box3含有4个酪氨酸残基磷酸化位点,分别是Y704、Y729、Y744、Y764,这些磷酸化位点可以募集很多含Src同源域2(SH2)或磷酸酪氨酸结合(PTB)结构域的信号分子,发挥特定的分裂、分化等作用<sup>[5-6]</sup>。

### 1.2 分子通路

G-CSF与G-CSFR结合后,相邻的2个受体-配体二聚物形成四聚体复合物<sup>[5]</sup>,引起细胞内一系列信号分子活化,主要激活Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)这三条信号通路。

1.2.1 JAK/STAT通路 细胞膜上的受体和配体形成四聚体,活化细胞内JAKs激酶家族中的JAK1、JAK2和Tyk2,这些JAKs激酶对受体胞内结构域进行酪氨酸磷酸化,进一步募集含SH2结构域的信号蛋白如STATs、细胞因子信号抑制物3(SOCS3)、生长因子受体结合蛋白2(Grb2)、Src同源区结构域蛋白C(Shc)、Lyn等,影响胞

内核基因表达或线粒体变化,从而改变细胞分化、增殖、凋亡、迁移或炎症等过程<sup>[7-8]</sup>。其中,STATs家族有STAT1、STAT3、STAT5参与了G-CSF诱导的细胞增殖或分化,STAT3结合于受体胞内远端的酪氨酸位点,在生理和病理状态下有不同的活化过程,细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)抑制剂p27<sup>Kip1</sup>通过结合STAT3发挥促细胞分化的功能,STAT1、STAT5结合并作用于受体胞内近端结构域,STAT5在G-CSFR活化后迅速到达高峰且快速衰减,持续时间约30 min,但上下游机制并不清楚<sup>[9-11]</sup>。而SOCS蛋白是JAKs/STATs通路的负性调节因子,SOCS3的SH2结构域与受体膜远端磷酸化的Y729结合,抑制JAKs酶活性从而降低STATs磷酸化水平,该抑制蛋白在调控骨髓来源细胞的增殖分化过程中发挥着重要作用<sup>[5,12]</sup>。

1.2.2 Ras/MAPK通路 Ras的激活需要完成从非活化GDP结合状态到活化GTP结合状态的转换,完成该转变过程的鸟苷酸转换因子包括Ras鸟嘌呤核苷酸释放蛋白1(RasGRP1)、Sos、Vav等。独立生长因子(Gfi1)是锌指状转录因子,能促进RasGRP1表达,活化Ras,在G-CSF激活的Ras/MAPK通路中发挥作用<sup>[13]</sup>。Grb2类似支架蛋白,虽然自身缺乏催化活性,但能结合很多信号分子形成复合物如Sos、Shc、Vav、p90等。Grb2具有不同的结合模块,包括N端同源域(PH)、SH3结合点、SH2结合点<sup>[14]</sup>,Grb2借助SH2结构域与pY764结合,通过SH3结构域结合鸟苷酸转换因子Sos,活化Ras,激活Raf1,使下游的MEK和MAPK发生磷酸化,诱导基因表达;Shc也能通过SH2结构域被pY764募集,在p145的参与下发生磷酸化活化,再结合Grb2形成p145/Shc/Grb2复合物,参与Ras激活过程;Vav通过SH2结构域与Grb2结合并产生协同作用<sup>[15-17]</sup>。

1.2.3 PI3K/Akt通路 Lyn是Src激酶家族成员,其磷酸化激活和去磷酸化灭活对生理状态下的信号传递都很重要,Lyn的自身磷酸化位点在Tyr396,去磷酸化作用主要由酪氨酸磷酸酶Shp2来完成。在G-CSF刺激下Grb2与受体pY764结合,调节蛋白Gab2(Grb2-associated binder 2)是Grb2的结合蛋白,Gab2利用SH3结构域与Grb2结合并发生磷酸化,Gab2再募集Shp2,帮助Lyn完成自身磷酸化和去磷酸化功能,引起下游PI3K/PDK/Akt通路激活,发生信号传导作用<sup>[15]</sup>。动物研究发现,G-CSF可能通过PI3K/Akt下游通路的糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)沉默表达来减少新生小鼠急性期缺血缺氧后的神经炎症、细胞凋亡和血脑屏障损伤<sup>[18-19]</sup>。

## 2 常用制剂的临床药理研究

G-CSF的临床药剂多样,包括非糖基化甲硫氨酰基重组人G-CSF(r-MetHuG-CSF)如非格司亭(Filgrastim)、糖基化G-CSF如来格司亭(Lenograstim)、聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)如聚乙二醇非格司亭(Pegfilgrastim)、G-CSF的突变基因产物如那托司亭(Nartograstim)以及各种复合蛋白产物等。下面

将主要阐述G-CSF常用制剂的药理作用和治疗效果。

### 2.1 非糖基化G-CSF

随着基因工程技术发展,研究者利用大肠杆菌的重组基因技术研发出无糖基链的rhG-CSF,最著名的是美国Amgen公司研制的非格司亭(Filgrastim),1991年上市后很快广泛应用于各种肿瘤化疗后或移植后粒细胞减少的患者,如急性髓系白血病、淋巴瘤、肉瘤等,也可用于先天性或获得性中性粒细胞减少症,加快粒细胞恢复和重建<sup>[20]</sup>。一项单中心随机对照试验纳入了118例化疗后或自体移植后的患者,比较皮下注射和静脉注射非格司亭的不同给药方式。虽然结果显示2种给药方式在临床疗效、生存质量和不良反应方面均无明显差异,但皮下注射组中性粒细胞减少的持续时间短于静脉注射组<sup>[21]</sup>,可能是因为皮下注射时药物在体内的滞留时间更长。由此看来,对于血小板正常的粒细胞减少患者,皮下注射或为首选,但为明确这两种给药方式的利弊,尚需更大样本的多中心试验来确证。研究表明,非格司亭皮下注射时可能通过零级和一级吸收并存的方式进入人或动物体内,其中约60%经淋巴系统的零级吸收,用药后4~12h到达血液浓度高峰,半衰期3~8h。粒细胞减少的生物模型及肾切除动物模型均证实了该药物的一级清除主要依赖于中性粒细胞表面的受体和双肾,当靶受体饱和或中性粒细胞数目急剧减少时肾清除发挥重要作用<sup>[22]</sup>。非格司亭的疗效和剂量并非正相关,临床上对化疗后中性粒细胞减少的成人或儿童的药物用量多在5~15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,而药物剂量过高[大于20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ]可能对粒细胞减少患者产生严重的毒性作用。对脂肪移植后的小鼠模型使用高剂量[100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ]G-CSF会延长炎症反应并引起严重的纤维粘连,所以不少研究认为应当根据白细胞的数值来调整药物剂量<sup>[23-24]</sup>。临床数据表明,G-CSF引起的常见的不良反应有骨痛、发热性中性粒细胞减少、肌肉疼痛等<sup>[25]</sup>。非格司亭作为大肠杆菌来源的非糖基化rhG-CSF,在临床上应用的时间较久,此外还有很多非格司亭类似物,其中Nivestim、XM02、Zarzio(又称EP2006)已获批进入欧洲市场。大量临床试验证明非格司亭类似物的药效或不良反应与非格司亭相比无显著差异<sup>[26-27]</sup>,其他如FSK0808、BK0023、EP2006、GP02等非格司亭类似物也已进入I期临床试验,有望为患者提供更多的用药选择<sup>[28-30]</sup>。

### 2.2 糖基化G-CSF

来格司亭(Lenograstim)是来源于中国仓鼠卵巢细胞的rhG-CSF,于1993年利用基因工程技术制备出来,在苏氨酸133位点上有一条糖基链。来格司亭在药物剂量、给药方式、给药时间等方面均与非格司亭相似,且对比两者在改善化疗后中性粒细胞减少及动员自体外周血干细胞的疗效,结果差异仍无统计学意义<sup>[20,31]</sup>。

### 2.3 聚乙二醇化G-CSF

聚乙二醇是中性的、亲水的、惰性的多聚物分子,随着G-CSF结合的聚乙二醇分子数目增多,形成的复合物在

体内半衰期增加,酶降解、肾清除率和免疫原性降低,但分子量过大会影响药物的体外活性和吸收效率。聚乙二醇非格司亭(Pegfilgrastim)在2002年进入市场,由20kDa聚乙二醇分子和非格司亭的蛋氨酸残基N端共价结合而成,该药物的体外试验研究发现其药效损失少,而体内试验表明亲和力及活性明显增强<sup>[32]</sup>。该药目前作为一种长效制剂在临床应用甚广,多项临床试验证明,单次剂量100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或固定剂量6mg的聚乙二醇非格司亭与5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的非格司亭比较,虽然升高白细胞的效应和安全性相当,但聚乙二醇非格司亭组体内药物浓度维持时间更长,每化疗周期仅需一次注射,增加了患者依从性,且不良反应甚至低于非格司亭组<sup>[33-34]</sup>。尽管聚乙二醇非格司亭的依从性和安全性已受到认可,但在给药时间方面,一项关于健康大鼠和粒细胞减少大鼠模型的研究发现,聚乙二醇非格司亭的最佳给药时间是在化疗后48h而不是化疗后2h或24h<sup>[35]</sup>。最新一项I期临床试验发现,化疗后第3天注射一次30、60、100、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 聚乙二醇非格司亭,相比于化疗后第3天和第5天分别注射半量药物,后者对3级嗜中性白血球减少症患者的疗效更好。60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单次注射,30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 分2次注射都是推荐用法,但需要进行下一步II期临床试验<sup>[36]</sup>。除聚乙二醇非格司亭外,其他聚乙二醇化的类似药物有Lipegfilgrastim、Pegteograstim、ANF-RHO<sup>TM</sup>等。一项纳入1000例乳腺癌患者的研究比较了Lipegfilgrastim和聚乙二醇非格司亭的成本效益,发现前者更具优势<sup>[37]</sup>;Pegteograstim的III期临床试验中,Pegteograstim组和聚乙二醇非格司亭对照组均采用6mg单剂量注射,结果表明Pegteograstim组中性粒细胞数量恢复更迅速<sup>[38]</sup>;另外新型药物ANF-RHO<sup>TM</sup>也已进入I期临床试验<sup>[39]</sup>。

### 2.4 其他

除以上几类制剂外,为了能在维持药效的前提下延长G-CSF的半衰期和体内作用时间,科研工作者们不断尝试新的方法,例如研制基因突变蛋白、融合蛋白、结合转铁蛋白、纳米络合蛋白等方法。

那托司亭又称KW-2228,是将G-CSF分子链N端的5个氨基酸替换,利用大肠埃希菌基因工程技术合成的突变基因产物,该药物提高了G-CSF的体内活性和稳定性,也降低了清除率。1993年日本对粒细胞减少症的患儿进行了该药物的I期临床试验<sup>[40]</sup>。目前主要在日本用于预防化疗后并发症,如粒细胞减少性发热。

Balugrastim是rhG-CSF与人白蛋白(HSA)的基因融合蛋白产物,荟萃分析统计显示该药对化疗患者的临床疗效和不良反应与聚乙二醇非格司亭相比无明显差异<sup>[41]</sup>。还有GW003作为rhG-CSF/HSA的基因重组蛋白,也已经顺利完成以食蟹猴为模型的临床前试验<sup>[42]</sup>。

将二硫环肽、转铁蛋白和重组G-CSF连接制成的融合蛋白产物G-C-T,体外试验和小鼠体内试验证明复合蛋白中的二硫键可自行裂解并释放G-CSF,充分发挥体内生物活性,该制剂的药动学和药效学特性有待行下一

步临床前试验,但作为首个利用可降解二硫键来连接重组融合蛋白的制药方法,值得深入和扩大研究<sup>[43]</sup>。

区别于普通的聚乙二醇共价结合方法,将聚乙二醇胆烷和rhG-CSF通过生物结合的方式形成超分子纳米复合材料,该纳米络合蛋白在药效方面与聚乙二醇非格司亭相当<sup>[44]</sup>。综上所述,这些不同的新型制法为G-CSF的多样制造工艺提供了更开阔的思路。

### 3 常用制剂的临床应用

长期以来,G-CSF主要用于治疗各种原因引起的粒细胞减少症。除此之外,G-CSF在其他疾病领域如帕金森病、心肌梗死、脑卒中、肝衰竭及子宫内膜疾病等方面也有新的尝试。

#### 3.1 粒细胞减少症

G-CSF因其显著的促成熟粒细胞生成作用,广泛应用于肿瘤放疗后、血液病移植后、先天或后天粒细胞减少症、粒细胞减少所致重症感染等。但不同类型的肿瘤患者应使用不同的化疗方案,故针对性地制定符合国情的G-CSF的药物利用评价标准,能够更好地规范治疗<sup>[45]</sup>。

#### 3.2 帕金森病

G-CSF可能通过抗凋亡机制减少细胞死亡,保护多巴胺神经元。最近一项I期临床试验纳入4例早期帕金森病的男性患者,每个疗程皮下注射3.3 μg/(kg·d)的低剂量非格司亭连续5 d,完成6个疗程并随访2年,发现给药后能减缓疾病的恶化进程<sup>[46]</sup>,作为首个关于G-CSF治疗帕金森病的临床初步研究,试验结果揭示了该药物对于治疗帕金森病的价值。

#### 3.3 心肌梗死

G-CSF的临床制剂从20世纪初开始用于治疗心肌梗死患者,但其临床疗效褒贬不一。2008年一篇纳入10项研究共445例患者的荟萃分析认为G-CSF用于急性心梗后再灌注的患者并不具有明显益处<sup>[47]</sup>;2015年开展了一项纳入1 530例心肌梗死患者的多中心前瞻性III期临床随机对照试验,比较非格司亭联合标准治疗的试验组与单用标准治疗的对照组的不同临床结局,有望为心肌梗死患者的治疗方向提供更多的指导依据<sup>[48]</sup>。

#### 3.4 脑卒中

对脑卒中患者而言,G-CSF的临床疗效也并不十分显著。一项多中心的II期临床试验发现,与安慰剂对照组比较,非格司亭组的梗死灶扩大趋势有所减缓,但并未改善缺血性脑卒中患者的病死率或30 d梗死灶大小<sup>[49]</sup>。一项纳入14篇研究共1 037例脑卒中患者的荟萃分析统计结果显示,使用G-CSF累积剂量1~135 μg/(kg·d)的试验组与安慰剂组比较,病死率、美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分和不良反应均无明显组间差异,仅日常生活能力量表(Barthel Index)评分稍有改善<sup>[50]</sup>,但该项分析并未对缺血性脑卒中和出血性脑卒中患者做进一步的亚组分析,G-CSF对不同亚型、不同病程的脑卒中患者是否具有疗效差异尚未可知,需要再深入研究。

### 3.5 肝脏疾病

G-CSF能促使骨髓干细胞迁移入肝,改善肝微环境,使局部肝组织修复重建。对慢加急性肝衰竭患者进行回顾性随机对照试验表明,相较于对照组,G-CSF治疗组的短期生存率提高约20%~40%,且差异具有统计学意义<sup>[51]</sup>。对于严重酒精性肝炎患者,G-CSF联合标准药物治疗的试验组和单用标准药物治疗的对照组比较,试验组肝功能指标较对照组明显改善,且90 d生存率显著高于对照组(78.3% vs. 30.4%; $P=0.001$ )<sup>[52]</sup>。

### 3.6 子宫内膜疾病

G-CSF具有促进卵细胞成熟、胚胎种植、滋养细胞迁移和侵袭以及调节子宫内膜容受性等功效,能够增加体外受精的着床成功率,且未发现有明显并发症,但药物适应证、最佳剂量、治疗时间,以及是否能减少子痫前期或早产的发生率等问题仍需更多研究<sup>[53]</sup>。

## 4 结语

G-CSF从发现至今约半个世纪,但该蛋白分子对细胞内信号通路的调控机制尚不完全清楚,继续深入研究和明确其相关分子机制有助于开发新的临床靶向药物。上述G-CSF的临床制剂分类多样且药理特性不一,长效制剂因其药效稳定、依从性强而优势明显,利用现代制药工艺进一步开发低成本的长效人工药物,简化给药方式,是今后制药产业努力的方向。另外,G-CSF较高的安全性受到普遍肯定,临床应用方面,虽然目前对其用于缺血缺氧性疾病如心肌梗死、脑卒中等成人患者的治疗效果尚有争议,但很多新生鼠缺血缺氧的动物试验研究提示该药具有显著的神经保护作用,且儿童的神经再生及造血能力强于成年患者,故G-CSF在新生儿缺血缺氧性脑损伤等疾病治疗方面仍有广泛应用前景,值得进一步探索。

## 参考文献

- [1] WELTE K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7): 983-993.
- [2] MORRIS KT, KHAN H, AHMAD A, et al. G-CSF and G-CSFR are highly expressed in human gastric and colon cancers and promote carcinoma cell proliferation and migration [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1211-1220.
- [3] CUI YH, SUH Y, LEE HJ, et al. Radiation promotes invasiveness of non-small-cell lung cancer cells through granulocyte-colony-stimulating factor [J]. *Oncogene*, 2015, 34(42): 5372-5382.
- [4] KAST RE, HILL QA, WION D, et al. Glioblastoma-synthesized G-CSF and GM-CSF contribute to growth and immunosuppression: potential therapeutic benefit from dapsone, fenofibrate, and ribavirin [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1-10.
- [5] 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.
- [ 6 ] LIONGUE C, WARD AC. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in myeloid malignancy[J]. *Front Oncol*, 2014.DOI: 10.3389/fonc.2014.00093.
- [ 7 ] MEHTA HM, MALANDRA M, COREY SJ. G-CSF and GM-CSF in neutropenia[J]. *J Immunol*, 2015, 195 (4) : 1341-1349.
- [ 8 ] ALIPER AM, FRIEDEN-KOROVKINA VP, BUZDIN A, et al. A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(4) : 737-746.
- [ 9 ] DWIVEDI P, GREIS KD. Granulocyte Colony Stimulating Factor Receptor (G-CSFR) signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia and related malignancies[J]. *Exp Hematol*, 2017.DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.008.
- [10] CHATZIMPALOGLOU A, KOLOSOV M, ECKOLS TK, et al. Synthetic and biological studies of phaeosphaerides [J]. *J Org Chem*, 2014, 79(9) : 4043-4054.
- [11] WARD AC, HERMANS MH, SMITH L, et al. Tyrosine-dependent and -independent mechanisms of STAT3 activation by the human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor are differentially utilized depending on G-CSF concentration[J]. *Blood*, 1999, 93(1) : 113-124.
- [12] YU H, LIU Y, MCFARLAND BC, et al. SOCS3 deficiency in myeloid cells promotes tumor development: involvement of STAT3 activation and myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(7) : 727-740.
- [13] DE LA LUZ SIERRA M, SAKAKIBARA S, GASPERINI P, et al. The transcription factor Gfi1 regulates G-CSF signaling and neutrophil development through the Ras activator RasGRP1[J]. *Blood*, 2010, 115(19) : 3970-3979.
- [14] NAKAOKA Y, KOMURO I. Gab docking proteins in cardiovascular disease, cancer, and inflammation[J]. *Int J Inflamm*, 2013.DOI: 10.1155/2013/141068.
- [15] FUTAMI M, ZHU QS, WHICHARD ZL, et al. G-CSF receptor activation of the Src kinase Lyn is mediated by Gab2 recruitment of the Shp2 phosphatase[J]. *Blood*, 2011, 118(4) : 1077-1086.
- [16] KENDRICK TS, LIPSCOMBE RJ, RAUSCH O, et al. Contribution of the membrane-distal tyrosine in intracellular signaling by the granulocyte colony-stimulating factor receptor[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(1) : 326-340.
- [17] AVALOS BR. Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor[J]. *Blood*, 1996, 88 (3) : 761-777.
- [18] LI L, KLEBE D, DOYCHEVA D, et al. G-CSF ameliorates neuronal apoptosis through GSK-3 $\beta$  inhibition in neonatal hypoxia-ischemia in rats[J]. *Exp Neurol*, 2015. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.10.004.
- [19] LI L, MCBRIDE DW, DOYCHEVA D, et al. G-CSF attenuates neuroinflammation and stabilizes the blood-brain barrier via the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway following neonatal hypoxia-ischemia in rats[J]. *Exp Neurol*, 2015.DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.12.020.
- [20] KUWABARA T, KOBAYASHI S, SUGIYAMA Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Drug Metab Rev*, 1996, 28(4) : 625-658.
- [21] PAUL M, RAM R, KUGLER E, et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3) : 243-248.
- [22] WICZLING P, LOWE P, PIGEOLET E, et al. Population pharmacokinetic modelling of filgrastim in healthy adults following intravenous and subcutaneous administrations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(12) : 817-826.
- [23] CAI J, LI B, LIU K, et al. Low-dose G-CSF improves fat graft retention by mobilizing endogenous stem cells and inducing angiogenesis, whereas high-dose G-CSF inhibits adipogenesis with prolonged inflammation and severe fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491 (3) : 662-667.
- [24] PETROS WP, RABINOWITZ J, STUART A, et al. Clinical pharmacology of filgrastim following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation[J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(5) : 705-711.
- [25] BOTTERI E, KRENDYUKOV A, CURIGLIANO G. Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: a meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2018.DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.034.
- [26] GASCÓN P, TESCH H, VERPOORT K, et al. Clinical experience with Zarzio<sup>®</sup> in Europe: what have we learned? [J]. *Support Care Cancer*. 2013, 21(10) : 2925-2932.
- [27] BLAIR HA, SCOTT LJ. Tbo-filgrastim: a review in neutropenic conditions[J]. *Bio Drugs*, 2016, 30(2) : 153-160.
- [28] MATSUGUMA K, MATSUKI S, EUNHEE C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FSK0808 and Gran after single intravenous drip administration or single subcutaneous administration: comparative study in healthy Japanese adult male subjects[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(3) : 470-475.
- [29] CROBU D, SPINETTI G, SCHREPFER R, et al. Preclinical and clinical phase I studies of a new recombinant Filgrastim (BK0023) in comparison with Neupogen<sup>®</sup>[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014.DOI: 10.1186/2050-6511-15-7.
- [30] SVEIKATA A, GUMBREVIČIUS G, SEŠTAKAUSKAS K, et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor formulations after single subcutaneous administration to healthy volunteers[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2014, 50(3) : 144-149.
- [31] SOURGENS H, LEFRÈRE F. A systematic review of

- available clinical evidence-filgrastim compared with lenograstim[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(8): 510-518.
- [32] MOLINEUX G. Pegylation: engineering improved biopharmaceuticals for oncology[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(8 Pt 2): 3S-8S.
- [33] ZHANG W, JIANG Z, WANG L, et al. An open-label, randomized, multicenter dose-finding study of once-per-cycle pegfilgrastim versus daily filgrastim in Chinese breast cancer patients receiving TAC chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(5): 147.
- [34] GREEN MD, KOELBL H, BASELGA J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1): 29-35.
- [35] SCHOLZ M, ENGEL C, APT D, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the novel human granulocyte colony-stimulating factor derivative Maxy-G34 and pegfilgrastim in rats[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(6): 823-837.
- [36] 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[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(5): 402-410.
- [37] AKPO E, JANSEN IR, MAES E, et al. Cost-utility analysis of lipegfilgrastim compared to pegfilgrastim for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with stage II-IV breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00614.
- [38] LEE KH, KIM JY, LEE MH, et al. A randomized, multicenter, phase II/III study to determine the optimal dose and to evaluate the efficacy and safety of pegteograstim (GCPGC) on chemotherapy-induced neutropenia compared to pegfilgrastim in breast cancer patients: KCSG PC10-09[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(4): 1709-1717.
- [39] MISRA H, BERRYMAN J, JUBIN R, et al. A phase I study to determine safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ANF-RHO™, a novel PEGylated granulocyte colony-stimulating factor, in healthy volunteers[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 75-84.
- [40] SAKURAI M, ITO M, HANAWA Y, et al. Clinical study of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (KW-2228) in pediatric field. 1. Effectiveness on neutropenia by various causes and safety[J]. *Rinsho Ketsueki*, 1993, 34(2): 111-118.
- [41] PFEIL AM, ALLCOTT K, PETTENGELL R, et al. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(2): 525-545.
- [42] XU X, YANG J, LIU Y, et al. The induction of prolonged myelopoietic effects in monkeys by GW003, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor genetically fused to recombinant human albumin[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(2): 760-767.
- [43] CHEN X, BAI Y, ZARO J L, et al. Design of an in vivo cleavable disulfide linker in recombinant fusion proteins [J]. *Biotechniques*, 2010, 49(1): 513-518.
- [44] SALMASO S, BERSANI S, MASTROTTO F, et al. Self-assembling nanocomposites for protein delivery: supramolecular interactions between PEG-cholane and rh-G-CSF [J]. *J Control Release*, 2012, 162(1): 176-184.
- [45] 晏妮, 吴胜林, 杜霞, 等. 肿瘤患者使用重组人粒细胞集落刺激因子 DUE 标准的建立与应用[J]. *中国药房*, 2016, 27(29): 4050-4053.
- [46] TSAI ST, CHU SC, LIU SH, et al. Neuroprotection of granulocyte colony-stimulating factor for early stage Parkinson's disease[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(3): 409-416.
- [47] ZOHLNHÖFER D, DIBRA A, KOPPARA T, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor for myocardial recovery after acute myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1429-1437.
- [48] ACHILLI F, MALAFRONTI C, CESANA F, et al. Granulocyte-colony stimulating factor for large anterior ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the prospective randomized phase III STEM-AMI OUT-COME trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(4): 652-658.
- [49] RINGELSTEIN EB, THUIJS V, NORRVING B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute ischemic stroke: results of the AX200 for ischemic stroke trial[J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2681-2687.
- [50] HUANG X, LIU Y, BAI S, et al. Granulocyte colony stimulating factor therapy for stroke: a pairwise meta-analysis of randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e175774.
- [51] CHAVEZ-TAPIA NC, MENDIOLA-PASTRANA I, et al. Granulocyte-colony stimulating factor for acute-on-chronic liver failure: systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5): 631-641.
- [52] SINGH V, SHARMA AK, NARASIMHAN RL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(9): 1417-1423.
- [53] WÜRFEL W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions[J]. *J Reprod Immunol*, 2015. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.010.

(收稿日期: 2017-12-30 修回日期: 2018-03-02)  
(编辑: 余庆华)