

## 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液在健康志愿者中的药动学和药效学研究

张春云<sup>1△</sup>, 邵杰<sup>2△</sup>, 吴雅丽<sup>1</sup>, 申文晋<sup>1\*</sup>, 蔡永明<sup>1</sup>, 司端运<sup>1</sup>, 张宗鹏<sup>1</sup>

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276006

**摘要:** 目的 研究聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 (PEG-G-CSF) 注射液在健康人体单次给药的药动学 (PK) 和药效学 (PD) 特征, 评价其 PK/PD 相关性。方法 采用单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计, 36 例健康受试者分别单次 sc PEG-G-CSF 注射液 30、60、100、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 分别于给药前 (0 h), 给药后 1、3、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、192、240、312、408 h 采肘静脉血, 双抗体夹心酶联免疫分析 (ELISA) 法检测血清药物浓度, 所有血药浓度-时间数据采用 DAS3.2.4 药动学程序软件进行处理, 用非房室模型拟合计算药动学参数,  $t_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$  采用实测值; AUC 采用梯形法计算。并同步监测血清绝对中性粒细胞计数 (ANC)。结果 在 30~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量范围内  $t_{\text{max}}$  较为恒定, 为 8.0~12.4 h; 当给药剂量升至 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  时,  $t_{\text{max}}$  后移至 24.0 h;  $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-408\text{h}}$  随剂量递增而呈更大比例增大, 即当剂量增加约 7 倍时,  $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-408\text{h}}$  分别增大 14、26 倍。各剂量组  $t_{1/2Z}$  较为一致 (约 61 h)。血清中的 ANC 水平与给药前比较均有显著升高, ANC 的达峰时间 ( $t_{\text{max(ANC)}}$ ) 随着剂量增加而延长, 且明显滞后于血药浓度的  $t_{\text{max}}$ ; ANC 的峰浓度 ( $C_{\text{max(ANC)}}$ ) 和随时间变化曲线下面积 ( $\text{AUC}_{0-408\text{h(ANC)}}$ ) 与给药剂量的相关性不甚明显。给药后 1 周内血液中 ANC 一直维持在较高水平范围内, 而血清中 PEG-G-CSF 的浓度在 8~24 h 达到峰值, 较 PD 的达峰时间早。结论 健康受试者单次 sc PEG-G-CSF 注射液 30~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  呈现非线性动力学特征。在血液中的清除主要经嗜中性粒细胞受体介导, 并且具有自我调节的清除机制。与非 PEG 化的 rhG-CSF 比较, PEG-G-CSF 显示了其在体内的长效特性。

**关键词:** 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液; PEG-G-CSF; 中性粒细胞计数; ELISA; 药动学; 药效学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1614-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.003

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor Injection in healthy volunteers

ZHANG Chun-yun<sup>1</sup>, SHAO Jie<sup>2</sup>, WU Ya-li<sup>1</sup>, SHEN Wen-jin<sup>1</sup>, CAI Yong-ming<sup>1</sup>, SI Duan-yun<sup>1</sup>, ZHANG Zong-peng<sup>1</sup>

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Company Ltd, Tianjin 300301, China

2. Lunan Pharmaceutical Group Co. Ltd, Linyi 276006, China

**Abstract: Objective** To investigate the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (PEG-G-CSF) Injection after a single dose administration in healthy volunteers, and study the relationship between PK and PD. **Methods** A single center, randomized, double-blind, placebo-controlled test was used, and 36 healthy volunteers were sc administered at single doses of 30, 60, 100, and 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PEG-G-CSF Injection. The cubital vein blood was collected at 0, 1, 3, 6, 10, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192, 240, 312, and 408 h, respectively. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was developed to determine the dynamic changes of serum drug concentration. All serum concentration time data were processed by DAS3.2.4 pharmacokinetic program. The pharmacokinetic parameters were calculated by non compartmental model fitting. The measured values of  $t_{\text{max}}$  and  $C_{\text{max}}$  were used, and AUC was calculated by trapezoid method.

收稿日期: 2017-06-07

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2012ZX09304002)

作者简介: 张春云 (1984—), 硕士, 主要从事药物临床、临床前评价研究。Tel: (022)84845058 E-mail: zhangcy@tjipr.com

邵杰 (1979—), 双学士, 主要从事新药临床试验工作。E-mail: shaojiesjsj@163.com

\*通信作者 申文晋 (1984—), 女, 硕士, 主要从事药物临床、临床前药代动力学评价研究。E-mail: shenwenjin1202@163.com

<sup>△</sup>共同第一作者

The changes of absolute neutrophil count (ANC) in serum were monitored synchronously. **Results** In the dose range of 30 — 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $t_{\text{max}}$  was constant between 8.0 and 12.4 h. When the dosage was increased to 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and  $t_{\text{max}}$  was delayed to 24.0 h. With increasing doses of a greater proportion,  $C_{\text{max}}$  and  $\text{AUC}_{0\sim 408\text{h}}$  were increased in a greater than dose proportional manner. When the dose increased to about 7 times,  $C_{\text{max}}$  and  $\text{AUC}_{0\sim 408\text{h}}$  were increased 14 and 26 times, respectively.  $T_{1/2Z}$  in each dose group was more consistent (about 61 h). The serum ANC levels were significantly increased after treatment. The peak time of  $t_{\text{max(ANC)}}$  prolonged with the increase of dosage, and obviously lagged behind the blood concentration of  $t_{\text{max}}$ . The peak concentration of  $C_{\text{max(ANC)}}$  and the curves of  $\text{AUC}_{0\sim 408\text{h(ANC)}}$  were not very obviously related to dosage. Within 1 week after administration, blood ANC remained at a high level, while serum PEG-G-CSF concentrations reached peak concentration at 8 — 24 h, earlier than PD peak time. **Conclusion** PEG-G-CSF exhibits nonlinear pharmacokinetics at single dose of 30 — 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in healthy subjects with single sc PEG-G-CSF Injection. Drug clearance in the serum is mainly mediated by neutrophil receptors and has a self regulating clearance mechanism. Compared with rhG-CSF, PEG-G-CSF fully displays its characteristics of long-lasting properties *in vivo*.

**Key words:** Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor Injection; PEG-G-CSF; ANC; ELISA; pharmacokinetics; pharmacodynamics

重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 是防治肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症的有效药物, 已经被广泛应用于常规化放疗、剂量密集性化疗、外周血干细胞动员和造血干细胞移植后的造血功能重建<sup>[1-2]</sup>。尽管如此, 作为蛋白类药物, rhG-CSF 的半衰期短, 患者用药频次较高。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 (PEG-G-CSF) 是通过基因重组技术在大肠埃希菌表达并纯化的重组人粒细胞集落刺激因子。由于其 N 端经  $2.0 \times 10^4$  单甲氧基聚乙二醇化学修饰, rhG-CSF 蛋白被人体内蛋白酶接触和酶解的机会减少, 使其血浆清除率减慢, 半衰期明显延长, 药物自身的生物稳定性增强, 同时免疫原性与抗原性降低<sup>[3-4]</sup>。与短效 rhG-CSF 比较, PEG-G-CSF 皮下注射次数少, 减少了患者痛苦和不良反应。Amgen 公司生产的同类产品 Neulasta 已于 2002 年 2 月获美国 FDA 批准上市。山东新时代药业有限公司研制的聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液根据国家食品药品监督管理局临床试验批件进行 I 期人体耐受性、药动学和药效学试验。本研究旨在通过剂量递增试验, 考察 PEG-G-CSF 的药动学行为, 同时监测血清绝对中性粒细胞计数 (ANC) 的变化, 以评价其药动学 - 药效学 (PK/PD) 关系。

## 1 材料

聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液, 规格 3 mg/mL/支, 批号 201204b001; 安慰剂, 批号 201311b001, 均由山东新时代药业有限公司提供。人 G-CSF 酶联免疫试剂盒购自美国 R&D Systems 公司。

Varioskan Flash 酶标仪 (美国 Thermo 公司);

MB100-2A 微孔板恒温振荡器 (杭州奥盛仪器有限公司); XW-80A 微型漩涡混合仪 (上海沪西分析仪器有限公司); ML104 电子天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; 5810R 离心机 (Eppendorf 公司产品)。

36 例健康受试者, 男女各半, 参照《药品注册管理办法》进行受试者筛选。临床研究方案、知情同意书获得四川大学华西医院医学伦理委员会批准, 所有受试者进入试验前均签署书面知情同意书。

## 2 方法和结果

### 2.1 设计方案、样本采集和 PK 参数计算

采用单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计, 根据 PEG-G-CSF 临床前安全性评价结果并结合国内外同类药物相关临床文献, 确定健康人体 I 期耐受性试验的最小起始剂量和最大剂量分别为 30、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 中间设置两个剂量, 即 60、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 每个受试者只接受 1 个相应的剂量。36 例健康受试者按性别随机分入不同剂量组, 每组受试者例数分别为 6、12、12、6 人, 男女各半。分别 sc PEG-G-CSF 30、60、100、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  或安慰剂, 每个剂量试验组和对照组受试者比例均为 5:1。受试者分别于给药前 (0 h), 给药后 1、3、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、192、240、312、408 h 采肘静脉血 4 mL, 全血于室温放置 0.5 h 后, 3 000 r/min 高速离心 10 min, 分离收集血清, 置于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存待测。

所有血药浓度 - 时间数据采用 DAS3.2.4 (上海博佳医药科技有限公司) 药动学程序软件进行处理, 用非房室模型拟合计算药动学参数,  $t_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$  采用实测值; AUC 采用梯形法计算。

## 2.2 ELISA 法的检测原理和方法

该试剂盒基于双抗体夹心 ELISA 法定量检测人血清中 PEG-G-CSF 的质量浓度。在预包被小鼠抗 rhG-CSF 单抗的 96 微孔板上, 首先加入分析液, 再依次加入 PEG-G-CSF 的标准品、质控样品和待测样品后, 使其与固相抗体结合。洗涤未结合物质后, 加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的抗 rhG-CSF 多抗。洗涤未结合的酶标抗体后, 加入底物液四甲基联苯胺 (TMB) 显色, 用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 终止反应, 颜色的变化与 PEG-G-CSF 含量成正比。

## 2.3 标准曲线和定量下限

用人空白血清配制 39、78、156、312、625、2 500、5 000 pg/mL PEG-G-CSF 校正标样, 按“ELISA 法的检测原理和方法”测定吸光度值。以药物质量浓度为横坐标, 吸光度值为纵坐标, 经四参数 Log-Logistic 模型拟合 Sigmoidal 型曲线, 权重为 1/X<sup>2</sup>, 计算得标准曲线的回归方程为  $Y = 11.094 - 11.090 / [1 + (X/9068)^{1.035}]$  ( $r = 0.999\ 9$ )。PEG-G-CSF 的线性范围为 39~5 000 pg/mL, 定量下限为 39 pg/mL。

## 2.4 精密度和准确度试验

用人空白血清分别配制定量下限、低、中、高和定量上限的 QC 样品, 即 39、100、640、4 000、5 000 pg/mL。以每一个质控样品在同一酶标板上重

复测定 5 次, 考察批内精密度和准确度; 以 6 个分析批分别测定每一个质控样品在不同酶标板上的吸光度值, 考察批间精密度和准确度, 结果见表 1。结果表明, PEG-G-CSF 的各浓度 QC 样品的精密度和准确度均在 ±15% 以内。

## 2.5 选择性试验

采用 10 例不同人空白血清配制的 100 pg/mL PEG-G-CSF, 其准确度在 -11.0%~4.7%。表明试验中 ELISA 法不受血清基质中其他非相关物质的干扰, 对目标蛋白 PEG-G-CSF 的测定具有良好的选择性。

## 2.6 特异性试验

选择 8 种内源性细胞因子或相关蛋白 FGF-21、IGF-1、EGF、rhGM-CSF、sTNFR II、rhIL-11、TNF-α、rhIFN-γ 考察本法的特异性。结果表明, 上述蛋白均不干扰 PEG-G-CSF 的测定。

## 2.7 稳定性试验

用人空白血清分别配制 PEG-G-CSF 100、4 000 pg/mL 两个浓度 QC 样品, 考察其在 25 °C 储存 3 h、4 °C 储存 1 d、-20 °C 储存 1 d、-20 °C 储存 60 d 和经历 3 次冷冻-解冻循环的稳定性, 见表 2。结果显示, PEG-G-CSF 在上述 5 种条件下测定的 RE 均在 ±15%, 对测定结果均没有明显影响。

表 1 采用 ELISA 法检测血清中 PEG-G-CSF 的精密度和准确度试验 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Precision and accuracy tests for analysis of PEG-G-CSF in human serum by ELISA kit method ( $\bar{x} \pm s$ )

浓度/(pg·mL <sup>-1</sup> )	批内 (n=5)			批间 (n=6)		
	测定值/(pg·mL <sup>-1</sup> )	RSD/%	RE/%	测定值/(pg·mL <sup>-1</sup> )	RSD/%	RE/%
5 000	5 181.4 ± 68.6	1.3	3.6	4 900.5 ± 109.3	2.2	-2.0
4 000	3 786.7 ± 98.4	2.6	-5.3	3 766.6 ± 93.2	2.5	-5.8
640	620.5 ± 14.0	2.3	-3.0	596.8 ± 34.4	5.8	-6.8
100	100.0 ± 3.2	3.2	0.0	99.8 ± 10.3	10.3	-0.2
39	38.0 ± 3.1	8.2	-2.6	39.5 ± 3.0	7.5	1.4

表 2 采用 ELISA 法测定不同保存条件下血清中 PEG-G-CSF 的稳定性试验 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Stable test of PEG-G-CSF in human serum in different conditions of storage by ELISA kit method ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

保存条件	4 000 pg·mL <sup>-1</sup>		100 pg·mL <sup>-1</sup>	
	测定值/(pg·mL <sup>-1</sup> )	RE/%	测定值/(pg·mL <sup>-1</sup> )	RE/%
25 °C, 3 h	3 771.5 ± 258.3	-5.7	106.6 ± 11.3	6.6
4 °C, 1 d	3 821.4 ± 328.5	-4.5	95.6 ± 4.2	-4.4
-20 °C, 1 d	3 668.4 ± 73.4	-8.3	96.6 ± 2.6	-3.4
-20 °C, 60 d	4 167.5 ± 213.4	4.2	111.0 ± 3.2	11.0
3 次冷冻-解冻循环	3 873.7 ± 173.9	-3.2	100.1 ± 6.7	0.1

### 2.8 稀释线性试验

制备含 PEG-G-CSF 高浓度的血清样品，尔后逐级稀释，计算期望指数（测定值/期望值）和回算浓度的精密度、准确度。结果表明，当稀释度不大于 1：640 时，样品稀释后再测定对试验结果的准确度影响不大，其 RSD 值均小于 5.4%，平均 RE 值均在 ±6% 内，期望指数均高于 94%。

### 2.9 平行性试验

选取受试者给药后的  $C_{max}$  血清样品，以人空白血清倍比稀释后测定。结果表明，人血清样品制备的曲线和校正标样制备的标准曲线互相平行，基质效应等因素对样品测定无影响。

### 2.10 血清中 PEG-G-CSF 浓度和药动学参数

36 例健康受试者分别 sc 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液 30、60、100、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后不同时间平均血药浓度 - 时间曲线见图 1。采用 DAS 3.2.4 药动学计算程序进行数据处理，各剂量组经非房室模型拟合所得主要 PK 参数见表 3。

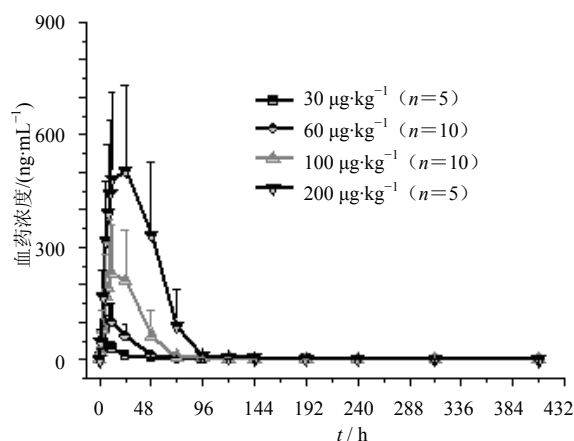


图 1 健康受试者单次 sc 不同剂量聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液后平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 1 Mean serum concentration-time curves of PEG-G-CSF in healthy subjects after single sc administration with various doses of PEG-G-CSF Injection ( $\bar{x} \pm s$ )

表 3 健康受试者单次 sc 不同剂量 PEG-G-CSF 注射液后的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Pharmacokinetic parameters of PEG-G-CSF in healthy subjects after single sc administration with various doses of EG-G-CSF Injection ( $\bar{x} \pm s$ )

PK 参数	单位	30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n=5)	60 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n=10)	100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n=10)	200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n=5)
$AUC_{0-408\text{h}}$	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	1 018 ± 339	3 216 ± 1 482	9 030 ± 5 840	26 487 ± 13 283
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	1 024 ± 338	3 224 ± 1 481	9 041 ± 5 836	26 507 ± 13 283
$t_{1/2z}$	h	61.8 ± 16.8	62.5 ± 22.5	61.3 ± 12.3	61.8 ± 9.1
$t_{max}$	h	8.0 ± 1.4	10.2 ± 1.8	12.4 ± 4.2	24.0 ± 0.0
$V_z$	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	2.824 ± 1.249	2.162 ± 1.597	1.333 ± 0.078	0.839 ± 0.451
CLz	$\text{L}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.031 ± 0.007	0.023 ± 0.012	0.014 ± 0.007	0.010 ± 0.006
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	36.87 ± 12.48	103.4 ± 50.6	240.4 ± 135.4	506.1 ± 226.2

结果显示，健康受试者分别单次 sc 不同剂量 PEG-G-CSF 后，30~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量范围内  $t_{max}$  较为恒定，介于 8.0~12.4 h，当给药剂量升至 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  时， $t_{max}$  后移至 24.0 h； $C_{max}$  分别为 (36.87 ± 12.48)、(103.44 ± 50.56)、(240.42 ± 135.41)、(506.11 ± 226.17)  $\mu\text{g}/\text{L}$ ； $AUC_{0-408\text{h}}$  分别为 (1 018.4 ± 338.7)、(3 215.5 ± 1 482.1)、(9 029.6 ± 5 840.0)、(26 486.7 ± 13 282.7)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ； $C_{max}$  和  $AUC_{0-408\text{h}}$  随剂量递增而呈更大比例增大，即当剂量增加约 7 倍时， $C_{max}$  和  $AUC$  分别增大 14、26 倍，说明该药在 30~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量范围内呈现非线性动力学特

征。各剂量组  $t_{1/2z}$  较为一致 (约 61 h)。清除率 CLz 随着剂量的增加呈递减趋势，提示该药体内清除机制与嗜中性粒细胞 G-CSF 受体介导的可饱和清除途径有关<sup>[5]</sup>。当剂量较低时，受体未饱和，清除较快；当剂量较高时，受体达到饱和，清除减慢。

### 2.11 药效学参数 ANC 和 PK/PD 相关性分析

健康受试者单次 sc 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液后血清药物浓度的变化与 ANC 提升的相互关系见图 2。健康受试者单次 sc 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液后不同剂量组 ANC 的主要药效学参数，见表 4。

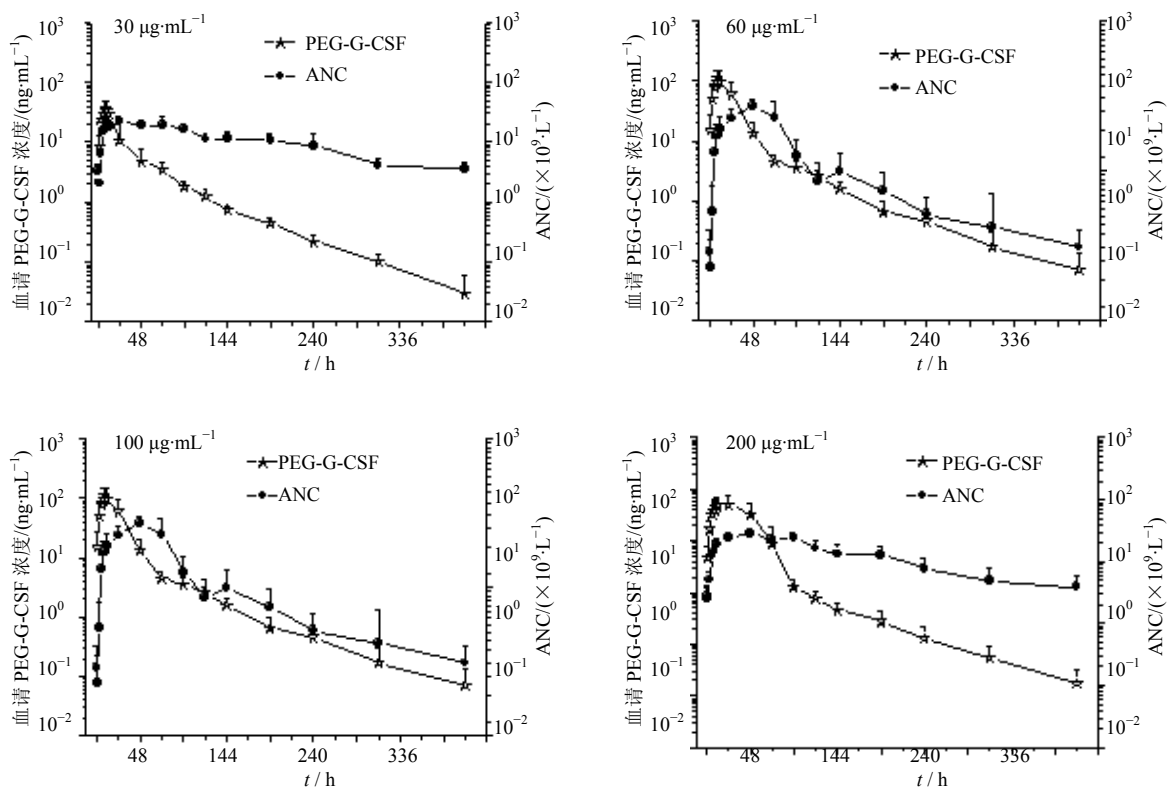


图2 健康受试者单次 sc 不同剂量 PEG-G-CSF 注射液后平均血药浓度时间曲线和平均 ANC 水平-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 2 Mean serum concentration-time curves of PEG-G-CSF and mean serum ANC-time curves in healthy subjects after single sc administration with various doses of EG-G-CSF Injection ( $\bar{x} \pm s$ )

表4 健康受试者单次 sc 不同剂量 PEG-G-CSF 注射液后 ANC 的主要药效学参数 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Pharmacodynamic parameters of ANC in healthy subjects after single sc administration with various doses of EG-G-CSF Injection ( $\bar{x} \pm s$ )

PD 参数	单位	30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n = 5)	60 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n = 10)	100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n = 10)	200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (n = 5)
$\text{AUC}_0 \sim 408 \text{ h (ANC)}$	$\times 10^9 \cdot \text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	4 207 $\pm$ 827	3 890 $\pm$ 616	4 626 $\pm$ 707	5 057 $\pm$ 840
$t_{\text{max(ANC)}}$	h	28.4 $\pm$ 25.2	45.6 $\pm$ 13.6	57.6 $\pm$ 20.2	67.2 $\pm$ 26.3
$C_{\text{max(ANC)}}$	$\times 10^9 \cdot \text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	24.63 $\pm$ 3.52	27.59 $\pm$ 3.01	30.32 $\pm$ 3.96	29.54 $\pm$ 2.31

结果显示,健康受试者 sc 给予聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液 30~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后,血清中的 ANC 水平与给药前比较均有显著升高,ANC 的达峰时间  $t_{\text{max(ANC)}}$  随着剂量增加而延长,且明显滞后于血药浓度的  $t_{\text{max}}$ ; ANC 的峰浓度  $C_{\text{max(ANC)}}$  和随时间变化曲线下面积  $\text{AUC}_{0\sim 408\text{h(ANC)}}$  与给药剂量的相关性不甚明显。给药后 1 周内血液中 ANC 一直维持在较高水平范围内,而血清中 PEG-G-CSF 的浓度在 8~24 h 达到峰值,较 PD 的达峰时间早。此外,健康人体 sc 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液后,随着血药浓度升高,

ANC 也随之增加,但当血药浓度达峰值后开始降低时,ANC 仍处于较高水平范围内。提示 PEG-G-CSF 在血液中的清除主要经嗜中性粒细胞受体介导,并且具有自我调节的清除机制,该结果与文献报道基本一致<sup>[6-7]</sup>。

### 3 讨论

本实验所用 ELISA 试剂盒中的两株抗体是针对天然或重组人 G-CSF 的单克隆和多克隆抗体组成。与非 PEG 化的 rhG-CSF 比较,用该药盒测定 PEG-G-CSF,在相同浓度下所测定的吸光度值偏低,这可能与 PEG 大分子影响了抗 rhG-CSF 抗体的亲和力

有关,造成对PEG-G-CSF结合灵敏度的降低<sup>[7-8]</sup>;但基于rhG-CSF与PEG-G-CSF的标准曲线平行相关,说明该药盒并没有改变测定rhG-CSF的本质,可以用于定量测定样品中的PEG-G-CSF。

非格司亭体内主要存在肾脏的线性清除途径和嗜中性粒细胞受体介导的可饱和清除两种途径。培非司亭是美国Amgen公司在非格司亭基础上研发的长效药物,该药因为相对分子量增大,肾小球滤过减少,从而使肾清除显著降低,延长药效时间。培非司亭I期临床试验亦显示,各肾功能组(包括正常和肾损害)的药动学特征和ANC分布基本相似,表明药物极少从肾清除<sup>[10]</sup>。提示嗜中性粒细胞受体介导的可饱和清除途径在PEG-G-CSF的体内清除中占主导地位,而肾清除发挥的作用非常小。这种特征将使得该药具有一种非常有效的自我调节清除机制。即当ANC降低时,中性粒细胞介导清除过程减缓,药物在体内蓄积,PEG-G-CSF血药浓度开始上升,使ANC升高;而当ANC增高时,嗜中性粒细胞介导清除过程加快,血药浓度迅速下降,ANC值维持在基线水平之上。这种自我调节大大提高了PEG-G-CSF在使用上的安全性<sup>[10]</sup>。

文献报道<sup>[3-5]</sup>,健康受试者皮下给予培非司亭30~300 μg/kg后,各剂量组的 $t_{max}$ 在8~24 h,随着剂量的增加, $t_{max}$ 后移; $t_{1/2}$ 在46~62 h,呈非剂量相关关系;清除率CL在5.19~38.6 mL·h/kg,随着剂量的增加而降低; $C_{max}$ 和AUC分别为43.6~1 070 μg/L、887~66 500 μg·h/L,随着剂量的增加而呈现更大比例的增大。上述文献报道的结果与本研究的结果基本一致,与非PEG化的rhG-CSF(非格司亭: $t_{1/2}$ 约8 h)比较,PEG-G-CSF显示了其在体内的长效特性。

#### 参考文献

- [1] Shah J, Welsh S J. The clinical use of granulocyte-colony stimulating factor [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2014, 75(2): C29-C32.
- [2] Usui N. Appropriate use of granulocyte colony-stimulating factor in the management of hematologic malignancies [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(6): 694-701.
- [3] 杨 晟, 何小慧, 石远凯. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子研究与应用概况 [J]. *中国药学杂志*. 2005, 40(17): 1281-1285.
- [4] Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta) [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(11): 1235-1244.
- [5] Yang B B, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 295-306.
- [6] 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.
- [7] Roskos L K, Lum P, Lockbaum P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(7): 747-757.
- [8] van Der Auwera P, Platzer E, Xu Z X, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single doses of subcutaneous pegylated human G-CSF mutant (Ro 25-8315) in healthy volunteers: comparison with single and multiple daily doses of filgrastim [J]. *Am J Hematol*, 2001, 66(4): 245-251.
- [9] Zamboni W C. Pharmacokinetics of pegfilgrastim [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(8 Pt 2): 9S-14S.
- [10] Holmes F A, Jones S E, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(6): 903-909.