

聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子对大鼠血液学及骨髓毒性的研究

刘芳*, 周晓冰

国家药物安全评价监测中心, 北京 100176

摘要 **目的:** 研究聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)对SD大鼠血液学和骨髓造血的影响,为其应用于临床治疗提供资料。**方法:** 将SD大鼠随机分为3个实验组和1个对照组,分别sc不同剂量PEG-rhG-CSF和溶媒对照品,每周给药3次,连续给药3个月,恢复期2周。在给药和恢复期结束时进行血液学和骨髓检查,并做*t*-检验统计分析。**结果:** 给药结束后,高中低剂量组血液白细胞计数显著升高(升高了7.8~28.2倍),中性粒细胞计数明显增加(增加了2.5~3.9倍),网织红细胞计数显著增加,淋巴细胞、嗜酸性粒和红细胞计数显著降低;同时,高剂量组血红蛋白量和血小板计数显著降低,高、中剂量红细胞比容显著增加;此外,高中低剂量骨髓红细胞系比例、中幼及晚幼红细胞比例显著降低,而成熟粒细胞比例显著升高(升高了29.1%~79.1%),粒/红(M/E)比值也显著升高(最高增加1.3倍)。上述改变在停药2周后,均恢复到正常水平,与对照组比较均无显著性差异。**结论:** PEG-rhG-CSF具有明显的促进造血功能,临床可用于治疗肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症。

关键词 聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF); 血液学毒性; 骨髓毒性

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2010)05-0374-04

Study of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematology and marrow toxicity in rats

LIU Fang, ZHOU Xiao-bing

National Center for Safety Evaluation of Drugs, Beijing 100176, China

Abstract **Objective:** To study the impact of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) on hematology and marrow hemopoiesis in SD rat, and to provide an experimental basis for clinical trials. **Methods:** All rats were randomly divided into three experimental groups and one control group, then respectively administrated with different doses of PEG-rhG-CSF or vehicle control by sc injection once weekly for three months. After administration, two-week recovery period for all groups were followed. The examinations of hematological parameters and marrow were performed at the end of administration and recovery. The results were analyzed by *t*-test. **Results:** Compared with the vehicle control group, the leukocyte count (elevated 7.8--28.2 times), neutrophils count (elevated 2.5--3.9 times), and reticulocyte count were significantly increased in the high, middle, and low doses of groups at the end of administration. In addition, the proportions of erythrocytes series, polychromatic erythroblast, and orthochromatic erythroblast in marrow were significantly decreased while the proportions of mature myeloid cell significantly increased (elevated 29.1%--79.1%). The ratios of myeloid series and erythrocytes series in marrow were also significantly elevated in all groups treated with PEG-rhG-CSF. These changes were restored to normal level after two-week recovery period. **Conclusion:** Our study suggest that PEG-rhG-CSF has a significant promotion on hemopoiesis function and can be applied for the clinical treatment of granulocytopenia induced by chemotherapy.

Key words pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF); hematologic toxicity; marrow toxicity

随着我国基因克隆技术的发展,重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)产品已广泛应用于临床,

为血液病及其他疾病的治疗提供了有力的手段。通过研究表明均能缩短化疗后的骨髓抑制期,促进中

收稿日期: 2010-08-25

作者简介: 刘芳 E-mail: liufang1969@126.com 电话: (010) 67872233-8224

性粒细胞的恢复,降低感染的发生率并缩短感染时间,利于化疗有规律进行,并且具有好的疗效和安全性^[1-4]。PEG-rhG-CSF为聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子,临床上拟用于治疗肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症^[5,6]。本研究设计动物实验,观察PEG-rhG-CSF对大鼠血液学和骨髓造血的影响,为PEG-rhG-CSF的进一步研究及应用于临床治疗提供资料^[7]。

1 材料与方法

1.1 供试品与对照品

供试品 PEG-rhG-CSF: 诺和诺泰公司 (NOVATECH); 批号 20071201; 质量浓度 0.3 mg/mL、1 mg/mL、3 mg/mL, 实际测定生物学活性为 0.61×10^8 IU/mg、 0.65×10^8 IU/mg、 0.63×10^8 IU/mg; 西林瓶装, 各浓度每瓶 5 mL。

溶媒对照品乙酸钠: 淄博天智化工有限公司; 批号 20071201, 浓度 10 mmol/L, 西林瓶装, 每瓶 5 mL。

1.2 实验动物

6~7 周龄 SD 大鼠, SPF 级, 雌雄各 75 只; 体质量雌性 144.7~168.3 g, 雄性 155.8~178.6 g; 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2007-0001, 北京科学技术委员会。

1.3 给药方法

经腹股沟 sc 给药, 每周 3 次, 连续给药 3 个月, 恢复期 2 周; 给药体积为 1 mL/kg, 个体动物实际给药体积根据动物最新的体质量进行计算和调整, 均在上午给药。根据相关研究的资料以及本供试品的毒性特点和理化特性, 设计给药组的 3 个剂量分别为 0.3、1、3 mg/kg; 另设溶媒对照组。

1.4 血液学检查

给药结束时, 每组、每个性别各 10 只动物; 恢复期结束时, 每组、每个性别各 5 只动物进行解剖。动物麻醉后经腹后大静脉采血 0.5~0.6 mL, 加入 EDTA 抗凝管中, 上下颠倒数次混匀至血液抗凝状态。用 Bayer ADVIA 120 综合血液学检查装置进行血液学检查。

检查项目^[8]包括白细胞数 (WBC), 白细胞分类: 中性粒细胞 (Neut) 百分率, 淋巴细胞 (Lymph) 百分率, 单核细胞 (Mono) 百分率, 嗜酸性粒细胞 (Eos) 百分率, 嗜碱性细胞 (Baso) 百分率, 红细胞数 (RBC), 血红蛋白浓度 (HGB), 红细胞比容

(HCT), 平均红细胞容积 (MCV), 平均血红蛋白量 (MCH), 血小板数 (PLT), 网织红细胞数 (Retic)。

1.5 骨髓细胞检查

给药结束时, 每组、每个性别各 10 只动物; 恢复期结束时, 每组、每个性别各 5 只动物进行解剖。摘取动物双侧大腿骨, 用一侧大腿骨进行骨髓细胞计数 ($\times 10^4$ mg⁻¹); 另一侧大腿骨制备骨髓涂片, 并在镜下进行骨髓细胞分类计数, 每张涂片计算百分率至少应该计数 500 个细胞。

骨髓细胞分类检查项目^[8]包括红细胞系 (erythrocytes series): 原红细胞 (proerythroblast, PEb), 早幼红细胞 (basophilic erythroblast, BEb), 中幼红细胞 (polychromatic erythroblast, PoEb), 晚幼红细胞 (normochromic erythroblast, NEb); 粒细胞系 (myeloid series): 原粒细胞 (myeloblast, MyBI), 早幼粒细胞 (promyelocyte, PMy), 中幼粒细胞 (myelocyte Neutrophilic, My-N), 晚幼粒细胞 (metamyelocyte Neutrophilic, Mt-N), 中性粒细胞 (neutrophilic, Neut), 嗜酸性粒细胞 (eosinophilic, Eos), 嗜碱性细胞 (basophilic, Baso); 其他: 淋巴细胞 (lymphocyte, Lymph), 单核细胞 (monocyte, Mono), 浆细胞 (plasmacyte, Plasm), 巨核细胞 (megakaryocyte, Mk), 肥大细胞 (mast cell, Mast)。

2 结果

2.1 血液学检查 (表 1、2)

高、中、低 3 个剂量组 PEG-rhG-CSF 均显著升高血液白细胞计数量, 与对照组相比均有显著性差异, 且具有剂量反应关系, 比对照组升高了 7.8~28.2 倍; PEG-rhG-CSF 也使中性粒细胞计数明显增加 (升高了 2.5~3.9 倍), 3 个剂量组与对照组比较均有显著差异; 而 PEG-rhG-CSF 使淋巴细胞、嗜酸性粒细胞计数显著降低, 与对照组比较均有显著性差异; 此外, PEG-rhG-CSF 3 个剂量组还显著降低血液红细胞计数及网织红细胞计数显著增加, 与对照组比较均有显著性差异, 并有剂量反应关系; 同时, PEG-rhG-CSF 在高剂量组显著降低血红蛋白量, 在高和中剂量, 显著增加红细胞压积, 与对照组比较有显著差异; PEG-rhG-CSF 在高剂量组显著下降血小板计数; 上述改变在停药 2 周后, 均恢复到正常水平, 与对照组比较均无显著性差异。

2.2 骨髓细胞检查

2.2.1 骨髓细胞计数 (表 3)

表1 雌性大鼠血液学统计结果 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Statistical results of hematology in female rats ($\bar{x} \pm s$)

测定时期	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	WBC/ ($10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	Neut/ %	Lymph/ %	Mono/ %	Eos/ %	Baso/ %	RBC/ ($10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$)	HGB/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	HCT/ %	MCV/ FL	PLT/ ($10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	Retic/ %
给药结束 ($n=10$)	对照组	4.51±1.68	18.2±3.7	76.6±4.2	3.1±1.1	1.3±0.5	0.1±0.1	6.80±0.25	131±4	35.6±1.2	52.3±1.5	932±69	2.4±0.3
	0.3	39.75±4.68**	81.0±2.8**	14.8±2.4**	3.0±0.6	0.3±0.1**	0.1±0.0	6.42±0.20*	125±6	34.4±1.3	53.6±1.3	1 009±139	3.9±0.6**
	1.0	61.11±7.96**	84.3±2.9**	12.1±3.1**	2.5±0.8	0.3±0.2**	0.1±0.0	6.46±0.47	130±8	35.7±3.1	55.2±1.8**	898±124	3.7±0.9**
	3.0	112.82±33.42**	89.4±3.2**	8.5±3.0**	1.4±0.2**	0.2±0.1**	0.1±0.0	6.10±0.34**	123±5*	34.6±1.9	56.8±1.6**	886±145	4.0±1.0**
恢复期结束 ($n=5$)	对照组	4.28±1.14	9.5±3.0	87.1±3.4	1.5±0.3	1.1±0.2	0.2±0.1	7.31±0.34	136±4	38.4±1.1	52.6±1.9	996±91	2.8±0.8
	0.3	4.79±1.86	13.1±4.6	82.6±4.1	1.6±0.4	1.1±0.2	0.9±1.2	7.21±0.33	134±9	38.2±2.3	53.0±1.9	1 082±296	2.1±0.8
	1.0	3.74±1.89	10.6±5.0	85.0±5.0	2.0±0.3	1.5±0.8	0.2±0.1	7.10±0.36	138±5	39.1±1.7	55.2±1.9	869±82	1.9±0.3
	3.0	4.06±1.38	8.6±5.2	87.6±5.5	1.8±0.6	1.1±0.6	0.2±0.1	7.28±0.38	139±7	38.9±1.6	53.5±2.2	878±54	1.7±0.6

与同期对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group表2 雄性大鼠血液学统计结果 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Statistical results of hematology results in male rats ($\bar{x} \pm s$)

测定时期	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	WBC/ ($10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	Neut/ %	Lymph/ %	Mono/ %	Eos/ %	Baso/ %	RBC/ ($10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$)	HGB/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	HCT/ %	MCV/ FL	PLT/ ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	Retic/ %
给药结束 ($n=10$)	对照组	6.47±1.18	22.2±4.5	71.3±6.2	3.8±1.9	1.8±0.7	0.2±0.2	7.91±0.46	142±6	39.5±1.9	50.0±2.3	960±118	2.0±0.4
	0.3	73.84±9.83**	80.1±2.7**	14.3±1.8**	4.4±1.3	0.3±0.1**	0.1±0.0	7.44±0.30*	139±5	39.4±1.4	52.9±1.2	988±96	2.9±1.1*
	1.0	108.59±49.56**	77.7±17.1**	11.7±5.6**	9.6±13.2	0.2±0.1**	0.2±0.1	7.17±0.32**	136±3	38.8±0.8	54.1±3.0**	831±135	3.3±0.7**
	3.0	189.05±38.87**	80.5±16.5**	12.7±17.3**	5.9±2.9	0.1±0.1**	0.2±0.1	6.69±0.50**	126±14*	36.6±4.1	54.6±3.3**	811±148*	3.4±0.6**
恢复期结束 ($n=5$)	对照组	4.45±1.35	32.6±9.2	62.9±9.2	1.4±0.4	2.4±0.7	0.2±0.1	8.32±0.27	145±6	41.1±1.8	49.4±1.3	1101±210	2.2±0.3
	0.3	4.38±0.87	18.1±7.5	78.5±7.7	1.2±0.4	1.5±0.3*	0.3±0.1	8.71±0.54	149±10	43.0±2.5	49.4±0.7	953±93	1.9±0.5
	1.0	5.91±2.93	19.2±6.0	77.5±5.9	1.1±0.2	1.2±0.5**	0.4±0.3	8.77±0.59	153±12	44.1±3.6	50.3±1.1	861±119*	1.6±0.3
	3.0	9.18±8.54	23.6±21.2	73.2±21.6	1.4±0.8	0.9±0.4**	0.5±0.3	8.41±0.27	150±5	43.9±1.9	52.2±2.3*	809±48**	1.7±0.4

与同期对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

给药结束时,与溶媒对照组相比,PEG-rhG-CSF各给药组动物的骨髓细胞计数结果均未见统计学意义上的显著性差异。

2.2.2 骨髓细胞分类结果(表4、5)

给药结束时,与对照组相比,PEG-rhG-CSF各

表3 骨髓细胞计数统计结果 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Statistical results of bone marrow cell counts ($\bar{x} \pm s$)

测定时期	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	骨髓细胞计数/ ($\times 10^4 \cdot \text{mg}^{-1}$)	
		雌性	雄性
给药结束 ($n=10$)	对照组	153.83±26.95	179.14±32.85
	0.3	127.61±17.89	151.82±17.13*
	1.0	143.83±33.20	159.89±19.58
	3.0	157.00±25.90	175.24±9.19
恢复期结束 ($n=5$)	对照组	157.76±31.01	201.83±47.47
	0.3	173.24±13.45	214.10±39.83
	1.0	147.48±7.00	178.97±34.15
	3.0	152.48±17.03	188.97±24.63

与同期对照组相比: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

给药组全部红细胞系比例、中幼及晚幼红细胞比例显著降低,高剂量组原红细胞比例增加,雄性低、中剂量组早幼红细胞比例也明显降低;PEG-rhG-CSF各给药组成熟粒细胞比例均显著升高,与对照组相比升高了29.1%~79.1%,全部粒细胞系比例、中幼粒细胞比例也不同程度的升高;雌性PEG-rhG-CSF各给药组嗜酸性粒细胞的比例显著降低;PEG-rhG-CSF各给药组粒/红比值显著增加,最高增加1.3倍;PEG-rhG-CSF各给药组骨髓淋巴细胞比例、肥大细胞比例均显著降低;此外,单核细胞、巨核细胞、早幼粒细胞比例也出现了不同程度的改变。上述改变在停药2周后,均恢复到正常水平,与对照组比较均无显著性差异。以下图1-A、图1-B为对照组骨髓分类照片,图1-C、图1-D为高剂量组骨髓分类照片。对照组红系/粒系细胞比例及淋巴细胞等数量正常,而高剂量组粒细胞系各期细胞数量明显高于对照组,红系细胞、淋巴细胞等数量也相应减少。

表4 雌性大鼠骨髓细胞分类计数统计结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Differential counts of bone marrow cells of female rats results ($\bar{x} \pm s$)

测定时期	剂量/ (mg·g ⁻¹)	红细胞系/500个细胞				粒细胞系/500个细胞								M/E	其他/500个细胞				
		PEb	BEb	PoEb/NEb	Total	MyBl	PMy	My-N	Mt-N	Neut	Eos	Baso	Total		Lymph	Mono	Plasm	Mk	Mast
给药结束 (n=10)	对照组	0±1	16±5	133±13	149±13	6±2	18±5	43±9	24±6	134±15	22±5	0±0	247±11	1.68±0.23	79±8	14±3	2±1	8±2	2±2
	0.3	0±0	10±4	114±18**	124±19**	6±3	21±7	54±7**	28±8	173±27**	14±5**	0±0	295±29	2.46±0.63	56±15**	15±4	2±1	8±3	0±0**
	1.0	0±0	11±6	88±7**	99±10**	7±3	24±5	56±5**	29±5	207±17**	12±6**	0±0	333±11**	3.42±0.42**	43±10**	19±6*	1±1	5±1**	0±0**
	3.0	2±2*	13±8	79±11**	93±14**	9±2	24±4*	46±10	24±7	240±23**	14±6**	0±0	357±19**	3.92±0.69**	32±11**	13±6	1±1	4±1**	0±1*
恢复期结束 (n=5)	对照组	0±0	22±5	128±13	151±17	7±2	21±3	26±7	26±7	117±7	16±5	0±0	235±13	1.58±0.26	84±13	20±6	2±1	8±2	1±2
	0.3	0±0	12±4**	125±7	137±10	5±1	18±5	48±7**	29±3	132±8	20±8	0±0	255±13	1.87±0.21	78±5	19±5	2±1	9±1	0±0
	1.0	0±0	14±3*	127±10	141±9	4±2*	17±6	41±4**	24±5	139±9*	16±2	0±0	240±8	1.71±0.17	99±7	13±4	2±2	6±3	0±0
	3.0	0±0	15±5*	134±17	150±18	5±2	15±5	38±8*	19±4	142±19*	14±3	0±0	234±25	1.59±0.38	90±12	17±4	2±1	7±3	1±1

与同期对照组相比, *P<0.05 **P<0.01

* P < 0.05 ** P < 0.01 vs control group

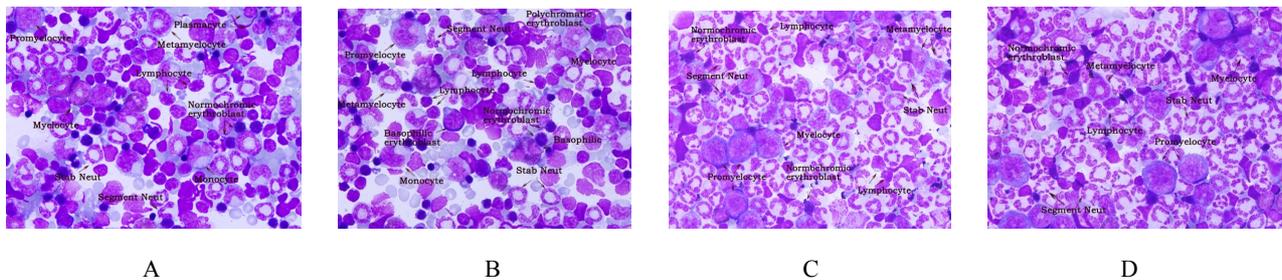
表5 雄性大鼠骨髓细胞分类统计结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Differential counts of bone marrow cells of male rats results ($\bar{x} \pm s$)

测定时期	剂量/ (mg·g ⁻¹)	Erythrocytseries/500个细胞				Myeloidseries/500个细胞								M/E	Others/500个细胞				
		PEb	BEb	PoEb/NEb	Total	MyBl	PMy	My-N	Mt-N	Neut	Eos	Baso	Total		Lymph	Mono	Plasm	Mk	Mast
给药结束 (n=10)	对照组	0±0	22±5	127±7	149±113	6±3	19±6	43±3	32±5	132±15	15±6	0±0	247±15	1.67±0.22	72±8	21±6	1±2	7±2	3±3
	0.3	0±0	12±8**	105±17*	116±17**	7±3	26±4*	57±9**	30±9	171±24**	18±7	0±0	309±21*	2.72±0.49**	48±13*	20±5	1±1	5±4	0±0**
	1.0	0±0	10±5**	103±21*	114±24**	7±2	24±5	54±5**	25±7	200±30**	12±5	0±0	320±36**	3.02±1.10**	47±18**	15±5*	0±1	4±2	0±1**
	3.0	1±1**	15±7	83±15**	99±14**	6±2	23±6	49±9	26±7	227±24**	13±4	0±0	344±16**	3.57±0.66**	38±8**	13±4**	1±1	5±2	1±1*
恢复期结束 (n=5)	对照组	0±0	22±4	132±12	154±14	5±2	16±2	46±6	29±6	129±16	13±3	0±0	239±18	1.56±0.23	77±7	15±3	1±1	8±3	6±3
	0.3	0±0	15±5*	121±4	136±7	6±2	22±6*	47±3	30±10	151±6*	11±4	0±0	268±13*	1.97±0.19*	75±5	14±3	1±1	5±3	1±1*
	1.0	0±0	15±3*	115±11	130±9*	7±2	17±3	45±7	22±6	165±10**	11±3	0±1	267±19*	2.07±0.27**	86±16	9±3*	1±2	6±2	0±0**
	3.0	0±0	18±4	148±12	166±15	4±1	11±3	40±9	30±4	137±10	15±4	0±0	227±13	1.38±0.19	83±9	13±4	3±2	7±2	0±1*

与同期对照组相比, *P<0.05 **P<0.01

* P < 0.05 ** P < 0.01 vs control group



A, B-对照组; C, D- PEG-rhG-CSF 高剂量组
A, B- control group; C, D-high dose group of PEG-rhG-CSF

图1 PEG-rhG-CSF 对骨髓细胞的影响

Fig. 1 Effect of PEG-rhG-CSF on Bone marrow cells

3 讨论

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是刺激骨髓细胞集落形成的造血生长因子之一,能够特异性地刺激和调节粒系祖细胞的增值、分化,促进中性粒细胞的成熟和释放,增强成熟粒细胞的功能。利用

DNA 重组技术生产的 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,它能减少了化疗导致的持续而严重的中性粒细胞减少症和相关感染的发生,使外周血干细胞动员高效安全,加速干细胞移植后的造血功能重建^[9]。聚乙二醇化(PEG)

是指用聚乙二醇与蛋白质、多肽等生物分子或脂质体等结合,从而赋予原型药物新的药动学与药效学特征。用 PEG 修饰后的蛋白和多肽类药物,PEG 在药物表面具有掩蔽作用,挡住其表面抗原的决定簇,阻止抗体接近,降低其免疫原性,同时能保护蛋白不易被蛋白酶降解,稳定性提高,并且蛋白质被修饰后,相对分子量大大提高,不易被肾小球过滤,因此药物的循环半衰期均有不同程度的提高等^[10]。

给药结束时,PEG-rhG-CSF 各给药组血液白细胞数量、白细胞分类、红细胞数量、网织红细胞比例均出现了与供试品药理学作用相关的改变。其中白细胞数量、中性粒细胞比例显著升高;1.0 mg / kg 及以上剂量还引起了血红蛋白、红细胞比容、平均红细胞容积等红细胞相关指标出现了相应改变,但变化幅度均较小。恢复期结束时,各项血液学指标的改变表现出恢复的趋势。

骨髓细胞分类计数结果与血液学各项变化相一致。给药结束时,PEG-rhG-CSF 各给药组全部红细胞系比例显著降低,而全部粒细胞比例均显著升高,使得粒 / 红 (M / E) 比值显著增加。正常 M / E 比例因动物种属不同而存在差异。在 2 种细胞系中,每一种的下降和增加均可改变 M / E 比值,要结合全血细胞计数结果解释这种改变,特别是群集的细胞体积和嗜中性粒细胞浓度。例如,如果嗜中性粒细胞浓度正常,而红细胞浓度下降(红系发育不全),使 M / E 比值增加,该动物有可能是贫血;相反,如果是嗜中性粒细胞浓度的增加(粒系增生),红细胞浓度并没有下降,造成 M / E 比例的增加,该动物就不是贫血而可能发生了炎症。PEG-rhG-CSF 具有明显的促进造血功能,临床可应用于治疗肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症,在血液学检查和骨髓分类结果中这点也得到了证实。

恢复期结束时,PEG-rhG-CSF 各给药组红细胞系比例、粒细胞系比例、粒 / 红比值、淋巴细胞比例均表现出恢复的趋势。

4 结论

聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF),在本实验条件下,血液学各项指标以及骨髓细胞分类计数结果的改变,均与其药理学作用相关。上述实验结果表明聚乙二醇单修饰重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)具有明显的促进造血功能,可有效防治发热性中性粒细胞减少引起的感染和非血液系统恶性肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少症,与文献报道的结果一致^[11]。

参考文献

- [1] 廖国清,戴海峰,王红梅,等. 国产 G-CSF 治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症疗效观察[J]. 军事医学科学院院刊, 2000, 24 (2): 153-155.
- [2] 蔡长青,廖万清,王 苏,等. 国产基因重组人粒细胞集落刺激因子III期临床试验[J]. 中国新药杂志, 1999, 8 (11): 766-768.
- [3] 陈芳源. 国产与进口重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后中性粒细胞减少比较[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18 (5): 285-288.
- [4] 蔡永明,姜 凌,李 铭,等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子大鼠和 Beagle 犬的免疫原性[J]. 药物评价研究, 2010, 33 (4): 272-274.
- [5] Zhang L L, Zheng C Y, Lei J D, et al. Study on rhG-CSF Modified with Polyethylene Glycol [J]. *Chin J Biotech*, 2005, 21 (6): 321-325.
- [6] 张 旋,刘昌孝. PEG-蛋白质类药物的体内代谢与安全性评价[J]. 药物评价研究, 2010, 33 (4): 249-253.
- [7] 蔡永明,陈拯民,李 铭,等. 酶联免疫法研究注射用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的临床药理学[J]. 中草药, 2009, 40 (8): 1267-1270.
- [8] SFDA. 化学药物长期毒性研究实验技术指导原则[S]. 2005.
- [9] 石远凯,孙 燕. 造血生长因子在肿瘤化疗中应用的研究进展[J]. 癌症进展. 2003,1 (2): 91-96.
- [10] 张 均,邹文艺,戎隆富. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的药效学研究[J]. 生物学杂志. 2008, 25 (5): 37-39.
- [11] 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): 1281-1284.