

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.018

文章编号: 1005-8982 (2020) 13-0084-06

二级预防对化疗所致中性粒细胞减少症的临床意义

何迎盈, 陈兆红, 赵雷, 张友才

(德阳市人民医院 肿瘤科, 四川 德阳 618000)

摘要: **目的** 探讨二级预防在化疗所致中性粒细胞减少症中的临床疗效、患者依从性及经济学评价。 **方法** 选取2017年4月—2018年10月德阳市人民医院肿瘤科诊断明确的, 并使用中等风险化疗方案, 有二级预防指征的患者131例作为研究对象。基于对中性粒细胞减少症的处理方式, 将患者分为两组: A组72例, 给予二级预防, 根据使用的药物进一步分为A1组(37例)和A2组(35例)。A1组使用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) 5 μ g/kg皮下注射; A2组使用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF) 6 mg皮下注射。B组59例, 化疗规律检测血常规, 当出现2~4度粒细胞减少时, 给予rhG-CSF 5 μ g/kg皮下注射。比较A、B组患者能够按既定周期足剂量化疗的病例数、3、4度粒细胞减少人次、发热性中性粒细胞减少症人次、化疗周期天数、患者依从病例数、非化疗医疗费用等指标。 **结果** 按周期足剂量化疗病例数: A组高于B组($P < 0.05$); 3、4度粒细胞减少人次: A组少于B组($P < 0.05$); 中性粒细胞减少症人次: A组少于B组($P < 0.05$); 化疗周期平均天数: A组少于B组($P < 0.05$); 依从率: A、B两组差异无统计学意义($P > 0.05$); 非化疗产生费用: A组费用高于B组($P < 0.05$)。 **结论** 规范的二级预防能够明显减少发生3、4度粒细胞减少和中性粒细胞减少症的人次, 能够较好地保证患者按周期足剂量完成化疗。选用rhG-CSF还是PEG-rhG-CSF进行二级预防, 需要考虑患者依从性和经济条件。

关键词: 中性粒细胞减少; 二级预防; 化疗

中图分类号: R730.53

文献标识码: A

Clinical role of secondary prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia

Ying-ying He, Zhao-hong Chen, Lei Zhao, You-cai Zhang

(Department of Oncology, The People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: **Objective** To retrospectively observe the clinical efficacy, patient compliance and economic evaluation of secondary prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia. **Methods** From April 2017 to October 2018, 131 patients with indications for secondary prophylaxis were observed, who were diagnosed clearly and given a medium-risk chemotherapy in Oncology Department in the People's Hospital of Deyang City. Based on the treatment of neutropenia, patients were divided into two groups. Secondary prevention was conducted in group A (72 patients). Patients were further divided into two sub-groups. Thirty-seven patients in sub-group A1 were injected subcutaneously with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) at a dose of 5 μ g/kg. Thirty-five patients in sub-group A2 were subcutaneously injected with pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF). Blood tests were performed regularly after chemotherapy in group B (59 patients). When grade 2 to 4 neutropenia occurred, rhG-CSF was injected subcutaneously at 5 μ g/kg. A series

收稿日期: 2020-01-07

[通信作者] 张友才, E-mail: zhangyoucai1989@163.com

of items were compared in these groups, such as the number of patients receiving full-dose of chemotherapy at established cycles, frequency of 3 to 4 degree neutropenia and febrile neutropenia, days of chemotherapy cycle, patient compliance, non-chemotherapeutic consumption and so on. **Results** Composition ratio of patients receiving full-dose of chemotherapy at established cycles: ratio of group A was higher than that of group B ($P < 0.05$); Composition ratio of 3 to 4 degree neutropenia's frequency: ratio of group A was lower than that of group B ($P < 0.05$); Composition ratio of FN's frequency: ratio of group A was less than that of group B ($P < 0.05$); Days of chemotherapy cycle: days of group A was less than that of group B ($P < 0.05$); Ratio of Patients' compliance: the difference between two groups' ratio was not statistically significant ($P > 0.05$); Non-chemotherapeutic consumption: consumption of group A was more than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Standardized secondary prevention can significantly reduce the frequency of 3 to 4 degrees of neutropenia and FN, and is better to ensure that patients complete the chemotherapy at a full dose of the cycle. Whether rhG-CSF or PEG-rhG-CSF is used for secondary prevention needs to consider patient compliance and economic conditions.

Keywords: neutropenia; secondary prevention; chemotherapy

中性粒细胞减少症是实体恶性肿瘤化疗过程中常见的临床并发症, 其发生的程度、持续时间除影响化疗药物相对剂量强度和既定周期外, 还与感染甚至死亡密切相关^[1], 所以预防和治疗中性粒细胞减少症是保证按周期足剂量化疗的根本, 也是减少感染并发症, 提高患者生活质量, 减少医疗支出的有效途径^[2]。目前, 中性粒细胞减少症一级预防在临床上广泛应用, 尤其是在乳腺癌化疗中取得良好的效果^[3]。但二级预防普遍性不高, 也容易被忽略。本文为回顾性研究, 选取具有中性粒细胞减少症二级预防指征的患者为研究对象, 从临床疗效、患者依从性、经济学指标等方面观察二级预防在临床应用中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 4 月—2018 年 10 月德阳市人民医院肿瘤科诊断明确的, 接受中性粒细胞减少症分层管理具有中等风险的化疗方案^[4], 既往足剂量化疗 1 周期后, 出现发热性中性粒细胞减少症或中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$, 还需继续接受 3 个周期化疗的患者 131 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 采用化疗周期天数为 21 d 的化疗方案, 性别不限, 年龄为 18 ~ 65 岁, 神志清楚, 无交流障碍, 无肿瘤骨髓浸润及造血异常, 心肝肾功能无明显异常, 化疗结束后 24 h, 复查血常规正常者。排除标准: 广泛期伴脑、肝、骨转移, 化疗前 4 周接受过内放射治疗, 有严重、难以控制的糖尿病, 随访资料不完善者。

1.3 药物及方法

1.3.1 药物 重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF) (齐鲁制药有限公司, 100 μg /支), 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 (pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF) (齐鲁制药有限公司, 3.0 mg/支)。

1.3.2 分组及给药方法 根据医生对中性粒细胞减少症的处理方式将研究对象分为 A、B 两组。A 组 72 例: 在化疗结束后 24 h 后接受预防性升白细胞治疗。根据患者用药, 进一步分为 A1 组和 A2 组。A1 组 37 例使用短效升白制剂 rhG-CSF 5 $\mu g/kg$ 皮下注射 1 次后办理出院, 出院医嘱门诊继续接受 rhG-CSF 皮下注射连续 7 ~ 9 d。A2 组 35 例使用长效升白制剂 PEG-rhG-CSF 6 mg 皮下注射 1 次^[5]后办理出院。B 组 59 例: 化疗后办理出院, 出院医嘱门诊规律复查血常规, 当发生 2 ~ 4 度及以上粒细胞减少时, 接受 rhG-CSF 5 $\mu g/kg$ 皮下注射治疗。

1.3.3 停药指征 ANC 从最低点恢复 $\geq 2.0 \times 10^9/L$, 停止用药。

1.3.4 检验方法及频率 静脉血常规检验, 1 周 2 次。

1.4 研究指标

以按周期足剂量化疗患者病例, 3、4 度粒细胞减少人次、发热性中性粒细胞减少症人次、化疗周期天数、依从性、非化疗药物费用为研究指标。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较采用 t 检验或秩和检验。计数资料以

例或构成比表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况

纳入的 131 例患者中, 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者 11 例, 采用依托泊苷联合顺铂 (以

下简称 EP 方案) 化疗; 肺鳞癌 (lung squamous cell cancer, LSCC) 患者 85 例, 采用紫杉醇联合顺铂 (以下简称 TP 方案) 化疗; 宫颈癌 (uterine cervical cancer, UCC) 患者 35 例, 采用 TP 方案化疗。A、B 两组患者的性别构成比、年龄、体重、肿瘤类别例数、一般健康状况评分及基础 ANC 比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本情况的比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤类别 (SCLC/ LSCC/UCC)/例	一般健康状况 评分 ($\bar{x} \pm s$)	基础 ANC/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
A 组	72	49/23	55.713 $\pm$ 5.668	58.142 $\pm$ 6.373	8/45/19	1.187 $\pm$ 0.675	2.762 $\pm$ 0.561
B 组	59	34/25	54.375 $\pm$ 7.861	57.524 $\pm$ 7.187	3/40/16	1.312 $\pm$ 0.513	2.919 $\pm$ 0.718
<i>t</i> / χ^2 值		1.519	1.123	0.518	1.549	1.210	1.432
<i>P</i> 值		0.218	0.259	0.607	0.461	0.259	0.164

2.2 按周期足剂量化疗的患者病例数构成比的比较

纳入本研究的患者因前 1 次化疗出现发热性中性粒细胞减少症或 4 度粒细胞减少, 故第 2 周期化疗剂量已减少。按周期足剂量化疗定义为每 21 天 1 次化疗, 且第 3、4 周期化疗剂量与第 2 周期剂量相同。A 组从第 2 周期至第 4 周期能按周期足剂量化疗的患者病例数构成比高于 B 组 ($\chi^2=5.410$, $P=0.020$), 其中 A2 组高于 A1 组 ($\chi^2=9.075$, $P=0.004$), 但 A1 和 B 组的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.163$, $P=0.687$)。见图 1。

2.3 发生 3、4 度粒细胞减少人次构成比的比较

按中性粒细胞减少的程度分为 1 度 (ANC: $1.5 \times 10^9/L \sim <2.0 \times 10^9/L$)、2 度 (ANC: $1.0 \times 10^9/L \sim <1.5 \times 10^9/L$)、3 度 (ANC: $0.5 \times 10^9/L \sim <1.0 \times 10^9/L$) 和 4 度 (ANC: $<0.5 \times 10^9/L$)。统计所有化疗周期 (A 组 216 个周期, 其中 A1 组 111 个周期, A2 组 105 个周

期, B 组 177 个周期) 发生 3、4 度粒细胞减少人次。A 组发生 3、4 度粒细胞减少人次构成比低于 B 组 ($\chi^2=21.390$, $P=0.000$), 其中 A2 组低于 A1 组 ($\chi^2=37.375$, $P=0.000$), A1 组和 B 组的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.543$, $P=0.461$)。见图 2。

2.4 发热性中性粒细胞减少症的人次构成比的比较

发热性中性粒细胞减少症定义为口腔温度 $>38.3^\circ\text{C}$ 或 2 h 内连续 2 次测量口腔温度 $>38.0^\circ\text{C}$, 且 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/L$, 或 ANC 预计会低于 $0.5 \times 10^9/L^{[6]}$ 。A 组患者所有化疗周期发生发热性中性粒细胞减少症的人次构成比低于 B 组 ($\chi^2=4.294$, $P=0.038$), A1 组高于 A2 组 ($\chi^2=8.251$, $P=0.005$), A1 组和 B 组差异无统计学意义 ($\chi^2=0.137$, $P=0.711$)。见图 3。

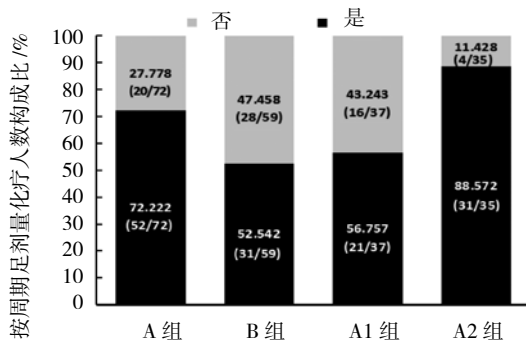


图 1 各组患者按周期足剂量化疗病例数构成比的比较

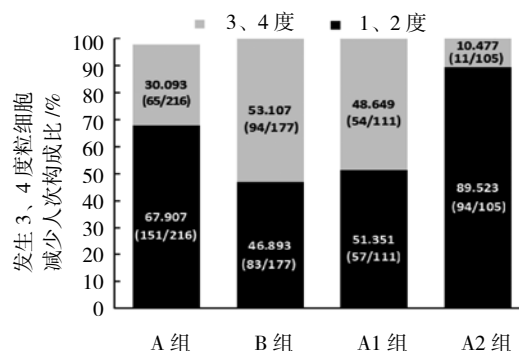


图 2 各组患者发生 3、4 度粒细胞减少症人次构成比的比较

2.5 化疗周期平均天数的比较

前 1 次接受化疗药物至下 1 次实际接受化疗药物的间隔时间即化疗周期天数。本文定义化疗周期平均天数 = (从第 2 周期接受化疗至第 4 周期接受化疗的天数) ÷ 2。A 组为 (22.512 ± 2.143) d, A1 组为 (24.153 ± 2.762) d, A2 组为 (21.107 ± 0.443) d, B 组为 (24.987 ± 3.466) d, B 组多于 A 组 ($t=4.773$, $P=0.000$), A1 组多于 A2 组 ($t=9.153$, $P=0.000$), A1 组和 B 组的差异无统计学意义 ($t=1.756$, $P=0.078$)。

2.6 依从患者病例数构成比的比较

统计所有周期能按出院医嘱执行的患者病例数,发现 A 组和 B 组依从病例数构成比的差异无统计学意义 ($\chi^2=2.974$, $P=0.085$),但 A2 组高于 A1 组 ($\chi^2=6.231$, $P=0.013$), A1 组和 B 组的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.013$, $P=0.909$)。见图 4。

2.7 非化疗产生费用的比较

统计各组患者从第 2 周期化疗开始至第 4 周期结束后 30 d 因处理发热性中性粒细胞减少症及相关并发症而产生的药物费用 (包括使用 PEG-rhG-CSF 或

rhG-CSF、营养支持、抗感染治疗等费用)。两组费用为非正态分布参数,采用 Mann-Whitney U 检验, A 组费用为 3 416 (2 310, 3 626) 元, B 组费用为 2 466 (1 566, 2 788) 元, B 组费用低于 A 组 ($Z=-6.380$, $P=0.000$)。因为 A 组中 A2 组费用 3 416 (3 416, 3 477) 使用 PEG-rhG-CSF 预防性升白细胞治疗,其费用较昂贵,可能导致 A 组总体费用升高,将 A1 组费用 1 680 (1 520, 1 925) 与 B 组比较,发现 B 组费用高于 A1 组 ($Z=-4.123$, $P=0.001$)。见图 5。

进一步对比两组严格遵医嘱进行复查和治疗的 (A 组: 45 例共 135 周期, 其中 A1 组 19 例共 57 周期, A2 组 26 例共 78 周期; B 组: 28 例共 84 周期), A 组按周期足剂量化疗病例数构成比高于 B 组 (A 组: B 组 = 95.556% : 71.429%, $P<0.05$), 发生 3、4 度粒细胞减少人次低于 B 组 (A 组: B 组 = 23.703% : 45.238%, $P<0.05$), 但两组发生发热性中性粒细胞减少症人次的差异无统计学意义 (A 组: B 组 = 0.000% : 2.381%, $P>0.05$), 化疗周期平均天数的差异也无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 2)。虽然 A 组非化疗费用高于 B 组 ($Z=-6.943$, $P=0.000$), 但 A1 组费用低于 B 组 ($Z=-0.802$, $P=0.000$)。A 组内, A1 组发生 3、4 度粒细胞减少 28 人次, A2 组仅有 4 人次, A1 组发生 3、4 度粒细胞减少人次低于 A2 组 (A1 组: A2 组 = 49.123% : 5.128%, $\chi^2=35.426$, $P=0.000$), A2 组非化疗所产生的费用高于 A1 组 ($Z=-10.167$, $P=0.000$), 但 A1 组和 A2 组在按周期足剂量化疗病例数、发热性中性粒细胞减少症人次、化疗周期天数的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

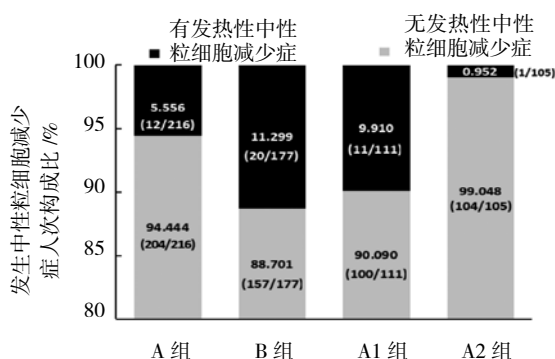


图 3 各组患者发生发热性中性粒细胞减少症人次构成比的比较

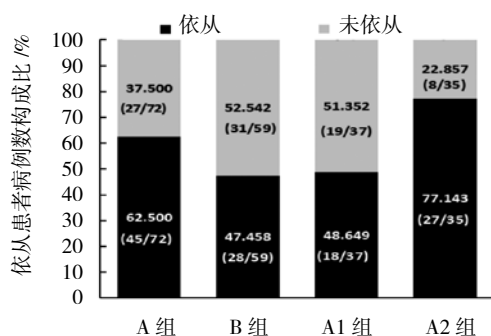


图 4 各组患者依从率的比较

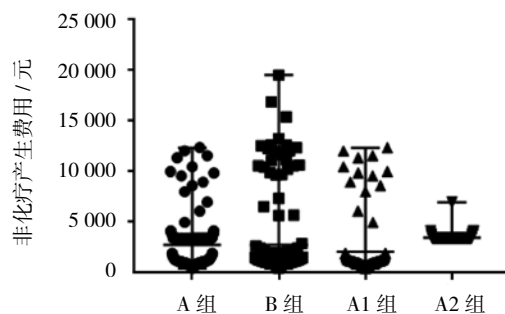


图 5 各组患者非化疗产生的费用比较

M (P₂₅, P₇₅)

表 2 严格执行医嘱的两组患者部分指标的比较

组别	<i>n</i>	按周期足剂量 化疗病例	3、4 度粒细胞 减少人次	发热性中性粒细 胞减少症人次	化疗周期天数 / (<i>d</i> , $\bar{x} \pm s$)	非化疗费用 [元, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
A 组	45	43	32	0	21.334 ± 0.786	3 416 (2 310, 3 626)
B 组	28	20	38	2	21.627 ± 0.662	2 466 (1 566, 2 788)
$\chi^2/t/Z$ 值		8.499	11.042	3.168	1.667	-6.943
<i>P</i> 值		0.005	0.001	0.150	0.096	0.000

3 讨论

中性粒细胞减少症是化疗常见的血液学毒性。大多数标准剂量的化疗方案可导致中性粒细胞减少 6 ~ 8 d, 若继发中性粒细胞减少症, 则后果严重, 20% ~ 30% 的患者需入院接受治疗^[7]。因此, 美国国立综合癌症网络和中国临床肿瘤学会制定肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南^[4]。指南均建议对接受化疗的患者进行分层管理, 将导致化疗初治患者发热性中性粒细胞减少发生率介于 10% ~ 20% 的化疗方案定义为中性粒细胞减少症中等风险方案。除合并高危因素外, 使用中等风险方案时, 一般不需要给予一级预防, 但是, 当前次化疗后出现发热性中性粒细胞减少症或剂量限制性中性粒细胞减少症事件, 则下一周期化疗需给予二级预防^[8-9]。

通过回顾性观察发现, A 组有较多患者能按周期足剂量化疗, 且发生 3、4 度中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少症人次构成比低于 B 组, 说明二级预防更有利于化疗按周期实施。

PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 为临床常用的预防及治疗中性粒细胞减少症的药物。PEG-rhG-CSF 是在 rhG-CSF 的氨基酸序列 N 末端共价结合聚乙二醇而形成的一种蛋白, 其半衰期较 rhG-CSF 的半衰期明显延长, 血浆浓度更加稳定, 使用更加方便^[10]。在标准化临床研究中, PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 疗效相当, 无论是 3、4 度中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少症发生率和持续时间, 还是不良反应发生率, 两者差异均无统计学意义^[11]。但在实际临床工作中, 多种原因导致 rhG-CSF 使用时间不足, 影响了其预防中性粒细胞减少症的效果^[12]。本研究中, A1 组为什么没有 A2 组临床疗效好? 因为 A1 组存在 rhG-CSF 使用时间不足的问题, 但对严格遵守医嘱的患者来说, A1 组和 A2 组间的差异无统计学意义。

临床方案的实施, 需要充分考虑患者依从性^[13]。

英国社区医院里, 患者第 1 周期化疗预防性使用 rhG-CSF 的平均时间仅为 3.7 d, 在随后的化疗周期中, 平均使用时间为 4.6 d, 但患者依从性较差, 很难坚持全剂量预防^[14]。本实验观察发现, 使用 rhG-CSF 无论预防 (A1 组) 还是治疗 (B 组), 患者依从性均差于使用 PEG-rhG-CSF 的患者。这就解释为什么在本实验观察中, A1 组未达到按周期足剂量化疗、降低 3、4 度粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少症发生率的预期效果。

另外, 除化疗药物是导致中性粒细胞减少症的主要原因外, 也要关注其他非化疗因素, 如皮质类固醇。国外一项纳入 15 971 例患者的研究发现, 约 4.3% 的患者在第 1 个化疗周期中发展为发热性中性粒细胞减少症, 皮质类固醇的使用与发热性中性粒细胞减少症风险增加显著相关^[15]。观察对象有 12 例在第 1 周期后发生发热性中性粒细胞减少症, 该部分患者在第 1 周期化疗过程中有糖皮质激素应用史。另外, 在回顾性观察中, 有 32 例发生发热性中性粒细胞减少症, 这部分患者也均使用过糖皮质激素。尽管目前肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南并未将皮质类固醇使用纳入分层风险中, 但对使用过糖皮质激素的发热性中性粒细胞减少症患者, 更需要重视中性粒细胞减少症的规范管理, 尽可能避免发生发热性中性粒细胞减少症。

癌症的经济负担是目前普遍关注的问题, 但我国恶性肿瘤经济负担评价数据仍较有限^[16], 尤其是在预防性使用升白细胞治疗方面, 几乎没有报道。国外报道, 给予中性粒细胞减少症一级预防可降低发热性中性粒细胞减少症及 3、4 度粒细胞减少发生率, 缩短平均住院时间, 从而节约时间及住院费用^[17]。本研究结果 A 组消耗的药物治疗费用高于 B 组, 与国外研究矛盾。可能研究为回顾性观察, 在分析时, 缺乏多项费用数据, 如辅助检查、医疗设备使用费用及患者及亲属的

误工费、交通费、营养费等,仅讨论了药费。因为 A2 组使用 PEG-rhG-CSF,其费用较昂贵,这是导致 A 组费用高于 B 组的主要原因。

在临床工作中,对接受化疗的患者需要进行分层管理,对中性粒细胞减少症规范化管理,二级预防可以有效减少发热性中性粒细胞减少症及其并发症的发生,也能够让更多患者按时完成足剂量化疗。除平衡二级预防使用的药物成本与住院费用和陪护费用外,经济学价值还应当考虑潜在的生存获益。通过 A1 组和 A2 组的比较,提示规范足程使用骨髓刺激因子的重要性,临床上在制定二级预防方案选择用药时应充分考虑患者的依从性,同时也需要加强患者的依从性教育。

参 考 文 献:

- [1] KASI P M, GROTHEY A. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic and predictive marker of outcomes in solid-tumor patients[J]. *Drugs*, 2018, 78(7): 737-745.
- [2] TESCH H, ULSHÖFER T, VEHLING-KAISER U, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia with the biosimilar filgrastim: a non-interventional observational study of clinical practice patterns[J]. *Oncol Res Treat*, 2015, 38(4): 146-152.
- [3] FERNANDES R, MAZZARELLO S, STÖBER C, et al. Primary febrile neutropenia prophylaxis for patients who receive FEC-D chemotherapy for breast cancer: a systematic review[J]. *J Glob Oncol*, 2018, 4(9): 1-8.
- [4] LYMAN G H, PONIEWIERSKI M S. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC study group[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(12): 1543-1550.
- [5] HOGGATT J, TATE T A, PELUS L M. Role of lippegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2647-2652.
- [6] PATEL K, WEST H J. Febrile neutropenia[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12): 1751.
- [7] KLASTERSKY J, de NAUROIS J, ROLSTON K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v111-v118.
- [8] CRAWFORD J, BECKER P S, ARMITAGE J O, et al. Myeloid growth factors, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(12): 1520-1541.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 肿瘤放疗化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*, 2017, 39(11): 868-878.
- [10] ARVEDSON T, O'KELLY J, YANG B B. Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Bio Drugs*, 2015, 29(3): 185-198.
- [11] 徐兵河, 田富国, 喻璟瑞, 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 III 期临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(1): 23-27.
- [12] 杨晨, 何小慧, 刘鹏, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的有效性分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(12): 626-631.
- [13] JULKA P K, SHARMA D N, MADAN R, et al. Treatment compliance in lung cancer patients[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(12): 754-755.
- [14] LIU Z, DOAN Q V, MALIN J, et al. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2009, 7(3): 193-205.
- [15] FAMILY L, LI Y, CHEN L H, et al. A study of novel febrile neutropenia risk factors related to bone marrow or immune suppression, barrier function, and bacterial flora[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(10): 1201-1208.
- [16] 石菊芳, 石春雷, 岳馨培, 等. 1996—2014 年中国恶性肿瘤经济负担的系统评价 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(12): 929-941.
- [17] DINAN M A, HIRSCH B R, LYMAN G H. Management of chemotherapy induced neutropenia: measuring quality, cost, and value[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(1): e1-e7.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 何迎盈, 陈兆红, 赵雷, 等. 二级预防对化疗所致中性粒细胞减少症的临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13): 84-89.