

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220208.1603.006.html\(2022-02-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220208.1603.006.html(2022-02-08))

## rhG-CSF 不同给药途径对化疗后中性粒细胞减少症的疗效

李腾<sup>1,2</sup>, 张佳思<sup>2</sup>, 魏玲<sup>2</sup>, 赵永利<sup>2</sup>, 孙激<sup>3</sup>, 徐双年<sup>2</sup>, 王丽华<sup>1△</sup>

(陆军军医大学第一附属医院:1.院办;2.血液科;3.护理教研室,重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 比较重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)皮下注射(SC)与静脉注射(IV)治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)化疗后中性粒细胞减少症(CIN)的效果。**方法** 收集该院血液科2015年1月至2020年8月接受rhG-CSF治疗CIN的NHL患者资料。采用倾向性评分(PS)匹配和PS回归调整以控制混杂偏倚。主要结局指标包括:患者中性粒细胞绝对值(ANC)恢复至 $\geq 0.1 \times 10^9/L$ 和 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 所需时间、CIN恢复速率;次要结局指标包括:感染发生率及中性粒细胞减少性发热(FN)持续时间。**结果** 308例患者(SC组108例,IV组200例)符合纳入排除标准。多种PS方法处理后的统计结果一致表明,与IV组相比,SC组ANC恢复至 $\geq 0.1 \times 10^9/L$ 和 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 所需时间更短( $P < 0.05$ ),CIN恢复速率更快( $P < 0.05$ ),感染发生率更低( $P < 0.05$ );两组间FN持续时间无明显差异( $P > 0.05$ )。**结论** SC rhG-CSF治疗NHL患者CIN的效果明显优于IV rhG-CSF。

**[关键词]** 中性粒细胞减少;粒细胞集落刺激因子;化学治疗;给药途径;倾向性评分**[中图分类号]** R733;R452**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0658-05

## Effects of different administration routes of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by chemotherapy

LI Teng<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiasi<sup>2</sup>, WEI Ling<sup>2</sup>, ZHAO Yongli<sup>2</sup>, SUN Wei<sup>3</sup>, XU Shuangnian<sup>2</sup>, WANG Lihua<sup>1△</sup>

(1. Admin Office; 2. Center for Hematology; 3. Teaching-research Office of Nursing, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the effects of subcutaneous (SC) and intravenous (IV) recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on chemotherapy-induced neutropenia (CIN) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** Data of patients with NHL receiving rhG-CSF for CIN in the hematology department of this hospital from January 2015 to August 2020 were collected. Propensity score (PS) matching and PS regression adjustment were used to control the confounding bias. The main outcomes were the time to absolute neutrophil count (ANC) recovery of  $\geq 0.1 \times 10^9/L$  and  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , and CIN recovery rate. Secondary outcomes were the duration of febrile neutropenia (FN) and the incidence of infections. **Results** A total of 308 patients (108 cases in group SC and 200 cases in group IV) who met inclusion and exclusion criteria were included. Multiple PS analytic approaches achieved consistent results: compared with group IV, the time to ANC recovery of  $\geq 0.1 \times 10^9/L$  as well as of  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  was shorter, CIN recovery rate was faster and the infection rate was lower in group SC ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in FN duration between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** SC rhG-CSF is much more potent than IV injection in ameliorating CIN in patients with NHL.

**[Key words]** neutropenia; granulocyte colony-stimulating factor; chemotherapy; drug administration routes; propensity score

化疗后中性粒细胞减少症(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)是骨髓抑制性药物使用后最常见的不良反应之一<sup>[1]</sup>。严重或长时间的中性粒细胞减少可增加患者发生侵袭性感染的风险,甚至继发脓毒症休克或死亡<sup>[2]</sup>。研究证实,重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)可促进中性粒细胞的恢

复,预防中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN),减少抗生素的应用<sup>[2-3]</sup>,还可以提高患者对化疗药物的耐受性<sup>[1]</sup>,以保证化疗效果<sup>[4-6]</sup>,从而改善患者的预后。根据国内 rhG-CSF 药品说明书和相关指南<sup>[7]</sup>, rhG-CSF 的给药途径包括皮下注射(subcutaneous, SC)和静脉注射(intravenous, IV),且两种给药方式在临床实践中均被广泛使用。虽已有研究比较了

rhG-CSF 两种给药途径对血液病患者 CIN 的疗效,但所得结论却不尽一致<sup>[5,8]</sup>。本研究回顾性收集了临床真实世界的数据库,运用倾向性评分(propensity-score, PS)匹配和 PS 回归调整方法,评估 rhG-CSF 不同给药途径对非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者 CIN 的疗效,以期为临床 CIN 患者的管理提供决策依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经本院伦理审查委员会批准后,以 2015 年 1 月至 2020 年 8 月于本院血液科行化疗并在化疗结束后接受 rhG-CSF 治疗 CIN 的 NHL 患者 308 例为研究对象,并按给药途径分为 SC 组( $n=108$ )与 IV 组( $n=200$ )。纳入标准:(1)根据《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》<sup>[9-10]</sup> 诊断为 NHL;(2)根据肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少相关指南和专家共识<sup>[2,7,11]</sup> 诊断为 CIN;(3)住院期间接受化疗,并且在化疗疗程结束后开始使用 rhG-CSF;(4)使用的 rhG-CSF 生产厂商为北京双鹭药业股份有限公司(商品名:立生素)或山东齐鲁药业(商品名:瑞白);(5)rhG-CSF 给药剂量和频次为 300  $\mu\text{g}$  每天 1 次或 150  $\mu\text{g}$  每 12 小时 1 次,当患者中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)恢复至或接近  $2.0 \times 10^9/\text{L}$  时停药;(6)rhG-CSF 给药途径为 SC 或 IV。排除标准:(1)rhG-CSF 给药后,因转科、出院或死亡无法观测结局指标者;(2)rhG-CSF 间断给药者;(3)rhG-CSF SC 与 IV 交替给药者;(4)rhG-CSF 给药期间更换剂量或生产者;(5)使用长效 rhG-CSF 者;(6)化疗方案中使用 rhG-CSF 者;(7)本次住院未接受化疗者;(8)预防性使用 rhG-CSF 者;(9)临床资料不完整者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 给药方法

在患者化疗疗程结束后且伴有中性粒细胞减少症时,给予 rhG-CSF(北京双鹭药业股份有限公司/山东齐鲁药业,商品名:立生素/瑞白)SC 或 IV,300  $\mu\text{g}$  每天 1 次或 150  $\mu\text{g}$  每 12 小时 1 次,连续给药直至患者 ANC 恢复至或接近  $2.0 \times 10^9/\text{L}$ 。

#### 1.2.2 患者资料收集

使用自制病例登记表采集患者资料,包括:(1)人口统计学特性(性别、年龄、身高、体重);(2)住院号及 rhG-CSF 给药起始日期;(3)入院时美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分;(4)化疗阶段;(5)rhG-CSF 给药时情况(有无发热及感染、ANC 水平);(6)rhG-CSF 注射液生产厂商和给药途径;(7)rhG-CSF 用药后情况(ANC 恢复至  $\geq 0.1 \times 10^9/\text{L}$  和  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$  所需时间、CIN 是否恢复及恢复时间、FN 持续时间、有无感染)。

#### 1.2.3 结局指标定义

(1)中性粒细胞恢复时间:指外周血 ANC 从给药当天( $d_0$ )到其下降经过谷值期后稳定恢复至大于或等于  $0.1 \times 10^9/\text{L}$  和大于或等于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  所需的

时间。(2)CIN 恢复速率:为时间事件类型数据,指在 rhG-CSF 用药期间,患者 CIN 是否恢复及恢复所需的时间。CIN 指化疗后患者  $\text{ANC} < 2.0 \times 10^9/\text{L}$ <sup>[12]</sup>。(3)FN 持续时间:rhG-CSF 用药期间出现 FN 的时间。FN 指腋温单次超过  $38.1^\circ\text{C}$  或腋温超过  $37.8^\circ\text{C}$  持续 1 h 以上<sup>[2,13-14]</sup>,且伴随  $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$  或预计 2 d 内会降至  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  及以下<sup>[13]</sup>。(4)感染发生率:包括微生物学记录的感染和有临床记录但没有微生物证据的感染<sup>[14]</sup>。所有结局指标观察时间段均为 rhG-CSF 用药期间。rhG-CSF 给药后隔天或每周 3 次抽血检验血常规,观察 ANC 的变化。每天护理常规监测体温变化。

### 1.2.4 数据处理

采用 PS 匹配和 PS 回归调整以减少选择性偏倚或混杂偏倚。具体步骤:(1)以年龄、性别、ECOG 评分、体重指数(BMI)、化疗阶段、rhG-CSF 生产商、rhG-CSF 给药前有无感染及发热、rhG-CSF 给药前 ANC 水平为自变量,以 rhG-CSF 给药途径(1=SC, 0=IV)为应变量,建立 logistic 回归模型,计算每个个体的 PS 值,并绘制 PS 组间分布图。(2)设定卡钳值,按照 PS 值标准差的 20% 计算<sup>[15]</sup>,约为 0.02。(3)PS 匹配,分别采用最邻近匹配法、最优匹配法和全匹配法进行组间 1:1 或 1:2 匹配。(4)平衡性检查,采用标准化平均差(standardized mean difference, SMD),其绝对值小于 10%,提示匹配效果良好<sup>[15-16]</sup>。(5)效应估计:采用广义线性模型对 PS 匹配后的样本进行组间效应量的估计和假设检验<sup>[15]</sup>。为进一步校正重要协变量的影响,来自 PS 模型的协变量均被纳入每个结果模型中<sup>[16]</sup>。另外,采用 PS 回归调整,即以各结局变量为应变量,将 PS 值和 rhG-CSF 给药途径带入回归模型进行校正,从而估计组间差异<sup>[15-16]</sup>。

### 1.3 统计学处理

数据分析和作图采用 SPSS25.0(IBM SPSS Statistics 25.0)、R3.6.3(<http://www.R-project.org>)和 GraphPad Prism6。计量资料不符合正态分布,用中位数及四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,计数资料采用例数或百分比表示。组间比较(0=IV, 1=SC)使用广义线性模型,以获得连续性结局变量的差异估计和二分类结局变量的优势比估计;两组间中性粒细胞恢复速率的差异估计采用 Cox 比例风险回归模型,采用似然比检验方法进行检验,并对 PS 匹配后的样本绘制 Kaplan-Meier 曲线。所有统计检验均为双侧,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

PS 匹配前两组总体基线资料见表 1。与 IV 组相比,SC 组男性、ECOG 评分  $\leq 2$  分、使用 rhG-CSF 商品名为立生素的患者百分比更高,基线资料组间均衡性较差(SMD 绝对值均大于 0.1)。PS 分布图显示,两组间 PS 值有较大的重叠范围,共同支撑域良好,适合采用 PS 法,见图 1。通过对多种 PS 匹配方法的匹

配效果进行检验,筛选出组间基线均衡(匹配后所有协变量的 SMD 绝对值均小于 0.1)的 1:2 最邻近匹配法(匹配后样本:SC 组 77 例,IV 组 106 例)和全匹配法(匹配后样本:SC 组 108 例,IV 组 200 例),见图 2。

表 1 两组患者基线特征比较

指标	SC 组 (n=108)	IV 组 (n=200)	SMD <sup>a</sup>
年龄[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),岁]	45.5(34.3,58.0)	47.0(38.3,57.8)	-0.097
女性[n(%)]	35(32.4)	82(41.0)	-0.184
BMI[n(%)]			0.078
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	14(13.0)	22(11.0)	
18.5~<24.0 kg/m <sup>2</sup>	58(53.7)	122(61.0)	
24.0~<27.0 kg/m <sup>2</sup>	27(25.0)	45(22.5)	
≥27.0 kg/m <sup>2</sup>	9(8.3)	11(5.5)	
ECOG 评分≤2 分[n(%)]	106(98.1)	190(95.0)	0.234
伴发热[n(%)]	24(22.2)	45(22.5)	-0.007
伴感染[n(%)]	45(41.7)	89(44.5)	-0.058
ANC[n(%)]			0.026
≤0.1×10 <sup>9</sup> /L	19(17.6)	51(25.5)	
0.1×10 <sup>9</sup> /L~≤0.5×10 <sup>9</sup> /L	54(50.0)	72(36.0)	
>0.5×10 <sup>9</sup> /L	35(32.4)	77(38.5)	
rhG-CSF 生产商[n(%)]			0.138
立生素	24(22.2)	33(16.5)	
瑞白	84(77.8)	167(83.5)	
化疗阶段[n(%)]			0.008
诱导化疗	39(36.1)	73(36.5)	
巩固治疗/再次诱导化疗	69(63.9)	127(63.5)	

<sup>a</sup>: |SMD| < 0.1, 组间平衡性良好。

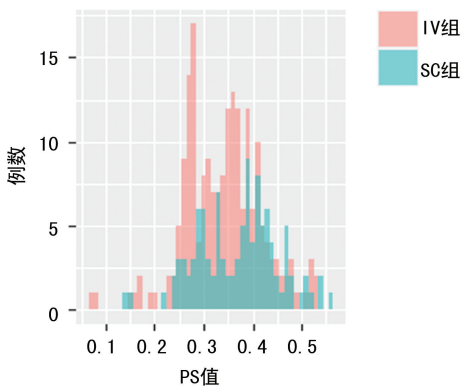


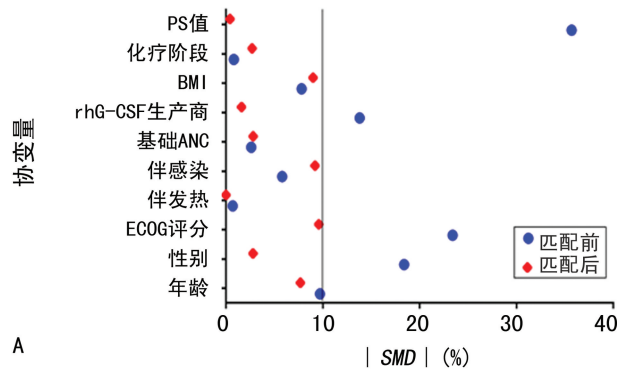
图 1 组间 PS 值分布图

## 2.2 两组患者 ANC 恢复至 $\geq 0.1 \times 10^9/L$ 所需时间比较

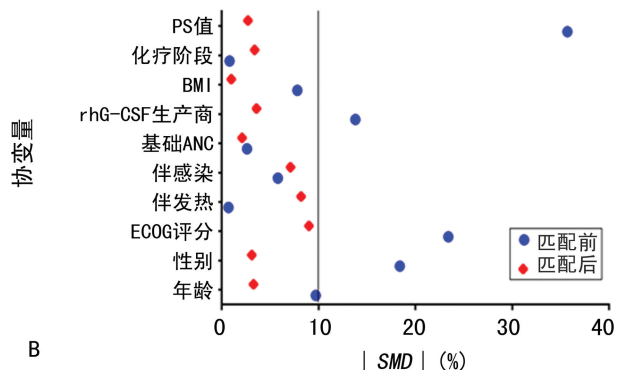
与 IV 组相比,SC 组 ANC 恢复至  $\geq 0.1 \times 10^9/L$  所需时间在 1:2 最邻近匹配法中提示缩短 1.25 d ( $P=0.011$ ),在完全匹配法中提示 SC 组缩短 0.87 d ( $P=0.026$ ),在 PS 回归调整法中提示 SC 组缩短 1.14 d ( $P=0.006$ ),见表 2。

## 2.3 两组患者 ANC 恢复至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 所需时间比较

与 IV 组相比,SC 组 ANC 恢复至  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  所需时间在 1:2 最邻近匹配法中提示缩短 1.14 d ( $P=0.002$ ),在完全匹配法中提示 SC 组缩短 0.79 d ( $P=0.006$ ),在 PS 回归调整法中提示 SC 组缩短 0.94 d ( $P=0.003$ ),见表 2。



A



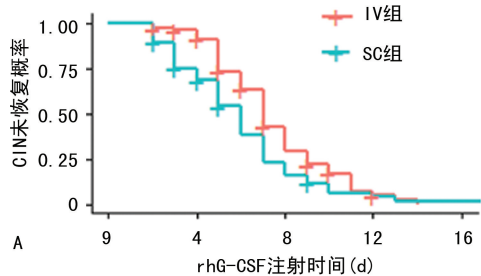
B

A: 1:2 最邻近匹配法; B: 完全匹配法。

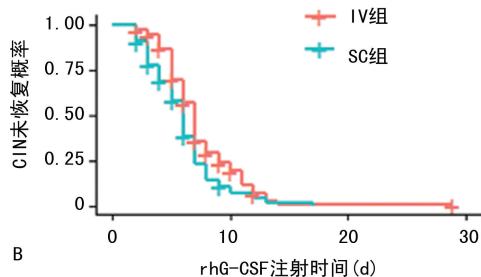
图 2 PS 匹配前后平衡性检验

## 2.4 两组患者 CIN 恢复速率比较

通过 1:2 最邻近匹配法发现,SC 组 CIN 中位恢复时间为 6 d,IV 组为 7 d,Kaplan-Meier 恢复速率曲线见图 3A,SC 组更快恢复的可能性是 IV 组的 1.59 倍( $P=0.005$ );完全匹配法提示 CIN 中位恢复时间 SC 组为 6 d,IV 组为 7 d,Kaplan-Meier 恢复速率曲线见图 3B,SC 组更快恢复的可能性是 IV 组的 1.51 倍( $P=0.002$ );PS 回归调整法提示 CIN 中位恢复时间 SC 组为 6 d,IV 组为 7 d,SC 组更快恢复的可能性是 IV 组的 1.58 倍( $P<0.001$ ),见表 2。



A



B

A: 1:2 最邻近匹配法; B: 完全匹配法。

图 3 CIN 恢复速率曲线

## 2.5 两组患者感染发生率比较

通过 1:2 最邻近匹配法发现,相比 IV 组,SC 组



感染发生的风险更低( $OR=0.42, P=0.049$ ),完全匹配法( $OR=0.49, P=0.044$ )和 PS 回归调整法

( $OR=0.52, P=0.030$ )估计的相应结果也类似,见表 2。

表 2 PS 匹配和 PS 回归调整后两组结局指标比较(参照组:IV 组)

结局指标	1:2 最邻近匹配( $n=183$ )		完全匹配( $n=308$ )		PS 回归调整( $n=308$ )	
	回归系数	P	回归系数	P	回归系数	P
ANC 恢复至 $\geq 0.1 \times 10^9/L$ 所需时间(d)	-1.25	0.011	-0.87	0.026	-1.14	0.006
ANC 恢复至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 所需时间(d)	-1.14	0.002	-0.79	0.006	-0.94	0.003
CIN 恢复速率	HR:1.59	0.005	HR:1.51	0.002	HR:1.58	< 0.001
感染发生率	OR:0.42	0.049	OR:0.49	0.044	OR:0.52	0.030
FN 持续时间(d)	-0.28	0.327	-0.23	0.374	-0.29	0.329

### 2.6 两组患者 FN 持续时间比较

通过 1:2 最邻近匹配法发现,与 IV 组相比,SC 组 FN 持续时间缩短 0.28 d( $P=0.327$ ),完全匹配法提示 SC 组缩短 0.23 d( $P=0.374$ ),PS 回归调整法提示 SC 组缩短 0.29 d( $P=0.329$ ),差异均无统计学意义,见表 2。

### 3 讨论

本研究为一项回顾性研究,所有用药均遵循 rhG-CSF 药品说明书和 CIN 相关指南。研究聚焦于 NHL 这一患者群体,采用了 3 种 PS 分析方法,研究结果均一致表明,与 IV 相比,SC rhG-CSF 明显缩短了中性粒细胞恢复至 $\geq 0.1 \times 10^9/L$ 和 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 所需时间;SC 组较 IV 组 CIN 恢复的可能性更高,且感染发生率更低;但在缩短 FN 持续时间方面,两组间无明显差异。分析其可能机制,在 IV 给药过程中,rhG-CSF 受体早期便达到饱和,未被结合的 rhG-CSF 被肾脏或受体介导的清除机制消除;在 SC 给药过程中,缓慢释放机制可能会使 rhG-CSF 发挥更持久的作用<sup>[5,17]</sup>。

有研究表明,在接受强化化疗的肺癌晚期患者中,治疗 CIN 产生同等效果 SC rhG-CSF 所需剂量仅为 IV 所需剂量的 50%<sup>[18]</sup>。另一项关于 IV 与 SC rhG-CSF 治疗住院血液肿瘤患者 CIN 的随机对照试验表明,与 IV 组相比,rhG-CSF SC 组中性粒细胞减少症持续时间更短( $P<0.001$ ),建议首选皮下给药,以最大化发挥该药物的疗效<sup>[5]</sup>。一篇关于最佳给药途径的综述中也提到,rhG-CSF SC 优于 IV<sup>[19]</sup>。美国临床肿瘤学会在 2015 年更新的临床实践指南中也同样建议,将 SC 作为 rhG-CSF 的首选给药途径<sup>[4]</sup>。虽然国内 2017 版 CIN 规范化管理指南建议 rhG-CSF 的给药方式为 SC 或 IV<sup>[7]</sup>,但作者发现在 2019 版的 CIN 专家共识<sup>[2]</sup>中,其仅给出了 SC 作为 rhG-CSF 的给药途径。在 NCCN 肿瘤学临床实践指南 2021 年第 2 版<sup>[20]</sup>关于 CIN 管理的章节中,也仅给出 SC 作为 rhG-CSF 的给药方式。以上文献均有力地支撑了本研究结果。

及时有效地改善中性粒细胞减少症的严重程度和持续时间,可使患者按时完成足剂量化疗或剂量密集化疗<sup>[4,6,21-22]</sup>。SC rhG-CSF 不但节约了药物本身的治疗成本,还可能节约患者住院和后续治疗、CIN 相关并发症的治疗费用<sup>[7,23-24]</sup>。因此,当考虑有效性、药

物经济成本和潜在治疗成本作为注射途径选择的原则时,在 NHL 患者中,rhG-CSF SC 可能是最佳选择。

本研究尚存在一些不足之处。首先,由于 PS 方法只控制了可观测变量的影响,对于一些不可测量的混杂因素,仍然可能存在隐形偏差。其次,本研究排除了部分因出院或死亡未能观察到中性粒细胞恢复情况的患者,而非将这部分病例作为删失数据纳入本研究。此外,由于血液肿瘤是一类异质性较大的恶性疾病<sup>[25]</sup>,粒细胞集落刺激因子及其受体在不同种类血液肿瘤中有不同程度的表达异常<sup>[26]</sup>,作者推测 rhG-CSF 的最佳给药途径可能因疾病诊断而有所差异。因此,对于其他类型肿瘤的 CIN,rhG-CSF SC 与 IV 效果的比较还有待深入研究。

综上所述,本研究发现在 NHL 患者中,rhG-CSF SC 较 IV 可明显降低 CIN 的严重程度并缩短其持续时间,降低感染发生率,而且未明显影响 FN 的持续时间。

### 参考文献

- [1] TRALONGO A C, ANTONUZZO A, PRONZATO P, et al. Management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: 2019 guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM) [J]. Tumori, 2020, 106(4):273-280.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12):86-92.
- [3] RADER M. Granulocyte colony-stimulating factor use in patients with chemotherapy-induced neutropenia: clinical and economic benefits[J]. Oncology (Williston Park), 2006, 20(5 Suppl 4):16-21.
- [4] SMITH T J, BOHLKE K, LYMAN G H, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin On-

- col, 2015, 33(28):3199-3212.
- [5] 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.
  - [6] 白艳玲, 刘冰, 孙惠英, 等. 化疗后中性粒细胞缺乏白血病患者医院感染的护理进展 [J]. *护理学报*, 2011, 18(17):27-30.
  - [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤放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.
  - [8] 宋文艳, 张丽军, 阚文超, 等. 重组人粒细胞刺激因子注射液不同给药途径对白血病化学治疗患者的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(1):74-77.
  - [9] 周小鸽, 陈辉树. 造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类 [M]. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 345-566.
  - [10] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2017:199-421.
  - [11] CRAWFORD J, CASERTA C, ROILA F. ESMO guidelines working group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5):v248-251.
  - [12] BA Y, SHI Y, JIANG W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4):896-909.
  - [13] 郝青, 甄长青, 刘芸, 等. 白血病化疗后粒细胞缺乏伴发热患者 PCT、SAA、CRP 检测的临床意义 [J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(2):142-145.
  - [14] PARK Y, KIM D S, PARK S J, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(3):294-300.
  - [15] CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组. 倾向性评分方法及其规范化应用的统计学共识 [J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(6):952-958.
  - [16] LEE J, LITTLE T D. A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research [J]. *Behav Res Ther*, 2017, 98:76-90.
  - [17] SUGIURA M, YAMAMOTO K, SAWADA Y, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of neutrophil proliferation induced by recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): comparison between intravenous and subcutaneous administration [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(6):684-689.
  - [18] EGUCHI K, SHINKAI T, SASAKI Y, et al. Subcutaneous administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (KRN8601) in intensive chemotherapy for patients with advanced lung cancer [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1990, 81(11):1168-1174.
  - [19] JIN J F, ZHU L L, CHEN M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9:923-942.
  - [20] GRIFFITHS E A, ROY V, ALWAN L, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). Hematopoietic growth factors (Version 2. 2021) [EB/OL]. (2021-03-23) [2021-09-11]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493.html>.
  - [21] LYMAN G H, DALE D C, CULAKOVA E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10):2475-2484.
  - [22] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 (2021) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(7):638-648.
  - [23] ELDAR-LISSAI A, COSLER L E, CULAKOVA E, et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Value Health*, 2008, 11(2):172-179.
  - [24] DINAN M, 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):e1-7.
  - [25] 徐应永. 血液肿瘤关键性临床研究中主要终点的选择 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(9):614-618.
  - [26] 杨子洵, 邵宪宇, 章骏. 粒细胞集落刺激因子在血液肿瘤中的作用及其研究进展 [J]. *肿瘤*, 2019, 39(10):856-861.