

肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化 管理指南

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

通信作者:马军, 哈尔滨血液病肿瘤研究所, 哈尔滨 150010, Email: majun0322@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.011

【摘要】 中性粒细胞减少症是骨髓抑制性放化疗最常见的血液学毒性,其减少程度、持续时间与患者感染甚至死亡风险直接相关,对化疗药物相对剂量强度及患者预后产生了不良影响。目前,我国临床医师对中性粒细胞减少症的危害缺乏重视,对粒细胞集落刺激因子(G-CSF)认识不足,特别是对中性粒细胞减少症的风险评估与防治尚不规范。中国临床肿瘤学会(CSCO)指南工作委员会以循证医学证据为基础,从中性粒细胞减少症的评估、预防、治疗及粒细胞集落刺激因子的使用等多方面制订了肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南,提出了中性粒细胞减少症的分层管理概念,并建立了预防与治疗的临床路径,旨在为规范化管理中性粒细胞减少症与合理使用粒细胞集落刺激因子提供临床指导。

【关键词】 中性粒细胞减少; 化疗; 放疗; 粒细胞集落刺激因子; 规范化管理

Guidelines for standardized management of neutropenia induced by chemotherapy and radiotherapy

Chinese Society of Clinical Oncology Guidance Working Committee

Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Oncology Hematology, Harbin 150010, China. Email: majun0322@126.com

【Abstract】 Neutropenia is the most common hematologic toxicity of myelosuppressive chemotherapy and radiotherapy. The degree and duration of neutropenia are directly related to the risk of infection and even death, which can also affect the relative dose intensity of chemotherapy and the prognosis of patients. At present, clinicians tend to underestimate the harm of neutropenia, and are in lack of knowledge on granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF), especially on prevention and treatment of neutropenia. Based on clinical evidence, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) develops guidelines on the assessment, prevention and treatment of neutropenia and the application of G-CSF. It suggests a hierarchical management concept for neutropenia and establishes a clinical path of prevention and treatment, in order to provide guidance for standardized management of neutropenia and the rational use of G-CSF.

【Subject words】 Neutropenia; Chemotherapy; Radiotherapy; Granulocyte colony-stimulating factor; Guidelines for management

近年来,随着肿瘤基础研究的深入,肿瘤治疗的方式及药物的选择也更加个体化,靶向药物和免疫治疗药物不断涌现,但化疗依然是肿瘤治疗的基石。中性粒细胞减少症是骨髓抑制性化疗最严重的血液学毒性,中性粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia, FN)是最主要的临床并发症。中性粒细胞减少的程度、持续时间与感染甚至死亡风险直接相关,严重影响了化疗药物相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)与既定周期,临床上不得不降低药物剂量、延迟治疗时间或更改方案,最终难以达到预期的疗效。因此,预防或治疗中性粒细胞减少症是保证足剂量化疗或剂量密集化疗的根本。重组人粒细胞集落刺

激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)与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)是防治肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症的有效药物,但我国临床医师对中性粒细胞减少症的危害缺乏重视,对粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)这类药物的认识不足,特别是对中性粒细胞减少症的风险评估与防治尚不规范。目前,国际肿瘤组织与学会均已制订了防治中性粒细胞减少症或FN的管理指南。为规范化我国放化疗相关中性粒细胞减少症的预防与治

疗、合理使用 G-CSF, 2017 年中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 组织国内相关肿瘤专家, 经多次讨论并反复修改, 制订了肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南, 旨在全面、详细地为临床肿瘤医师提供有意义的参考与建议。

一、肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症概述

中性粒细胞减少症是骨髓抑制性化疗药物引起的最主要不良事件, 其减少程度和持续时间与患者感染风险甚至死亡风险密切相关^[1]。肿瘤患者出现 FN 后可能导致化疗药物剂量降低或治疗延迟, 从而降低了临床疗效, 也可出现严重感染并发症, 甚至死亡。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, FN 并发症严重, 20%~30% 的患者需入院接受治疗^[2]。在目前国内医疗条件下, 当患者中性粒细胞减少症持续时间 >21 d 时, 其感染的发生率明显增高^[3]。在 FN 患者中, 感染或隐性感染的发生率 >60%, 菌血症的发生率 >20%, FN 的致死率较高, 实体瘤、淋巴瘤和白血病患者中 FN 的致死率分别为 8.0%、8.9% 和 14.3%^[4]。

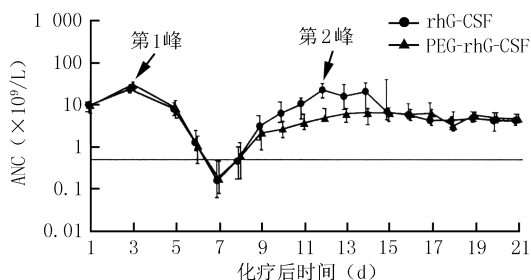
二、肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的生理及病理

1. 中性粒细胞形成的生理过程及分布: 成人的各种血细胞均起源于骨髓造血干细胞。造血的过程也就是各类造血细胞发育和成熟的过程, 各类血细胞均起源于造血干细胞, 之后形成各系定向祖细胞, 定向祖细胞已经限定了进一步分化的方向。最早能识别的中性粒细胞是原始粒细胞, 之后进一步分化为早幼粒细胞、中幼粒细胞和晚幼粒细胞, 最后发育为成熟的中性粒细胞, 释放到血液中。从原始粒细胞分化为中性粒细胞需要 7~14 d, 正常骨髓每天可以产生 $6 \times 10^8 \sim 4 \times 10^9$ 个中性粒细胞。骨髓中储备有约 2.5×10^{12} 个成熟的中性粒细胞, 是外周血中性粒细胞总数的 12~20 倍。在疾病或感染的过程中, 中性粒细胞的数量会增加, 成熟或未成熟的中性粒细胞均可从骨髓中释放到循环血中, 循环中的中性粒细胞半衰期为 8~12 h^[5]。当血液中的中性粒细胞数减少到 $1.0 \times 10^9/L$ 时, 机体的抵抗力就会降低, 容易发生感染。

2. 中性粒细胞减少症的病理生理: 中性粒细胞的半衰期为 8~12 h, 因此骨髓必须不断产生中性粒细胞。化疗药物抑制骨髓的造血功能, 使成熟的中性粒细胞凋亡后得不到及时的更新, 导致循环中的中性粒细胞计数减少。中性粒细胞的最低值取决于

使用药物的类型和剂量, 大剂量或高密度化疗时, 如果得不到多能干细胞的快速补充, 则中性粒细胞绝对值会出现长时间的低谷。在应用细胞周期特异性药物 (如紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他滨等) 7~14 d, 中性粒细胞出现低谷, 14~21 d 中性粒细胞恢复。在应用细胞周期非特异性药物 (如阿霉素、环磷酰胺等) 10~14 d, 可引起中性粒细胞减少症, 21~24 d 中性粒细胞恢复。

3. 细胞因子对中性粒细胞发育分化的调节: 早在 1980 年, 就已发现 G-CSF 可以诱导小鼠髓系细胞向粒细胞分化。随着 G-CSF 与 G-CSF 受体基因敲除小鼠的出现, 进一步证明 G-CSF 可以通过促进造血干细胞增殖来增加粒细胞生成与成熟^[6]。G-CSF 通过多种机制调节中性粒细胞产生, 还可直接作用于前体细胞, 使其更易增殖分化为中性粒细胞^[7]。使用 G-CSF 后, 中性粒细胞绝对值曲线呈双峰形, 第 1 峰是 G-CSF 促进骨髓已成熟的粒细胞向外周血释放的结果, 第 2 峰是 G-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所致 (图 1)。另外, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 在促进中性粒细胞的生成和稳态调节中也起着重要作用^[8]。



注: rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; PEG-rhG-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子; ANC: 中性粒细胞绝对值

图 1 粒细胞集落刺激因子对中性粒细胞发育分化的调节

三、肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的诊断及分级

中性粒细胞减少症指外周血中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) $<2.0 \times 10^9/L$ 。根据中性粒细胞减少的程度可分为轻度 (ANC $>1.0 \times 10^9/L$)、中度 (ANC 为 $0.5 \times 10^9/L \sim 1.0 \times 10^9/L$) 和重度 (ANC $<0.5 \times 10^9/L$)。根据血常规的检查结果即可做出白细胞减少、中性粒细胞减少症或粒细胞缺乏症的诊

断。为排除检查方法上的误差,必要时需反复检查。

FN 定义为口腔温度 $>38.3^{\circ}\text{C}$ (腋温 $>38.1^{\circ}\text{C}$)或 2 h 内连续 2 次测量口腔温度 $>38.0^{\circ}\text{C}$ (腋温 $>37.8^{\circ}\text{C}$),且 $\text{ANC}<0.5\times 10^9/\text{L}$,或预计会 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ ^[2]。

四、肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的分层管理

(一)化疗相关中性粒细胞减少症分层管理的路径

由于肿瘤类型与化疗方案的不同,以及患者自身条件的差异,建议对接受化疗的患者进行分层管理,以实现个体化预防与治疗 FN 的目的(CSCO 证据级别为 2A)。由于 FN 发生后患者感染率高,死亡风险增大,在抗生素治疗的同时也增加了耐药,因此预防 FN 发生尤为重要。

中性粒细胞减少症的发生风险与化疗方案显著相关,包括化疗药物的选择、联合或是序贯、剂量强度与剂量密度等。回顾性分析表明,在接受辅助化疗的早期乳腺癌患者中,化疗方案是化疗所致中性粒细胞减少症最重要的预测因子^[9](CSCO 证据级别为 2A)。因此,分层管理首先要对化疗方案进行危险度分级,高风险方案定义为对于化疗初治患者的 FN 发生率 $>20\%$ 的化疗方案,中等风险方案定义为 FN 发生率介于 $10\%\sim 20\%$ 的化疗方案,低风险方案为 FN 发生率 $<10\%$ 的化疗方案。但目前尚无一致的风险评估模型,需依据患者自身情况进行独立的临床判断。不同恶性肿瘤患者发生 FN 的危险分层级方案见表 1。

第 1 个化疗周期结束后,应在每个后续化疗周期前进行评价,以确定风险分类和治疗意图。如果患者在前一个治疗周期中曾出现 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少事件(ANC 计数最低值或治疗当日 ANC 计数影响原计划的化疗剂量),但本周期未计划降低剂量强度,则此患者从现在开始属于高风险患者。具体的分层管理路径见图 2。

(二)化疗相关中性粒细胞减少症的预防

1. 中性粒细胞减少症的一级预防:预防性给予 G-CSF(包括 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF)可降低乳腺癌、肉瘤、肺癌、妇科肿瘤、非霍奇金淋巴瘤等肿瘤患者化疗相关中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度。因此,对于接受高 FN 风险化疗方案的患者,无论治疗目的是治愈、延长生存时间或是改善疾病相关症状,均建议其预防性使用 G-CSF(CSCO 证据级别为 1A)。对于接受中度 FN 风险化疗方案的患者,需评估患者自身风险因素。在增加

FN 发生风险的因素中,患者年龄是除化疗方案外的一个主要风险因素(CSCO 证据级别为 2A)。若患者满足任意一条引起风险系数增加的因素时,建议预防性使用 G-CSF。

对于低 FN 风险的患者,不予常规预防性使用 G-CSF。若患者正在接受治愈性化疗或术后辅助化疗,但存在 FN 等可能导致死亡的不良预后因素时,也应考虑预防性使用 G-CSF。

2. 中性粒细胞减少症的二级预防:第 2 次或后续化疗周期对既往进行评价,如果既往化疗周期中患者发生过 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少事件,则可以考虑预防性使用 G-CSF。具体管理路径见图 3。

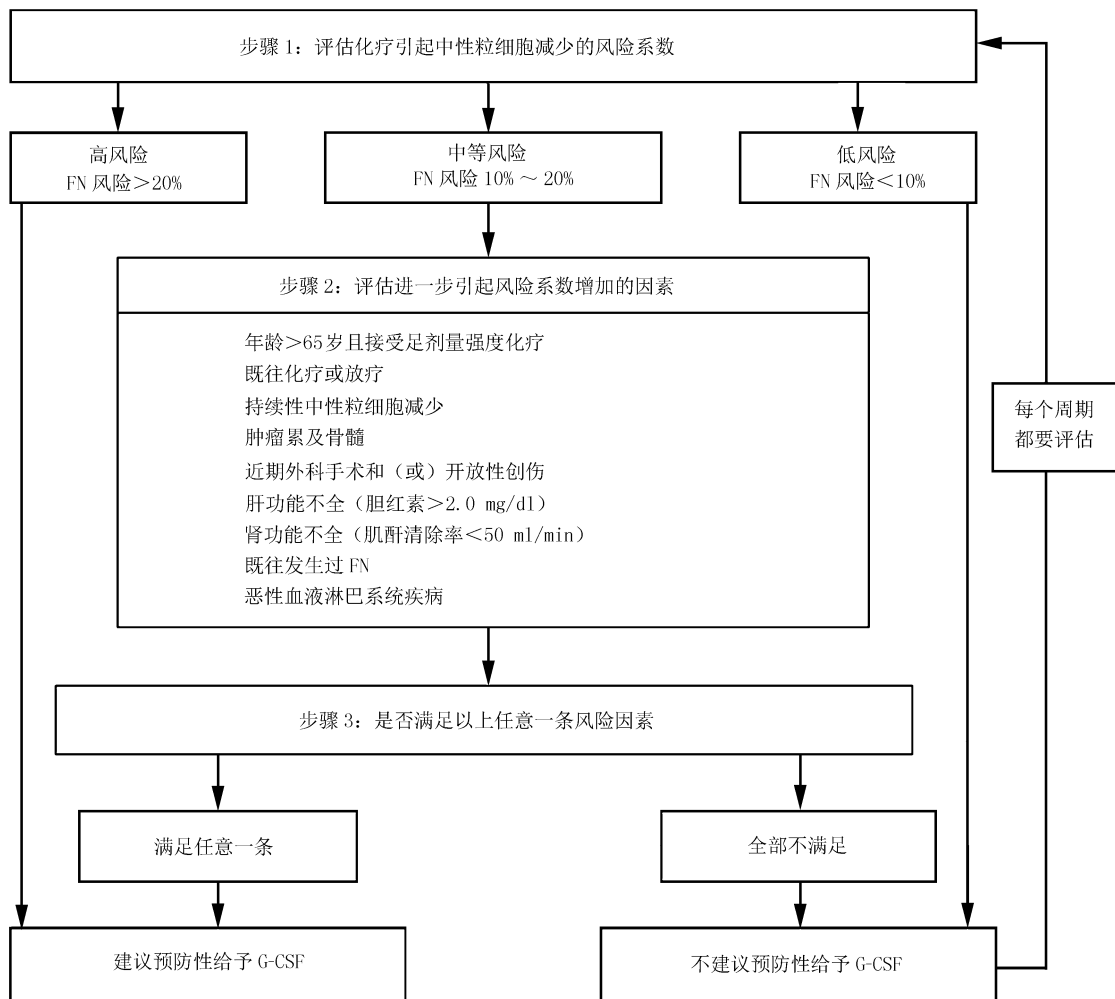
3. 预防性使用 G-CSF(PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF)的用法与用量:(1)rhG-CSF:①化疗后次日或最长至化疗后 3~4 d 内开始使用 rhG-CSF;②rhG-CSF $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ (根据机构规定的体重限制,取整至最接近药瓶规格),皮下或静脉注射,1 次/d;③持续用药,直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平(ANC 回升至 $2.0\times 10^9/\text{L}$ 以上时)。(2)PEG-rhG-CSF:①每周期化疗后次日使用 PEG-rhG-CSF 1 次(不建议在使用细胞毒性化疗药物前 14 d 到化疗后 24 h 内给予);②皮下注射,固定剂量为 6 mg,或按患者体重($100\ \mu\text{g}/\text{kg}$)进行个体化治疗(CSCO 证据级别为 1A);③尚无足够数据支持周化疗方案后使用 PEG-rhG-CSF,因此不推荐使用。

PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 疗效相当,且应用方便,我国开展的临床试验表明,在接受 TAC 或 TA 方案化疗的乳腺癌及接受多西他赛联合卡铂的非小细胞肺癌患者中,预防性使用 PEG-rhG-CSF $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 组、PEG-rhG-CSF 6 mg 组和 rhG-CSF $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 组的 3~4 度中性粒细胞减少症的发生率和持续时间、FN 及不良反应发生率的差异均无统计学意义($P=0.935$)^[10]。在临床实践中,由于患者依从性差、医师意愿或非工作时间用药不便等原因,G-CSF 的规范使用往往难以实现。目前,临床应用 G-CSF 的时间不足,在一定程度上影响了预防效果^[11]。Morrison 等^[12]在美国社区医院进行了观察性研究,结果显示,患者在化疗首周预防性使用 rhG-CSF 的平均时间仅为 3.7 d,在随后的化疗周期中,预防性使用 rhG-CSF 的平均时间为 4.6 d,而使用 PEG-rhG-CSF 的患者每周期均完成了全剂量预防;该研究同时也显示,与使用 PEG-rhG-CSF 的患者比较,未规范使用 rhG-CSF 的患者 FN 绝对风险增加

表 1 恶性肿瘤患者发生 FN 的危险分层级方案

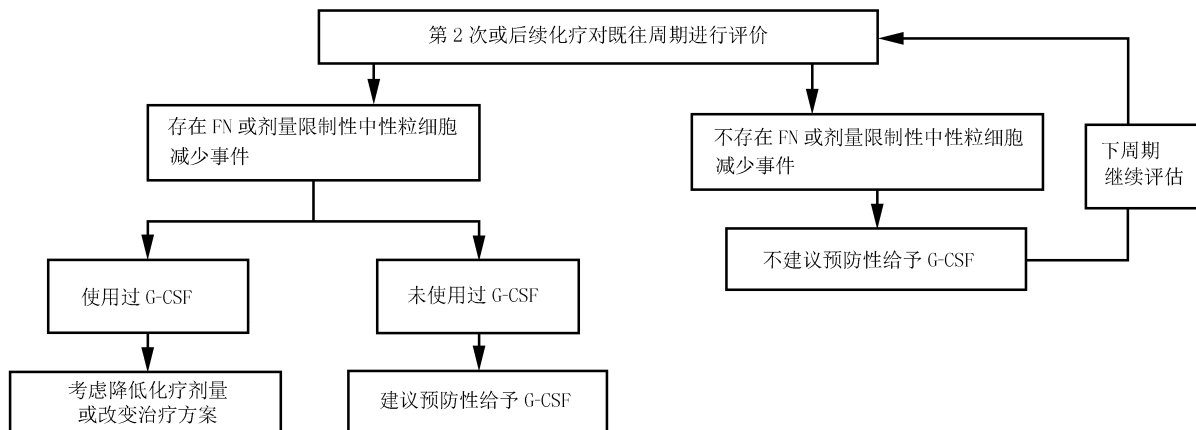
肿瘤种类	FN 发生风险	方案
乳腺癌	高 (>20%)	①TCH 方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗);②ddAC-2wP 方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇双周);③ddAC-wP 方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇单周);④TAC 方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺);⑤TE 方案(多西他赛+表柔比星);⑥TC 方案(多西他赛+环磷酰胺);⑦FEC 方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺);⑧高剂量多西他赛+噻替啶+卡铂联合;⑨高剂量多西他赛+噻替啶联合
	中(10%~20%)	①含多西他赛的方案±曲妥珠单抗;②CMF 方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶);③AC-T 方案(多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛,仅多西他赛治疗周期);④AC-TH 方案(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗);⑤FEC-T 方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛);⑥紫杉醇 21 d 方案;⑦ddEC-P 方案(剂量密集表柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇);⑧E-CMF 方案(表柔比星序贯环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶);⑨XT 方案(卡培他滨+多西他赛标准方案)
小细胞肺癌	高 (>20%)	①CDE 方案(环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷);②拓扑替康;③ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)
	中(10%~20%)	①CAV(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱),用于治疗晚期小细胞肺癌;②依托泊苷和顺铂
非小细胞肺癌	高 (>20%)	DC 方案(多西他赛+卡铂)
	中(10%~20%)	①TP 方案(紫杉醇+顺铂);②NP 方案(顺铂+长春瑞滨);③DP 方案(顺铂+多西他赛);④顺铂;⑤依托泊苷;⑥CP 方案(卡铂+紫杉醇);⑦多西他赛
霍奇金淋巴瘤	高 (>20%)	BEACOPP 方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴腓+泼尼松)
非霍奇金淋巴瘤	高 (>20%)	①ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷);②剂量调整的 EPOCH 方案(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星);③剂量密集 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗;④MINE 方案(美司钠+异环磷酰胺+米托蒽醌+足叶乙甙);⑤DHAP 方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷);⑥ESHAP 方案(依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷);⑦HyperCVAD±利妥昔单抗(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松±利妥昔单抗)
	中(10%~20%)	①GDP 方案±利妥昔单抗(吉西他滨+地塞米松+顺铂±利妥昔单抗);②CHOP 方案±利妥昔单抗(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松±利妥昔单抗),包括含聚乙二醇脂质体多柔比星替代多柔比星的治疗方案
多发性骨髓瘤	中(10%~20%)	①DT-PACE 方案(地塞米松+沙利度胺+顺铂+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷);②DT-PACE+硼替佐米(VTD-PACE)
卵巢癌	高 (>20%)	①托泊替康;②紫杉醇;③多西他赛
	中(10%~20%)	卡铂和多西他赛
宫颈癌	中(10%~20%)	①顺铂和托泊替康;②紫杉醇和顺铂;③托泊替康;④伊立替康
子宫肉瘤	中(10%~20%)	多西他赛
结直肠癌	中(10%~20%)	FOLFOX 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)
食管癌和胃癌	高 (>20%)	DCF 方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)
	中(10%~20%)	①伊立替康、顺铂;②表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶;③表柔比星、顺铂、卡培他滨
骨肉瘤	高 (>20%)	①高剂量异环磷酰胺联合高剂量甲氨蝶呤;②阿霉素和顺铂(新辅助);③甲氨蝶呤、阿霉素和顺铂(初诊为高级别);④甲氨蝶呤、阿霉素和顺铂联合异环磷酰胺、依托泊苷(初诊为高级别);⑤顺铂动脉介入联合阿霉素静脉滴注;⑥顺铂动脉介入联合阿霉素、异环磷酰胺静脉滴注
软组织肉瘤	高 (>20%)	①MAID 方案(美司钠+阿霉素+异环磷酰胺+达卡巴嗪);②标准剂量阿霉素或高剂量表阿霉素;③异环磷酰胺和阿霉素
肾癌	高 (>20%)	多柔比星和吉西他滨
睾丸癌	高 (>20%)	①VeIP 方案(长春碱+异环磷酰胺+顺铂);②VIP 方案(依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂);③BEP 方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂);④TIP 方案(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)
	中(10%~20%)	依托泊苷和顺铂
前列腺癌	中(10%~20%)	卡巴他赛
黑色素瘤	高 (>20%)	①以达卡巴嗪为主的联合方案(达卡巴嗪+顺铂+长春碱);②以达卡巴嗪为主联合 IL-2、干扰素 α 的方案(达卡巴嗪+顺铂+长春碱+IL-2+干扰素 α)

注: FN 为化疗所致中性粒细胞减少; IL-2: 白细胞介素 2



注: FN: 中性粒细胞减少伴发热; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子

图 2 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的一级预防路径



注: FN: 中性粒细胞减少伴发热; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子

图 3 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的二级预防路径

1.8%, 相对风险增加 41% (P = 0.040)。目前, 我国临床应用 rhG-CSF 基本存在延迟用药和提前停药的情况, 患者依从性差^[11]。因此, 在非特殊情况下, 建

议预防用药时使用更为便捷的 PEG-rhG-CSF, 每化疗周期仅需使用 1 次, 提高了患者依从性, 有效保障患者安全及化疗方案足剂量足疗程实施 (CSCO 证

据级别为 2A)。

4. 预防性使用 G-CSF 的获益:对于淋巴结阳性乳腺癌和侵袭性淋巴瘤患者,与传统方案比较,骨髓生长因子支持的剂量密集给药方案可延长患者的无病生存时间和(或)总生存时间(CSCO 证据级别为 1A)。Meta 分析表明,G-CSF 预防性用药能有效降低感染率和中性粒细胞减少症的发生风险^[13-15]。通过对 17 项预防性使用 G-CSF 的随机试验(包含 3 493 例成人实体瘤和淋巴瘤患者)进行分析,结果显示 G-CSF 作为一级预防措施可降低 46% 的 FN 发生风险($P < 0.001$),其中 PEG-rhG-CSF 作为一级预防可显著降低 92.3% 的 FN 发生风险($P < 0.001$)。另外,G-CSF 作为一级预防措施,还可降低 44.8% 的感染相关死亡风险($P = 0.018$),降低化疗期间 40.1% 的早期死亡风险($P = 0.002$)^[16]。Vogel 等^[17]研究表明,接受 PEG-rhG-CSF 一级预防患者的 FN 发生率由 17% 降至 1% ($P < 0.001$),住院发生率由 14% 降至 1% ($P < 0.001$),抗感染药物使用率由 10% 降至 2% ($P < 0.001$)。我国也进行了一些临床试验,比较分析了 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 预防化疗后中性粒细胞减少症的疗效。结果显示,在使用 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 的治疗周期中,未发生 4 度外周血中性粒细胞绝对值减少的患者占 94.3%,均未出现 FN,抗生素使用率分别为 7.5% 和 3.8% ($P = 0.678$)。

5. 预防中性粒细胞减少症化疗方案调整原则:不同类型肿瘤的生物学特点不同,对化疗的敏感性也有所差异。根据肿瘤对化疗的敏感性和患者的预后,决定是否需要使用 G-CSF 或进行方案调整。对于某些细胞增殖快、对化疗药物非常敏感的肿瘤,如高侵袭性淋巴瘤、妇科肿瘤、小细胞肺癌和睾丸精原细胞瘤等,应给予足剂量、高密度的化疗,以得到最佳的治疗效果。如果化疗剂量不足或疗程不够,则易诱发肿瘤耐药或无法达到预期的疗效,此时建议使用 G-CSF,以确保原有方案的顺利进行,而不应以降低化疗的骨髓抑制毒性为目的来调整既定方案,包括降低剂量与推迟化疗。对于细胞增殖较慢、对化疗不敏感的肿瘤,如肝癌、胃肠道肿瘤等,对化疗的剂量强度与密度并没有严格的依赖性。如果这部分肿瘤患者发生了中性粒细胞减少症或 FN,则可以考虑推迟化疗时间,待患者中性粒细胞恢复后继续下一个周期化疗,或在下一个周期适当降低药物剂量(CSCO 证据级别为 3B)。

6. 预防性使用抗生素的指征:是否应该使用抗

生素来预防由中性粒细胞减少症引起的感染或感染导致的并发症,一直存在争议。在过去很长一段时间内,抗生素用于预防化疗引起的 FN 较为普遍,这一方法在有效预防 FN 的同时,也导致了耐药的发生。20 世纪 90 年代以来,氟喹诺酮类药物被广泛应用于化疗导致的 FN 的预防,其在降低感染率的同时,也增加了氟喹诺酮类的耐药菌株^[2]。因此,建议在不应用 G-CSF 的血液恶性肿瘤患者中使用抗生素进行预防^[18]。其他类型的肿瘤患者,如果出现严重的中性粒细胞缺乏($ANC < 0.1 \times 10^9/L$)或预计中性粒细胞缺乏持续 > 7 d,则可以使用抗生素进行预防,抗生素的使用参考中国 FN 患者抗菌药物临床应用指南。抗生素最佳的开始给药时间和给药持续时间尚无定论,推荐从中性粒细胞严重缺乏($ANC < 0.1 \times 10^9/L$)开始应用,至 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 或出现明显的血细胞恢复证据。对于低危患者,不推荐预防性应用抗生素。

(三) 放疗相关中性粒细胞减少症的治疗

同步放化疗对于局限期小细胞肺癌是标准治疗方案,有研究显示,在顺铂联合依托泊苷同步放疗治疗局限期小细胞肺癌时,GM-CSF 治疗组中重度(4 级和 5 级)血小板减少症的患者显著增多,住院时间显著延长,而且 GM-CSF 治疗组和未使用 GM-CSF 的对照组相比,总生存时间差异无统计学意义^[19]。因此,在 NCCN 小细胞肺癌指南中,作为 1 类证据,并不推荐 GM-CSF 用于局限期小细胞肺癌同步放化疗中。同样,NCCN 指南也不推荐 G-CSF 用于局限期小细胞肺癌同步放化疗,但试验中并未提供直接证据。国内的研究显示,对于食管癌和肺癌患者,PEG-rhG-CSF 治疗同步放化疗所致 4 度中性粒细胞减少症具有良好的疗效和安全性^[20]。因此,建议在密切监测患者血液学指标的情况下,使用 G-CSF 治疗同步放化疗所致的中性粒细胞减少症及 FN(CSCO 证据级别为 2A)。

(四) 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的治疗

1. G-CSF 治疗:对于接受预防性使用 rhG-CSF 的患者出现 FN 后,应继续使用 rhG-CSF 治疗。对于未接受预防性使用 G-CSF 的患者,需进行治疗性使用 rhG-CSF 的风险评估,如果存在不良因素时,需考虑使用 rhG-CSF 治疗。由于 PEG-rhG-CSF 的作用时间较长,通常接受预防性 PEG-rhG-CSF 用药的患者不建议额外给予 rhG-CSF 治疗^[21],但如果 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 持续时间 ≥ 3 d,考虑使用 rhG-CSF 进行补救治疗(CSCO 证据级别为 2A)。

治疗性使用 rhG-CSF 的可能指征^[22]: (1) 脓毒症; (2) 年龄 > 65 岁; (3) ANC < 1.0 × 10⁹/L; (4) 中性粒细胞减少持续时间预计 > 10 d; (5) 感染性肺炎或临床上有记载的其他感染; (6) 侵袭性真菌感染; (7) 住院期间发热; (8) 既往发生过 FN。

2. 治疗性使用 G-CSF (rhG-CSF) 的用法与用量: (1) rhG-CSF 5 μg/kg (根据机构规定的体重限制, 取整至最接近药瓶规格), 皮下或静脉注射, 1 次/d; (2) 持续用药, 直至 ANC 从最低点后恢复至正常或接近正常水平 (ANC 回升至 2.0 × 10⁹/L 以上)。FN 患者治疗性使用 G-CSF 的路径见图 4。

与预防性用药比较, 支持 rhG-CSF 联合抗生素治疗 FN 的证据较少。在一项纳入了 13 项试验 1 518 例患者的荟萃分析中, 给予治疗性 rhG-CSF 后, 患者的住院时间显著缩短 (HR 为 0.63, 95% CI 为 0.49~0.82, P=0.000 6), 且中性粒细胞恢复时间也缩短 (HR 为 0.32, 95% CI 为 0.23~0.46, P<0.000 01), 但总生存时间未见改善^[15]。在一项多中心研究中, 将 210 例因化疗引起 FN 且至少有 1 个高风险因素的实体瘤患者随机分成 rhG-CSF 治疗组和安慰剂组, 结果显示, rhG-CSF 组的 4 级中性粒细胞减少症持续时间 (中位数 2 d) 显著低于安慰剂组 (中位数 3 d, P=0.000 4), rhG-CSF 组的抗生素用药时间 (中位数 5 d) 和住院时间 (中位数 5 d) 显著低于安慰剂组 (中位数 6 d 和 7 d; P=0.013, P=0.015)^[23]。

3. 抗感染治疗: 对已发生 FN 的患者, 首先应进行国际癌症支持治疗学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) 风险评估, MASCC 风险评估系统考虑了 FN 症状、低血压、慢

性阻塞性肺疾病、实体瘤情况、真菌感染、脱水、出院情况及年龄。MASCC 评分 ≥ 21 分的患者为低风险, 其他所有患者则被认为合并感染风险较高^[2]。

MASCC 评估后, 应当立即经验性使用抗菌药物, 初始经验性抗菌药物的治疗旨在降低细菌感染所致的严重并发症和病死率^[24]。高危患者首选住院接受经验性静脉抗菌药物治疗, 低危患者的初始治疗可以在门诊或住院接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗, 具体路径见图 5。

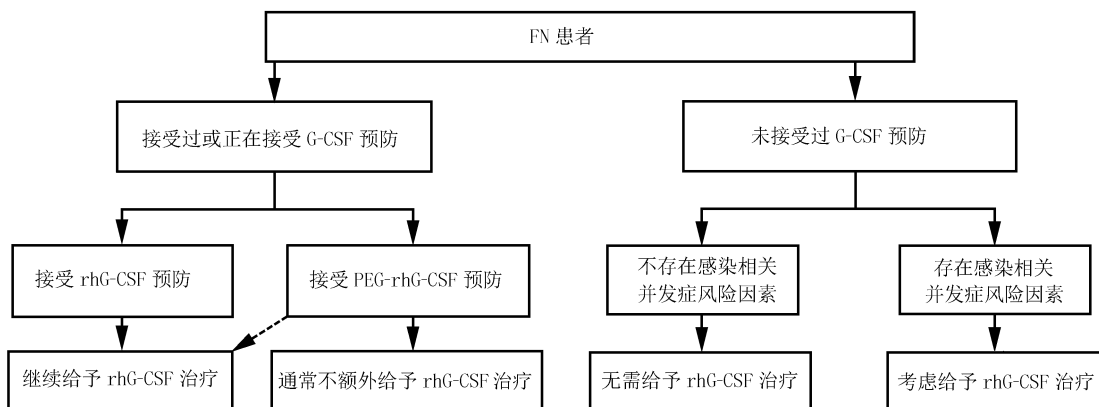
在初始经验性抗菌药物治疗 48 h 后, 应重新评估危险分层, 确诊病原菌, 并综合患者对初始治疗的反应, 以决定后续如何调整抗菌药物治疗, 具体路径见图 6。具体抗生素类型的选择可参考中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版)。

五、肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的护理及患者教育

FN 管理的成功需要及时识别并予以处理, 因此患者的教育及患者当地监测也是至关重要的。化疗期间, 患者应每周复查 1~2 次血常规, 检测白细胞与中性粒细胞水平; 应告知患者在化疗后 7~14 d 自行测量体温进行监测, 如发现 FN 症状需在当地门诊或入院进行治疗。

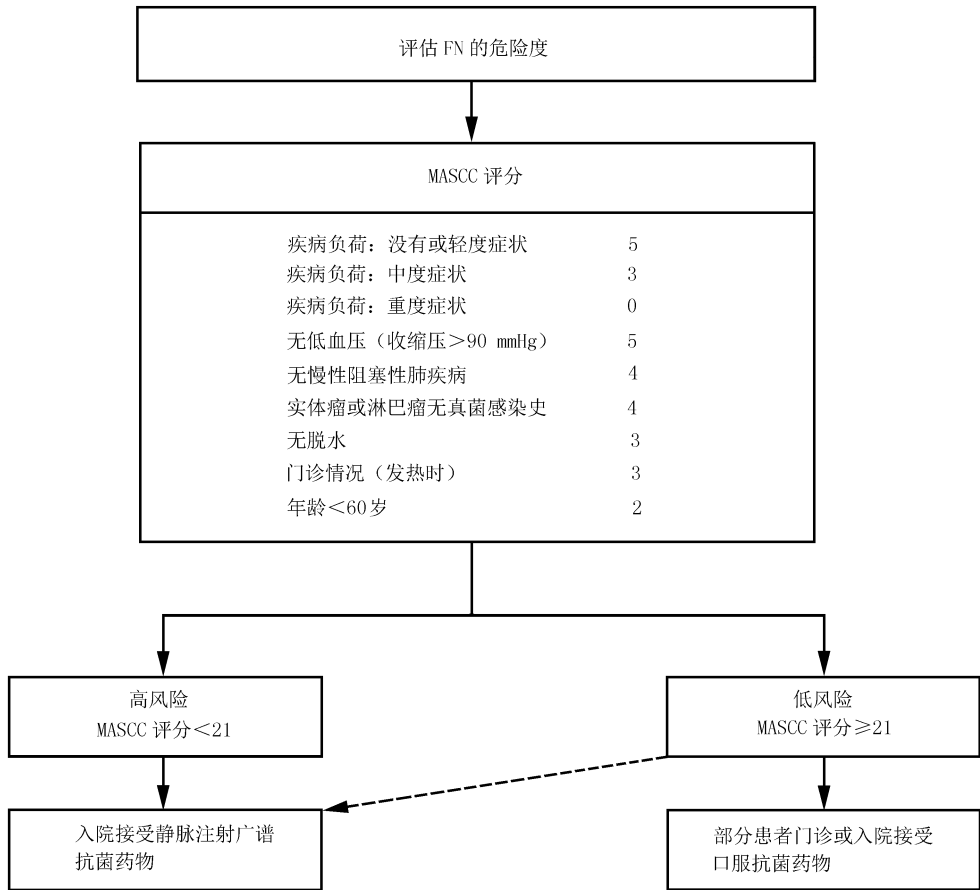
由于中性粒细胞的减少, 肿瘤患者多有免疫功能受损。当患者出现 FN 时, 应当采取防护措施, 注意室内通风, 保持空气新鲜, 尽量不去人群聚集的公共场所, 外出时应当佩戴口罩; 保持口腔卫生及皮肤清洁, 避免皮肤破损。对于白细胞水平过低的患者, 需要预防性隔离, 每日对房间进行空气消毒。

六、治疗肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的不良反应及处理



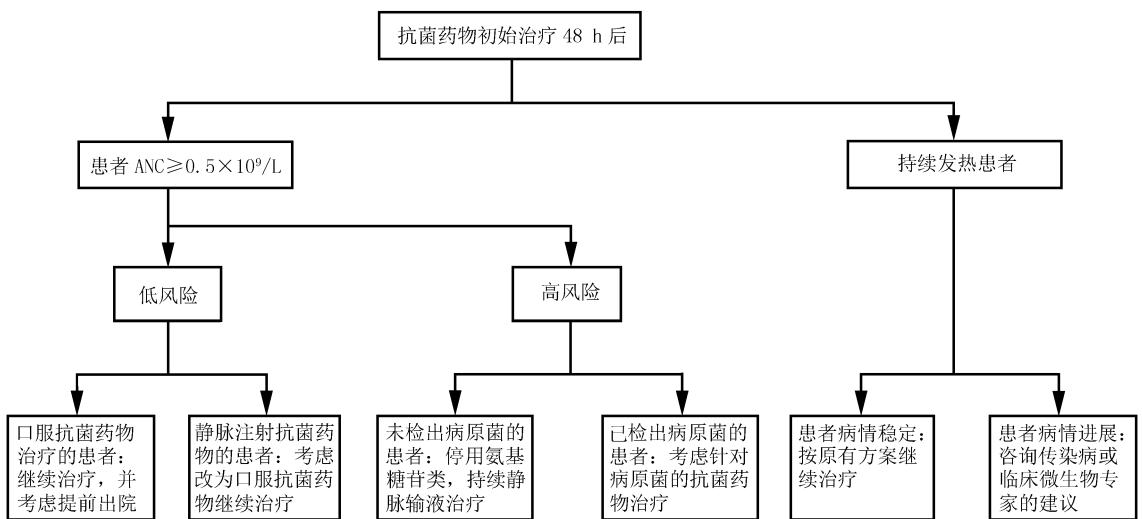
注: FN: 中性粒细胞减少伴发热; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; PEG-rhG-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子

图 4 FN 患者治疗性使用 G-CSF 的路径 (实线为首选, 虚线为非首选)



注：FN：中性粒细胞减少伴发热；MASCC：国际癌症支持治疗学会

图 5 FN 患者初始抗生素治疗的路径(实线为首选,虚线为非首选)



注：FN：中性粒细胞减少伴发热；ANC：中性粒细胞绝对值

图 6 FN 患者抗生素初始治疗 48 h 后抗菌治疗调整路径

目前,G-CSF 治疗相关的主要不良反应为轻、中度骨痛,发生率为 10%~30%^[25-29]。对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药物是预防和治疗成人 G-CSF 相

关性骨痛的一线药物,此外也可以选择抗组胺药和阿片类镇痛药,若疼痛难以缓解则考虑降低 G-CSF 的使用剂量^[30]。我国学者对 PEG-rhG-CSF 预防化

疗后中性粒细胞减少症的有效性 & 安全性进行分析,发现 PEG-rhG-CSF 导致的骨痛发生率明显低于 rhG-CSF ($P=0.045$),这两种药物相关的骨痛均为轻度。Kuderer 等^[16]的荟萃分析表明,与安慰剂组比较,接受 G-CSF 的患者肌肉骨骼疼痛风险增加 (RR 为 4.03, 95% CI 为 2.15~7.52, $P<0.001$),一些患者会出现皮肤、呼吸系统或心血管系统(仅 rhG-CSF)过敏反应。rhG-CSF 处方信息中的其他警告包括急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血和咯血^[31]。SEER 数据库的报道显示,接受 G-CSF 或 GM-CSF 治疗的患者发生急性髓细胞白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)的风险增加。Lyman 等^[32]的研究显示,与 G-CSF 相关的 AML 或 MDS 绝对风险增加 0.41% ($P=0.009$),相对风险比为 1.92 ($P=0.007$)。但不能根据此 Meta 分析确定 AML 或 MDS 风险是继发于 G-CSF 还是与更高的化疗总剂量相关。

七、治疗肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症的药物经济学

评估骨髓生长因子干预对减少 FN 发生风险及后果的价值,必须考虑粒细胞生长因子的成本和潜在的成本,包括 FN 及其并发症和抗生素使用费用、相关的住院及反复门诊的检查费用、患者的差旅及营养费用、相关护理费用。虽然骨髓生长因子是肿瘤治疗成本增加的重要因素,但其有效地减少了危及生命的并发症及昂贵的住院费用,特别是近年来,患者的住院费用持续增加,减少住院时间可节约大量的金钱与时间^[33]。一项美国的研究表明,患者发生 FN 后的住院费用为 2 000~3 000 美元/d,通过预防性使用 PEG-rhG-CSF 对 FN 进行管理是节约成本的主要手段^[34]。一项有关卵巢癌的研究显示,患者在接受铂与紫杉类为基础的化疗方案后,预防性使用 G-CSF 的效益很大程度上取决于 FN 发生风险,在 FN 发生率 <5% 的低风险患者中,一级预防成本较高;但对 FN 发生率为 16% 的患者,与二级预防及不预防比较,一级预防更有效、更具经济学优势^[35]。除了平衡 G-CSF 使用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和生活质量的提高,中性粒细胞减少症规范化管理的价值不仅体现在预防 FN 及其并发症的发生,同时也包括能够让更多患者按时完成足剂量化疗^[36]。一项大型 Meta 分析显示,预防性使用 G-CSF 可使平均化疗密度增加 8%^[16]。另一项系统性回顾与 Meta 分析表明,在 G-CSF 的支持下,剂量密集化疗的生存获益最为显著^{万方数据}。总之,虽然在治疗方案基础上增

加 G-CSF 用药会不可避免地增加药物费用,但与住院费用和后续的中性粒细胞减少症的治疗费用相比,可能还节省了大量费用,同时也可能为患者带来生存获益。Liu 等^[37]分别比较了 rhG-CSF 使用 11 d 或 6 d 与 PEG-rhG-CSF 的经济学获益,考量药物价格、药品管理、FN 相关的住院及随后的医疗费用、生存率等,结果显示,PEG-rhG-CSF 较使用 11 d rhG-CSF 具有显著的优势,较使用 6 d rhG-CSF 可能具有一定的优势。Danova 等^[38]也就一级预防中使用 6 d rhG-CSF 与 PEG-rhG-CSF 的经济学进行了比较,结果显示,与 rhG-CSF 比较,即使 PEG-rhG-CSF 费用昂贵,但仍具有经济学优势。

利益冲突 无

中国临床肿瘤学会指南工作委员会顾问 于金明(山东省肿瘤医院放疗科)

专家组组长 秦叔逵(解放军第八一医院肿瘤内科)、石远凯(国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、朱军(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)、郎锦义(四川省肿瘤医院肿瘤放疗科)、江泽飞(解放军第三〇七医院乳腺内科)、牛晓辉(北京积水潭医院骨肿瘤科)、吴令英(国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院妇科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈明(浙江省肿瘤医院放射治疗科)、梁军(北京大学国际医院肿瘤内科)、梁小波(山西省肿瘤医院普通外科)、孔北华(山东大学齐鲁医院妇科)、廖宁(广东省人民医院乳腺科)、刘强(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺外科)、邱录贵(中国医学科学院血液病医院淋巴瘤诊疗中心)、沈琳(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、沈靖南(中山大学附属第一医院骨肿瘤外科)、沈志祥(上海瑞金医院血液科)、宋勇(南京军区总医院肿瘤诊治中心)、汪辉(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科)、向阳(北京协和医院妇产科)、徐兵河(国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科)、于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、张力(中山大学肿瘤医院呼吸科肺癌中心)

参 考 文 献

- [1] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia; diagnosis, molecular bases and patient management [J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 26. DOI: 10.1186/1750-1172-6-26.
- [2] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
- [3] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 2012 年中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (8): 693-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.032. Chinese Medical Association hematology branch, Chinese Medical Association blood division. Clinical application guidelines for antimicrobial agents in patients with neutropenia and fever in China 2012 [J]. Chin J Hematol, 2012, 33 (8): 693-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.032.
- [4] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients

- [J]. *Cancer*, 2006, 106(10):2258-2266. DOI: 10.1002/cncr.21847.
- [5] Eyles JL, Roberts AW, Metcalf D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils; forgotten mediators of inflammatory disease [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(9):500-510. DOI:10.1038/ncprheum0291.
- [6] Knudsen E, Iversen PO, Bøyum A, et al. G-CSF enhances the proliferation and mobilization, but not the maturation rate, of murine myeloid cells [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87(4):302-311. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01658.x.
- [7] Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand [J]. *Cell*, 2002, 109(5):625-637.
- [8] 胡雪莲, 赵勇. 中性粒细胞发育分化调控机制 [J]. *中华微生物学 and 免疫学杂志*, 2013, 33(5):385-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2013.05.017.
- Hu XL, Zhao Y. Regulation mechanism of neutrophil developmental differentiation [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2013, 33(5):385-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2013.05.017.
- [9] Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4524-4531.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.01.005.
- Xu BH, Tian FG, Yu JR, et al. A multicenter, randomized, controlled, phase III clinical study of PEG-rhG-CSF for preventing chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer and non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38(1):23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.01.005.
- [11] 杨晟, 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150577.
- Yang S, He XH, Liu P, et al. Efficacy analysis of pegylated filgrastim as prophylaxis for chemo-therapy-induced neutropenia [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(12):626-631. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150577.
- [12] Morrison VA, Wong M, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices [J]. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13(4):337-348.
- [13] Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (3):CD003189.
- [14] Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6):400-411.
- [15] Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4198-4214.
- [16] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21):3158-3167.
- [17] Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1178-1184.
- [18] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(15):2433-2453.
- [19] Bunn PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(7):1632-1641.
- [20] 吴凤鹏, 王惠, 李娜, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子对同步放疗所致 IV 度中性粒细胞缺乏患者挽救性治疗的临床观察 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9):708-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.09.015.
- Wu FP, Wang H, Li N, et al. Clinical observation of the salvage therapy using pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor for grade IV neutropenia induced by concurrent chemoradiotherapy [J]. *Chin J Oncol*, 2014, 36(9):708-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.09.015.
- [21] 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.
- [22] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3187-3205.
- [23] García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(1):31-38.
- [24] Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1149-1156. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8109.
- [25] Ishiguro H, Toi M. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3):284. DOI: 10.1056/NEJMc1306109#SA1.
- [26] Kirshner JJ, Heckler CE, Janelsins MC, et al. Prevention of filgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1974-1979. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8364.
- [27] Kubista E, Gaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 3(6):391-398.
- [28] Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia: the International Acute Myeloid Leukemia Study Group [J]. *Blood*, 1997, 90(12):4710-4718.
- [29] Kroschinsky F, Hög K, Ehninger G. The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells [J]. *Transfus Apher Sci*, 2008, 38(3):237-244. DOI:10.1016/j.transci.2008.04.007.
- [30] Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, et al. The five “Ws” for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1):112-128. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.006.
- [31] D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, et al. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events [J]. *Transfus Med Rev*, 2008, 22(4):280-290. DOI: 10.1016/j.tmr.2008.05.005.
- [32] Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17):2914-2924. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8723.
- [33] Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value [J]. *J*

Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(1): e1-e7. DOI: 10.6004/jncn.2015.0014.

- [34] Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy[J]. Value Health, 2008, 11(2): 172-179. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00242.x.
- [35] Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma: a cost-effectiveness analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(5): 1019-1024.
- [36] Lyman GH, Dale DC, 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. DOI: 10.1093/annonc/mdt226.

- [37] Liu Z, Doan QV, 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. DOI: 10.2165/11314740-000000000-00000.
- [38] Danova M, Chirolri S, Rosti G, et al. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients[J]. Tumori, 2009, 95(2): 219-226.

(收稿日期: 2017-08-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的作者署名与志谢

我国著作权法公布以来,已得到社会各界的广泛重视,作为医学期刊必须不折不扣地执行著作权法。为此本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义: (1) 标明论文的责任人,文责自负。(2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业做出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再做更改;作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2. 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3) 能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文章发表者。以上 3 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有 1 位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定 1 位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在论文首页脚注通信作者姓名、

单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位,于文末列整理者姓名,并于论文首页脚注通信作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列 1 位,由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 对确实给予了帮助的单位或个人,甚至用了他人的方法、思路、资料,为了抢先发表,而不公开志谢和说明。(2) 出于某种考虑,将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3) 以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和個人、合作单位。(2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和個人。(3) 协助诊断和提出重要建议的人。(4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5) 作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,阐明其支援的性质。(6) 其他需志谢者。

本刊编辑部