

# 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治 中国专家共识(2026版)

中国抗癌协会肿瘤内科学专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

通信作者:徐瑞华,中山大学肿瘤防治中心内科,广州 510060,Email: xurh@sysucc.org.cn;  
沈波,江苏省肿瘤医院肿瘤内科,南京 210006,Email: shenbo987@126.com;张俊,上海  
交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科,上海 200025,Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少是化疗常见的血液学不良反应,可导致化疗药物的减量或延迟,从而增加治疗费用、降低化疗效果、甚至会导致危及生命的并发症。因此,规范评估肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少的发生风险,及时识别并干预发热性中性粒细胞减少症,对减少化疗导致的中性粒细胞减少相关并发症、提高患者生存质量及化疗疗效等方面具有重要意义。中国抗癌协会肿瘤内科学专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会在《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)》的基础上,结合国内外最新循证医学证据及临床实践,围绕肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少的定义与分级、发生风险评估、预防及治疗策略等方面进行了详细的梳理和总结,并提出 11 条推荐意见,旨在化疗导致的中性粒细胞减少的防治策略方面,为中国肿瘤医师提供更具时效性和规范性的指导建议。

**【关键词】** 恶性肿瘤; 化疗导致的中性粒细胞减少; 发热性中性粒细胞减少症; 粒细胞集落刺激因子; 专家共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1295)

## Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2026 edition)

Committee of Medical Oncology, China Anti-Cancer Association, Committee of Neoplastic Supportive-care, China Anti-Cancer Association

Corresponding authors: Xu Ruihua, Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China, Email: xurh@sysucc.org.cn; Shen Bo, Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210006, China, Email: shenbo987@126.com; Zhang Jun, Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is a common hematological adverse event and dose-limiting toxicity of chemotherapy. CIN may lead to dose reduction or delay of chemotherapeutic agents, febrile neutropenia (FN), and severe infections, which results in increased treatment costs, reduced chemotherapy efficacy, and even life-threatening complications. Therefore, standardized assessment of the risk of CIN in cancer patients, timely identification and intervention of FN, and appropriate prevention and treatment are essential to reduce CIN-related complications, improve patients' quality of life, and enhance chemotherapy outcomes. Based on the "Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)", the Committee of Medical Oncology and the Committee of Neoplastic Supportive-care of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20251009-00497

收稿日期 2025-10-09 本文编辑 苏在明

引用本文:中国抗癌协会肿瘤内科学专业委员会,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中国专家共识(2026版)[J].中华肿瘤杂志,2026,48(4):452-466. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20251009-00497.



China Anti-Cancer Association have thoroughly reviewed and summarized the latest evidence and clinical practices worldwide. This update puts forward 11 recommendations regarding the definition, grading, risk assessment, prevention, and treatment strategies for CIN, aiming to provide more timely and standardized guidance for Chinese oncologists in the diagnosis, treatment, and prevention of CIN.

**【Key words】** Neoplasms; Chemotherapy-induced neutropenia; Febrile neutropenia; Granulocyte colony-stimulating factor; Expert consensus

**Practice guideline registration:** Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN1295)

肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)是骨髓抑制性化疗最常见的血液学不良反应,可导致化疗药物的减量、治疗延迟甚至中断,严重时还可能诱发发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN),影响患者预后与生存质量,甚至可能导致患者死亡<sup>[1]</sup>。随着新型化疗药物、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)及联合治疗策略的广泛应用,CIN及FN的防治面临新的需求与挑战<sup>[2]</sup>。

为进一步规范CIN诊疗流程,中国抗癌协会肿瘤内科学专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会在《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)》<sup>[1]</sup>的基础上,结合国内外最新循证医学证据及临床实践,经过反复讨论和全面修订,本着科学化、规范化、透明化和制度化原则,制定了本共识。本共识的制定工作遵循国际指南编写标准和中华医学会《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》<sup>[3]</sup>中的临床诊疗指南制订/修订的核心方法与基本流程。主要更新内容如下:(1)新增CIN的临床处理原则;(2)新增部分FN高风险化疗方案和FN中风险化疗方案;(3)新增2类患者自身危险因素——既往发生过FN、患有恶性血液淋巴系统疾病;(4)更新同步放化疗导致的FN预防的相关内容;(5)新增截至2025年10月9日在中国上市的粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)类药物;(6)新增非G-CSF类药物用于CIN的辅助预防和治疗;(7)新增患者教育。本共识旨在为我国肿瘤医师对于CIN的防治提供更具时效性的参考和更加规范化的建议,以期进一步提高患者的生活质量和抗肿瘤治疗效果。

## 一、方法学与证据分级

### (一)文献检索与筛选

1. 检索数据库:PubMed、Web of Science、中国

知网、万方数据知识服务平台等。

2. 检索关键词:(1)英文关键词:neutropenia、febrile neutropenia、chemotherapy-induced neutropenia、myelosuppression、oncology、cancer、tumor、chemotherapy;(2)中文关键词:中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、化疗导致的中性粒细胞减少、骨髓抑制、肿瘤、癌症、化疗。

3. 检索时间:2000年4月至2025年4月发表的文献(少数经典文献除外)。

4. 检索文献类型:随机对照研究、荟萃分析、系统综述等,剔除重复文献、述评、编辑点评、新闻报道及后续未发表于同行评审期刊的会议摘要。

5. 临床问题的遴选与确定:本共识由中国抗癌协会肿瘤内科学专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会牵头组建专家团队,聚焦CIN防治关键问题,结合循证医学证据和临床实践经验,通过多次会议讨论,提出相应的推荐建议。

### (二)共识形成方法与证据分级标准

1. 本共识中的循证医学证据等级评价参照了GRADE分级标准,证据质量分为高、中、低和极低4个等级,推荐强度分为强和弱2个等级(表1)。

2. 推荐意见形成的方法:本共识按照“推荐意见(证据等级、推荐等级),证据简述”的基本框架进行阐述,系统检索文献并合成证据,形成推荐意见,再由65位肿瘤学专家采用线上投票的形式,对每条推荐意见及其推荐强度进行表决选择:(1)强推荐;(2)弱推荐;(3)不推荐。获得(1)或(2)的票数达到或超过投票专家数的75%,则达成共识,确定为最终的推荐意见和等级。

## 二、CIN概述

### (一)CIN的定义与分级

CIN是指肿瘤患者采用骨髓抑制性化疗药物后引发外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)降低,即实验室血常规结果 $ANC < 2.0 \times 10^9/L$ 。



表 1 GRADE 证据分级标准

项目	内容
证据等级	
高(A)	证据基于多项随机对照试验研究或荟萃分析
中(B)	证据基于单项随机对照试验研究或多项非随机对照试验研究
低(C)	证据基于非随机对照试验研究或专家共识意见
极低(D)	证据基于病例观察、个案报道
推荐等级	
强(1)	充分考虑证据质量、综合医疗服务水平、患者可能的预后情况和治疗成本形成最终的推荐意见
弱(2)	证据价值存在一定不确定性,或可能存在较高的技术要求和治疗成本,倾向于低级推荐

根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版<sup>[4]</sup>, 将中性粒细胞减少分为 4 级(表 2)。

表 2 中性粒细胞减少的 CTCAE 分级

CTCAE 分级 5.0 版	ANC	严重程度
1 级	$1.5 \times 10^9/L \leq ANC < 2.0 \times 10^9/L$	轻度
2 级	$1.0 \times 10^9/L \leq ANC < 1.5 \times 10^9/L$	中度
3 级	$0.5 \times 10^9/L \leq ANC < 1.0 \times 10^9/L$	重度
4 级	$ANC < 0.5 \times 10^9/L$	危及生命

注: CTCAE 为常见不良事件评价标准; ANC 为中性粒细胞绝对计数

## (二) CIN 的病理生理过程

1. 中性粒细胞起源: 成人的各种血细胞均起源于骨髓造血干细胞, 然后分化为各类成熟的功能性血细胞。原始粒细胞是最早可被识别的中性粒细胞, 其进一步分化为早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞, 最终发育为成熟中性粒细胞并释放到外周血中。从原始粒细胞分化为成熟中性粒细胞需要 7~14 d, 成熟中性粒细胞的半衰期为 8~12 h, 因此骨髓必须不断产生并释放中性粒细胞以维持外周血 ANC 的稳态。

2. 细胞毒化疗药物可引起骨髓抑制: 细胞毒化疗药物可抑制骨髓的造血功能, 使成熟的中性粒细胞凋亡后无法及时更新补充, 导致外周血中性粒细胞减少。当 ANC 减少至  $1.0 \times 10^9/L$  以下时, 机体易发生感染, 尤其对于免疫功能本身较为低下的恶性肿瘤患者, ANC 降低可能导致其发生反复或严重感染<sup>[5-6]</sup>。

3. 部分 ADC 类药物可导致中性粒细胞减少: 除细胞毒性化疗药物以外, 中性粒细胞减少亦是 ADC 类药物重要的剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)。尽管与传统化疗药物相比, ADC 类

药物的靶向性增强, 但由于 ADC 药物主要采用微管蛋白抑制剂和 DNA 抑制剂等细胞毒化疗药物作为有效载荷, 因而仍不可避免地对于正常组织细胞产生 DLT, 尤其是采用海兔毒素、美登素等有效载荷的 ADC, 具有较高的中性粒细胞减少风险, 甚至导致 FN, 如德曲妥珠单抗、维布妥昔单抗、维泊妥珠单抗、戈沙妥珠单抗、奥加伊妥珠单抗等。

## (三) CIN 的流行病学

严重的 CIN 是导致化疗偏离既定方案的重要原因。国内一项针对 9 004 名的多种恶性实体肿瘤患者化疗后骨髓抑制的调研报告显示, 所有患者中 CIN 发生率为 18.6%, 其中 3~4 级 CIN 发生率为 5.8%; 不同瘤种患者 3~4 级 CIN 发生率由高至低依次为妇科肿瘤 8.1%、小细胞肺癌 7.5%、乳腺癌 6.9%、胃癌 6.1%、非小细胞肺癌 5.2%、食管癌 4.3%、结直肠癌 3.8%。在已发生 CIN 的患者中, 10.1% 的患者本周期 CIN 持续时间超过 7 d, 27.6% 的患者发生化疗药物剂量减低, 30.1% 的患者发生下一化疗周期延迟, 86.5% 的患者需要接受对症治疗; 经对症治疗后, 6.8% 已发生 CIN 的患者 ANC 未恢复; 在前一化疗周期发生 CIN 的患者中, 本周期再次发生骨髓抑制的比例超过 40%<sup>[7]</sup>。

## (四) CIN 的临床处理原则

CIN 的积极防治对提高抗肿瘤治疗效果、保障治疗安全具有重要意义。根据 CIN 的严重程度、化疗方案的骨髓不良反应特征及患者个体差异, 通过精准防治, 有助于维持化疗的连续性, 同时降低 FN 等严重并发症的发生风险。

**临床问题 1: CIN 的临床处理应遵循哪些原则?**

**推荐意见 1: CIN 的临床处理应遵循以下原则:**

(1) 风险评估: 在每个化疗周期前, 根据化疗方案及患者自身因素进行综合评估, 及时识别 FN 高风险患者。(2) 预防为主: 根据 FN 风险评估结果, 使用 G-CSF 进行 FN 一级预防或二级预防。(3) 分层治

疗:对于无症状 1~2 级的 CIN 患者,应密切观察随访,一般不推荐应用 G-CSF 进行治疗<sup>[8]</sup>。对于无症状 3~4 级的 CIN 患者,应及时启动 G-CSF 治疗以缩短恢复时间<sup>[9-10]</sup>。抗感染治疗策略参照本共识第七部分感染预防与治疗进行。(4)定期监测:根据化疗方案和患者自身因素,制定个体化的血常规监测方案,及时识别 3~4 级 CIN。(5)支持治疗:保证充足的营养,维持水电解质平衡。(6)感染预防:严格感染防控措施,密切监测体温和炎症指标。(7)患者教育:指导患者早期识别感染征象,及时就医(证据等级:低,推荐等级:强)。

### 三、FN 的定义和风险评估

#### (一)FN 的定义

严重的中性粒细胞减少合并发热称为 FN。严重的中性粒细胞减少指  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$  (4 级)或  $0.5 \times 10^9/L \leq ANC < 1.0 \times 10^9/L$  (3 级)但预计将在随后 48 h 内下降至  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ;发热指单次口腔温度  $\geq 38.3^\circ C$  或口腔温度  $\geq 38.0^\circ C$  持续超过 1 h。

#### (二)FN 发生风险评估

肿瘤化疗导致的 FN 发生风险与多种危险因素相关,包括化疗药物的类型和剂量强度、患者自身危险因素、联合治疗方案等。

**临床问题 2:** 评估 FN 发生风险的时机和考量因素有哪些?

**推荐意见 2:** 在第 1 个化疗周期前及后续每个化疗周期前均应进行 FN 发生风险评估。进行 FN 发生风险评估时需综合考虑以下内容<sup>[11-15]</sup>: (1) 疾病类型; (2) 治疗目的:根治性化疗、辅助化疗或姑息化疗; (3) 化疗方案:高剂量化疗、标准剂量化疗或剂量密集型化疗; (4) 患者自身危险因素; (5) 联合治疗方案:同步放化疗、序贯放化疗(证据等级:高,推荐等级:强)。

#### (三)化疗方案相关因素

1. 化疗后 FN 的发生风险分级:根据化疗后 FN 的发生风险将化疗方案的风险程度分为 3 级。(1) FN 高风险方案(FN 发生率  $> 20\%$ ); (2) FN 中风险方案(FN 发生率为  $10\% \sim 20\%$ ); (3) FN 低风险方案(FN 发生率  $< 10\%$ )。如果患者在既往化疗周期中曾发生 FN 或出现剂量限制性中性粒细胞减少性事件(ANC 达到最低值或治疗当日 ANC 影响原计划的化疗剂量)<sup>[16]</sup>,但本周期计划采取相同的化疗方案和剂量强度,则该患者从本周期开始属于 FN 高风险患者<sup>[17]</sup>。

常见的 FN 高风险或中风险化疗方案(包括具

有较高中性粒细胞减少风险的 ADC 类药物)见表 3、4。

#### (四)患者自身风险因素

患者自身因素对 FN 的发生风险有重要影响,临床上应根据患者的具体情况进行个体化判断和评估。

**临床问题 3:** 评估 FN 发生风险时,应重点评估哪些患者自身风险因素?

**推荐意见 3:** 综合以下患者自身因素评估 FN 发生风险: (1) 年龄  $> 65$  岁且接受足剂量化疗; (2) 既往接受过化疗或放疗; (3) 持续中性粒细胞减少 ( $> 10 d$ ); (4) 肿瘤侵犯骨髓; (5) 近期手术和/或开放性创伤; (6) 全身体能状况较差(美国东部肿瘤协作组体力状态评分  $\geq 2$  分); (7) 营养状况差(患者主观整体营养状况评量表评分  $\geq 9$  分); (8) 存在合并症:肝功能不全(胆红素  $> 2.0 mg/dl$ )、肾功能不全(肌酐清除率  $< 50 ml/min$ )、心血管疾病等; (9) 存在恶性血液淋巴系统疾病<sup>[18-19]</sup>; (10) 慢性免疫抑制状态,如 HIV 感染、器官移植和移植后的长期免疫抑制等; (11) 既往发生过 FN<sup>[17]</sup>; (12) 晚期疾病(证据等级:高,推荐等级:强)。

### 四、FN 的预防策略

#### (一)FN 的一级预防

一级预防指首次使用具有骨髓抑制风险的化疗药物后 24~72 h 预防性使用 G-CSF,以预防 FN 的发生。

**临床问题 4:** 哪些患者可考虑进行 FN 的一级预防?

**推荐意见 4:** 符合以下任一情况的患者可考虑进行 FN 的一级预防: (1) 接受 FN 高风险化疗方案的患者; (2) 接受 FN 中风险化疗方案的患者,伴有  $\geq 1$  项“患者自身风险因素”; (3) 接受足剂量或剂量密集方案的根治性/辅助性化疗的患者; (4) 如患者因自身风险因素导致 FN 风险增加,可结合实际情况,酌情考虑预防性使用 G-CSF(图 1;证据等级:高,推荐等级:强)。

1. G-CSF 用于 FN 一级预防的临床获益:多项荟萃分析证实,G-CSF 一级预防可降低肿瘤化疗患者的 3~4 级 CIN 发生率、持续时间及严重程度,降低 FN 及 FN 相关住院等事件的发生率。一项纳入 3 493 例成年实体瘤和淋巴瘤患者的系统荟萃分析结果显示,G-CSF 一级预防有效降低了 FN 的发生风险( $RR=0.54, P < 0.001$ ),提高了化疗的相对剂量强度(relative dose intensity, RDI),并显著降低感染

表 3 FN 高风险化疗方案<sup>a</sup>

癌种	化疗方案和化疗药物
乳腺癌	(1)ddAC-T 方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇,单/双周方案);(2)TAC 方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺);(3)TCH 方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗);(4)TC 方案(多西他赛+环磷酰胺);(5)TE 方案(多西他赛+表柔比星);(6)TEC 方案(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)
小细胞肺癌	(1)EP 方案(依托泊苷+顺铂);(2)托泊替康
非小细胞肺癌	(1)DP 方案(多西他赛+顺铂);(2)DC 方案(多西他赛+卡铂);(3)NP 方案(长春瑞滨+顺铂)
霍奇金淋巴瘤	(1)BEACOPP 方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松);(2)维布妥昔单抗+AVD 方案(多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪);(3)维布妥昔单抗+ICE 方案(异环磷酰胺+依托泊苷+卡铂)
非霍奇金淋巴瘤	(1)CHP 方案(环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)+维布妥昔单抗;(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)ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷);(4)剂量密集的 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗;(5)MINE 方案(美司钠+异环磷酰胺+米托蒽醌+依托泊苷);(6)DHAP 方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷);(7)ESHAP 方案(依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷);(8)Hyper-CVAD 方案(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松)±利妥昔单抗;(9)Pola-R-CHP 方案(利妥昔单抗+维泊妥珠单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松);(10)GDP 方案(吉西他滨+地塞米松+顺铂)±利妥昔单抗;(11)大剂量阿糖胞苷;(12)CHOEP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷)
急性淋巴细胞白血病	(1)VDCP 方案(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松);(2)VDLP 方案(长春新碱+柔红霉素+门冬酰胺酶+泼尼松);(3)VDCLP 方案(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+门冬酰胺酶+泼尼松);(4)Hyper-CVAD/MA 方案:①Hyper-CVAD:环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松;②HD TX/AraC:高剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷;(5)奥加伊妥珠单抗
多发性骨髓瘤	DT-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)±硼替佐米
食管癌	(1)DCF 方案(多西他赛+顺铂+5-FU);(2)DOS 方案(多西他赛+奥沙利铂+替吉奥)
胃癌	DCF 方案(多西他赛+顺铂+5-FU)
胰腺癌	FOLFIRINOX 方案(5-FU+亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)
结直肠癌	FOLFOXIRI 方案(5-FU+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)
肾癌	AG 方案(多柔比星+吉西他滨)
膀胱癌	dd-MVAC 方案(甲氨蝶呤+长春花碱+多柔比星+顺铂)
卵巢癌	(1)托泊替康;(2)多西他赛
宫颈癌	托泊替康
黑色素瘤	以达卡巴嗪为主的联合方案(达卡巴嗪+顺铂+长春碱±IL-2±干扰素α)
睾丸癌	(1)VeIP 方案(长春碱+异环磷酰胺+顺铂);(2)VIP 方案(依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂);(3)TIP 方案(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)
头颈部鳞癌	TPF 方案(紫杉醇+顺铂+5-FU)
软组织肉瘤	(1)MAID 方案(美司钠+多柔比星+异环磷酰胺+达卡巴嗪);(2)标准剂量多柔比星或高剂量表柔比星;(3)AI 方案(异环磷酰胺+多柔比星)
骨恶性肿瘤	(1)VAI 方案(长春新碱+多柔比星或更生霉素+异环磷酰胺);(2)VDC-IE 方案(长春新碱+多柔比星或更生霉素+环磷酰胺+异环磷酰胺+依托泊苷交替使用);(3)MAP 方案(顺铂+多柔比星+甲氨蝶呤);(4)VACD 方案(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星或更生霉素+放线菌素 D);(5)VIDE 方案(长春新碱+异环磷酰胺+多柔比星或更生霉素+依托泊苷)

注:FN 为发热性中性粒细胞减少症;“FN 发生风险>20%”;5-FU 为氟尿嘧啶;IL-2 为白细胞介素-2;方案 FN 风险是根据各疾病领域关键随机对照临床研究或相应药品说明书进行判定;FN 风险受药物剂量强度影响,因方案中药物剂量强度变化, FN 风险亦可能发生变化;该表并未涵盖所有 FN 高风险化疗方案,其他未列出的化疗方案亦存在发生 FN 高风险的可能

发生率、中性粒细胞减少相关的住院率及化疗期间死亡风险,其中使用长效 G-CSF 进行一级预防使患者感染相关死亡风险降低 80% ( $P<0.05$ ),化疗期间的死亡风险降低 64% ( $P<0.05$ )<sup>[20]</sup>。随机对照研究结果显示,艾贝格司亭α一级预防组较未预防组的 FN 发生率显著降低(4.8% 和 25.6%,  $P=0.0016$ ),且 4 级 CIN 的持续时间显著缩短(1.3 d 和 3.9 d,  $P<0.0001$ )<sup>[21]</sup>。一项乳腺癌 III 期随机对照研究结果显示,一级预防应用硫培非格司亭后,3 级及以

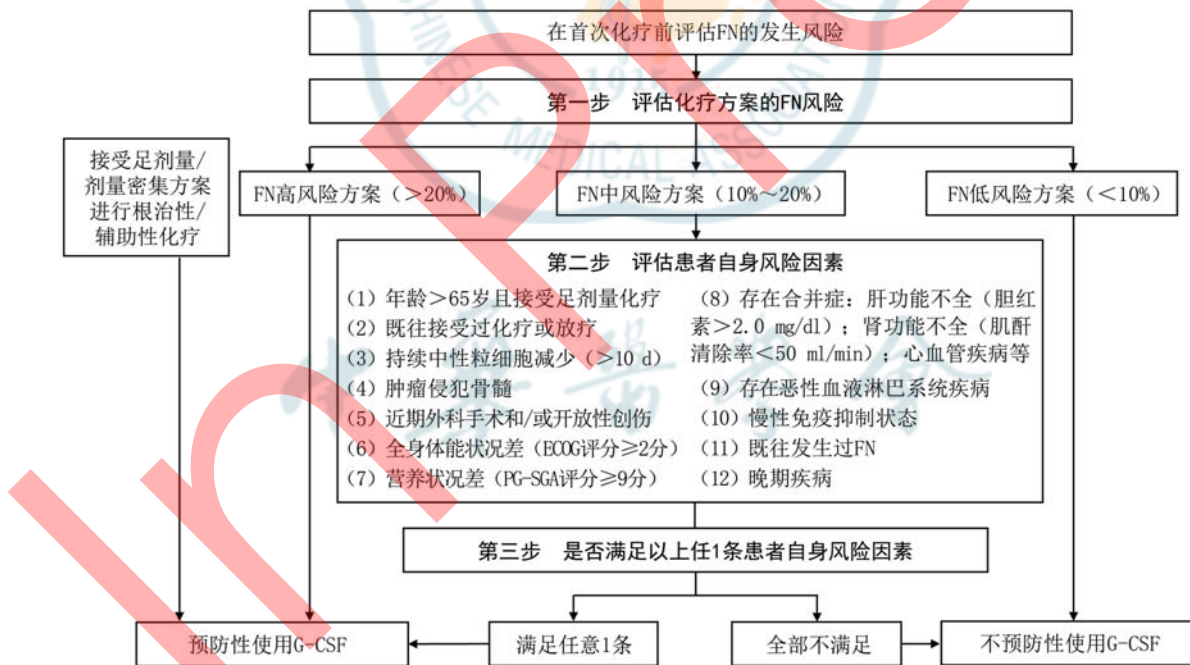
上 CIN 持续时间非劣且优于非格司亭(1.23 d 和 2.06 d,  $P<0.001$ )<sup>[22]</sup>。另一项乳腺癌 III 期随机对照研究显示,一级预防应用阿格司亭α后,4 级 CIN 持续时间非劣于聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(0.24 d 和 0.25 d)<sup>[23]</sup>。G-CSF 一级预防亦有助于改善患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。一项纳入 68 项随机对照研究的荟萃分析结果显示,G-CSF 一级预防可显著改善患者的 OS ( $RR=0.92$ , 95%  $CI$ :



表 4 FN 中风险化疗方案<sup>a</sup>

癌种	化疗方案和化疗药物
乳腺癌	(1)多西他赛;(2)AC-T方案(多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛);(3)紫杉醇;(4)AC方案(蒽环类+环磷酰胺);(5)AC-P方案(蒽环类+环磷酰胺序贯紫杉类);(6)AC-TH方案(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗);(7)AC-THP方案(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗);(8)XT方案(卡培他滨+多西他赛);(9)HV方案(长春瑞滨+曲妥珠单抗);(10)Eve-TV方案(依维莫司+长春瑞滨+曲妥珠单抗);(11)多柔比星;(12)德曲妥珠单抗;(13)戈沙妥珠单抗
小细胞肺癌	(1)依托泊苷;(2)卡铂;(3)多西他赛;(4)IC方案(伊立替康+卡铂);(5)EC方案(依托泊苷+卡铂)
非小细胞肺癌	(1)TP方案(紫杉醇+顺铂);(2)CP方案(紫杉醇+卡铂);(3)多西他赛;(4)EP方案(顺铂+依托泊苷)
非霍奇金淋巴瘤	(1)CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗;(2)苯达莫司汀;(3)Pola-BR方案(利妥昔单抗+苯达莫司汀+维泊妥珠单抗);(4)VR-CAP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松+硼替佐米);(5)CO-DOX-M 与 IVAC 交替:①R-CODOX-M:利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+阿糖胞苷+亚叶酸+甲氨蝶呤;②R-IVAC:利妥昔单抗+异环磷酰胺+美司钠+依托泊苷+阿糖胞苷
食管癌和胃癌	(1)IP方案(伊立替康+顺铂);(2)mDCF方案(多西他赛+顺铂+5-FU);(3)ECF方案(表柔比星+顺铂+5-FU);(4)ECX方案(表柔比星+顺铂+卡培他滨);(5)EOF方案(表柔比星+奥沙利铂+5-FU);(6)FP方案(5-FU+顺铂);(7)TP方案(紫杉醇+顺铂);(8)AP方案(白蛋白紫杉醇+顺铂);(9)德曲妥珠单抗
结直肠癌	FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)
卵巢癌	(1)TCb方案(卡铂+多西他赛);(2)EP方案(依托泊苷+顺铂);(3)BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)
宫颈癌	(1)顺铂+托泊替康;(2)TP方案(顺铂+紫杉醇);(3)伊立替康;(4)EP方案(依托泊苷+顺铂)
尿路上皮癌	多西他赛
睾丸癌	(1)BEP方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂);(2)EP方案(依托泊苷+顺铂)
原发灶不明的腺癌	GD方案(吉西他滨+多西他赛)

注:FN为发热性中性粒细胞减少症;<sup>a</sup>10%≤FN发生风险≤20%;5-FU为氟尿嘧啶;方案FN风险是根据各疾病领域关键随机对照临床研究或相应药品说明书进行判定;FN风险受药物剂量强度影响,因方案中药物剂量强度变化,FN风险亦可能发生变化;该表并未涵盖所有FN中风险化疗方案,其他未列出的化疗方案亦存在发生FN中风险的可能



注:FN为发热性中性粒细胞减少症;G-CSF为人粒细胞集落刺激因子;ECOG为美国东部肿瘤协作组;PG-SGA为患者主观整体营养状况评量表(0~1分代表无营养不良,不需要营养干预,可以直接进行抗肿瘤治疗;2~3分代表可疑或轻度营养不良,需要进行营养教育和适当的营养干预;4~8分代表中度营养不良,需要进行人工营养支持和治疗;≥9分代表重度营养不良,需要进行人工营养支持1~2周后才能进行抗肿瘤治疗)

图 1 使用G-CSF进行FN一级预防的临床推荐路径

0.90~0.95;  $P < 0.0001$  [24]。

2. FN 高风险患者在应用同一化疗方案期间持

续进行 G-CSF 预防的临床获益:一项纳入 167 名乳腺癌患者的研究显示,在所有化疗周期进行 G-CSF

一级预防的效果优于仅前两周期预防,持续预防组的 FN 发生率较中断预防组显著降低(10%和 36%,  $RR=0.26, P<0.001$ ),且在所有周期进行 G-CSF 一级预防可降低严重中性粒细胞减少和感染的发生率<sup>[25]</sup>。SPROG 研究中,相较于对照组,发生第 1 次中性粒细胞减少事件(包括 FN、3~4 级 CIN、化疗剂量下调 15% 以上或化疗延迟)后的每个周期接受 G-CSF 预防的患者,完成 85% 计划 RDI 的比例显著提高(75%和 50%,  $P<0.000 1$ ),且持续预防组的中性粒细胞减少事件发生率显著降低(18.2%和 65.7%,  $P<0.000 1$ )<sup>[26]</sup>。因此,对于评估为 FN 高风险的患者,建议在应用同一方案化疗期间,持续预防性使用 G-CSF,避免中断,中断预防可能增加患者 FN 发生风险。

(二)FN 的二级预防

**临床问题 5:** 哪些患者可考虑进行 FN 的二级预防?

**推荐意见 5:** FN 的二级预防是指第 2 个化疗周期及后续每个化疗周期前对患者进行 FN 风险评估,如果既往任一化疗周期中,患者在未预防性使用 G-CSF 的情况下发生过 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少性事件,则在应用同一方案治疗期间,可以考虑预防性使用 G-CSF。综合患者依从性和药物经济学获益,建议优先使用长效 G-CSF 进行二级预防(图 2;证据等级:高,推荐等级:强)。

1. 既往化疗周期 FN 的发生情况是 FN 二级预防的重要考量因素:多项研究表明,既往化疗周期未进行预防而出现了 FN 及其并发症,或由于剂量限制性中性粒细胞减少性事件而延迟治疗或降低化疗药物剂量,会影响患者的 PFS 和 OS,因而,建议在预防性使用 G-CSF 时应充分评估既往化疗周期中 FN 的发生情况。研究显示,上一周期化疗后发生 FN 的患者,后续化疗过程中再次发生 FN 的比

例高达 50%~60%<sup>[17]</sup>。而给予 G-CSF 二级预防后,后续化疗周期再次发生 FN、4 级 CIN、计划外住院、中断计划化疗方案的风险均显著降低,且长效 G-CSF 较短效 rhG-CSF 预防效果更优<sup>[25-27]</sup>。此外,乳腺癌患者化疗后预防性使用长效 G-CSF 或短效 rhG-CSF 的成本决策分析模型提示,与短效 rhG-CSF 相比,长效 G-CSF 药物具有显著经济学优势<sup>[28-29]</sup>。

2. 既往化疗后发生 FN 的患者在同一方案后续治疗周期持续使用 G-CSF 进行 FN 二级预防具有显著临床获益:一项纳入 106 例乳腺癌患者的研究显示,在初次 FN 发生后进行的 272 个周期化疗中,使用 G-CSF 进行二级预防的化疗周期 FN 的发生率较未预防的化疗周期显著降低(10.1%和 25.9%,  $P=0.003$ )<sup>[30]</sup>。既往发生 FN 或 3 级以上 CIN 的患者,后续所有周期持续给予长效 G-CSF 二级预防组对比未预防组在第 3 个化疗周期后的 3~4 级 CIN 发生率显著降低(9.1%和 84.6%,  $P<0.01$ )<sup>[31]</sup>。

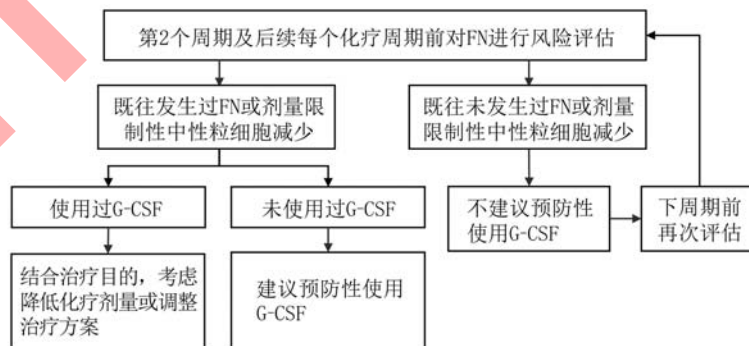
3. 预防性使用 G-CSF 后仍发生 FN 患者的处理:对于预防性使用 G-CSF 后仍发生 FN 的患者,可考虑下个治疗周期降低化疗药物剂量或调整治疗方案;但当患者是以治愈为治疗目的时,应慎重考虑化疗药物减量或调整计划治疗方案。

(三)同步放化疗相关 FN 的预防

同步放化疗(concurrent chemotherapy and radiotherapy, CCRT)是恶性肿瘤的一种重要治疗模式<sup>[32-34]</sup>。然而,CCRT 相较于单纯化疗会进一步增加骨髓抑制的发生风险<sup>[35]</sup>,血液学不良反应是 CCRT 患者治疗中断的重要原因<sup>[36]</sup>。因此,CIN 的预防和管理在 CCRT 治疗期间至关重要。

**临床问题 6:** 哪些接受同步放化疗的患者可考虑进行 FN 的预防?

**推荐意见 6:** 对于接受 FN 高风险化疗方案同步放疗的患者,可谨慎预防性使用 G-CSF(证据等



注:FN 为发热性中性粒细胞减少症;G-CSF 为人粒细胞集落刺激因子

图 2 使用 G-CSF 进行 FN 二级预防的临床推荐路径

级:中,推荐等级:强)。

1. CCRT 期间使用 G-CSF 的安全性:一项评估局限期小细胞肺癌患者接受 CCRT 期间使用 G-CSF 进行一级或二级预防的疗效和安全性的临床研究证实,CCRT 期间应用 G-CSF 并未增加急性食管炎、急性肺毒性等严重不良反应的发生率,也未发生治疗相关死亡<sup>[37]</sup>。同时,2017 年和 2021 年先后两次针对 CONVERT 研究数据的分析均证实了胸部放疗期间应用 G-CSF 的安全性<sup>[38-39]</sup>。

2. 在中-高风险 FN 化疗方案同步放疗期间预防性应用 G-CSF 的临床获益:多项随机对照研究证实预防性应用 G-CSF 可显著降低 CCRT 期间 FN 或 3~4 级 CIN 的发生率。在一项纳入 149 例接受 CCRT 的肺癌患者的研究中(化疗方案为铂类+依托泊苷/紫杉类),在 3~4 级 CIN 发生率(一级预防组 6.3%,二级预防组 9.7%,未预防组 35.7%, $P < 0.001$ )、CCRT 足量完成率(预防组 96.2%,未预防组 82.9%, $P = 0.007$ )等方面,G-CSF 预防组均明显优于未预防组,且预防组未发生 FN<sup>[40]</sup>。另一项纳入 163 例食管癌/肺癌患者的研究表明,与延迟应用短效 G-CSF 相比,预防性使用长效 G-CSF 可显著降低中性粒细胞减少相关住院率、静脉抗生素使用率及化疗剂量减低/延迟率<sup>[41]</sup>。另外,针对 60 例宫颈癌同步放化疗患者(化疗方案为顺铂+紫杉醇)的研究显示,预防性使用长效 G-CSF 可使 3~4 级 CIN 发生率从 77.78% 降至 10%<sup>[42]</sup>。与短效 rhG-CSF 相比,长效 G-CSF 可有效预防 CCRT 期间所有级别中性粒细胞减少的发生(化疗方案为顺铂+多西他赛,65.8% 比 28.6%, $P = 0.001$ )<sup>[32]</sup>。Guard-01 研究也证实了长效 G-CSF 在 CCRT 期间预防性应用的安全性和有效性,该研究纳入 120 例接受 CCRT 的肺癌、食管癌、头颈癌、宫颈癌、鼻咽癌等患者,在 3~4 级中性粒细胞减少的发生率方面,艾贝格司亭 $\alpha$  一级预防组显著优于未预防组(13.9% 和 41.7%, $P = 0.0058$ )<sup>[33]</sup>。一项多中心、前瞻性随机对照研究结果显示,在接受铂类联合紫杉类化疗同步放疗的患者中(包括肺癌、食管癌和宫颈癌),硫培非格司亭预防组较未预防组 3~4 级中性粒细胞减少发生率显著降低(22.9% 和 55.1%, $P = 0.002$ )<sup>[34]</sup>。综合上述研究及既有证据来看,以铂类为基础的化疗方案同步放疗时,预防性使用 G-CSF 的证据最为充分,可为临床实践提供参考。

## 五、FN 的治疗策略

既往研究结果表明,发生 FN 的患者治疗性使

用短效 rhG-CSF,可显著缩短 FN 的持续时间、抗生素的使用时间和患者的住院时间<sup>[35]</sup>。

## 临床问题 7: 如何治疗化疗导致的 FN?

推荐意见 7: 对已经发生 FN 的患者,建议根据患者是否已经接受过 G-CSF 类药物预防及是否存在感染相关并发症风险因素,分类处理:(1)对于已经预防性使用短效 rhG-CSF 的患者,应继续给予短效 rhG-CSF 至 ANC 恢复正常水平或者接近正常实验室标准值。(2)对于已经预防性使用过长效 G-CSF 的患者,一般不建议额外给予短效 rhG-CSF,但如果患者  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$  的持续时间  $\geq 3$  d,可考虑给予短效 rhG-CSF 进行补救治疗。(3)对于未接受过 G-CSF 预防的患者,如果存在以下感染风险因素,应考虑治疗性给予短效 rhG-CSF: ① 脓毒症; ② 年龄  $> 65$  岁; ③  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ; ④ 中性粒细胞减少持续时间预计  $> 10$  d; ⑤ 合并感染性肺炎或其他感染性疾病; ⑥ 侵袭性真菌感染; ⑦ 住院期间伴有发热; ⑧ 既往发生过 FN。(4)对于未预防性使用过 G-CSF 且不伴有上述感染风险因素的患者,建议密切监测血常规和感染相关指标,结合临床评估后,酌情使用短效 rhG-CSF 进行治疗(图 3; 证据等级:中,推荐等级:强)。

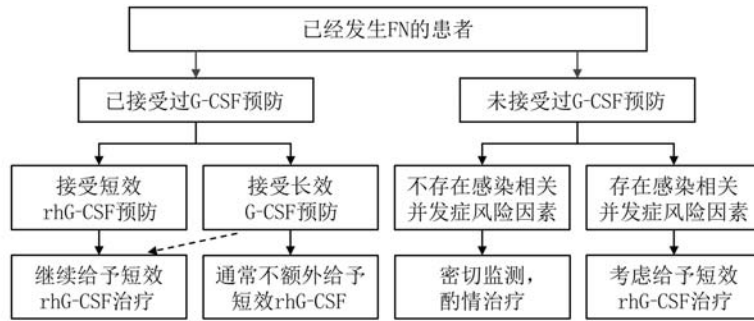
## 六、CIN 的防治用药指导

### (一) G-CSF 类药物简介及分类

1. G-CSF 简介: G-CSF 是一种由 CSF3 基因编码的分泌型糖蛋白,属于白细胞集落刺激因子家族的细胞因子,包含约 175 个氨基酸,分子量约为 20~25 kDa。G-CSF 可由体内的原始集落形成细胞、中性粒细胞系祖细胞等造血细胞产生,亦可由活化的单核-巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞等非造血细胞产生。G-CSF 通过与细胞表面 G-CSF 特异性受体结合,可激活复杂的信号转导系统,在造血、免疫调节、炎症和肿瘤等生理病理过程中发挥多种调节作用<sup>[36]</sup>。

2. G-CSF 的作用机制: G-CSF 主要通过以下机制发挥 CIN 的防治作用:(1)促进中性粒细胞生成: G-CSF 能够促进中性粒细胞的前体细胞增殖,并向中性粒细胞分化和成熟。(2)调控中性粒细胞的释放和迁移: G-CSF 能够动员成熟的中性粒细胞从骨髓释放进入外周血,并引导其向感染或炎症部位迁移。(3)提高中性粒细胞的存活能力: G-CSF 能够增强中性粒细胞的存活能力,延长其在循环系统中的寿命,并抑制中性粒细胞的凋亡<sup>[43]</sup>。





注: FN 为发热性中性粒细胞减少症; G-CSF 为人粒细胞集落刺激因子

图3 使用G-CSF进行FN治疗的临床推荐路径

3. G-CSF 类药物的分类: G-CSF 类药物包括短效 rhG-CSF 和长效 G-CSF 两类。(1)短效 rhG-CSF: 重组人粒细胞刺激因子注射液; (2)长效 G-CSF: 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液, 硫培非格司亭注射液, 拓培非格司亭注射液, 艾贝格司亭 α 注射液, 注射用阿格司亭 α。

4. G-CSF 类药物的作用特点: 肿瘤患者预防性使用 G-CSF 后, ANC 曲线呈现“双峰形”特点, 第一峰是 G-CSF 促进骨髓中已成熟的中性粒细胞向外周血释放的结果, 第二峰则是 G-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所形成的。在一个 21 d 化疗周期中, 短效 rhG-CSF 组和长效 G-CSF 组在第 1 至 8 天的 ANC 变化趋势相似, 均在第 5 天达到 ANC 第一峰。短效 rhG-CSF 组在化疗周期第 11 ~ 12 天达到 ANC 第二峰, 达峰后 ANC 下降较快; 长效 G-CSF 组的 ANC 中位值则在第 13 ~ 14 天达到第二峰, 随后 ANC 下降较为平缓<sup>[44]</sup>。

(二) G-CSF 类药物的预防性应用方法

短效 rhG-CSF 和长效 G-CSF 类药物在预防性使用的时间、剂量、给药途径等方面存在差异(表 5)。使用时注意事项如下: (1)长效 G-CSF 的使用至少需要距离下次化疗 12 d, 尚无足够数据支持周化疗方案后预防性使用长效 G-CSF, 因此不予推

荐; (2)粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)沙格司亭不推荐用于 FN 的预防; (3)短效 rhG-CSF 和长效 G-CSF 均禁止用于对 G-CSF 有严重过敏反应史的患者和有严重肝、肾、心、肺功能障碍的患者, 对于既往有该类物质过敏史或过敏体质的患者应慎重给药; G-CSF 用药期间应慎用促进白细胞释放的药物(如锂剂); (4)配伍禁忌: G-CSF 不得与其他药剂在同一容器内混合注射, 因为其他药剂与 G-CSF 注射液混合可能引起 G-CSF 蛋白变性而出现丝状物质<sup>[45]</sup>。

(三) G-CSF 类药物的治疗性应用方法

短效 rhG-CSF 是 CIN 的主要治疗药物。具体用法: 5 μg/kg(根据机构规定的体重限制, 取整至最接近药瓶规格), 皮下注射, 1次/d, 持续用药, 直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平。短效 rhG-CSF 不推荐与替吉奥和卡培他滨等口服化疗药同时使用, 待白细胞和中性粒细胞恢复正常后可考虑恢复使用口服化疗药。此外, 目前暂无足够证据支持治疗性使用长效 G-CSF, 故不予推荐。

(四) G-CSF 类药物的常见不良反应管理

1. 骨痛及肌肉疼痛: 骨痛和肌肉疼痛是 G-CSF 类药物最常见的不良反应。文献报道骨痛的发生

表5 G-CSF 类药物的预防性应用方法

给药方式	短效 rhG-CSF	长效 G-CSF
给药时间	化疗后 24 ~ 48 h 开始使用, 最长至化疗后 3 ~ 4 d 内开始	(1)艾贝格司亭 α 和硫培非格司亭可在化疗结束 24 h 后使用; (2)拓培非格司亭在化疗结束 48 h (±12 h) 后使用; (3)聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在化疗结束 48 h 后使用; (4)阿格司亭 α 在化疗结束第 3 天使用
给药剂量和频次	5 μg/kg(根据机构规定的体重限制, 取整至最接近药瓶规格), 1次/d	(1)艾贝格司亭 α 注射液按固定剂量 20 mg 给药, 每周 1 次; (2)拓培非格司亭注射液按固定剂量 2 mg (≥45 kg) 或按体重 33 μg/kg (<45 kg) 给药, 每周 1 次; (3)硫培非格司亭和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子按固定剂量 6 mg, 或按体重 100 μg/kg 给药, 每周 1 次; (4)阿格司亭 α 按体重 500 μg/kg 给药, 每周 1 次
给药途径	首选皮下注射; 如采用静脉注射, 滴速应尽量缓慢	皮下注射

注: G-CSF 为人粒细胞集落刺激因子; rhG-CSF 为重组人粒细胞集落刺激因子

率为 26%~37%，其中 10%~30% 为轻度至中度骨痛，重度疼痛者不足 5%<sup>[46]</sup>。聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子与短效 rhG-CSF 导致骨痛的发生率相似(19.7% 比 19.0%)<sup>[47]</sup>。轻度至中度骨痛一般无需处理，重度疼痛者可使用对乙酰氨基酚或非甾体类抗炎药缓解症状，如控制效果不佳，则可考虑使用抗组胺类药物，如氯雷他定等。目前并不推荐降低 G-CSF 类药物的剂量来减轻 G-CSF 相关骨痛<sup>[48]</sup>。

2. 过敏反应：G-CSF 类药物可能引起皮肤、心血管系统或呼吸系统的过敏反应。皮肤过敏反应一般表现为皮疹、荨麻疹、红斑疹等，给予对症治疗即可<sup>[49]</sup>。偶有病例报道显示，G-CSF、GM-CSF 等可能诱发药物性急性发热性嗜中性皮病(Sweet 综合征)等较为罕见的嗜中性粒细胞性皮肤反应，停药并使用糖皮质激素治疗后，一般可恢复<sup>[50]</sup>。偶有患者出现注射部位红肿硬结及疼痛等注射相关不良反应。过敏性休克等严重的过敏反应少见，但一旦出现，应永久停药。

3. 白细胞增多：G-CSF 类药物可引起中性粒细胞一过性增高(ANC>30×10<sup>9</sup>/L)，多数患者无明显症状，少数患者可能发生头晕、恶心、头痛、共济失调等症状<sup>[51]</sup>，一般无需特殊处理，停药后可恢复。建议在使用 G-CSF 类药物期间监测血常规，预防性使用 G-CSF 的患者，若化疗开始前 1 d 的 ANC>30×10<sup>9</sup>/L 或白细胞计数>50×10<sup>9</sup>/L，则建议该周期 G-CSF 用量减半。

4. 脾脏破裂：G-CSF 类药物导致患者发生脾脏破裂事件较为罕见，多为个案报道，具有潜在造血功能障碍的患者，脾脏破裂风险可能增加<sup>[52]</sup>。G-CSF 诱导脾脏破裂的确切机制仍不清楚，可能是由于 G-CSF 刺激髓外造血，导致粒细胞浸润脾脏髓质，引起脾内压力升高<sup>[53]</sup>。文献报道脾破裂主要发生于接受 G-CSF 治疗后的第 5 至 10 天<sup>[54]</sup>，若患者在使用 G-CSF 类药物后出现左上腹或肩部疼痛、血压下降及进行性加重的贫血等可疑症状时，应警惕并及时评估脾破裂风险。

5. 其他潜在不良反应：极少数患者可能发生间质性肺炎、肺泡出血、急性呼吸窘迫综合征、镰状细胞危象、毛细血管渗漏综合征、肾小球肾炎和主动脉炎等潜在不良反应<sup>[55]</sup>。

#### (五)其他类型升白药物

##### 1. 升白类化学药品

(1) 曲拉西利：曲拉西利是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)

抑制剂，其作用机制为诱导免疫细胞及造血干细胞/祖细胞停滞于 G1 期，从而保护骨髓免受化疗损伤。适应证为既往未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌患者，在接受含铂类药物联合依托泊苷方案化疗前预防性使用，以降低化疗引起的骨髓抑制的发生率。Ⅱ期临床试验结果表明，预防性使用曲拉西利显著降低第 1 治疗周期严重 CIN 的持续时间和发生率(中位 CIN 持续时间分别为 0 和 4 d, P<0.000 1;严重 CIN 发生率:1.9% 比 49.1%，调整 RR=0.038, 95% CI: 0.008~0.195)。建议剂量为 240 mg/m<sup>2</sup>，在当日化疗给药前 4 h 内经静脉滴注，30 min 完成。曲拉西利有临床意义的不良反应主要包括注射部位反应(包括静脉炎及血栓性静脉炎)、急性药物超敏反应、间质性肺病或肺部炎症等。

(2) 利可君：利可君是一种噻唑羧酸类升白药物，为半胱氨酸衍生物，可促进粒细胞生长、成熟和白细胞增殖，从而增强骨髓造血系统的功能。适应证为用于预防和治疗各种原因引起的白细胞减少、再生障碍性贫血及血小板减少症等。用法用量：口服，一次 1 片(20 mg)，一日 3 次或遵医嘱。

##### 2. 升白类中成药<sup>[56]</sup>

(1) 地榆升白片：主治白细胞减少症，也可用于血小板减少，免疫功能低下，再生障碍性贫血。

(2) 生白颗粒：用于肿瘤放、化疗后引起的白细胞减少属脾肾阳虚，气血不足证候者。

**临床问题 8：如何使用非 G-CSF 药物进行 CIN 的防治？**

**推荐意见 8：**可考虑将具有 CIN 防治适应证的其他化学药品或中医中药，作为 CIN 的辅助预防或治疗用药的选择(证据等级：低，推荐等级：弱)。

#### 七、感染预防与治疗

对于 FN 患者，应立即评估其发生严重并发症的风险，制定个体化抗感染治疗策略，改善患者预后，降低医疗风险。

**临床问题 9：如何评估 FN 相关并发症的发生风险？**

**推荐意见 9：**可使用癌症支持治疗多国协会(multinational association for supportive care in cancer, MASCC)风险指数、稳定状态发热性中性粒细胞减少临床指数(clinical index of stable febrile neutropenia, CISNE)评分系统等评估工具，辅助评估 FN 相关并发症的发生风险，但需注意适用人群和临床指征(证据等级：低，推荐等

级:弱)。

### (一)FN 相关并发症的辅助评估工具

1. MASCC 风险指数(使用链接 <https://mascc.org/what-is-supportive-care>):用于预测 FN 相关内科并发症的发生风险。MASCC 风险指数总分 <21 分者为有 FN 相关内科并发症发生风险的高危患者, ≥21 分且无其他临床警告体征的 FN 患者为低危患者(不适用于 16 岁以下患者)<sup>[57]</sup>。高危患者需立即住院接受经验性抗生素治疗,低危患者可考虑口服和/或门诊经验性抗生素治疗<sup>[58]</sup>。虽然 MASCC 模型能快速识别有 FN 并发症风险的高危患者,但不能明确并发症风险的严重程度以及确定哪些患者需要住院治疗。

2. CISNE 评分系统(使用链接 <https://www.cancercalc.com/CISNE.php>):用于对发生 FN 但表面处于稳定状态(无器官衰竭、生命体征异常或严重感染)的肿瘤患者进行严重并发症的风险预测,不适用于 FN 不稳定、严重感染、淋巴瘤或血液恶性肿瘤患者。CISNE 评分基于 6 项评分指标:美国东部肿瘤协作组功能状态评分 ≥2 分(2 分)、慢性阻塞性肺疾病(1 分)、慢性心血管疾病(1 分)、黏膜炎 ≥2 度(1 分)、单核细胞 <200/μl(1 分)和应激性高血糖(2 分),将患者发生严重并发症的风险分为低危(0 分)、中危(1~2 分)和高危(≥3 分)。低危和中危患者可在医院观察 4~72 h 或门诊随访,高危患者建议住院治疗<sup>[59]</sup>。

3. 其他评分工具:《美国传染病学会中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用临床实践指南(2010 版)》指出,预计 4 级 CIN 持续时间 ≤7 d、无共存疾病、无严重肝肾功能障碍的患者发生严重并发症的风险较低,为低危患者;预计 4 级 CIN 持续时间 >7 d,或者 FN 患者存在持续性的共存疾病或严重肝肾功能障碍,无论其 CIN 持续多久,均为高危患者<sup>[60]</sup>。

### (二)无 FN 患者抗感染的预防

中性粒细胞缺乏的患者发生感染时,由于免疫功能低下,炎症的症状和体征常不明显,发热可能是感染的唯一征象。但对于有活动性合并症、一般状况差的患者,中性粒细胞缺乏合并感染时也可能不出现发热。对无发热的中性粒细胞缺乏患者进行预防性抗感染治疗虽然可在一定程度上降低感染相关死亡率,但可能会因此增加治疗费用、药物相关不良反应、二重感染(如艰难梭菌感染)的易感性,以及产生对抗生素耐药的菌株。因此,不推荐

对所有患者常规预防性使用抗生素<sup>[1]</sup>。

**临床问题 10:**对于无 FN 的患者,如何进行抗感染的预防?

**推荐意见 10:**对于严重的中性粒细胞缺乏(ANC <0.1×10<sup>9</sup>/L)或预计中性粒细胞缺乏(ANC <0.5×10<sup>9</sup>/L)持续时间 >7 d 的患者,推荐使用针对铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌的抗生素进行预防;对于低危患者(预计 ANC <0.5×10<sup>9</sup>/L 持续时间 ≤7 d,且无活动性合并症和严重肝肾功能障碍),则不推荐预防性应用抗生素(证据等级:中,推荐等级:强)。

### (三)FN 患者的抗感染治疗

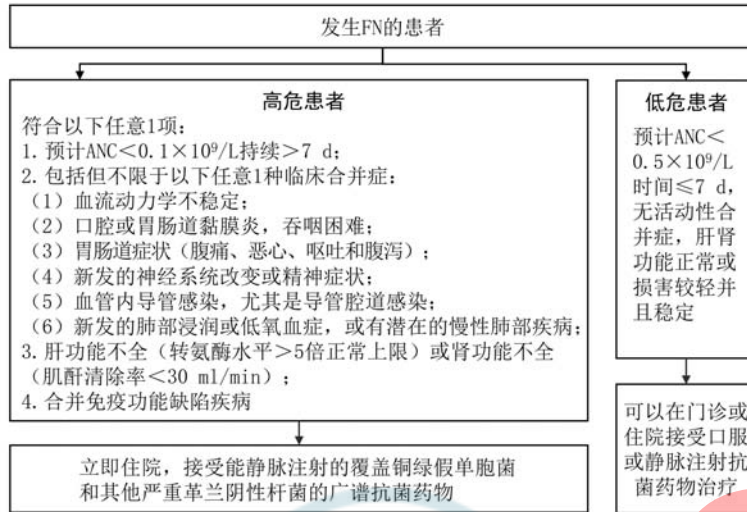
超过 60% 的 FN 患者可能合并感染或隐性感染,菌血症的发生率超过 20%,FN 的致死率极高<sup>[58]</sup>。

### 临床问题 11:FN 患者如何进行抗感染治疗?

**推荐意见 11:**对所有发生 FN 的患者(包括已接受预防性抗生素治疗的患者)进行危险分层,在完成血培养等必要检查后,应立即开始经验性广谱抗生素治疗。低危患者可以在门诊或住院接受口服或静脉注射抗菌药物治疗;高危患者需立即住院,接受能静脉注射的覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性杆菌的广谱抗菌药物。在接受经验性抗菌药物治疗后,应根据 FN 危险程度、确诊的病原菌和患者对初始治疗的反应等进行综合分析,并调整后续抗菌药物治疗方案(图 4;证据等级:中,推荐等级:强)。

### 八、患者及家属教育

患者及家属教育对 CIN 的预防、早期识别和干预十分重要<sup>[61]</sup>,建议出院前从以下几个方面对患者及家属进行宣教。(1)了解 CIN 及 FN 的危害和风险因素。(2)强调出院后定期监测血常规和体温的重要性:化疗期间,患者应每周复查 1~2 次血常规,尤其应关注白细胞与中性粒细胞水平,每日监测体温,如出现发热症状或血常规检测结果异常,应及时、如实告知医生,尽快就诊。(3)告知出院后可采取的防护措施:①环境管理:应注意室内通风,避免前往人群密集场所;②营养支持:保证每日优质蛋白摄入量,严格规避生食及隔夜食品;③预防感染:化疗期间应注意口腔、皮肤护理及肛周卫生,当出现口腔溃疡、皮肤溃破或腹泻等预警症状时,应及时就医。(4)告知患者及家属及时联系医生或就医的必要性。(5)对于需要携带 G-CSF 类药物出院后使用的患者,告知该药物的储存和使用方法。



注: FN 为发热性中性粒细胞减少症; ANC 为中性粒细胞绝对计数; 抗生素选择具体可参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)》<sup>[58]</sup>

图 4 FN 患者经验性抗感染治疗路径

医护人员除了采用出院前进行针对性口头教育、出院小结中标注院外注意事项等方式以外, 还可通过多种形式进行患者教育, 如利用媒体平台发布 CIN 相关的科普文章或视频、制作健康宣教手册、开发便于患者自行进行 FN 风险评估的辅助工具等。

### 九、总结与展望

本共识围绕 CIN 的流行病学、FN 风险评估和防治策略、感染预防与治疗、患者教育等方面进行了全面阐述, 提出了更具时效性和针对性的推荐意见。当前, CIN 管理仍面临个体化风险评估程度不足、新型抗肿瘤药物 CIN 风险研究数据有限等诸多挑战。未来需积累更多高质量研究证据, 优化风险评估和预测模型, 探索个体化的精准预防策略, 并借助智能化风险评估工具等提升院外监测效率, 推动 CIN 管理向精准化、智能化发展。期待未来通过技术创新与规范实践, 进一步提升 CIN 防治水平, 改善肿瘤患者的长期生存与生活质量。本共识为专家根据现有文献及临床经验共同讨论制定, 旨在为肿瘤专科医师提供 CIN 防治策略, 不具备法律效力。

#### 编写委员会成员名单

**专家组组长** 徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心内科)、石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 重大疾病创新药早期临床试验评价关键技术北京市重点实验室)、姜文奇(中山大学肿瘤防治中心内科)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科)、沈波(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)

**执笔人** 潘半舟(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、邢镛元(国家癌症中

心 国家肿瘤临床医学研究中心中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)** 常建华(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肿瘤内科)、陈凯(苏州大学附属第一医院肿瘤科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、邓艳红(中山大学附属第六医院肿瘤科)、符炜(苏州大学附属常熟医院肿瘤中心)、高勇(南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤中心)、郭卉(西安交通大学第二附属医院肿瘤内科)、韩宝惠(上海交通大学医学院附属胸科医院呼吸内科)、韩正祥(徐州医科大学附属医院肿瘤内科)、胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、金波(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、李玉富(河南省肿瘤医院血液科)、李子明(上海交通大学医学院附属胸科医院肿瘤科)、廖旺军(南方医科大学南方医院肿瘤科)、刘继彦(四川大学华西医院生物治疗科)、刘哲峰(中国人民解放军总医院肿瘤医学部)、罗志国(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、牛作兴(山东省肿瘤医院消化内科)、秦文星(复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床研究中心)、邱文生(青岛大学附属医院肿瘤科)、曲秀娟(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、任胜祥(上海市肺科医院肿瘤科)、沙欢欢(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、沙晓锋(江苏省淮安市洪泽区人民医院肿瘤中心)、沈赞(上海交通大学医学院附属第六人民医院肿瘤内科)、史艳侠(中山大学肿瘤防治中心内科)、双跃荣(江西省肿瘤医院淋巴瘤血液肿瘤科)、宋宇(张家港市第一人民医院肿瘤科)、宋正波(浙江省肿瘤医院 I 期临床病房)、王佳蕾(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王锐(东部战区总医院肿瘤内科)、王晰程(中国医学科学院北京协和医院肿瘤医学中心)、魏继福(江苏省肿瘤医院药学部)、郭麟(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸部内二科)、吴小进(东南大学附属徐州中心医院肿瘤中心)、夏曙(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、肖莉(厦门大学附属中山医院肿瘤科)、谢丛华(武汉大学中南医院肺部肿瘤科)、熊建萍(南昌大学第一附属医院肿瘤科)、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)、杨润祥(云南省肿瘤医院昆明医科大学第三附属医院内二科)、杨树军(河南省肿瘤医院内科)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科)、姚文秀(四川

省肿瘤医院肿瘤内科)、叶峰(厦门大学附属第一医院肿瘤内科)、殷咏梅(江苏省人民医院肿瘤科)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科)、曾珊(中南大学湘雅医院肿瘤内科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房)、张力(中山大学肿瘤防治中心内科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺淋巴瘤内科)、张先稳(江苏省苏北人民医院肿瘤科)、张小涛(康复大学青岛中心医院放疗科、肿瘤科)、张小田(北京大学肿瘤医院, 北京大学肿瘤医院内蒙古医院消化肿瘤内科)、周尘飞(上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸科)、周辉(湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科)

秘书组成员 沙欢欢(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、周尘飞(上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 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中国专家共识(2023 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 575-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中性粒细胞减少症诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(40):3167-3173. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220628-01433.
- [3] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [4] National Cancer Institute. CTCAE v5.0 Resources[EB/OL]. (2025-09-02) [2025-10-09]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctcae>.
- [5] Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14): 1443-1453. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6211.
- [6] Boccia R, Glaspy J, Crawford J, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed? [J]. Oncologist, 2022, 27(8):625-636. DOI:10.1093/oncolo/oyac074.
- [7] 冯继锋, 沈波, 韩正祥. 中国肿瘤化疗相关骨髓抑制及临床管理现状调研报告[M]. 南京: 东南大学出版社, 2023.
- [8] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3199-3212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488.
- [9] 李静, 陶维良, 魏世东, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)的安全性及临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(7): 484-486. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2124.2008.07.002.
- [10] 李波, 曹原, 司继刚. 重组人粒细胞集落刺激因子对化疗后中性粒细胞缺乏的有效性和安全性研究[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(6):545-547. DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2014.06.018.
- [11] Truong J, Lee EK, Trudeau ME, et al. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4):608-618. DOI:10.1093/annonc/mdv619.
- [12] Denduluri N, Patt DA, Wang Y, et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11): 1383-1393. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0166.
- [13] Kim DY, Nam J, Chung J, et al. Predictive parameters of febrile neutropenia and clinical significance of G-CSF receptor signaling pathway in the development of neutropenia during R-CHOP chemotherapy with prophylactic pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Res Treat, 2022, 54(4): 1256-1267. DOI:10.4143/crt.2021.944.
- [14] Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2003, 98(11):2402-2409. DOI:10.1002/cncr.11827.
- [15] Videtic GM, Fung K, Tomiak AT, et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control[J]. Lung Cancer, 2001, 33(2-3): 249-258. DOI: 10.1016/s0169-5002(00)00240-3.
- [16] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management[J]. Cancer, 2004, 100(2): 228-237. DOI: 10.1002/cncr.11882.
- [17] Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31):7974-7984. DOI:10.1200/JCO.2004.00.7955.
- [18] Cibir Z, Beer A, Kraus A, et al. Risk beyond neutropenia: insights into neutrophil migration from newly diagnosed AML until late after allogeneic stem cell transplantation [J]. J Leukoc Biol, 2025, 117(2): qiae250. DOI: 10.1093/jleuko/qiae250.
- [19] McCormick M, Richardson T, Rapkin L, et al. Risk factors for readmission following febrile neutropenia in pediatric oncology patients[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2023, 45(4): e496-e501. DOI:10.1097/MPH.0000000000002585.
- [20] 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8823.
- [21] Glaspy J, Bondarenko I, Burdaeva O, et al. Efbemalenograstim alfa, an Fc fusion protein, long-acting granulocyte-colony stimulating factor for reducing the risk of febrile neutropenia following chemotherapy: results of a phase III trial[J]. Support Care Cancer, 2023, 32(1):34. DOI:10.1007/s00520-023-08176-6.
- [22] Xu F, Zhang Y, Miao Z, et al. Efficacy and safety of mecapeglgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced



- neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18):482. DOI:10.21037/atm.2019.07.95.
- [23] Wang B, Chen X, Li H, et al. 8MW0511, a novel, long-acting granulocyte-colony stimulating factor fusion protein for the prevention of chemotherapy-induced neutropenia: final results from the phase III clinical trial[J]. *Breast Cancer Res*, 2025, 27(1): 71. DOI: 10.1186/s13058-025-02010-z.
- [24] Lyman GH, Yau L, Nakov R, et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(9): 1903-1910. DOI:10.1093/annonc/mdy311.
- [25] Aarts Maureen J, Peters Frank P, Mandigers Caroline M, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4290-4296. DOI:10.1200/JCO.2012.44.6229.
- [26] Leonard RCF, Mansi JL, Keerie C, et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2437-2441. DOI: 10.1093/annonc/mdv389.
- [27] Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(3): 164-170. DOI:10.1056/NEJM199107183250305.
- [28] 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: 10.1007/BF03256152.
- [29] 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.
- [30] Suzuki K, Sasada S, Kimura Y, et al. Effect of secondary prophylactic G-CSF on the occurrence of febrile neutropenia in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(12):5945-5949. DOI:10.21873/anticancer.16104.
- [31] Yamao K, Takenaka M, Yoshikawa T, et al. Clinical safety and efficacy of secondary prophylactic pegylated G-CSF in advanced pancreatic cancer patients treated with mFOLFIRINOX: a single-center retrospective study[J]. *Intern Med*, 2019, 58(14): 1993-2002. DOI: 10.2169/internalmedicine.2234-18.
- [32] Li W, Dong M, Huang S, et al. Efficacy and safety of PEG-rhG-CSF in preventing chemoradiotherapy-induced neutropenia in patients with locally advanced cervical cancer[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(2): 310-316. DOI: 10.17305/bjbm.2022.7859.
- [33] Chen Y, Li Q, Wen Z, et al. Abstract 4686: efficacy and safety of efbemalenograstim alfa as primary prophylaxis for concurrent chemo-radiotherapy induced neutropenia [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(Suppl 8\_1):4686. DOI:10.1158/1538-7445.AM2025-4686.
- [34] Xing L, Zhao L, Li D, et al. Efficacy and safety of mecapegfilgrastim in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): e24119. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e24119.
- [35] Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10):CD003039. DOI:10.1002/14651858.CD003039.pub2.
- [36] Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: from granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4):355-367. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.011.
- [37] Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 75-79. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.01.020.
- [38] Gomes F, Faivre-Finn C, Fernandez-Gutierrez F, et al. LBA2\_PR Use of G-CSF and prophylactic antibiotics with concurrent chemoradiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Results from the Phase III CONVERT trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 2):ii61. DOI:10.1093/annonc/mdx195.001.
- [39] Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer-secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial[J]. *Lung Cancer*, 2021, 153:165-170. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.01.025.
- [40] 董昕, 余荣, 邓玮, 等. 预防性使用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在肺癌患者同步放化疗中的作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2022, 42(11): 881-887. DOI: 10.3760/cma.j.cn112271-20220930-00397.
- [41] Liu F, Du Y, Cai B, et al. A clinical study of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor prevention neutropenia syndrome in patients with esophageal carcinoma and lung cancer after concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5): 790-795. DOI:10.4103/jcrt.JCRT\_320\_17.
- [42] Zou D, Guo M, Zhou Q. A clinical study of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 661. DOI: 10.1186/s12885-021-08364-9.
- [43] Zhao SQ, Li JM. G-CSF and its receptor in hematonosis[J]. *Exp Hematol*, 2015, 23(3): 871-877. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.052.
- [44] Zhang Q, Wang Z, Yao W, et al. A randomized, multicenter phase III Study of once-per-cycle administration of efbemalenograstim alfa (F-627), a novel long-acting rhG-CSF, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):1143. DOI:10.1186/s12885-024-12892-5.
- [45] 傅宏义. 新编药物大全[M]. 4版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [46] Ernst K, John G, Ann HF, 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. DOI:10.3816/cbc.2003.n.003.
- [47] 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.
- [48] National Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic growth factors. Version 1.2025[EB/OL]. [2024-10-11]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.
- [49] Clarey D, DiMaio D, Trowbridge R. Deep sweet syndrome secondary to pegfilgrastim[J]. *J Drugs Dermatol*, 2022, 21(4):422-424. DOI:10.36849/JDD.4794.
- [50] Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet syndrome: a review and update[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2016, 107(5): 369-378. DOI:10.1016/j.ad.2015.12.001.
- [51] Chavda R, Herrington JD. Pegfilgrastim-induced hyperleukocytosis leading to hospitalization of a patient with breast cancer[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2019, 32(2):261-262. DOI:10.1080/08998280.2018.1547873.
- [52] Akyol G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture[J]. *Transfus Apher Sci*, 2014, 50(1): 53-55. DOI: 10.1016/j.transci.2013.07.036.
- [53] Kuendgen A, Fenk R, Bruns I, et al. Splenic rupture following administration of pegfilgrastim in a patient with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(1): 69-70. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705382.
- [54] 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.
- [55] Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration[J]. *Blood*, 2001, 97(10): 3313-3314. DOI: 10.1182/blood.v97.10.3313.
- [56] 中国中西医结合学会血液病专业委员会. 肿瘤放疗后白细胞减少症中西医结合治疗专家共识(2022年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(23):1641-1652. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.23.01.
- [57] Klustersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16):3038-3051. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
- [58] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12):969-978. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.001.
- [59] Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5):465-471. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2347.
- [60] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4):e56-e93. DOI:10.1093/cid/cir073.
- [61] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 肿瘤治疗相关骨髓抑制院外管理专家共识(2025版)[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(11): 793-804. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241029-02425.

