

## 论 著

(临床研究)

## 预防性使用重组人粒细胞刺激因子对神经母细胞瘤患儿化疗后骨髓抑制的影响

袁晓芳, 刘一鸣, 赵 茜

**【摘要】 目的** 探究预防性使用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)对神经母细胞瘤(NB)患儿化疗后骨髓抑制的影响。**方法** 选取2020年6月-2022年7月在南京医科大学附属儿童医院确诊的66例NB患儿,采用随机数表法将NB患儿分为预防组(33例)和对照组(33例)。2组患儿第一化疗周期均采用环磷酰胺+托泊替康的化疗方案,预防组在化疗开始24~48 h后立即预防性使用rhG-CSF,对照组在出现粒细胞缺乏后再给予rhG-CSF进行治疗。比较预防组和对照组患儿白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对计数(ANC)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平和WBC、ANC恢复正常的时间,观察2组患儿继发感染发生率和不良反应发生率。**结果** 治疗后,预防组WBC、ANC水平分别为 $(5.65 \pm 2.41) \times 10^9/L$ 、 $(6.22 \pm 2.34) \times 10^9/L$ ,均高于对照组的 $(3.91 \pm 2.32) \times 10^9/L$ 、 $(4.45 \pm 1.12) \times 10^9/L$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );预防组IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 水平分别为 $(6.91 \pm 1.41) \mu g/L$ 、 $(12.22 \pm 2.34) ng/L$ ,低于对照组的 $(10.42 \pm 2.12) \mu g/L$ 、 $(19.45 \pm 1.62) ng/L$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );预防组WBC、ANC恢复正常时间分别为 $(5.56 \pm 0.86) d$ 、 $(5.52 \pm 0.82) d$ ,均短于对照组的 $(7.21 \pm 1.21) d$ 、 $(7.43 \pm 1.25) d$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );预防组继发感染发生率(21.21%)低于对照组(46.88%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** rhG-CSF能改善NB患儿化疗后引起的骨髓抑制,预防性使用更能明显减轻NB化疗后骨髓抑制,减少继发性感染,具有一定的临床预后改善价值。

**【关键词】** 重组人粒细胞刺激因子;神经母细胞瘤;骨髓抑制;化疗

**【中图分类号】** R739.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)03-0247-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.03.005

## Effects of prophylactic use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on myelosuppression in children with neuroblastoma after chemotherapy

YUAN Xiaofang, LIU Yiming, ZHAO Qian

(Department of Surgical Oncology, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effects of prophylactic use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) on myelosuppression in children with neuroblastoma (NB) after chemotherapy. **Methods** A total of 66 children with NB confirmed in the hospital were enrolled between June 2020 and July 2022. According to random number table method, they were divided into prevention group (33 cases) and control group (33 cases). During the first chemotherapy, both groups were given the chemotherapy regimen (cyclophosphamide + topotecan). The prevention group was given prophylactic use of rhG-CSF immediately after 24-48h of chemotherapy, while control group was given rhG-CSF after agranulocytosis. The levels of white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), recovery time of WBC and ANC in the two groups were compared. The incidence of secondary infection and adverse reactions in both groups was observed. **Results** After treatment, levels of WBC and ANC in prevention group were  $(5.65 \pm 2.41) \times 10^9/L$  and  $(6.22 \pm 2.34) \times 10^9/L$ , higher than those in control group [ $(3.91 \pm 2.32) \times 10^9/L$ ,  $(4.45 \pm 1.12) \times 10^9/L$ ,  $P < 0.05$ ]. The levels of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in prevention group were  $(6.91 \pm 1.41) \mu g/L$  and  $(12.22 \pm 2.34) ng/L$ , lower than those in control group [ $(10.42 \pm 2.12) \mu g/L$ ,  $(19.45 \pm 1.62) ng/L$ ,  $P < 0.05$ ]. The recovery time of WBC and ANC in prevention group were  $(5.56 \pm 0.86) d$  and  $(5.52 \pm 0.82) d$ , shorter than those in control group [ $(7.21 \pm 1.21) d$ ,  $(7.43 \pm 1.25) d$ ,  $P < 0.05$ ]. The incidence of secondary infection in prevention group (21.21%) was lower than that in control group (46.88%),  $P < 0.05$ . The incidence of adverse reactions in both groups was not significantly different ( $P > 0.05$ ).

**基金项目:** 中国博士后基金面上项目(2020M671550)

**作者单位:** 210008 南京,南京医科大学附属儿童医院肿瘤外科(袁晓芳、刘一鸣、赵茜)

**通信作者:** 赵茜, E-mail: 24463779@qq.com

control group [ $(3.91 \pm 2.32) \times 10^9/L$ ,  $(4.45 \pm 1.12) \times 10^9/L$ ,  $P < 0.05$ ]. The levels of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in prevention group were  $(6.91 \pm 1.41) \mu g/L$  and  $(12.22 \pm 2.34) ng/L$ , lower than those in control group [ $(10.42 \pm 2.12) \mu g/L$ ,  $(19.45 \pm 1.62) ng/L$ ,  $P < 0.05$ ].

0.05]. The recovery time of WBC and ANC in prevention group was  $(5.56 \pm 0.86)$  d and  $(5.52 \pm 0.82)$  d, shorter than that in control group  $[(7.21 \pm 1.21)$  d,  $(7.43 \pm 1.25)$  d,  $P < 0.05$ ]. The incidence of secondary infection in prevention group was lower than that in control group (21.21% vs 46.88%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The rhG-CSF can improve myelosuppression in NB after chemotherapy. The prophylactic use of rhG-CSF can more significantly relieve myelosuppression and reduce secondary infection, with certain clinical prognostic value.

**[Key words]** recombinant human granulocyte colony stimulating factor; neuroblastoma; myelosuppression; chemotherapy

## 0 引言

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种恶性程度较高的颅外实体肿瘤,好发于1~5岁的儿童,且发现时多为晚期<sup>[1]</sup>,临床上主要通过高强度的化疗手段来抑制肿瘤细胞的生长<sup>[2-3]</sup>,但长期化疗药物的使用会诱发骨髓抑制,出现恶心呕吐等不良反应,使骨髓外周血的白细胞减少,机体免疫力下降,更容易引发重度感染<sup>[4-5]</sup>。因此NB患儿化疗后骨髓抑制的防范和治疗至关重要。重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)是基因重组技术的产品,具有促进中性粒细胞增殖的作用,降低感染风险<sup>[6]</sup>,广泛用于各种癌症化疗后的骨髓抑制,可有效缩短成人粒细胞缺乏时间,降低感染风险。但国内研究多集中于成人实体瘤肿瘤,对儿童实体瘤的文献尚少。基于此,本研究探讨了rhG-CSF对NB患儿化疗后骨髓抑制的影响,为儿童肿瘤化疗的临床防治提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2020年6月-2022年7月在本院确诊的66例NB患儿,采用随机数表法将NB患儿分为预防组(33例)和对照组(33例)。预防组男童17例,女童16例,年龄2~4岁,平均年龄 $(3.17 \pm 0.13)$ 岁,体重12.2~20.5 kg,病程时间 $(1.51 \pm 0.42)$ 周;对照组男童18例,女童15例,年龄2~5岁,平均年龄 $(3.19 \pm 0.14)$ 岁;体重12.3~21.1 kg,病程时间 $(1.52 \pm 0.43)$ 周。临床分期:国际NB分期系统(INSS)分为I~IV期,INSS IV期为有远处淋巴结转移、骨、骨髓或其他器官转移,其中III期13例,IV期53例(其中骨髓转移28例)。2组受试儿童的年龄、体重、病程时间等一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经本院伦理委员会批准(批准号:IEC-C-001-a014-V1.0 2022-0004),患儿家属均签署知情同意书。

**1.2 纳入标准** 纳入标准:①参照《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识》<sup>[7]</sup>及影像学、病理学诊断为

NB;②年龄1~5岁,性别不限;③近3个月未服用免疫调节类药物;④患儿家属知情本研究目的并自愿参与配合研究。排除标准:①合并心、肝、肾功能不足患儿、自身免疫系统缺陷患儿;②未接受原发肿瘤切除者;③复发再治疗者。

**1.3 治疗方法** 入组NB患儿第一化疗周期均采用环磷酰胺+托泊替康的方案化疗,均在化疗后使用rhG-CSF(品名:瑞白,齐鲁制药有限公司生产,规格100  $\mu$ g/支。预防组患儿在化疗停止24 h后立即给予rhG-CSF刺激骨髓造血,用法用量:皮下注射、100  $\mu$ g/d,直至白细胞(white blood cell, WBC)和中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)数目达到或接近正常值时停用。对照组患儿化疗停止后,在出现白细胞和中性粒细胞缺乏( $WBC < 3.0 \times 10^9/L$ ,  $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ )时再给予rhG-CSF,用法用量:皮下注射、100  $\mu$ g/d,当连续2次监测直至WBC或ANC数目达到或接近正常值时停止用药。一个化疗周期为21 d,每周检查患儿肝肾功能。用药过程中监测血常规指标变化。2组患儿均给予预防性青霉素控制感染,若行rhG-CSF过程中患儿继发感染性发热,应及时用头孢等抗生素进行控制。若患儿血小板(PLT)降低至 $20 \times 10^9/L$ 以下,应予以患儿维生素K<sub>3</sub>或K<sub>11</sub>注射液止血,必要时可输入PLT。同时给予患儿白蛋白、维生素、电解质等营养支持;患者均需戴口罩和帽子,穿干净、消毒后的衣服,采用紫外线给病房进行消毒,2~4次/d,30 min/次。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 外周血WBC和ANC水平** 预防组和对照组均依据1.3的治疗方法给予rhG-CSF,比较2组患儿治疗前(本周化疗结束当天)、后(下一疗程开始前)外周血WBC和ANC数目。

**1.4.2 WBC、ANC恢复正常时间的情况** 根据WBC总数,判断患儿骨髓抑制程度。WHO将骨髓抑制程度分为0度~IV度,0度: $WBC \geq 4.0 \times 10^9/L$ ,I度: $3.0 \times 10^9/L < WBC \leq 3.9 \times 10^9/L$ ,II度: $2.0 \times 10^9/L < WBC \leq 2.9 \times 10^9/L$ ,III度: $1.0 \times 10^9/L < WBC \leq 1.9 \times 10^9/L$ ,IV度: $0 < WBC \leq 0.9 \times 10^9/L$ <sup>[8]</sup>。观察预防组

和对照组患儿 WBC 和 ANC 恢复正常的时间,评估患儿骨髓抑制的情况。

**1.4.3 干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  治疗前后** 分别采集预防组和对照组患儿清晨空腹肘静脉血 4 mL,在 37 ℃ 水浴 30 min,3000 r/min 离心 15 min,取上清液待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验法测定血清干扰素- $\gamma$  (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平。

**1.4.4 感染情况和不良反应** 观察 2 组 NB 患儿发生感染和不良反应的情况,并计算其发生率。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间差异采用方差分析法进行检验;计数资料用率表示,组间差异采用 $\chi^2$ 检验;以双侧  $P\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 外周血 WBC、ANC 水平比较** 治疗后 2 组患儿 WBC 和 ANC 水平均较治疗前升高,且预防组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 入组神经母细胞瘤患儿治疗前后外周血 WBC、ANC 水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )		ANC( $\times 10^9/L$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	2.35 $\pm$ 1.13	3.91 $\pm$ 2.32*	1.49 $\pm$ 0.23	4.45 $\pm$ 1.12*
预防组	33	2.31 $\pm$ 1.25	5.65 $\pm$ 2.41*	1.58 $\pm$ 0.56	6.22 $\pm$ 2.34*
t 值	-	0.136	2.964	0.854	3.869
P 值	-	0.892	0.004	0.396	0.0003

与同组内治疗前比较, \*  $P<0.05$

**2.2 WBC、ANC 恢复正常的时间比较** 预防组 WBC 和 ANC 恢复正常水平的时间均较对照组提前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 入组神经母细胞瘤患儿 WBC、ANC 恢复正常的时间( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	n	WBC 恢复正常时间	ANC 恢复正常时间
对照组	33	7.21 $\pm$ 1.21	7.43 $\pm$ 1.25
预防组	33	5.56 $\pm$ 0.86	5.52 $\pm$ 0.82
t 值	-	6.352	7.306
P 值	-	<0.001	<0.001

**2.3 干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平比较** 治疗后 2 组患儿 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平均显著降低,且预防组更低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 入组神经母细胞瘤患儿治疗前后干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IFN- $\gamma$ ( $\mu g/L$ )		TNF- $\alpha$ (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
预防组	33	12.63 $\pm$ 2.03	6.91 $\pm$ 1.41*	22.23 $\pm$ 3.01	12.22 $\pm$ 2.34*
对照组	33	13.53 $\pm$ 2.16	10.42 $\pm$ 2.12*	23.24 $\pm$ 3.02	19.45 $\pm$ 1.62*
t 值	-	1.744	7.919	1.361	14.593
P 值	-	0.086	<0.001	0.178	<0.001

与同组内治疗前比较, \*  $P<0.05$

**2.4 感染发生率比较** 预防组有 7 例患儿发生继发感染,其中败血症 1 例,呼吸道感染 3 例,粒细胞缺乏伴发热 3 例,总体感染率为 21.21% (7/33)。对照组有 15 例患儿继发感染,其中口腔黏膜感染 1 例,呼吸道感染 6 例,粒细胞缺乏伴发热 8 例,总体感染率为 45.45% (15/33)。预防组感染率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.5 不良反应比较** 用药期间,预防组有 1 例患儿表现四肢乏力,不良反应发生率为 3.03%;对照组有 3 例患儿表现四肢无力,不良反应发生率为 9.37%;2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨 论

NB 属于神经内分泌性的恶性肿瘤,具有易转移、恶性程度高、致死率高及预后差等特点<sup>[9]</sup>,据统计近 70% 的 NB 患儿在确诊时已发生远处转移<sup>[10]</sup>。目前临床治疗恶性肿瘤的方法有手术切除、放疗和化疗等。化疗是通过药物达到杀灭肿瘤的效果,使原发肿瘤缩小、包膜增厚,可以减低手术风险、减少术中出血症,还能消灭血液循环中的远处转移灶。化疗药物对人体的毒副作用极强,不仅能有效抑制和杀灭肿瘤细胞,还能杀伤其他健康组织或细胞<sup>[11]</sup>。骨髓抑制最直观的表现是 WBC 和 ANC 水平显著下降,使机体免疫功能下降,增加患儿继发感染的风险,严重影响治疗效果<sup>[12]</sup>。研究显示,当患儿 ANC 数量低于  $0.5\times 10^9/L$ ,口测体温达到 38.3 ℃,感染败血症的风险大大提升<sup>[13]</sup>。故化疗后骨髓抑制是临床重点关注点,rhG-CSF 是由基因重组技术产生的细胞因子,能促进造血干细胞分化和增殖,并激活成熟中性粒细胞的吞噬能力。近年来,rhG-CSF 的应用在肿瘤患者预防性骨髓抑制方面取得了一定的成果<sup>[14-15]</sup>。但国内对儿童实体瘤的研究仍缺乏大量数据。



NB 患儿化疗后骨髓抑制的恢复和免疫功能的提高是确保化疗顺利进行的关键,因此本研究探究 rhG-CSF 对 NB 患儿化疗后骨髓抑制的影响。结果显示,治疗后预防组和对照组 WBC 和 ANC 水平均升高,且预防组高于对照组,证实预防性使用 rhG-CSF 在提升白细胞水平中的有效性。究其原因可能与 rhG-CSF 可有效促进粒系祖母细胞分化及刺激造血细胞增殖的作用有关,在满足使用指征的条件下进行预防性使用,可有效提高患儿体内 WBC 和 ANC 因子储备,缩短粒细胞缺乏时间,进而减轻骨髓抑制程度。比较 2 组患儿 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平,治疗后 2 组 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前降低,且预防组显著低于对照组,提示预防性使用 rhG-CSF 在抑制免疫炎性因子中也具有优势。究其原因可能是,预防性使用 rhG-CSF 可促使患儿体内 WBC 和 ANC 因子的水平增加,可有效调控免疫应答反应,促进免疫细胞的增殖和分化,提高免疫能力,抑制免疫炎性因子。提示预防性应用 rhG-CSF 较治疗性相比,能增加 NB 患儿外周血 WBC 和 ANC 数目,降低 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平,减轻骨髓抑制程度及持续时间,促进骨髓抑制和免疫功能的恢复。张崇阳<sup>[16]</sup>研究发现,rhG-CSF 亦能有效改善癌症患者中性粒细胞缺乏症。本研究结论与国内外报道的预防性应用 rhG-CSF 的结论相符<sup>[17-18]</sup>。观察治疗后 2 组患儿感染发生率结果显示,预防组总体感染率低于对照组,可能与预防组患儿骨髓抑制降低,免疫能力提高有关。2 组不良反应相较无差异,且不良反应均较轻微,证实 rhG-CSF 的安全性,说明预防性使用并不会增加药物相关不良反应。以上结果说明化疗后预防性使用 rhG-CSF 能改善骨髓抑制,促进骨髓造血恢复,降低感染风险,且不会增加药物相关不良反应,保证患儿下一疗程化疗及时进行,对改善患儿预后具有积极作用。

综上所述,rhG-CSF 能改善神经母细胞瘤化疗后引起的骨髓抑制,预防性使用可有效促进患儿机体 WBC 和 ANC 因子的水平增加,抑制 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平,提高免疫能力,进而减少继发感染风险,促进骨髓造血功能的恢复,对 NB 的治疗和预后具有临床价值。

#### 【参考文献】

- [1] Chung C, Boterberg T, Lucas J, *et al.* Neuroblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(Suppl 2): e28473.
- [2] Geurten C, Geurten M, Hoyoux C, *et al.* Endocrine consequences of neuroblastoma treatment in children: 20 years' experience of a single center [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(4): 347-354.
- [3] Herd F, Basta NO, McNally RJQ, *et al.* A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 4(111): 50-58.
- [4] Utriainen P, Vatanen A, Toiviainen-Salo S, *et al.* Skeletal outcome in long-term survivors of childhood high-risk neuroblastoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell rescue [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(5): 711-716.
- [5] 于凯璇,周延民. 放疗对骨组织及种植体周围骨结合影响的研究进展 [J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(3): 209-212.
- [6] 万露露,唐锁勤,刘英,等. 重组人粒细胞刺激因子在晚期儿童神经母细胞瘤化疗后早期预防性应用的疗效观察 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(8): 753-756.
- [7] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCG-NB-2021 方案 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(7): 588-598.
- [8] 美国东部肿瘤协作组. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准 (WHO 标准) [J]. *癌症*, 1992, 7(3): 280.
- [9] 孙家栋,李雪梅,刘君玲. CYLD 基因对神经母细胞瘤凋亡和活性氧水平及 NF- $\kappa$ B 信号的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(8): 798-801.
- [10] Keyel ME, Reynolds CP. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy [J]. *Biologics*, 2018, 13: 1-12.
- [11] 倪春霞,王宝红,吴学勇,等. 顺铂联合替莫唑胺化疗治疗 MGMT 启动子未甲基化胶质母细胞瘤的初步研究 [J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(1): 6-10, 16.
- [12] 周政荣,刘珊珊. 重组人粒细胞刺激因子剂量对 IV 度骨髓抑制的癌症化疗患者免疫功能影响研究 [J]. *黑龙江医学*, 2022, 46(10): 1213-1215.
- [13] 罗杰美. rhG-CSF 预防性疗法对乳腺癌化疗患者骨髓抑制的影响分析 [J]. *基层医学论坛*, 2022, 26(1): 135-137.
- [14] 曲渊洲,李忻正,张华一,等. 不同重组人粒细胞刺激因子对乳腺癌化疗后骨髓抑制的防治观察 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(24): 4299-4301.
- [15] 陈东玉,臧玉柱. 重组人粒细胞刺激因子注射液对白血病化疗患者骨髓抑制及外周血象的影响 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2020, 52(1): 68-70.
- [16] 张崇阳. 恶性肿瘤化疗致中性粒细胞缺乏症治疗方案及疗效分析 [J]. *中国社区医师*, 2019, 35(36): 49, 51.
- [17] Zhang JY, Liu YX, Wang H, *et al.* The role of prophylactic use of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in breast cancer receiving adjuvant chemotherapy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(34): 2718-2721.
- [18] Okuda Y, Mori M, Shinada M, *et al.* Examination of Fever Risk Factors after Prophylaxis with G-CSF [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018, 45(10): 1431-1434.

(收稿日期:2022-11-04; 修回日期:2023-05-16)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)