

硫培非格司亭在外周血造血干细胞移植中的应用观察^{*}

陈莉 张川莉 陈凤姣 郭彩玲 冷亚美

(四川大学华西医院血液科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨硫培非格司亭注射液和重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)注射液在外周血造血干细胞移植术后对刺激粒细胞生长的有效性及经济效应。**方法** 回顾性分析 2018 年 4 月~2019 年 4 月我院收治的行外周造血干细胞移植术的患者 70 例,按照随机数字表法分为硫培非格司亭组和重组人粒细胞刺激因子组(rhG-CSF 组),每组 35 例。在自体造血干细胞移植术后 1 d 或异基因造血干细胞移植术后 5 d 分别予硫培非格司亭注射液和重组人粒细胞刺激因子皮下注射。对比两组患者粒细胞生长速度,比较两组患者治疗期间的不良反应发生率及经济效应。**结果** 硫培非格司亭组和 rhG-CSF 组在粒细胞平均植活天数比较中无统计学意义($P>0.05$);药物相关并发症骨关节肌肉疼痛、发热、皮损的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 rhG-CSF 组皮损例数多于硫培非格司亭组;粒细胞上升期骨关节肌肉疼痛发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。注射次数比较:硫培非格司亭组患者只需注射 1 次, rhG-CSF 组患者需注射 8~17 次,平均注射 14 次。经济费用比较:硫培非格司亭组费用为 3080 元, rhG-CSF 组平均费用为 2876 元。**结论** 硫培非格司亭注射液在外周血造血干细胞移植术后对粒细胞促升有效,其注射简单、方便,病员依从性及舒适度相对较高,可在外周血造血干细胞移植中推广应用。

【关键词】 硫培非格司亭;重组人粒细胞刺激因子;外周血造血干细胞移植术;中性粒细胞减少

【中图分类号】 R457.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 07. 021

Observation on the application of mecapefilgrastim in peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation

CHEN Li, ZHANG Chuanli, CHEN Fengjiao, GUO Cailing, LENG Yamei

(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and economic effect of mecapefilgrastim injection and recombinant human granulocyte stimulating factor injection in stimulating granulocyte growth after peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Retrospective analysis was performed on 70 patients who received peripheral hematopoietic stem cell transplantation from April 2018 to April 2019, and they were divided into mecapefilgrastim group and recombinant human granulocyte stimulating factor group. On the first day after autologous HSCT or on the fifth day after allogeneic HSCT, subcutaneous injections of mecapefilgrastim injection and recombinant human granulocyte stimulating factor were given respectively. The rate of granulocyte growth was compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions and economic effects were compared between the two groups during treatment. **Results** There was no significant difference in the mean granulocyte survival days between the two groups between mecapefilgrastim group and recombinant human granulocyte stimulating factor group($P>0.05$); In terms of drug-related complications, the incidence of pain, fever and skin lesions was not statistically significant($P>0.05$), but the number of skin lesions in rhG-CSF group was higher than that in mecapefilgrastim group. There was no statistical significance in the incidence of osteoarticular muscle pain($P>0.05$). In terms of the injection frequency, patients in the mecapefilgrastim group received only one injection, and patients in the recombinant human granuloplastin group received 8-17 injections(mean 14 injections). In

基金项目:四川省卫生厅科研项目(150115)

通信作者:冷亚美, E-mail: xueyecengliu@126.com

引用本文:陈莉,张川莉,陈凤姣,等.硫培非格司亭在外周血造血干细胞移植中的应用观察[J].西部医学,2022,34(7):1046-1049,1055. DOI:

10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 07. 021

terms of economic cost, the average cost of mecapegfilgrastim group was 3080 yuan, and the average cost of recombinant human granulocyte stimulating factor group was 2876 yuan. **Conclusion** There was no significant difference between the two groups in the effect of stimulating granulocyte growth after hematopoietic stem cell transplantation and the occurrence of pain during granulocyte ascension stage. In terms of cost, mecapegfilgrastim is relatively high, but mecapegfilgrastim only needs one subcutaneous injection, which can not only significantly reduce the skin damage and patients' pain and fear during injection, but also reduce the clinical workload of nurses.

【Key words】 Mecapegfilgrastim; Recombinant human granulocyte stimulating factor; Peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation; Neutropenia

造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)技术已经广泛应用于造血系统疾病的治疗,且数量呈持续增长趋势^[1]。HSCT 需经过大剂量化疗的预处理期,低谷期间中性粒细胞几乎为零,患者免疫功能极其低下,感染风险高,而中性粒细胞减少的持续时间和中性粒细胞减少伴发热的发生与大剂量化疗密切相关^[2-3]。目前,长短效粒细胞刺激因子均广泛有效用于防治化疗后导致的中性粒细胞减少症^[4-7]。重组人粒细胞刺激因子(Recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(Pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)都能促进粒细胞增殖、分化成熟,从而缩短粒细胞缺乏期,使中性粒细胞减少伴发热的发生率、抗生素使用率及住院时间周期明显下降^[8-11]。传统的 rhG-CSF 半衰期较短,需连续每天用药^[12],增加了皮损及疼痛发生率,患者舒适度及体验感较差。硫培非格司亭(Mecapegfilgrastim, PEG-rhG-CSF)^[13]是我国自主研发的一种新型长效生物制剂,其活性成分是由 rhG-CSF 与 20kD 的聚乙二醇纯化所得,一个化疗周期只需给药一次,避免了患者反复接受注射的痛苦。而国内关于两种制剂对造血干细胞移植术患者中的成本效益尚鲜有报道。因此,本文回顾性分析了硫培非格司亭注射液和 rhG-CSF 注射液对造血干细胞移植术后患者粒细胞减少的治疗效果、经济效应及舒适度,以期临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月~2019 年 4 月在我院行外周血造血干细胞移植的患者 70 例。按照随机数字表法分为硫培非格司亭组和 rhG-CSF 组,每组 35 例。纳入标准:①基础血液疾病缓解待行干细胞移植术。②年龄 14~65 岁。③意识清楚,可配合治疗。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①语言沟通障碍。②神志异常。③年龄<14 岁。本研究获医院伦理委员会审核批准。

1.2 用药方法 rhG-CSF 组用吉赛欣皮下注射(华

北制药金坦生物技术股份有限公司,规格:75 $\mu\text{g}\times 0.3\text{ mL}/\text{支}$,国药准字 S19991018)。患者在自体移植+1 d/异体移植+5 d 使用吉赛欣,300 $\mu\text{g}/\text{次}$,1 次/d,皮下注射至中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5\times 10^9/\text{L}$ 持续 3 d 停药。硫培非格司亭组用硫培非格司亭皮下注射(商品名:艾多,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:6 mg $\times 0.6\text{ mL}/\text{支}$,国药准字 S20180004)。患者在自体移植+1 d/异体移植+5 d 使用硫培非格司亭 6 mg 皮下注射,仅用一次。

1.3 观察指标 ①粒细胞植活情况:移植后连续 3 d 中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5\times 10^9/\text{L}$,第一天记录为植活时间^[14]。②粒细胞缺乏期发热(定义:ANC $< 0.5\times 10^9/\text{L}$,体温 38.0 $^{\circ}\text{C}$)、注射部位损伤的例数。③粒细胞上升期采用数字疼痛评分法(Numerical rating scale, NRS)^[15]对疼痛评估分度。④两种药物的注射次数和成本费用。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,使用 Shapiro-Wilk 进行正态分布检验。计量资料若符合正态分布,使用独立样本 *t* 检验进行均数比较;若不符合正态分布,使用秩和检验;样本率或者构成比比较使用卡方检验。等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者共 70 例,其中女 30 例,男 40 例;年龄 15~61 岁,平均(39.5 \pm 12.8)岁。两组在年龄、性别、诊断、移植方式等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者中性粒细胞植活情况比较 本研究中,rhG-CSF 组粒细胞植活天数为 8~19 d,平均植活天数为(12.23 \pm 2.00)d;硫培非格司亭组粒细胞植活天数为 8~17 d,平均植活天数为(11.83 \pm 2.21)d;两组方差齐($P=0.726$)。硫培非格司亭组符合正态分布($P=0.152$),rhG-CSF 组不符合正态分布($P=0.040$),故选择秩和检验进行均数比较,rhG-CSF 组与硫培非格司亭组在植活天数中对比无统计学差异($P>0.05$)。

表 1 两组一般资料比较[n(×10⁻²)]

Table 1 Comparison of basic data between the two groups

指标	rhG-CSF 组 (n=35)	硫培非格司 亭组(n=35)	t/χ ²	P
年龄(岁)	39.57	39.43	0.046	0.963
性别(例)			0.933	0.334
男	22(62.9)	18(51.4)		
女	13(37.1)	17(48.6)		
疾病诊断			2.374	0.862
再生障碍性贫血	0(0.00)	2(5.71)		
急性淋巴细胞白血病	7(20.00)	6(17.14)		
急性髓系白血病	11(31.43)	9(25.71)		
非霍奇金淋巴瘤	9(25.71)	10(28.57)		
骨髓增生异常综合征	4(11.43)	3(8.57)		
多发性骨髓瘤	4(11.43)	5(14.29)		
移植方式			0.229	0.632
自体移植	17(48.57)	19(54.29)		
异体移植	18(51.43)	16(45.71)		

2.3 两组药物相关并发症比较 两组患者在药物相关并发症中仅有轻度不良反应出现,无严重不良反应发生,两组在骨关节肌肉疼痛、粒缺期发热、皮损等并发症比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 2 两组药物相关并发症比较[n(×10⁻²)]

Table 2 Comparison of drug-related complications between the two groups

组别	n	骨关节肌肉疼痛	粒缺期发热	皮损
rhG-CSF 组	35	13(50.00)	8(30.77)	5(19.23)
硫培非格司亭组	35	19(79.17)	5(20.83)	0(0.00)
χ ²		2.072	0.857	7.316
P		0.15	0.54	0.054

2.3 两组疼痛值及舒适度比较 皮下注射时, rhG-CSF 组注射次数在 8~17 次之间,平均为 14 次,由于注射次数多,所以注射时的疼痛次数更多,患者的舒适度会下降。而大部分患者在仓外都经历过化疗,低谷期反复多次的抽血检查及注射各种药物,使得部分患者对穿刺有着一定的紧张及恐惧感。而硫培非格司亭组仅需注射一次,由于注射次数少,所以患者疼痛的次数少,配合度及舒适度更高;两组患者粒细胞上升期疼痛评分均为轻中度,其中疼痛值据患者痛阈值高低有所差异,疼痛时间多在 48 h 后缓解或消失。rhG-CSF 组骨关节肌肉疼痛多为轻度疼痛;硫培非格司亭组骨关节肌肉疼痛多为中度。患者出现疼痛后需根据疼痛程度及时采取干预措施。轻度疼痛者可采用非药物止痛(如通过聊天、电子产品等方法)来缓解疼痛,对于不能耐受的中度疼痛者可遵医嘱使用药物来缓解疼痛;rhG-CSF 组疼痛且粒细胞≥1.5×10⁹/L 时,可酌情减量或停止注射,疼痛会逐渐减轻消失,少部分患者需用药物来缓解疼痛。两组患者骨关节肌

肉疼痛程度比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3 粒细胞上升期两组患者骨关节肌肉疼痛程度比较[n(×10⁻²)]

Table 3 Comparison of bone, joint and muscle pain between two groups of patients in the ascending phase of granulocytes

组别	n	无痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
rhG-CSF 组	35	22(62.8)	8(22.9)	5(14.3)	0(0.0)
硫培非格司亭组	35	16(45.7)	7(20.0)	12(34.3)	0(0.0)
χ ²				-1.762	
P				0.078	

2.4 两组费用比较 rhG-CSF 组使用吉赛欣,规格为 75 μg×0.3 mL/支,51.36 元/支,300 μg/天。患者用药在 32~68 支之间,价格在 1643~3492 元之间,平均价格为 2876 元。硫培非格司亭组使用硫培非格司亭,规格为 6 mg×0.6 mL/支,3080 元/支,患者只需注射一针即可,价格为 3080 元。

3 讨论

外周血造血干细胞移植需要经过大剂量放、化疗预处理,骨髓造血功能受到严重抑制,低谷期中性粒细胞几乎为零,患者免疫力极低;而异基因外周血造血干细胞移植后还需应用免疫抑制剂来预防移植抗宿主病,感染(如:血液、口腔粘膜、呼吸道、胃肠道及肛周感染等等)几率明显增加,患者死亡风险高,住院周期延长,费用增加,因此移植期间促升粒细胞、减少粒缺期时长、控制患者感染是工作重点。中国相关专家共识推荐对于接受中、高度 FN 风险化疗方案的患者,应考虑预防性使用 G-CSF^[16]。rhG-CSF 和硫培非格司亭均能够显著促进中性粒细胞增长,缩短粒细胞缺乏期,降低中性粒细胞减少伴发热发生率,减少抗生素使用,缩短住院时间^[5,12-13]。rhG-CSF 作为传统的短效粒细胞生长剂,应用广泛,价格实惠。它主要作用于中性粒细胞及其祖细胞,使其释放、分化成熟粒细胞,经肾小球滤过而清除,皮下注射半衰期 3.5 h^[12],由于半衰期短,因此需连续用药,并维持白细胞在正常水平。而反复多次皮下注射,不仅治疗不便,操作者针刺伤发生率也增加,也增加了患者疼痛感,患者舒适度及依从性较低^[17-19]。rhG-CSF 的不良副作用普遍比较轻,如骨骼肌肉疼痛、发热、皮疹、乏力、头痛和注射局部反应等^[14],也有少数休克、呼吸窘迫综合征等严重不良反应的报道^[20-22]。硫培非格司亭是一种我国自主研发的新型长效生物制剂,于 2018 年上市,其主要作用于粒系祖细胞,刺激粒细胞系统增殖、分化成熟和粒细胞功能的活化^[13,23],活性成分是由 rhG-CSF 与 20kD 的聚乙二醇纯化所得,分子量 39KD,采用了创新聚乙二醇修饰蛋白技术,与传统长

效粒细胞刺激因子相比,结构更稳定,半衰期长达 56 个小时^[24]。硫培非格司亭规格为 0.6 mL/6 mg/支,注射器采用可缩回式针头,防止操作者发生针刺伤,每个化疗周期仅用 1 次,明显减轻了患者的疼痛及恐惧感,皮损的发生也大大降低。一项小细胞肺癌研究中发现硫培非格司亭可显著降低中性粒细胞减少的发生率^[25],乳腺癌研究中也发现 ANC 减少持续时间及 ANC 恢复时间上均显著优于 rhG-CSF^[26]。

本研究结果显示,两组患者基本资料(年龄、性别、诊断及移植方式)对比及两种注射液对于移植术后升粒细胞的治疗效果无明显差异。在药物相关并发症及粒细胞上升期骨关节、肌肉疼痛比较中均无统计差异。在经济费用方面本文只对比了两种注射剂使用产生的价格,对比结果差异不大,然而 rhG-CSF 组患者干细胞植活时间稍晚于硫培非格司亭组,粒缺期更长,粒缺期发热者稍多,势必也增加了用药及住院时长,从而增加费用。蒋理添等^[23]在药物、化疗、感染治疗及其他住院等综合成本研究比较也表明硫培非格司亭更有绝对的经济优势。rhG-CSF 不良反应多为骨关节肌肉酸痛、发热、注射皮肤皮损,其半衰期短需每日连续用药,反复多次注射时的疼痛感及注射后导致的皮下瘀斑、血肿、硬结给患者带来的疼痛及不适感相对更明显,患者接受度及舒适度较低,且增加一定的临床护理工作。硫培非格司亭的常见不良反应为发热和骨关节肌肉疼痛,其半衰期长,一次注射操作简单、方便、安全,能明显减轻注射时给患者带来的疼痛感及不适,患者接受度及舒适度更好,也能减轻一定的临床护理工作。邢磊^[24]研究中发现硫培非格司亭能明显减少辅助化疗后骨髓抑制的发生率及程度,且不良反应较轻。

4 结论

硫培非格司亭注射液在外周血造血干细胞移植术后对粒细胞促升有效,其注射简单、方便,患者依从性及舒适度相较更高,可在外周血造血干细胞移植中推广应用。

【参考文献】

[1] XU L P, WU D P, HAN M Z, *et al.* A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008-2016 [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, 52(11): 1512-1518.

[2] KUBO K, MIYAZAKI Y, MURAYAMA T. *et al.* A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2016, 74 (4): 563-570.

[3] AL-SALAMA Z T, KEAM S J. Mecapgefilgrastim in chemo-

therapy-induced neutropenia: A profile of its use in China [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(10): 1009-1018.

[4] PAWLOSKI P A, LARSEN M, THORESEN A, *et al.* Pegfilgrastim use and bone pain: a cohort study of community-based cancer patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22 (3): 423-429.

[5] 张泽绪,徐健,孙晶波. 重组人粒细胞刺激因子对肿瘤化疗后骨髓抑制作用分析 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20(2): 201-204.

[6] 石远凯,许建萍,吴昌平,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症的多中心上市后临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(14): 679-684.

[7] 同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子中国专家共识(2020 版) [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48(1): 11-17.

[8] 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.

[9] 马晶晶,曹梦璐,姚雨君,等. 长、短效重组人粒细胞刺激因子对恶性肿瘤患者多周期化疗后白细胞减少症的有效性研究 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(20): 2815-2819.

[10] 缪亚军,张亮,杨莉. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌化疗后中性粒细胞减少症的效果观察 [J]. *交通医学*, 2018, 32(4): 373-374.

[11] 杨帆,孙雪冬,袁磊,等. 聚乙二醇化 G-CSF 与重组人 G-CSF 促进恶性血液病异基因造血干细胞移植后造血恢复的对比研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 10(38): 831-836.

[12] 邓小军,徐蜀远,杨丽萍. 重组人粒细胞刺激因子临床应用安全性评价与合理用药 [J]. *中国药业*, 2016, 25(19): 9-12.

[13] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 硫培非格司亭临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(5): 461-465.

[14] 刘颖,袁海龙,段显琳,等. 减低剂量预处理单倍型外周血造血干细胞移植治疗 50 岁以上恶性血液肿瘤患者的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8): 667-672.

[15] 严晨琪. 改良早期预警评分联合疼痛数字评分法在宫外孕患者分诊中的应用 [J]. *科技视界*, 2020, (14): 161-162.

[16] 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.

[17] WRIGHT C R, WARD A C, RUSSELL A P. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Potential Application for Skeletal Muscle Repair and Regeneration [J]. *Mediators of Inflammation*, 2017, 2017: 7517350.

[18] GAWADE P L, LI S L, HENRY D, *et al.* Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(9): 4413-4424.

[19] ZHANG Z, YUAN W, DENG J J, *et al.* Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis [J]. *Molecular Immunology*, 2020, 117(C): 110-121.

[20] MEHTA H M, MALANDRA M, COREY S J. G-CSF and GM-CSF in neutropenia [J]. *hnmunol*, 2015, 195(4): 1341-1349.

- 160-161.
- [5] 梁拓, 吕金兰, 王英丽, 等. 碎裂 QRS 波及其对心肌梗死室性心律失常高危患者的预警作用[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(7): 975-977, 980.
- [6] 袁晋青, 宋莹. 《2015 年中国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断及治疗指南》—更新要点解读[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 318-320.
- [7] 曾春芳, 李巍景, 李尊雄, 等. 心率减速度及连续心率减速度对急性心肌梗死猝死的预警价值及意义[J]. 中国医刊, 2018, 53(2): 143-145.
- [8] 陈立凡, 吴磊, 吴子平, 等. 碎裂 QRS 波对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(6): 20-23.
- [9] 刘功来, 崔勇, 王云霞, 等. 碎裂 QRS 波群与急性前壁心肌梗死的关系及其对预后的评估价值[J]. 医学临床研究, 2018, 35(5): 931-933.
- [10] RAJENDRA A U, FUJITA H, SUDARSHAN V K, *et al.* Automated characterization of coronary artery disease, myocardial infarction, and congestive heart failure using contourlet and shearlet transforms of electrocardiogram signal[J]. Knowledge-Based Systems, 2017, 132(15): 156-166.
- [11] 王文娟, 文红霞, 曹晓晓, 等. 特发性室性期前收缩患儿心率变异性和心率减速力的研究[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(7): 481-485.
- [12] 易尚亨, 孟文全. 2 型糖尿病合并急性心肌梗死患者心率减速度与变异性的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(7): 930-933.
- [13] 杨涛, 张晓红. 心率减速度及连续心率减速度对慢性心力衰竭患者风险及预后的评估价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1856-1860.
- [14] 王丽华, 王志国, 唐海红, 等. 心脏病患者心率减速度与心率变异性的临床意义分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(3): 239-241.
- [15] 王婷, 寇锋军. 校正 QT 间期离散度及心率变异性对急性心肌梗死介入治疗后主要心血管事件的预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(11): 1373-1375.
- [16] 虞春宜. 慢性肺源性心脏病的心率变异性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(5): 585-586, 590.
- [17] 郜玲, 陈韵岱, 石亚君, 等. 心率减速度与心率变异性对急性心肌梗死患者心脏不良事件的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(19): 1519-1522.
- [18] 董宁, 崔海玲. 心率变异性对急性心肌梗死患者心脏自主功能的评价作用[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 474-478.
- [19] 岑梅珠, 刘凯东, 鞠录艳. 碎裂 QRS 波与急性心肌梗死患者室性心律失常及心率变异性的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 547-549.
- [20] 桑城, 郝恒剑, 许骥, 等. 心率变异性和 QT 间期变异性与急性心肌梗死患者室性心律失常的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(2): 230-232.
- [21] 王春燕, 陈霞, 侯明桥, 等. 陈旧性心肌梗死患者碎裂 QRS 波与复极离散度和心率变异性的关系[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(6): 509-513.
- [22] 吴兴安, 李秀琪, 谢刚, 等. 碎裂 QRS 波群对非 ST 段抬高型急性心肌梗死的诊断和预后判断的临床价值[J]. 心脏杂志, 2017, 29(3): 297-299, 321.
- [23] ICHIHASHI T, ITO T, MURAI S, *et al.* Acute myocardial infarction due to spontaneous, localized, acute dissection of the sinus of Valsalva detected by intravascular ultrasound and electrocardiogram-gated computed tomography[J]. Heart and vessels, 2016, 31(9): 1570-1573.
- [24] 郭晓玲, 李广平, 许纲, 等. 心肌梗死后心率变异性、心功能、早期复极、碎裂 QRS 波与室性心律失常的关系[J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(1): 70-73.

(收稿日期: 2021-07-19; 修回日期: 2022-04-03; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1049 页)

- [21] 符一岚, 曹丽芝, 龚倩, 等. 肿瘤患者应用重组人粒细胞集落刺激因子致严重不良反应 13 例临床分析[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(1): 108-111, 116.
- [22] 王丽莉, 齐林, 王亚丽, 等. 急性白血病患者应用含重组人粒细胞刺激因子的化疗方案致严重不良反应 1 例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(10): 2338-2340.
- [23] 蒋理添, 谷聪玲, 陈斌斌, 等. 硫培非格司亭与重组人粒细胞刺激因子用于预防乳腺癌患者化疗相关中性粒细胞减少的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(10): 12-19.
- [24] 邢磊, 时海峰, 袁野, 等. 硫培非格司亭预防乳腺癌辅助化疗后骨髓抑制的疗效及不良反应分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(67): 37-39.
- [25] GU X, ZHANG Y. Clinical efficacy and safety of mecapegfilgrastim in small cell lung cancer as primary prophylaxis of neutropenia post chemotherapy: a retrospective analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 7841-7846.
- [26] WANG T, WU B, HU X, *et al.* A randomized multicenter phase II trial of mecapegfilgrastim single administration versus granulocyte colony-stimulating growth factor on treating chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(9): 196.

(收稿日期: 2022-01-12; 修回日期: 2022-04-18; 编辑: 刘灵敏)