

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗所致发热性中性粒细胞缺乏症的快速卫生技术评估

倪倩*, 罗太敏, 那一凡, 李婷, 谭玲[#] (北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0608-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.021

摘要 目的:快速评估聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)预防化疗所致发热性中性粒细胞缺乏症(FN)的有效性、安全性和经济性,为卫生决策者及临床实践提供循证证据。方法:系统检索中英文数据库和卫生技术评估(HTA)相关网站,根据纳入与排除标准筛选文献,提取数据,评价文献质量并分析。结果:共纳入5篇Meta分析和5篇药物经济学研究文献。结果显示,在临床疗效方面,与重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)比较,使用PEG-rhG-CSF可降低FN发生率,缩短FN恢复时间,但差异的统计学结论不稳定。在Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生情况方面,与rhG-CSF比较,使用PEG-rhG-CSF患者的Ⅳ度中性粒细胞减少发生率较低,Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间较短,但差异无统计学意义($P>0.05$);使用PEG-rhG-CSF与使用rhG-CSF患者的中性粒细胞绝对计数恢复时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在安全性方面,与rhG-CSF比较,使用PEG-rhG-CSF患者的骨痛或骨骼肌痛的发生率较低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。PEG-rhG-CSF在经济性方面没有优势。结论:PEG-rhG-CSF在每个化疗周期仅需用药1次,在预防化疗所致FN的疗效和安全性方面都有一定的优势,不劣于rhG-CSF;目前其临床治疗不具有经济性。有必要开展不同的肿瘤疾病和不同的化疗方案的临床研究,以完善相关证据。

关键词 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子;发热性中性粒细胞缺乏症;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for the Prevention of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia

NI Qian, LUO Taimin, NA Yifan, LI Ting, TAN Ling (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To rapidly evaluate the efficacy, safety and economics of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in the prevention of febrile neutropenia (FN) induced by chemotherapy, so as to provide evidence-based evidence for health policy makers and clinical practice. **METHODS:** Chinese and English databases and health technology assessment (HTA) organization websites were searched. According to inclusion and exclusion criteria, literature were screened, data was extracted, literature quality was evaluated and analyzed. **RESULTS:** A total of 5 Meta-analyses and 5 pharmacoeconomic assessments were included. In terms of clinical efficacy, compared with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF), the use of PEG-rhG-CSF could reduce the incidence of FN and shorten the recovery time of FN, yet the statistical conclusion of the difference was unstable. In terms of the incidence of grade Ⅲ/Ⅳ neutropenia, patients with PEG-rhG-CSF had lower incidence of grade Ⅳ neutropenia and shorter duration of grade Ⅳ neutropenia compared with rhG-CSF, yet the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the recovery time of absolute neutrophil count between patients with PEG-rhG-CSF and rhG-CSF ($P>0.05$). In terms of safety, compared with rhG-CSF, PEG-rhG-CSF patients had lower incidence of bone pain and skeletal muscle muscle pain, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The prevention of PEG-rhG-CSF had no economic advantages. **CONCLUSIONS:** PEG-rhG-CSF only needs to be administered once per chemotherapy cycle, and it has certain advantages in the efficacy and safety of prevention of FN induced by chemotherapy, which is not inferior to

* 主管药师。研究方向:医院药学、药物评价。E-mail:niqianqian@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:tanling642003@126.com

rhG-CSF; its current clinical treatment is not economical. It is necessary to carry out clinical research on different tumor diseases and different chemotherapy regimens to improve the relevant evidence.

KEYWORDS Pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Febrile neutropenia; Rapid health technology assessment

发热性中性粒细胞缺乏症(febrile neutropenia, FN)一般指由骨髓抑制性的化疗引起伴随发热的严重中性粒细胞减少的不良反应。肿瘤化疗患者的 FN 发生率为 25%~40%^[1]。据报道, FN 会引起肿瘤患者死亡率升高, 导致其他疾病患病率升高, 可能引起住院时间延长^[2]。由于 FN 患者可能需要住院注射抗菌药物, 同时间接医疗成本, 包括误工费、产生的交通费、护理费以及住院费用都会增加^[3]。聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)为重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)的长效剂型, 是在 rhG-CSF 的氨基酸序列末端共价结合聚乙二醇(PEG)而形成的。由于 PEG-rhG-CSF 的半衰期明显延长, 药物的生物稳定性增强, 不易被酶解, 其免疫原性和抗原性降低, 在临床有很好的应用前景^[4]。目前, 已有研究对 PEG-rhG-CSF 的临床效果或经济性进行了分析, 但尚未有研究对其有效性、安全性和经济性等进行全面的评估。本研究采用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法, 对 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的有效性、安全性和经济性开展进一步的评估, 为卫生决策者及临床实践提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准: 研究类型为已公开发表的 HTA 报告、系统评价或 Meta 分析以及药物经济学研究。研究对象为肿瘤化疗患者, 性别、年龄、肿瘤类型和发病时间不限。干预措施为使用 PEG-rhG-CSF, 剂量和疗程不限。对照措施为安慰剂、其他阳性对照药干预。结局指标中, 主要有效性指标包括不同周期 FN 发生率和 FN 恢复时间, 次要有效性指标包括不同周期 IV 度中性粒细胞减少发生率和持续时间、III/IV 度中性粒细胞减少发生率、中性粒细胞绝对计数恢复时间; 安全性指标包括骨痛和骨骼肌痛的发生率; 经济性指标包括增量成本-效果比。

1.1.2 排除标准: 重复报道的文献; 研究类型不符的文献; 数据缺乏或无法获取足够信息的文献。

1.2 文献检索策略

系统检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等英文数据库, 以及中国知网、万方数据库和维普数据库等中文数据库。中文检索词包括“聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子”“新瑞白”和“津优力”; 英文检索词包括“pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor”“pegfilgrastim”和“PEG-rhG-CSF”; 进行主题词和自由词检索, 并手工检索纳入研究的参考文献。同时, 在线检索国内外 HTA 机构官方网站, 包括国际技术评估协会(ISTAHC)(http://www.istahc.org)、国际卫生技术评估网络(INAHTA)(http://www.inahta.org)、美国卫生保健与质量研究局(AHRQ)(http://www.ahrq.gov)、加拿大药物卫生技术局(CADTH)(http://www.cadth.ca)、澳大利亚健康和福利研究院(AIHW)(http://www.aihw.gov.au)和英

国国家卓远研究所(NICE)(http://www.nice.org.uk)等。检索时间为建库至 2021 年 2 月 28 日。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

由 2 名评价者独立根据纳入与排除标准筛选文献并提取数据。如遇不同意见, 咨询第 3 名评价者解决。按照设计的数据提取表, 分别对纳入研究进行数据和信息提取, 内容包括研究的基本特征, 如研究人群、样本量、干预措施、对照措施和结局指标。对于经济学研究, 还应提取研究方法和研究视角等信息。采用“A measurement tool to assess systematic reviews”(AMSTAR)量表^[5]和“Consolidated health economic evaluation reporting standards”(CHEERS)量表^[6]对纳入的 Meta 分析和药物经济学研究分别进行质量评价。

1.4 证据合成

对于纳入的 HTA 报告、Meta 分析和经济学研究, 根据纳入研究的数据特征(患者信息、样本量、治疗措施及结局指标等)进行梳理和比较, 综合考虑样本量、研究数量等因素, 得出结果并进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索数据库共获得文献 490 篇(PubMed 23 篇, Embase 44 篇, the Cochrane Library 82 篇, 中国知网 138 篇, 万方数据库 164 篇, 维普数据库 39 篇); 去重后获得文献 143 篇; 阅读标题和摘要, 初筛后得到文献 44 篇; 进一步阅读全文复筛, 最终纳入 Meta 分析 5 篇、药物经济学研究 5 篇, 见图 1。纳入的文献总体质量较好。

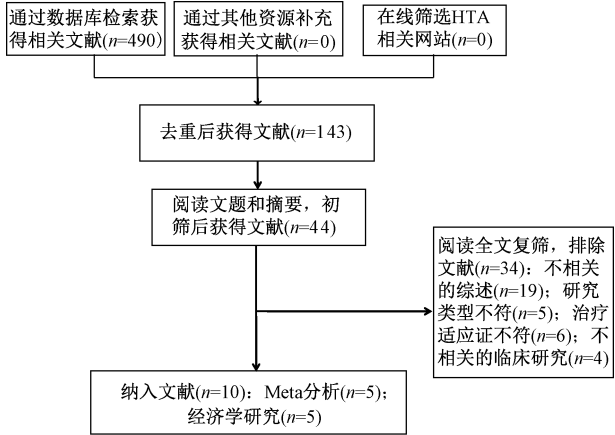


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening flow chart

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 5 篇 Meta 分析^[7-11]和 5 篇药物经济学研究^[12-16]的基本特征见表 1—2。

表 1 纳入的 5 篇 Meta 分析的基本特征

Tab 1 General characteristics of 5 Meta-analyses

文献	研究数/个	研究类型	患者人群	病例数	干预措施	对照措施	结局指标
黄丽等(2018年) ^[7]	10	随机对照试验	肿瘤化疗患者	749	PEG-rhG-CSF	rhG-CSF	①②③④⑤
孙习鹏等(2019年) ^[8]	18	随机对照试验	实体瘤或淋巴瘤患者	2 517	PEG-rhG-CSF	rhG-CSF	①②④⑤⑥⑦
Cooper 等(2011年) ^[9]	5	随机对照试验	实体瘤或淋巴瘤患者	606	PEG-rhG-CSF	rhG-CSF	②
	5	随机对照试验	实体瘤或淋巴瘤患者	2 060	PEG-rhG-CSF	无 rhG-CSF 的一线预防,可能根据诊断有 PEG-rhG-CSF 的二线治疗	②
Wang 等(2015年) ^[10]	5	随机对照试验	肿瘤化疗患者	2 060	PEG-rhG-CSF	安慰剂	①
	6	随机对照试验	肿瘤化疗患者	647	PEG-rhG-CSF	rhG-CSF	①
	2	随机对照试验	肿瘤化疗患者	306	PEG-rhG-CSF	lipegfilgrastim *	①
Pinto 等(2007年) ^[11]	5	随机对照试验	实体瘤或淋巴瘤患者	617	PEG-rhG-CSF	rhG-CSF	①②③⑤⑧

注:①化疗后第 1 周 FN 发生率;②化疗后多周期 FN 发生率(第 2、3、4 周期);③Ⅳ度中性粒细胞减少发生率(第 1、2、3、4 周期);④Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间(第 1、2、3、4 周期);⑤骨痛或骨骼肌痛发生率;⑥Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率(第 1、2、3、4 周期);⑦FN 恢复时间;⑧中性粒细胞绝对计数恢复时间;“*”为一种长效 rhG-CSF

Note:①incidence of FN in the first week after chemotherapy; ②incidence of multi-cycle FN after chemotherapy (the 2nd, 3rd and 4th cycle); ③incidence of grade Ⅳ neutropenia (the 1st, 2nd, 3rd and 4th cycle); ④duration of grade Ⅳ neutropenia (the 1st, 2nd, 3rd and 4th cycle); ⑤incidence of bone pain or skeletal muscle pain; ⑥incidence of grade Ⅲ/Ⅳ neutropenia (the 1st, 2nd, 3rd and 4th cycle); ⑦recovery time of FN; ⑧recovery time of absolute neutrophil count; “*” indicates a long-acting rhG-CSF

表 2 纳入的 5 篇经济学研究的基本特征

Tab 2 General characteristics of five pharmacoeconomic assessments

文献	所在国家	研究方法	研究视角	患者人群	干预措施	对照措施
张永娜等(2019年) ^[12]	中国	成本-效果分析	患者	因肺部恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制患者	PEG-rhG-CSF ^a :体质量≥45 kg 者,1 次 6 mg; 体质量<45 kg 者,1 次 3 mg	rhG-CSF ^a :150 μg,1 日 1 次,疗程 3~5 d(平均 4.3 d)
张永娜等(2020年) ^[13]	中国	成本-效果分析	患者	恶性肿瘤患者	PEG-rhG-CSF ^a :体质量≥45 kg 者,1 次 6 mg; 体质量<45 kg 者,1 次 3 mg	rhG-CSF ^a :150 μg,1 日 1 次,疗程 3~5 d(平均 3.7 d)
Miyake 等(2018年) ^[14]	日本	成本-效果分析	患者	早期乳腺肿瘤患者	PEG-rhG-CSF:3.6 mg,每次化疗后使用,约 4~6 个化疗周期	安慰剂
程幼夫等(2017年) ^[15]	中国	成本-效果分析	患者	恶性肿瘤(不包括血液淋巴系统肿瘤和单纯放疗)患者	PEG-rhG-CSF:6 mg,用药 1 次	rhG-CSF:150 μg,1 日 1 次,治疗 3 d
张伟等(2018年) ^[16]	中国	成本-效果分析	患者	恶性肿瘤患者	PEG-rhG-CSF:3 mg,用药 1 次	rhG-CSF:150 μg,1 日 1 次,治疗 4 d

注:“a”表示给药方案为化疗后 24~48 h 皮下注射;PEG-rhG-CSF 注射 1 次

Note:“a” indicates subcutaneous injection from 24 h to 48 h after chemotherapy; one injection of PEG-rhG-CSF

2.3 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的有效性

5 篇 Meta 分析^[7-11]纳入的均为随机对照试验研究,涉及患者 9 562 例,包括实体瘤、淋巴瘤及其他肿瘤化疗患者。

2.3.1 第 1 周期 FN 发生率:(1)1 篇 Meta 分析^[10]纳入 647 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 发生率低于 rhG-CSF 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)3 篇 Meta 分析^[7-8,11]共纳入 3 758 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 发生率低于 rhG-CSF 组,但差异没有统计学意义($P>0.05$)。(3)1 篇 Meta 分析^[10]纳入 2 060 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 发生率低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(4)Wang 等^[10]的另一项亚组分析纳入 306 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 发生率低于 lipegfilgrastim(另一种长效 rhG-CSF)组,但差异没有统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 多个化疗周期 FN 发生率:(1)2 篇 Meta 分析^[9,11]共纳入 1 223 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者总 FN 发生率低于 rhG-CSF 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)2 篇 Meta 分析^[7-8]共纳入 3 266 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组、rhG-CSF 组患者的化疗多周期后 FN 发生率均较低,两组的差异没有统计学意义($P>0.05$)。(3)1 篇 Meta 分析^[9]纳入 2 060 例肿瘤患者,对照组为没有使用 rhG-CSF 一线预防,可能使用 PEG-rhG-CSF 二线治疗,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 发

生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.3 FN 恢复时间:1 篇 Meta 分析^[8]纳入 2 517 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者 FN 恢复时间短于 rhG-CSF 组,但差异没有统计学意义($P>0.05$)。

2.3.4 Ⅲ/Ⅳ或Ⅳ度中性粒细胞减少发生情况(第 1、2、3、4 周期):(1)1 篇 Meta 分析^[8]纳入 2 517 例肿瘤患者,结果显示,第 2 周期,PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组患者Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率均较低,两组的差异有统计学意义($P<0.05$);第 1、3 和 4 周期,PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组患者Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少发生率均较低,两组的差异没有统计学意义($P>0.05$)。(2)2 篇 Meta 分析^[7,11]共纳入 1 366 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组患者Ⅳ度中性粒细胞减少发生率(第 1、2、3、4 周期)均较低,两组的差异没有统计学意义($P>0.05$)。(3)2 篇 Meta 分析^[7-8]共纳入 3 266 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者Ⅳ度中性粒细胞减少持续时间(第 1、2、3、4 周期)短于 rhG-CSF 相,但差异没有统计学意义($P>0.05$)。(4)1 篇 Meta 分析^[11]纳入 617 例肿瘤患者,结果显示,PEG-rhG-CSF 组患者中性粒细胞绝对计数恢复时间不短于 rhG-CSF 组,差异没有统计学意义($P>0.05$)。

2.4 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的安全性

3 篇 Meta 分析^[7-8,11]报告了骨痛或骨骼肌痛发生率,共纳入

3 758 例肿瘤患者,结果显示,与 rhG-CSF 组比较,PEG-rhG-CSF 组患者骨痛或骨骼肌痛发生率较低,但差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。

2.5 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的经济性

纳入的 5 篇药物经济学研究^[12-16] 均对肿瘤患者预防中使用 PEG-rhG-CSF 进行了成本-效果分析。(1)Miyake 等^[14] 的研究结果显示,乳腺癌患者第 1 周期化疗后,与安慰剂比较,使用 PEG-rhG-CSF 明显降低了由于 FN 产生的住院费用和药物费用。(2)张永娜^[12-13] 通过成本-效果评价,回顾性分析比较了 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 治疗该医疗机构恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制方面的经济性,结果显示,在两组方案临床疗效和不良反应发生情况的差异均无统计学意义 ($P>0.05$) 的基础上,PEG-rhG-CSF 方案的平均成本明显高于 rhG-CSF 方案,差异有统计学意义 ($P<0.01$);增量成本-效果比为 494.55 元,即 PEG-rhG-CSF 组患者每多获得 1 个单位的健康成本需多支付 494.55 元,因此认为在治疗恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制方面,与 rhG-CSF 比较,PEG-rhG-CSF 不具有经济性。(3)2 篇文献^[15-16] 通过成本-效果评价 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 治疗 IV 度骨髓抑制的肿瘤患者的经济性,结果显示,PEG-rhG-CSF 方案的平均成本明显高于 rhG-CSF 方案,差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示 PEG-rhG-CSF 治疗 IV 度骨髓抑制的肿瘤患者不具有经济性。

3 讨论

本研究的临床证据显示,PEG-rhG-CSF 组患者化疗第 1 周期或者多化疗周期 FN 发生率低于 rhG-CSF 组,但差异的统计学结论不稳定;PEG-rhG-CSF 组患者 FN 恢复时间短于 rhG-CSF 组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);安全性方面,PEG-rhG-CSF 组患者骨痛或骨骼肌痛的发生率均低于 rhG-CSF 组,但差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。西班牙一项多中心、回顾性、观察性研究 (LEARN 研究) 中,纳入 186 例非骨髓瘤患者,预防用药,结果显示,与每日使用 rhG-CSF (24%) 比较,使用 PEG-rhG-CSF 的 FN 发生率 (11%) 低,这是第 1 篇证实了 PEG-rhG-CSF 较 rhG-CSF 有潜在临床优势的研究^[17]。Mitchell 等^[18] 的系统综述结果显示,基于真实世界的有效性研究,PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 及相关并发症的风险低于 rhG-CSF 组。Pfeil 等^[19] 也报道,大量研究结果证明,与每日使用 rhG-CSF,不使用预防用药或使用安慰剂比较,PEG-rhG-CSF 组患者化疗所致中性粒细胞减少的发生率较低, FN 发生率较低,住院率较低,抗菌药物使用率较低,不良反应发生率也较低。

2017 年,美国国立综合癌症网络 (NCCN) 发布的《NCCN 肿瘤学临床实践指南:骨髓生长因子》中提到,在不同类型的肿瘤患者中,预防性使用 PEG-rhG-CSF 可以降低化疗导致 FN 的发生率及严重度,缩短持续时间^[20]。《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)》^[21] 和《聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (PEG-rhG-CSF) 临床应用中国专家共识》^[22] 中提到,应用

PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN,有助于降低中性粒细胞减少症的发生率,缩短持续时间,保证治疗的安全性和有效性。与安慰剂比较,PEG-rhG-CSF 对于化疗引起的 FN 具有明显的治疗优势,但其与 rhG-CSF 比较的结论目前还不稳定,还需要更多的临床研究证实;不同的肿瘤患者人群或者化疗方案的差异是否影响 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的疗效,仍需临床研究探索。

经济性方面,除了日本的一项研究认为 PEG-rhG-CSF 较安慰剂具有经济学优势之外,其余 4 项国内研究结果均不支持 PEG-rhG-CSF 较 rhG-CSF 更具有经济性。PEG-rhG-CSF 在国内的药品价格变动可能也会影响相关经济学评价结果,这方面也需要更多的研究为临床决策提供依据。

综上所述,PEG-rhG-CSF 在预防化疗所致 FN 方面已具有一定的临床地位,PEG-rhG-CSF 在每个化疗周期仅需用药 1 次,在预防化疗所致 FN 的疗效和安全性方面都有一定的优势,不劣于 rhG-CSF,目前其临床治疗不具有经济性。仍需开展 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 的不同肿瘤、不同化疗方案甚至不同人群特征的临床研究和药物经济学研究,完善 PEG-rhG-CSF 预防化疗所致 FN 方面的 HTA,丰富相关证据,为临床和其他决策者提供参考。

参考文献

[1] DALE D C. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients[J]. *Drugs*, 2002, 62(Suppl 1): 1-15.

[2] KUDERER N M, DALE D C, CRAWFORD J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients[J]. *Cancer*, 2006, 106(10): 2258-2266.

[3] DULISSE B, LI X Y, GAYLE J A, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(6): 720-735.

[4] YANG B B, KIDO A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 295-306.

[5] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.

[6] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration; a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250.

[7] 黄丽,刘珂,罗圣平,等. PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防肿瘤化疗相关发热性中性粒细胞减少症的临床疗效及安全性比较的 Meta 分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(5): 264-269.

[8] 孙习鹏,陈燕,李星霞,等. PEG-G-CSF 和 G-CSF 预防实体瘤或淋巴瘤化疗后中性粒细胞减少及相关事件的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(12): 785-792.

[9] COOPER K L, MADAN J, WHYTE S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*,

- 2011, 11: 404.
- [10] WANG L, BASER O, KUTIKOVA L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(11): 3131-3140.
- [11] PINTO L, LIU Z M, DOAN Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(9): 2283-2295.
- [12] 张永娜, 贺宝霞, 张振鑫, 等. 长、短效粒细胞刺激因子预防和治疗肺部恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2019, 30(13): 1826-1830.
- [13] 张永娜, 贺宝霞, 张振鑫, 等. 短效与长效粒细胞刺激因子用于恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的疗效及成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(20): 2147-2151, 2194.
- [14] MIYAKE O, MURATA K, TANAKA S, et al. Costs associated with febrile neutropenia in Japanese patients with primary breast cancer: post-hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(5): 410-416.
- [15] 程幼夫, 余微, 王怡鑫, 等. 长、短效重组人粒细胞刺激因子治疗IV度骨髓抑制的疗效评价和成本效果分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(4): 281-284.
- [16] 张伟, 王研, 丁年羊, 等. 长、短效重组人粒细胞刺激因子对恶性肿瘤患者白细胞减少症的有效性及其经济性分析[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(5): 811-814.
- [17] ALMENAR D, MAYANS J, JUAN O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain-results of the LEARN Study[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2009, 18(3): 280-286.
- [18] MITCHELL S, LI X Y, WOODS M, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: a systematic review[J]. J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(5): 702-716.
- [19] PFEIL A M, ALLCOTT K, PETTINGELL R, et al. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(2): 525-545.
- [20] CRAWFORD J, BECKER P S, ARMITAGE J O, et al. Myeloid growth factors, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(12): 1520-1541.
- [21] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 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.
- [22] 中国临床肿瘤学会(CSCO), 中国抗淋巴瘤联盟(UCLI), 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7): 271-274.

(收稿日期:2021-04-15 修回日期:2021-07-11)

(上接第 607 页)

- [12] 胡小燕. 多烯磷脂酰胆碱与复方甘草酸苷 2 联用治疗脂肪肝临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2014(36): 228-229.
- [13] JUNG J C, LEE Y H, KIM S H, et al. Hepatoprotective effect of licorice, the root of *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, in alcohol-induced fatty liver disease[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 19.
- [14] LE ROY T, LLOPIS M, LEPAGE P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Gut, 2013, 62(12): 1787-1794.
- [15] BRUNT E M, WONG V W S, NOBILI V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15080.
- [16] PARLATI L, RÉGNIER M, GUILLOU H, et al. New targets for NAFLD[J]. JHEP Rep, 2021, 3(6): 100346.
- [17] 杨任华, 张远明, 尹璇. 复方甘草酸苷联合阿昔洛韦治疗带状疱疹的随机对照试验 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1605-1610.
- [18] YU J J, ZHANG C S, COYLE M E, et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(2): 279-287.
- [19] 王浩楠, 梁士兵, 姚晓玲, 等. 复方甘草酸苷注射液改善慢性乙型肝炎肝损伤疗效和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 694-702.
- [20] CAO Z Y, LIU Y Z, LI J M, et al. Glycyrrhizic acid as an adjunctive treatment for depression through anti-inflammation: a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. J Affect Disord, 2020, 265: 247-254.
- [21] PETRAMFAR P, HAJARI F, YOUSEFI G, et al. Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, a randomized double blinded clinical trial[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 247: 112226.
- [22] KIM M, PARK S C, LEE D Y. Glycyrrhizin as a nitric oxide regulator in cancer chemotherapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(22): 5762.
- [23] 霍晴, 古赛. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗脂肪性肝病疗效 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 371-374.
- [24] 张泽伟, 谢晓纯, 陈佳佳, 等. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 今日药学, 2019, 29(7): 453-460.
- [25] SUN X, DUAN X P, WANG C Y, et al. Protective effects of glycyrrhizic acid against non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 806: 75-82.
- [26] KWON Y J, SON D H, CHUNG T H, et al. A review of the pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings[J]. J Med Food, 2020, 23(1): 12-20.

(收稿日期:2021-12-04 修回日期:2022-02-21)