

肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗 中国专家共识(2018 版)

中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会

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.0253-3766.2018.09.014

【摘要】 肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)是肿瘤化疗中常见的毒副反应,有可能导致化疗药物剂量降低或化疗时间延迟,甚至需要血小板输注,因而增加患者的治疗费用、降低化疗效果和患者的生活质量、缩短生存时间。CIT的主要治疗包括输注血小板、重组人血小板生成素(rhTPO)和重组人白细胞介素11(rhIL-11)。rhIL-11是最早上市的血小板生成细胞因子。IL-11已被证实对治疗血小板减少症有效。rhTPO是c-Mpl配体的一种重组形式,是全长糖化的TPO。rhTPO对化疗前和化疗后血小板增加均有效,能够在中度骨髓抑制方案后促进血小板恢复,并减少血小板减少症的发生。近年来,rhTPO在CIT治疗中的应用改变了CIT的诊疗方案。中国临床肿瘤学会CIT共识专家委员会根据CIT的诊疗情况制订了《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014版)》。在此基础上,于2018年,专家委员会根据近期文献及临床研究更新为《肿瘤化疗所致血小板减少症中国专家共识(2018版)》,旨在为中国肿瘤学医师提供更合理的诊疗方案来帮助CIT患者维持正常血小板计数。

【主题词】 中国临床肿瘤学会; 专家共识; 肿瘤化疗所致血小板减少症; 重组人血小板生成素; 重组人白细胞介素11

Consensus on clinical diagnosis, treatment and prevention management of chemotherapy induced thrombocytopenia in China (2018) Consensus Committee of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia, Chinese Society of Clinical Oncology

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

【Abstract】 Chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT) is a common side-effect of chemotherapy in cancer patients, which lead to dose and cycle reduction or chemotherapy delay, or even the need of platelet transfusion. Therefore, CIT significantly increases the cost of treatment, reduces the efficacy of chemotherapy and the quality of life, and shortens the survival time of patients. The main treatments of CIT include transfusion of platelets, recombinant human thrombopoietin (rhTPO), and recombinant human interleukin-11 (rhIL-11). RhIL-11 is the first approved thrombocytopoietic cytokine. Interleukin-11 has been shown to be effective in the treatment of thrombocytopenia. RhTPO is a recombinant full-length glycosylated thrombopoietin, which is a ligand for c-Mpl protein. Several observations indicated that administration of rhTPO before and after chemotherapy might be beneficial to patients, which enhances platelet recovery and reduces thrombocytopenia after moderately myelosuppressive regimens. In recent years, the application of rhTPO in CIT treatment has dramatically changed the management and treatment plan of CIT. The China Society of Clinical Oncology (CSCO) published a consensus on CIT in 2014. Based on this, the expert committee updated “Consensus on clinical diagnosis, treatment and prevention management of chemotherapy induced thrombocytopenia in China (2018)” according to the recent literature and clinical research. The new evidence-based practice consensus for CIT aims to provide more reasonable diagnosis, treatment of prevention regimens for CIT patients to maintain the normal platelet counts.

【Subject words】 Chinese Society of Clinical Oncology; Expert consensus; Chemotherapy induced thrombocytopenia; Recombinant human thrombopoietin; Recombinant human interleukin11

为提高肿瘤化疗所致血小板减少症(chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT)的诊治水平,促进促血小板生长因子在实体瘤领域的合

理用药,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)CIT共识专家委员会结合中国国情,在参考国内外相关循证医学证据以及相

关共识和指南的基础上,于 2012 年、2013 年 CSCO 会议期间举行 CIT 诊疗中国专家共识研讨会,2014 年达成共识并制订《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)》^[1],2018 年对 2014 版共识进行修订,供中国肿瘤科医师在临床工作中参考。

一、概述

CIT 是指抗肿瘤化疗药物对骨髓产生抑制机制,尤其是对巨核系细胞产生抑制作用,导致外周血中血小板计数低于正常值的一种最常见的肿瘤治疗并发症,是临床常见的血液学毒性反应。CIT 可能造成患者的化疗药物剂量降低、化疗时间延迟,甚至终止化疗,还可能增加患者的出血风险,从而危及患者生命健康,并影响治疗效果、增加医疗费用^[2-3]。当血小板计数 $<50\times10^9/L$ 时,可引起皮肤或黏膜出血,同时患者在承受手术和侵袭性创伤性检查中存在一定风险;当血小板计数 $<20\times10^9/L$ 时,有自发性出血的高危险性;当血小板计数 $<10\times10^9/L$ 时,则有自发性出血的极高危险性。

美国一项针对 43 995 例实体瘤 CIT 患者的调查显示,当以紫杉类为基础、以蒽环类为基础、以铂类为基础、以吉西他滨为基础时,化疗患者 CIT 的发生率分别为 21.9%、37.8%、55.4% 和 64.2%。结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌和乳腺癌患者 CIT 的发生率分别为 61.7%、50.5%、45.6% 和 37.6%。以紫杉类为基础、以蒽环类为基础、以铂类为基础、以吉西他滨为基础化疗方案中,血小板计数持续处于 $75\times10^9/L\sim150\times10^9/L$ 的患者占 17.6%~41.0%,血小板计数 $<75\times10^9/L$ 的患者占 4.3%~23.2%,血小板计数 $<50\times10^9/L$ 的患者占 1.9%~11.2%。4 种化疗方案中,血小板计数 $<50\times10^9/L$ 者以非小细胞肺癌所占比例最高,为 10.7%^[2]。

CIT 发生的主要原因是化疗药物对巨核系细胞的抑制作用所导致的小血小板生成不足和血小板过度破坏^[4-5]。许多化疗药物和联合化疗方案均可出现不同程度的血小板减少^[6-8],通常在化疗后 3~4 d 出现。血小板计数最低点出现的时间和降低的幅度视所用的化疗药物、剂量、是否联合用药以及患者的个体差异和化疗次数而不同。即使是同一化疗方案,随着疗程的累加,对于同一个患者引起的 CIT 会越来越严重,这主要是由于化疗药物剂量的累积而造成持续骨髓抑制所致^[9-10]。

二、CIT 的诊断和分级

血小板正常值范围标准:外周血血小板计数 $100\times10^9/L\sim300\times10^9/L$ ^[11]。

1. 诊断标准:(1)外周血血小板计数 $<100\times10^9/L$;(2)发病前应有确切的应用某种能引起血小板减少的化疗药物,且停药后血小板减少所致症状与体征逐渐减轻或血小板计数恢复正常;(3)排除其他可导致血小板减少症的原因,特别是排除所患的基础病变和合并症后,如再生障碍性贫血、急性白血病、放射病、免疫性血小板减少性紫癜、脾功能亢进和骨髓肿瘤细胞浸润等;(4)排除使用同样能够引起血小板减少的非化疗药物,如磺胺类药物等;(5)避免以乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)作为检测样本抗凝剂所致的假性血小板减少症;(6)患者伴或不伴出血倾向,如皮肤上有出血点、瘀斑或原因不明的鼻出血等表现,甚至出现更加严重的器官组织出血迹象;(7)重新使用同样化疗药后血小板减少症再次出现。

2. CIT 分级:参照美国国立癌症研究所常规毒性判定标准 4.03 版^[12],同时结合中国国情,对 CIT 进行分级和出血严重程度评估。CIT 的诊断和评估见图 1。

三、CIT 的治疗

CIT 的治疗包括输注血小板^[13]和给予促血小板生长因子,CIT 的治疗流程见图 2。促血小板生长因子有重组人白细胞介素 11(recombinant human interleukin 11, rhIL-11)、重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)、TPO 受体激动剂罗米司汀(Romiplostim)^[14]和艾曲泊帕(Eltrombopag)^[15]。目前,在中国大陆只有 rhTPO 和 rhIL-11 被国家食品药品监督管理总局批准用于治疗肿瘤相关的小血小板减少症,因此,本共识仅讨论 rhTPO 和 rhIL-11 的临床应用。证据水平根据牛津大学 EBM 中心关于文献类型的 5 级标准进行分级^[16]。

(一)输注血小板

对于成人白血病和多数实体瘤患者,当血小板 $\leq10\times10^9/L$ 时,需预防输注血小板。特别是更易有出血危险的肿瘤,如白血病、恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等。在进行颅脑手术时,要求血小板计数 $\geq100\times10^9/L$;在其他侵入性操作或是创伤手术时,要求血小板计数在 $50\times10^9/L\sim100\times10^9/L$ ^[13,17-18](证据水平 1a)。

血小板输注是对严重血小板减少症患者最快、最有效的治疗方法之一,然而血小板输注会潜在带来感染艾滋病及丙型肝炎等获得性传染病毒疾病的风险,以及可能出现一些与血小板输注相关的并发

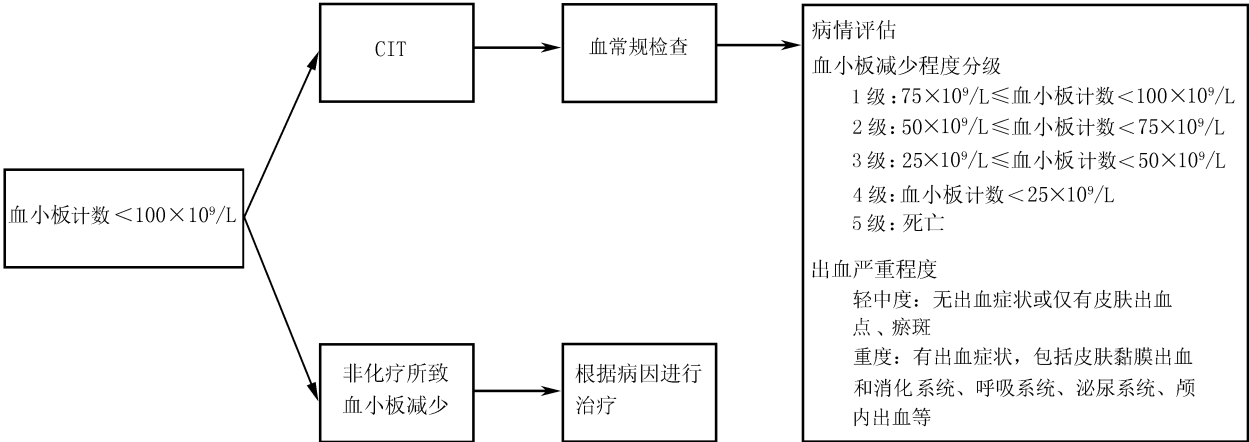
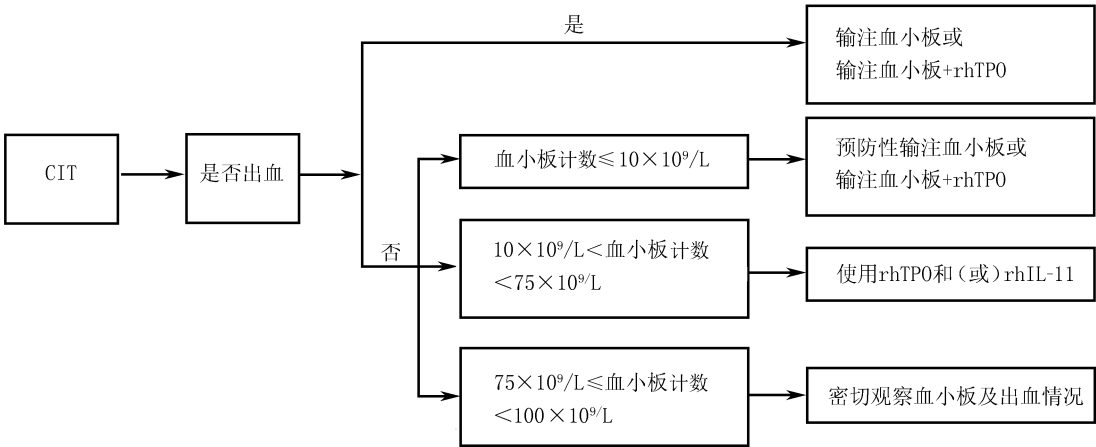


图 1 肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的诊断和评估



注: rhTPO: 重组人血小板生成素; rhIL-11: 重组人白细胞介素 11

图 2 肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的治疗流程

症,患者还可能因产生血小板抗体而造成无效血小板输注或者输注后免疫反应。针对 CIT 的治疗,在规范输注血小板的前提下,有必要使用促血小板生长细胞因子来减少血小板输注带来的相关问题。

(二)促血小板生长因子的应用

1. rhTPO: rhTPO 可以减轻肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和卵巢癌等实体肿瘤患者接受化疗后血小板计数下降的程度和缩短血小板减少的持续时间,减少血小板输注次数^[19-20],有利于下一步治疗计划的顺利完成。

rhTPO 的用药方法:恶性肿瘤患者因接受化疗,其药物剂量可能引起血小板减少及诱发出血从而需要升高血小板时,对于不符合血小板输注指征的血小板减少症患者,应在血小板计数 < 75 × 10⁹/L 时应用 rhTPO,可于化疗结束后 6 ~ 24 h 皮下注射,剂量为 300 U · kg⁻¹ · d⁻¹,1 次/d,连续应用 14 d。当化疗中伴发白细胞严重减少或出现贫血时,rhTPO 可

分别与重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF) 或重组人红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 联合应用。对于上一个化疗周期发生过 2 级以上 CIT 的患者或出血风险较大的患者,建议给予二级预防治疗 (证据水平 1b)。

rhTPO 用药注意事项:在用药前、用药中和用药后的随访中,应定期监测血小板计数和血常规^[21-22]。使用过程中应定期检查血常规,一般 1 周 2 次,特殊患者可根据情况隔日 1 次,密切注意外周血血小板变化,当血小板 ≥ 100 × 10⁹/L 或血小板较用药前升高 50 × 10⁹/L 时,应及时停药。

2. rhIL-11: rhIL-11 可以降低 CIT 的严重程度,缩短 CIT 的病程,减少血小板的输注^[23-24],有利于按计划需要进行的下一步化疗的顺利完成。对于不符合血小板输注指征的血小板减少患者,实体瘤患者应在血小板计数 25 × 10⁹/L ~ 75 × 10⁹/L 时应用

rhIL-11^[22]。有白细胞减少症的患者必要时可联合应用 rhG-CSF。

rhIL-11 的用药方法:推荐剂量为 25~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下注射, 1 次/d, 至少连用 7~10 d, 至化疗抑制作用消失且血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 或至血小板较用药前升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上时停药^[25](证据水平 1b)。

rhIL-11 用药注意事项:(1) rhIL-11 会引起过敏或超敏反应, 包括全身性过敏反应。(2) 肾功能受损患者须减量使用^[25]。rhIL-11 主要通过肾脏排泄。严重肾功能受损、肌酐清除率 $< 30 \text{ ml}/\text{min}$ 者应减少剂量至 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。(3) 老年患者, 尤其是有心脏病史者慎用。Xu 等^[26]报道, rhIL-11 会增加中老年患者心房颤动的发生率, 且呈年龄依赖性, > 40 岁患者有可能发生心房扑动, > 65 岁患者心房颤动的发病率有所提高。应用时应密切关注患者体重和心、肺、肾功能。

3. 咖啡酸片:咖啡酸片的主要成分为咖啡酸, 咖啡酸又名 3-(3,4-二羟苯基)-2-丙烯酸, 属于酚酸类化合物^[27-28], 广泛存在于植物中, 是天然、安全的自由基淬灭剂^[27-29]。咖啡酸片的主要作用为通过刺激巨核细胞成熟, 增加巨核细胞总数, 可有效预防和治疗药物对血小板减少的不良反应, 具有抗氧化和抗细胞凋亡的作用, 从而升高血小板计数^[27]。咖啡酸片可有效预防并减轻化疗过程中的骨髓抑制, 有利于白细胞和血小板恢复正常^[25,30]。

有学者采用咖啡酸片治疗 60 例淋巴瘤、肺癌、肝癌等患者的 CIT, 结果显示, 应用咖啡酸后血小板计数恢复至 $75 \times 10^9/\text{L} \sim 100 \times 10^9/\text{L}$ 的时间明显缩短。在第 2、3 个化疗周期后服用咖啡酸片, 其血小板计数较第 1 个化疗周期结束后明显升高(均 $P < 0.001$)。每个化疗周期结束后, 血小板计数明显降低, 但患者在第 2 个化疗周期后服用咖啡酸片, 血小板计数下降的趋势减弱, 并在第 3 个化疗周期后血小板计数呈上升趋势。对 60 例患者化疗后最低血小板计数值进行分析, 患者每个化疗周期结束后, 其血小板计数明显降低。但患者第 2、3 个化疗周期后服用咖啡酸片, 其最低血小板计数均较第 1 个化疗周期明显升高, 改善了患者因化疗所致血小板减少的影响, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。咖啡酸片的应用方法为 3 片/次, 3 次/d, 口服^[31]。

(三) 特殊人群 CIT 的治疗

1. 化疗联合放疗患者:化疗联合放疗(包括同步放化疗), 可以提高恶性肿瘤患者的生存率和生存质量, 但会增强血液学毒性反应, 可能造成血小板

急剧降低。有研究显示, 实体瘤患者同步放化疗后血小板开始下降时间较早, 下降至最低值的时间较单纯化疗有所提前, 且血小板计数下降程度更明显。实体瘤患者同步放化疗后血小板计数下降至 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 时开始使用 rhTPO, 血小板恢复所需时间均较单纯化疗后恢复时间慢^[32]。对于化疗联合放疗引起的血小板减少要密切关注, 重视程度甚至要高于单纯化疗患者, 可参照本共识使用 rhTPO 或 rhIL-11 进行治疗^[32-34](证据水平 2b)。

2. 使用具有心脏毒性化疗方案的患者:rhTPO 和 rhIL-11 的比较分析显示, rhTPO 的不良反更应少, 症状一般较轻微, 且不会诱发心脏问题^[35]。

(四) CIT 治疗注意事项

1. 手术要求:需做手术者, 应根据需要输注血小板或者使用促血小板生长因子, 提高血小板到需要的水平。如血小板计数为 $75 \times 10^9/\text{L} \sim 100 \times 10^9/\text{L}$ 且无出血者, 需考虑使用 rhTPO 和(或) rhIL-11 以达手术要求。

2. 血栓的预防和治疗:肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE), 包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)的风险比非肿瘤患者高数倍。对于合并有 VTE 或者具有 VTE 高风险的肿瘤患者, 在进行 CIT 治疗的过程中, 需密切监测血小板计数, 并参考《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)》进行相关预防或者治疗。应用 rhTPO 时, 血小板一旦恢复正常, 应减量或停用, 避免发生 VTE^[36]。

四、CIT 的预防

二级预防用药是指对于出血风险高的患者, 为预防下一个化疗周期再发生严重的血小板减少, 可预防性应用促血小板生长因子, 以保证化疗的顺利进行。二级预防用药以预防化疗后血小板减少或保证下一次化疗能够足量、按时进行为目的。

1. 二级预防使用条件:符合下列条件之一者, 可以采用二级预防:(1) 上一个化疗周期血小板最低值 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 者。(2) 上一个化疗周期血小板最低值 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 但 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 者, 同时满足以下至少一个出血的高风险因素:①既往有出血史;②接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷、蒽环类等药物化疗;③易导致血小板减少的靶向药物和易导致血小板减少的化疗药物联用;④肿瘤细胞骨髓浸润所造成的血小板减少;⑤ ECOG 体能评分 ≥ 2 分;⑥既往接受过放疗或者正在接受放疗, 特别是长骨、扁骨(如骨

盆、胸骨等)接受放疗。

2. 二级预防使用方法: (1) 化疗结束后 1~2 d 内开始使用 rhTPO 和(或) rhIL-11(证据水平 2b)。(2) 已知血小板最低值出现时间者,可在血小板最低值出现的前 10~14 d 皮下注射 rhTPO, 300 U · kg⁻¹ · 次⁻¹, 每日或隔日 1 次, 连续 7~10 d(证据水平 2b)。(3) 对于采用 GC 或 GP 方案者,可以在本周期化疗第 2、4、6、9 天皮下注射 rhTPO, 300 U · kg⁻¹ · 次⁻¹(证据水平 2b)。

许多化疗药物导致血小板计数最低值出现的时间和降低的幅度因所用的化疗药物、剂量、是否联合用药以及患者的个体差异和化疗次数而不同,优化用药时机可以提高 CIT 的疗效。rhTPO 对预防和治疗 CIT 有效。rhTPO 的给药时机取决于化疗时间长度和血小板计数最低值出现的时间。对于短程化疗和(或)延迟出现的血小板计数最低值,采用化疗后给予 rhTPO 也许已经足够。但对于长程化疗和(或)较早出现的血小板计数最低值,则需要在化疗前后早期给予 rhTPO,才可能对血小板输注和血小板计数最低值产生影响。优化 rhTPO 用药时机可提高 CIT 的疗效^[4,37-40](证据水平 2b)。

综上所述, rhIL-11 和 rhTPO 均为国家食品药品监督管理局批准的升血小板细胞因子药物,应深刻认识并熟练掌握其用药规范,以确保更安全、有效、合理地应用。随着新的研究成果的不断出现,专家委员会将定期更新本共识。

利益冲突 无

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、赫捷(中国医学科学院肿瘤医院胸外科)、胡冰(安徽省立医院肿瘤科)、胡春宏(中南大学湘雅二医院肿瘤科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄慧强(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、焦顺昌(解放军总医院肿瘤内科)、李晓玲(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院放疗科)、梁军(北京大学国际医院肿瘤科)、林桐榆(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤科)、刘莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、刘天舒(复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、刘文超(空军军医大学西京医院肿瘤科)、刘晓晴(解放军第三〇七医院肿瘤科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、陆舜(上海市胸科医院肿瘤科)、卢铀(四川大学华西医院肿瘤科)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、马学真(青岛市中心医院肿瘤科)、马智勇(河南省肿瘤医院内科)、秦叔逵(解放军第八一医院肿瘤内科)、沈志祥(上海交通大学附属瑞金医院血液科)、石远凯(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)、汤致强(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、王华庆(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、王健民(海军军医大学附属长海医院血液内科)、王洁(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)、王杰军(海军军医大学附属长征医院肿瘤科)、王琳(解放军第八一医院肿瘤内科)、王雅杰(海军军医大学附属长

海医院肿瘤科)、王哲海(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、吴一龙(广东省人民医院肿瘤内科)、徐建明(解放军第三〇七医院肿瘤科)、杨衿记(广东省人民医院肿瘤内科)、姚阳(上海市第六人民医院肿瘤内科)、于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、张军一(南方医科大学南方医院肿瘤中心)、张明智(郑州大学第一附属医院肿瘤科)、张艳华(北京大学肿瘤医院药剂科)、张沂平(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、张越(吉林省肿瘤医院中西医结合科)、周彩存(上海市肺科医院肿瘤科)、朱军(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(11): 876-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.016.
Chinese Society of Clinical Oncology. Management of chemotherapy induced thrombocytopenia: Chinese experts consensus(2014)[J]. Chin J Oncol, 2014, 36(11): 876-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.016.
- [2] Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007[J]. Clin Ther, 2009, 31(2): 2416-2432. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.020.
- [3] Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review[J]. Clin Drug Investig, 2007, 27(6): 381-396. DOI: 10.2165/00044011-200727060-00002.
- [4] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents[J]. Semin Hematol, 2009, 46(1 Suppl 2): S26-S32. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.12.007.
- [5] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy[J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(4): 282-294.
- [6] Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1996, 10(2): 431-455. DOI: 10.1016/S0889-8588(05)70346-4.
- [7] Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1137-1146. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.1137.
- [8] Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies[J]. Blood, 2002, 100: 3457-3469. DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457.
- [9] Hoekman K, Wagstaff J, van Groenigen CJ, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelosuppression induced by multiple cycles of high-dose chemotherapy in patients with advanced breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1991, 83(21): 1546-1553. DOI: 10.1093/jnci/83.21.1546.
- [10] Hassan BA, Yusoff ZB, Hassali MA, et al. Treatment patterns and outcomes in management of solid cancer patients suffering from thrombocytopenia in Penang hospital[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11): 2841-2845.
- [11] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 254, 607.
Wan XH, Lu XF. Diagnostics[M]. Beijing: People's medical publishing house, 2013: 254, 607.
- [12] CTCAE v4.0, Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2010-06-14). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/.
- [13] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5): 1519-1538. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.5.1519.

- [14] Parameswaran R, Lunning M, Mantha S, et al. Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(5):1217-1222. DOI:10.1007/s00520-013-2074-2.
- [15] Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study[J]. Int J Hematol, 2017, 106(6):765-776. DOI: 10.1007/s12185-017-2319-9.
- [16] Oxford centre for evidence-based medicine-levels of evidence [EB/OL]. (2009-03). <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- [17] 临床输血技术指南:内科输血指南[J]. 中国临床医生杂志, 2001, 29(3):29-30.
The technology guideline of clinical transfusion: internal medicine transfusion[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2001, 29(3):29-30.
- [18] 王芳, 贺冠强, 孙汉英, 等. 基于循证医学的血小板输注指南:2007 年美国 ASH 血小板输注指南介绍[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(2):109-112. DOI:10.3969/j.issn.1007-1024.2008.02.024.
Wang F, He GQ, Sun HY, et al. Slichter evidence-based platelet transfusion guidelines: introduction of ASH platelet transfusion guidelines(2007) [J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2008, 14(2):109-112. DOI:10.3969/j.issn.1007-1024.2008.02.024.
- [19] 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(4):437-441.
Bai CM, Xu GX, Zhao YQ, et al. A multi-center clinical trial of recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patient with solid tumor [J]. Acta Acad Med Sine, 2004, 26(4):437-441.
- [20] Vadhan-Raj S, Murray U, Bueso-Ramos C, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer[J]. Ann Intern Med, 1997, 126(9):673-681. DOI: 10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00001.
- [21] 赵永强, 姜杰玲, 焦力, 等. 重组人血小板生成素临床耐受性试验[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(24):1508-1511. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.24.012.
Zhao YQ, Jiang JL, Jiao L, et al. Clinical tolerance test of recombinant human thrombopoietin[J]. Natl Med J China, 2001, 81(24):1508-1511. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.24.012.
- [22] 华宝来, 赵永强, 朱铁楠, 等. 血小板减少患者皮下注射重组人血小板生成素后抗体生成的动态监测[J]. 血栓与止血学, 2005, 11(2):59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2005.02.004.
Hua BL, Zhao YQ, Zhu TN, et al. Development of recombinant human thrombopoietin antibodies following multi: dosing, subcutaneously medication in thrombocytopenic patients [J]. Chinese J of Thrombosis and Hemostasis, 2005, 11(2):59-61. DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2005.02.004.
- [23] 储大同, 徐兵河, 宋三泰, 等. 重组人白细胞介素 11 (迈格乐) 对化疗引起骨髓抑制肿瘤病人的促血小板生成作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2001, 9(4):314-317. DOI:10.3969/j.issn.1009-2137.2001.04.007.
Chu DT, Xu BH, Song ST, et al. Effect of recombinant human interleukin 11 on thrombocytopenia in patients with myelosuppression induced by chemotherapy [J]. Chin J Exp Hematol, 2001, 9(4):314-317. DOI:10.3969/j.issn.1009-2137.2001.04.007.
- [24] 方静, 张荣艳, 肖承京. 白细胞介素-11 的细胞生物学作用及防治疾病的研究进展[J]. 实用临床医学, 2005, 6(8):150-152. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2005.08.089.
Fang J, Zhang RY, Xiao CJ. Research progress on cell biological function and prevention and treatment function of interleukin-11 [J]. Practical Clinical Medicine, 2005, 6(8):150-152. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2005.08.089.
- [25] 马军. 重组人白细胞介素 11 在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(12):948-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.12.016.
Ma J. Expert consensus on recombinant human interleukin 11 in the rational application of thrombocytopenia in blood solid cancer [J]. Clin J Oncol, 2010, 32(12):948-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.12.016.
- [26] Xu J, Ren JF, Mugelli A, et al. Age-dependem atrial remodeling induced by recombinant human interleukin-11: implications for atrial flutter/fibrillation [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 39(3):435-440.
- [27] 蔡锐刚, 徐兵河, 黄镜. 重组人血小板生成素预防化疗引起血小板减少症的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(9):707-709. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2009.09.019.
Cai RG, Xu BH, Huang J. Recombinant human thrombopoietin in prevention of chemotherapyinduced thromcytopenia [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2009, 16(9):707-709. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2009.09.019.
- [28] Tsimberidou AM, Giles FJ, Khouri I, et al. Low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure: update of the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. Ann Oncol, 2005, 16(1):139-145.
- [29] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebocontrolled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(11):3368-3377. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.11.3368.
- [30] 孙婷, 方明治. 化疗致血小板减少症临床治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3):244-247.
Sun T, Fang MZ. Clinical treatment Progress of chemotherapy induced thrombocytopenia [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2013, 15(3):244-247.
- [31] 沈志祥, 马军. 咖啡酸片治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(17):876-879. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.17.861.
Shen ZX, Ma J. Clinical observation of caffeic acid in the treatment of thrombocytopenia (CIT) caused by cancer chemotherapy[J]. Chin J Clin Oncol, 2017, 44(17):876-879. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.17.861.
- [32] 陈博, 李涛, 张军, 等. 重组人血小板生成素治疗同步放化疗实体瘤患者血小板减少的临床疗效观察[J]. 癌症进展, 2012, 10(2):115-119. DOI:10.3969/j.issn.1672-1535.2012.02.003.
Chen B, Li T, Zhang J, et al. Clinical observation on recombinant human thrombopoietin for treatment of concurrent chemoradiation-induced thrombocytopenia in solid tumor patients [J]. Oncology Progress, 2012, 10(2):115-119. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2012.02.003.
- [33] 尹预真, 叶丽霖, 杨静, 等. 重组人血小板生成素联合重组人白介素-11 治疗恶性肿瘤放化疗后血小板下降的临床效果[J]. 武汉大学学报:医学版, 2014, 35(6):967-968.
Yin YZ, Ye LL, Yang J, et al. Clinical effect of Recombinant human thrombopoietin combined with recombinant human interleukin 11 in the treatment of thrombocytopenia after radiotherapy and chemotherapy [J]. Medical Journal of Wuhan University: Med Sci, 2014, 35(6):967-968.
- [34] 万里新, 单丽红, 王旻, 等. 重组人白介素-11 治疗恶性肿瘤放化疗后血小板减少 28 例[J]. 郑州大学学报:医学版, 2007, 42(5):966-967. DOI:10.3969/j.issn.1671-6825.2007.05.058.
Wan LX, Shan LH, Wang Y, et al. Recombinant human interleukin-11 in the treatment of 28 cases of thrombocytopenia after radiotherapy and chemotherapy [J]. Journal of Zhengzhou University: Med Sci, 2007, 42(5):966-967. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2007.05.058.
- [35] 任天舒, 张岩, 曲佳鑫, 等. 重组人血小板生成素与重组人白细胞介素 11 治疗血小板减少症疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(1):6-10. DOI:1005-0698

(2016)01-00065.
Ren TS, Zhang Y, Qu JX, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin and recombinant human interleukins 11 for the treatment of thrombocytopenia[J]. Chin J Pharmacoevidemiol, 2016, 25(1):6-10. DOI:1005-0698 (2016)01-00065.

[36] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20):979-991. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.

CSCO. Chinese expert guide for prevention and treatment of tumor associated venous thromboembolism (2015) [J]. Chin J Clin Oncol, 2015,42(20):979-991. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.

[37] Vadhan-Raj S, Patel S, Bueso-Ramos C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16):3158-3167. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.003.

[38] Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramm C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(5):364-368. DOI:10.7326/0003-4819-132-5-200003070-00005.

[39] 徐云华, 成柏君, 陆舜, 等. 短程间歇预防性给予重组人血小板生成素治疗肺癌化疗诱导的严重血小板减少的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(5):395-399. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.05.021.

Xu YH, Cheng BJ, Lu S, et al. Short-term intermittent prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients[J]. Chin J Oncol, 2011, 33(5):395-399. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.05.021.

[40] 汪东昱, 贾宝森, 毕文志. 重组人血小板生成素治疗老年滑膜肉瘤患者化疗后血小板下降的疗效观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(5):358-361. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.085.

Wang DY, Jia BS, Bi WZ. Efficacy of recombinant human thrombopoietin in treatment of chemotherapy induced thrombocytopenia in the elderly with synovial sarcoma[J]. Chin J Mult Organ Dis Eld, 2016, 15(5):358-361. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.085.

(收稿日期:2018-05-30)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“专题综论”栏目征稿启事

本刊“专题综论”栏目系高级述评类特色栏目,设栏20余年来,发表了大量高质量的论文。以往该栏属特约组稿栏目,不接受自由投稿,旨在按照栏目的特定需要,有指向地选题,组织权威专家著文,提供广大读者参考。今为适应当前科技迅速发展的形势,提高本栏目的报道效率,特改变组稿方式,面向广大作者征稿。凡符合本刊“专题综论”栏目要求的来稿,均可为本刊接受,获得发表机会。

“专题综论”专栏所刊出的文稿不同于一般综述,不能仅限于客观报道最新进展,而是要求作者在综合最新科技进展

的同时,结合自身以及国内外他人的工作和经验,有分析、有比较、有评论、有观点、有展望地写出具有导向性的评论性文章。这种论文的重要性和学术价值,毫不逊于原始论著,甚至过之。

论文篇幅限制在5000字以内,附中、英文指示性摘要,不附图表,参考文献应精选最主要者,数量不要太多,15篇以内为宜。文字力求简洁明了,通顺流畅。

本刊编辑部

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿,并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1. “稿件远程管理系统”网址:中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取:登录中华医学会杂志社网站

(<http://www.medline.org.cn>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付:中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎广大作者投稿,并与编辑部联系。
特此声明。

中华医学会杂志社