

急性白血病化疗所致血小板减少症诊疗 中国专家共识



扫码阅读电子版

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗白血病联盟 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗淋巴瘤联盟

通信作者: 沈杨, 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 200025, Email: shen_yang@126.com; 马军, 哈尔滨血液病肿瘤研究所 150010, Email: majun0322@126.com

【摘要】 化疗所致血小板减少症 (CIT) 是急性白血病患者常见的治疗并发症, 其增加了患者的出血风险, 并影响治疗效果, 是患者治疗后常见的致死原因。目前 CIT 的治疗主要包括血小板输注、重组人白细胞介素 11 (rhIL-11)、重组人血小板生成素 (rhTPO) 等的应用。共识专家组参考了国内外有关临床研究和循证医学证据, 提出了急性白血病患者 CIT 的治疗和预防方法, 旨在提高急性白血病 CIT 的治疗水平, 减少临床工作中 CIT 所致的死亡, 并促进临床规范合理用药, 供中国血液科临床医生参考。

【关键词】 急性白血病; 化疗所致血小板减少症; 血小板生成

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.04.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia with acute leukemia

Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Anti-Leukemia Alliance, Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Anti-Lymphoma Alliance

Corresponding author: Shen Yang, Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Email: shen_yang@126.com; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Email: majun0322@126.com

【Abstract】 Chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) is a common therapeutic complication for patients with acute leukemia, which could increase the risk of hemorrhage and affect the treatment outcome of patients, resulting in the increasing risk of death after treatment. The treatment methods of CIT mainly include platelet transfusion, recombinant human interleukin-11 (rhIL-11), recombination human thrombopoietin (rhTPO) and so on. This guideline proposes the treatment and prevention of CIT in patients with acute leukemia based on clinical research at home and abroad and evidences of evidence-based medicine, in order to improve the diagnosis and treatment of CIT in acute leukemia, reduce mortality caused by CIT and promote the rational use of drugs in clinical practice, which can provide references for Chinese hematologists in clinical work.

【Key words】 Acute leukemia; Chemotherapy-induced thrombocytopenia; Thrombopoiesis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.04.001

1 概述

化疗所致血小板减少症 (chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT) 是指化疗药物对骨髓, 尤其是骨髓中的巨核细胞产生抑制作用, 导致外周血血小板减少的一种常见并发症, 是临床常见的化疗药物剂量限制性不良反应^[1]。CIT 的发生增加了患者的出血风险, 同时可能降低化疗药物剂量或延迟化疗时间, 甚至终止化疗, 使化疗无法足量、足疗程地按计划进行, 从而影响临床疗效和患者生存, 增加医疗费用。

根据美国国立癌症研究院通用毒性标准 (CTCAE) 5.0^[2], 按血小板减少程度对 CIT 的严重程度进行评估和分级, 1 级: 血小板计数 (Plt) $\geq 75 \times 10^9 / L$ 且 $< 100 \times 10^9 / L$; 2 级: $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 且 $< 75 \times 10^9 / L$; 3 级: $Plt \geq 25 \times 10^9 / L$ 且 $< 50 \times 10^9 / L$; 4 级: $Plt < 25 \times 10^9 / L$; 5 级: 死亡。

联合化疗是急性白血病的基本治疗方法, 具有较强骨髓抑制毒性的蒽环类药物和阿糖胞苷一直是急性白血病诱导和巩固治疗的重要组成部分, 通过足量化疗清除骨髓中的白血病细胞和微小残留病灶, 以达

到疾病缓解目的。在急性白血病化疗时,由于骨髓受到白血病细胞严重侵犯,直接破坏造血干/祖细胞和造血微环境,抑制正常的骨髓造血功能,患者常出现全血细胞减少,引起贫血、感染和出血的临床症状。急性白血病患者的骨髓抑制通常较实体肿瘤更加严重,CIT 往往达到 3~4 级,因此,此类血小板减少的处理有别于实体肿瘤,更加强调及时性及危机值的处理。

2 CIT 的常见治疗方法和研究进展

血小板的正常寿命为 8~10 d。肿瘤化疗后,血小板数一般在化疗后第 5 天开始下降,在第 14 天达到最低值,在第 28 天到第 35 天逐步恢复到基础值^[3]。白血病患者血小板数的恢复同样也与化疗效果有关。CIT 与初始周期化疗剂量及多周期化疗的累加效应相关,通常在治疗后第 6 天至第 14 天出现^[4]。当白血病患者在化疗后出现 CIT 时,应首先评估患者的出血风险,尤其是当患者接受抗凝血药和其他可能增加出血的治疗时。有以下特征的 CIT 患者更容易发生出血:(1)既往有出血史;(2)化疗前 $\text{Plt} < 75 \times 10^9 / \text{L}$;(3)接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷、蒽环类等药物化疗;(4)肿瘤细胞骨髓浸润;(5)体能评分差(≥ 2 分);(6)既往接受过或正在接受放疗,尤其是长骨、扁骨(骨盆、胸骨等)接受放疗^[5]。

CIT 的一般干预措施包括:针对血小板减少症的原因进行治疗,如停用引起血小板减少的化疗药物或放疗;治疗凝血功能障碍;提升血小板数;推迟下一周期化疗,减少化疗周期数,降低化疗剂量,或者改变化疗方案。白血病的治疗策略强调足量、足疗程的联合化疗方案,使肿瘤在短期内得到缓解,化疗剂量不足或延迟会影响治疗效果和患者生存。因此,提升白血病患者化疗后血小板水平、减少出血风险是临床上治疗 CIT 的首选方式。目前,CIT 的治疗方法主要有以下几种。

2.1 血小板输注

血小板输注是针对血小板减少症患者最快速和有效的治疗方法之一,能够在短期内提升外周血血小板水平,预防或治疗出血。但血小板输注也伴随着一定的风险,如增加获得性免疫缺陷综合征、丙型肝炎等血源性感染风险,发生输注后免疫反应,且反复输注也易致无效输注。此外由于我国血小板来源及保存的特殊性,使得临床血小板输注异常紧张及困难。

对于预防性血小板输注的时机,Slichter 等^[6]提出,当患者存在明显的出血倾向,或 $\text{Plt} < 10 \times 10^9 / \text{L}$,亦或 $\text{Plt} < 20 \times 10^9 / \text{L}$ 且伴有发热时,需要进行预防

性血小板输注。2014 年美国血库协会(AABB)发布的血小板输注指南^[7]建议,预防性血小板输注的阈值为患者外周血 $\text{Plt} < 10 \times 10^9 / \text{L}$;而治疗性血小板输注仅推荐用于患者存在明显的出血症状,或预期将实施创伤性操作时。

2.2 促血小板生成药物

促血小板生成药物主要包括:重组人白细胞介素 11(rhIL-11)、重组人血小板生成素(rhTPO)及血小板生成素(TPO)受体激动剂艾曲泊帕(eltrombopag)、罗米司亭(romiplostim)。目前只有 rhTPO 和 rhIL-11 被中国食品药品监督管理局(CFDA)批准用于治疗肿瘤 CIT。

2.2.1 rhTPO

目前临床使用的是中国仓鼠卵巢细胞表达的全长糖基化 rhTPO。TPO 是调节巨核细胞增殖成熟和血小板生成的内源性细胞因子,其通过与造血干细胞、巨核系祖细胞表面的特异性受体 c-mpl 结合而发挥生物学作用^[8]。rhTPO 的作用机制是在巨核细胞增殖、成熟和分化至血小板的每一个环节全程调控。

rhTPO 用药方法:白血病化疗时,预计可能引起血小板减少及诱发出血需要提升血小板水平时,应在 $\text{Plt} < 75 \times 10^9 / \text{L}$ 时应用 rhTPO,剂量为每天 $300 \text{ U} / \text{kg}$,1 次/d,皮下注射,连续应用 14 d。用药过程中密切监测血常规,当 $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9 / \text{L}$ 或较用药前升高 $50 \times 10^9 / \text{L}$ 时,应及时停药。对于上一个化疗周期发生过 3 或 4 级 CIT 的患者,或出血风险较大的患者,建议给予 rhTPO 预防治疗^[1]。

多项研究表明,rhTPO 可减轻白血病患者化疗后血小板下降的程度,缩短血小板减少症持续时间,减少血小板输注次数和输注量,保证化疗能够按计划顺利进行,而不良反应多数轻微,患者耐受性良好^[8-11]。李骏等^[12]的研究表明,rhTPO 在老年急性髓系白血病患者缓解后的巩固化疗中,能缩短化疗后血小板减少持续时间,有效提升化疗后血小板水平,减少出血和由此导致死亡的危险,减少血小板输注量,而对患者的生存期没有影响。

rhTPO 的不良反应主要为注射相关不良事件。一项不良反应监测研究^[13]显示,6 829 例使用过 rhTPO 的患者中,共 87 例(1.27%)发生药物相关不良反应,77.01%的患者在用药后 5 d 内出现不良反应。其中以全身症状(67%)、肌肉骨骼系统损害(25%)最为常见,主要表现为发热、乏力、关节肌肉骨骼酸痛等。rhTPO 在用药前、用药中及用药后的随访中,应定期监测血小板水平和血常规^[14-15]。使用过程中应定期检

查血常规,一般 2 次/周,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 $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 或较用药前升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时,应及时停药。

2.2.2 rhIL-11

rhIL-11 可以直接刺激造血干/祖细胞和巨核系祖细胞的增殖,诱导巨核细胞分化成熟,从而提升血小板水平,具有促进造血、抗炎、抑制自身免疫以及保护黏膜上皮等作用。国内外多项研究均已证实 rhIL-11 可以降低化疗所致血小板减少症的严重程度,加快血小板的恢复,缩短血小板减少症的持续时间,减少血小板的输注^[16-19]。

目前推荐 rhIL-11 的用药方法:25~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1 次/d,化疗后 24~48 h 皮下注射,连用 7~14 d,至 $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 时,或至 Plt 绝对值较基线升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时停药。在下一个周期化疗开始前 2 d 和化疗中不得应用 rhIL-11^[20]。

rhIL-11 的不良反应包括呼吸困难、房性心律失常、肌肉关节疼痛、水钠潴留、发热、晕厥和乏力^[21]。对于老年患者要慎重使用,严格按说明书执行。

2.2.3 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^[22-23],广泛存在于植物中,是天然、安全的自由基淬灭剂^[22-24]。咖啡酸片可通过刺激巨核细胞成熟,增加巨核细胞数,可有效预防和治疗药物引起的血小板减少,具有抗氧化和抗细胞凋亡的作用,从而提升血小板水平^[22]。咖啡酸片可有效预防并减轻化疗过程中的骨髓抑制,有利于白细胞数和血小板数恢复正常^[25-26]。

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 Plt 恢复至 $(75 \sim 100) \times 10^9/\text{L}$ 的时间明显缩短。在第 2、3 个化疗周期后服用咖啡酸片,其 Plt 较第 1 个化疗周期结束后明显升高(均 $P < 0.01$)。每个化疗周期结束后, Plt 明显降低,但患者在第 2 个化疗周期后服用咖啡酸片, Plt 下降趋势减弱,并在第 3 个化疗周期后 Plt 呈上升趋势。对 60 例患者化疗后最低 Plt 值进行分析,患者每个化疗周期结束后,其 Plt 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 Plt 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 $P < 0.01$)。咖啡酸片的应用方法:3 片/次,3 次/d,口服^[27]。

3 急性白血病患者 CIT 的治疗和预防

3.1 急性白血病患者 CIT 的治疗

参考国内外对于肿瘤 CIT 的各项研究和治疗探

索,现提出急性白血病 CIT 的治疗共识:升血小板药物起效一般需要 3~7 d 以上,由于预期白血病患者随后会快速发生严重骨髓抑制,故而一般推荐 $\text{Plt} < 75 \times 10^9/\text{L}$ 时即可开始使用促血小板生成药物,或在化疗后 24 h 开始应用。

药物的推荐剂量和使用方法:rhTPO 可于化疗结束后 $\text{Plt} < 75 \times 10^9/\text{L}$ 时应用,每天 300 U/kg, 1 次/d,皮下注射,连续应用 14 d;用药过程中待 Plt 恢复至 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$,或 Plt 绝对值较基线升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时,即应停用。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(rhG-CSF)或重组人红细胞生成素(rhEPO)合并使用。rhIL-11 可于化疗后 24~48 h 开始应用,推荐剂量为 25~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,皮下注射,1 次/d,连用 7~14 d,直至 $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$,或 Plt 绝对值较基线升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时停药。在下一个周期化疗开始前 2 d 和化疗中不得应用 rhIL-11。

3.2 急性白血病患者 CIT 的预防

二级预防是指针对既往化疗后发生过严重血小板减少或有出血高风险的患者,为防止化疗后再次发生严重血小板减少或出血而采取的预防性措施。二级预防的目的是保证白血病患者的化疗方案能够按计划足量完成。

对于接受高出血风险化疗方案的白血病患者,如果在既往化疗后发生过 3 或 4 级 CIT,本周期化疗结束后血小板下降,只要 Plt 低于正常值,不论 Plt 的高低,推荐于化疗后 24 h 内开始使用 rhTPO 或 rhIL-11。

药物推荐剂量和使用方法:rhTPO 每天 300 U/kg,皮下注射,1 次/d,连续应用 14 d;rhIL-11 25~50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,皮下注射,1 次/d;但是在下一个周期化疗前 2 d 和化疗中不得应用 rhIL-11;用药过程中待 $\text{Plt} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$,或 Plt 绝对值较基线升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时,即应停用。

3.3 急性白血病患者 CIT 治疗和预防的注意事项

在两类(TPO 和 IL-11)升血小板药物的选择方面,应从安全性角度出发,对于既往有体液潴留、充血性心力衰竭、房性心律不齐病史的患者,尤其是老年患者,优先推荐使用 rhTPO。而有静脉血栓栓塞症和肺血栓栓塞症高风险的患者,在使用促血小板生成药物时需密切监测血小板水平,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)^[28]。

Plt 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,优化用药时机可以有效改善 CIT。rhTPO 给药时机取决于化疗时长和血小板最低值出现的时间。对于长程化疗和(或)较早出现的血小板最低值,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最低值产生影响,从而提高疗效^[4,18]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

急性白血病化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识专家组成员 马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、朱军(北京大学肿瘤医院)、林桐榆(中山大学肿瘤防治中心)、黄慧强(中山大学肿瘤防治中心)、张明智(郑州大学第一附属医院)、王季石(贵州医科大学附属医院)、胡建达(福建医科大学附属协和医院)、李建勇(江苏省人民医院)、侯健(上海交通大学附属仁济医院)、赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、白欧(吉林大学第一医院)、阎骅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、贡铁军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院)、金洁(浙江大学附属第一医院)、姜文奇(中山大学肿瘤防治中心)、沈杨(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、朱雄鹏(福建省泉州市第一医院)

执笔人 沈杨

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.
- [2] Chinese Society of Clinical Oncology. Expert consensus on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients (2014 Version) [J]. Chin J Oncol, 2014, 36(11): 876-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.016.
- [3] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V5.0 [DB/OL]. Bethesda: National Cancer Zastitute of USA. 2018. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/CTCAE_v5.0_2017-11-27.xls.
- [4] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(4): 282-294.
- [5] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents [J]. Semin Hematol, 2009, 46(1 Suppl 2): S26-32. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.12.007.
- [6] 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.
- [7] Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage [J]. N Engl J Med, 2010, 362(7): 600-613. DOI: 10.1056/NEJMoa0904084.
- [8] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(3): 205-213. DOI: 10.7326/M14-1589.
- [9] 夏震, 陈瑜, 杜欣, 等. 重组人血小板生成素治疗急性白血病化疗后血小板减少 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(3): 190-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.03.014.
- [10] Xia Z, Chen Y, Du X, et al. Recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in acute leukemia [J]. Chin J Hematol, 2010, 31(3): 190-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.03.014.
- [11] 木合拜尔·阿布都尔, 刘鸿. 重组人血小板生成素治疗急性白血病化疗后血小板减少症的临床观察 [J]. 血栓与止血学, 2017, 23(4): 616-617, 620. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.04.023.
- [12] Muhebaier·Abudouer, Liu H. Recombinant human thrombopoietin in the treatment of thrombocytopenia in clinical observation of acute leukemia after chemotherapy [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2017, 23(4): 616-617, 620. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.04.023.
- [13] 白春梅, 赵永强, 韩少梅, 等. 重组人血小板生成素治疗白血病患者化疗诱导血小板减少 73 例 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(6): 555-559. DOI: 10.3321/j.issn.1003-3734.2004.06.025.
- [14] Bai CM, Zhao YQ, Han SM, et al. Recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with leukemia [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2004, 13(6): 555-559. DOI: 10.3321/j.issn.1003-3734.2004.06.025.
- [15] 吴全睿, 赵永强, 储大同, 等. 重组人血小板生成素治疗肿瘤患者化疗后血小板减少症的疗效和安全性: II/III 期及补充多中心随机对照临床试验的汇总分析 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(6): 645-653. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.003.
- [16] Wu QR, Zhao YQ, Chu DT, et al. Effectiveness and safety of recombinant human thrombopoietin on treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: data pool analysis of phase II/III and complement multi-center clinical trials [J]. Chin J Cancer Biother, 2013, 20(6): 645-653. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.003.
- [17] 李骏, 柴铁, 褚金龙, 等. 重组人血小板生成素在老年急性髓细胞白血病中的应用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(6): 659-660.
- [18] Li J, Chai T, Chu JL, et al. Application of recombinant human thrombopoietin in elderly patients with acute myelogenous leukemia [J]. Chin J Lung Cancer, 2009, 12(6): 659-660.
- [19] 侯明, 李曼, 靳征. 重组人血小板生成素注射液上市后不良反应监测研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8): 642-646.
- [20] Hou M, Li M, Jin Z. Monitoring of post-marketing adverse reactions of recombinant human thrombopoietin injection [J]. Chin J med med med, 2015, 34(8): 642-646.
- [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.
- [22] Zhao YQ, Jiang JL, Jiao L, et al. Clinical tolerance test of recombinant human thrombopoietin [J]. Nat Med J China, 2001, 81(24): 1508-1511. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2001.24.012.
- [23] 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 Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2005, 11 (2): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2005.02.004.
- [16] 王爱华,陈瑜,陈颖,等. 重组人白细胞介素 11 对急性白血病患者诱导化疗后血小板恢复的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27 (3): 190-192. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2006.03.012.
- Whang AH, Chen Y, Chen Y, et al. Effect of recombinant human interleukin 11 on platelet recovery after chemotherapeutic induction in patients with acute leukemia [J]. Chin J Hematol, 2006, 27 (3): 190-192. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2006.03.012.
- [17] 张秋荣,吴德沛,苗瞄,等. 白介素-11 及可溶性糖蛋白 130 在急性白血病诱导缓解过程中的变化及其意义 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27 (17): 1376-1378. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.17.017.
- Zhang QR, Wu DP, Miao M, et al. Level and clinical value of the plasm IL-11 and soluble gp130 in the patients with acute leukemia during the treatment of the induced remission [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2007, 27 (17): 1376-1378. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.17.017.
- [18] Usuki K, Urabe A, Ikeda Y, et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled late-phase II / III study of recombinant human interleukin 11 in acute myelogenous leukemia [J]. Int J Hematol, 2007, 85 (1): 59-69. DOI: 10.1532/IJH97.06027.
- [19] Tepler I, Elias L, Smith JW, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy [J]. Blood, 1996, 87 (9): 3607-3614.
- [20] 中华医学会血液学分会. 重组人白介素-11 治疗血小板减少症临床应用中国专家共识 (2018 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23 (3): 260-266. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2018.03.014.
- Chinese Society of Hematology. Chinese expert consensus on the clinical application of recombinant human interleukin-11 in the treatment of thrombocytopenia (2018 edition) [J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 23 (3): 260-266. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2018.03.014.
- [21] 雷炜,梁军,陈维刚,等. 重组人白细胞介素-11 治疗化疗所致血小板减少的临床观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (7): 542-544. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2006.07.017.
- Lei W, Liang J, Chen WG, et al. Effectiveness and safety of recombinant human interleukin-11 in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Chin J Oncol, 2006, 28 (7): 542-544. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2006.07.017.
- [22] 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.
- Cai RG, Xu BH, Huang J. Recombinant human thrombopoietin in prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2009, 16 (9): 707-709.
- [23] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdi007.
- [24] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo-controlled 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.
- [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 rational use of recombinant human IL-11 for thrombocytopenia in solid tumor patients [J]. Chin J Oncol, 2010, 32 (12): 948-950. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.12.016.
- [26] 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 therapy progress in thrombocytopenia after chemotherapy [J]. Journal of Liaoning University of TCM, 2013, 15 (3): 244-247.
- [27] 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.
- [28] 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, (20): 979-991. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.
- Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Expert Consensus Committee on Oncology and Thromboembolism. Chinese expert guidelines on prevention and treatment of tumor-related venous thromboembolism (2015 edition) [J]. Chin J Clin Oncol, 2015, (20): 979-991. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.

(收稿日期: 2019-04-02)

(本文编辑: 李旭清 校对: 吕晶丽)